CELSUS

FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGÍA EN TERAPÉUTICA

SÉPTIMA EDICIÓN

booksmedicos.org

Carlos Alberto Isaza Mejía
Jorge Enrique Machado Alba
Manuel Enrique Machado Duque
Andrés Gaviria Mendoza
Alejandro Castro Rodríguez
Jesualdo Fuentes González

booksmedicos.org

FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGÍA EN TERAPÉUTICA

SÉPTIMA EDICIÓN

Carlos Alberto Isaza M. – MD, Farmacólogo.

Profesor Facultad de Ciencias de la Salud, *Universidad Tecnológica de Pereira. Grupo de Investigación en Farmacogenética.* Pereira, Colombia.

Jorge Enrique Machado A. – MD, MSc en Farmacoepidemiología, PhD en Farmacología.

Profesor Facultad de Ciencias de la Salud, *Universidad Tecnológica de Pereira. Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, UTP-Audifarma.* Pereira, Colombia.

Manuel Enrique Machado D. – MD, especialista en Epidemiología, MSc Economía de la Salud y del Medicamento.

Profesor Facultad Ciencias de la Salud, *Universidad Tecnológica de Pereira* y *Fundación Universitaria Autónoma de las Américas. Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, UTP-Audifarma.* Pereira, Colombia.

Andrés Gaviria M. – MD, especialista en Epidemiología.

Profesor Facultad Ciencias de la Salud, *Universidad Tecnológica de Pereira* y *Fundación Universitaria Autónoma de las Américas. Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, UTP-Audifarma.* Pereira, Colombia.

Alejandro Castro R. – MD, Internista, Geriatra.

Profesor Facultad de Ciencias de la Salud, *Universidad Tecnológica de Pereira. Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, UTP-Audifarma. Grupo de Investigación en Medicina Interna,* Pereira, Colombia.

Jesualdo Fuentes G. – MD, Farmacólogo.

Profesor Facultad de Medicina, *Universidad de Antioquia.* Medellín, Colombia.

CELSUS

"Es mucho más fácil escribir sobre una enfermedad que sobre un remedio. La primera está en manos de la naturaleza; el segundo estará siempre a merced de los antojos, el descuido y los desatinos de la humanidad".

William Withering
Médico inglés, 1741-1799

SÉPTIMA EDICIÓN

FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGÍA EN TERAPÉUTICA

© DERECHOS RESERVADOS
Copyright © 2020

© Carlos Alberto Isaza M.
© Editorial Médica CELSUS

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra, por cualquier medio, sin autorización escrita del editor

Avenida Calle 127 No. 21-87 Of. 202 Tel 2144020
Sucursal: Carrera 7ª No. 42-41 Tel. 2455917 – Fax: 2130025
libreriamedicacelsus@celsus.com.co
libreriamedicacelsus@yahoo.com
www.celsus.com.co

ISBN: 978-958-9327-70-8

Impresos en Colombia *Printed in Colombia*
Impreso por: QuadGraphics

PRÓLOGO A LA PRIMERA EDICIÓN

En los albores del siglo XXI, adentrándonos ya en lo que algunos han dado en llamar la postmodernidad, es imposible concebir la sociedad humana y la vida del hombre mismo sin el concurso de la farmacoterapia.

El consumo per cápita de medicamentos en el planeta tierra oscila entre tres dólares por año en la India y ciento veinte dólares por año en Japón, con cifras intermedias para los demás países. Entre todos los terrícolas consumimos en 1985 la no despreciable suma de 94 billones de dólares en medicamentos, cifra que, dice la OMS, se incrementa en un 10% anualmente.

Para los países en desarrollo como el nuestro es prioritario racionalizar el uso de los medicamentos, con miras a reorientar ios inmensos recursos que año tras año van a parar a los países productores; a este objetivo se oponen la cada vez más elaborada propaganda farmacéutica que a través de la manipulación del médico busca acrecentar sus mercados con afán consumista, y la avalancha de productos nuevos que dificulta el conocimiento farmacológico y la actualización científica de los profesionales.

Por lo tanto, es obligación de las escuelas que enseñan farmacología mejorar su aprendizaje y favorecer la actualización. A esta misión académica hemos querido contribuir con el presente libro que, por su contenido, su extensión y su enfoque eminentemente clínico, creemos va a ser de gran utilidad para profesores, estudiantes y profesionales de la salud.

Los autores
1989

PRÓLOGO

En poco más de un siglo la farmacología, una de las ciencias que más ha influido en los grandes progresos de la medicina contemporánea, ha pasado de ofrecer un escaso número de pociones, decocciones y extractos muy simples y poco eficaces, a brindarle a la humanidad un número tal de eficaces medicamentos que han puesto en jaque tanto la capacidad de los gobiernos por regular, controlar y facilitar su acceso, como la de los profesionales de la salud por asimilar toda la información necesaria para hacer uso racional de ellos.

Y es que han sido tan grandes y sorprendentes los avances tecnológicos que la humanidad ha alcanzado en los últimos años en los campos de la informática, la nanotecnología, la genómica, la imagenología, la química, la biología molecular y muchas otras ramas de las ciencias, entre ellas la farmacología, que hay quienes piensan que la palabra medicina se ha quedado corta para englobar todo lo que los descubrimientos científicos han aportado y seguirán contribuyendo en el campo de la salud. En lo que a la farmacología corresponde, mucho habría que decir en torno a las posibilidades que ofrecen los fantásticos conocimientos alcanzados en los campos de la farmacocinética, farmacodinamia, farmacogenómica y farmacogenética, así como los avances en medicina basada en evidencia que, a partir de los resultados de ensayos clínicos aleatorizados, meta-análisis y estudios observacionales con datos del mundo real, da soporte a la terapéutica con datos de eficacia, efectividad y seguridad.

Conocedores de este complejo pero apasionante panorama y fieles a nuestro compromiso –mantenido desde la primera edición– de contribuir a una mejor enseñanza y aprendizaje de la farmacología, para un superior conocimiento y un uso crítico y racional de los medicamentos por parte de todos los profesionales de la salud, hemos querido ofrecer a usted, amable lector, esta nueva edición del libro **Fundamentos de Farmacología en Terapéutica** en la que hemos realizado importantes cambios y actualizaciones de todos los temas, a la vez que se han introducido y reformado diferentes contenidos de gran importancia, como son los principios de uso práctico y administración de medicamentos, interacciones medicamentosas, medicamentos y el feto y medicamentos en el anciano. Para hacer más fácil y amena la lectura se ha renovado su presentación, diagramación e ilustración, novedades todas que, esperamos, sean para su entera satisfacción.

Dada la creciente envergadura de esta tarea, se han vinculado a la séptima edición nuevos coautores y colaboradores, todos ellos reconocidos académicos y profesionales especializados en campos específicos de la medicina, con experiencia en el área de la farmacología y su aplicación en la clínica e investigación. Por último, el actual grupo de autores expresan sus sentimientos de admiración y gratitud con quienes participaron en las ediciones anteriores, pero que por diferentes circunstancias no aparecen en esta edición.

Los autores

COLABORADORES

Carlos A. López C. – MD, especialista en Ginecología y Obstetricia, especialista en Endocrinología Ginecológica e Infertilidad, especialista en Cirugía Ginecológica Laparoscópica.

Profesor *Fundación Universitaria Autónoma de las Américas* (Pereira) y *Universidad de Caldas* (Manizales). Director Médico *Instituto de Fertilidad Humana, inSer* Pereira, Colombia.

Participación en: *Hormonas sexuales, reguladores hormonales* y *oxitócicos.*

Gustavo Isaza M. – QF, Farmacólogo

Profesor Facultad de Ciencias para la Salud, Programa de Medicina, *Universidad de Caldas.* Manizales, Colombia.

Participación en: *Plantas medicinales.*

Juan Carlos Sepúlveda A. – MD, PhD en Ciencias Biomédicas

Profesor Facultad de Ciencias de la Salud, *Universidad Tecnológica de Pereira. Grupo de Investigación Infección e Inmunidad.* Pereira, Colombia.

Participación en: *Plantas medicinales.*

Lenis Vladimir Solano A. – MD, MSc. en Administración en Salud, especialista en Epidemiología.

Profesional Médico de Proyectos, Farmacoepidemiología, *Audifarma S.A.* Bogotá, Colombia.

Participación en: *Interacciones farmacológicas.*

Luz Ángela Veloza C. – Lic. Biología y Química, PhD en Ciencias-Química.

Profesora Facultad de Tecnología, *Universidad Tecnológica de Pereira. Grupo de Investigación en Polifenoles.* Pereira, Colombia.

Participación en: *Plantas medicinales.*

Rodrigo Isaza B. – MD, Neurólogo

Profesor Facultad de Medicina, *Universidad de Antioquia* y *Universidad Pontificia Bolivariana*, Medellín, Colombia.

Participación en: *Antimigrañosos.*

Sergio Mogollón P. – MD, Anestesiólogo

Profesor Facultad de Ciencias de la Salud, *Universidad Tecnológica de Pereira.* Pereira, Colombia.

Participación en: *Anestésicos inhalados e intravenosos, bloqueantes neuromusculares* y *anestésicos locales.*

José William León A. – MD, especialista en Ginecología y Obstetricia, especialista en Epidemiología.

Profesor Facultad de Ciencias de la Salud, *Universidad Tecnológica de Pereira,* Pereira, Colombia.

Participación en: *Medicamentos en la gestación.*

Ilustraciones
Jansel Rubiano
janselrubiano@gmail.com
www.instagram.com/jansel.rubiano

booksmedicos.org

CONTENIDO

UNO

GENERALIDADES

Reseña histórica 3
Definiciones y nomenclatura de los fármacos 5
Del producto comercial al efecto farmacológico 6
Fase biofarmacéutica 6
Fase farmacocinética 6
Fase farmacodinámica 7
Farmacocinética 7
Absorción 8
Vías de administración y formas farmacéuticas 9
Vía de administración entérica 9
Formas farmacéuticas para administración oral 10
Vía de administración intravenosa (IV) 12
Vías de administración intramuscular (IM) y subcutánea (SC) 12
Formas farmacéuticas para administración parenteral 12
Vía de administración tópica en piel y transdérmica 13
Formas farmacéuticas para uso dermatológico 13
Vía de administración inhalatoria 13
Formas farmacéuticas para administración inhalatoria 14
Vía oftálmica y sus formas farmacéuticas 14
Otras vías 14
Fijación o unión de fármacos a la proteína plasmática 15
Distribución 15
Volumen de distribución (VD) 15
Paso de fármacos al sistema nervioso central (SNC) 16
Paso de fármacos al feto 16
Paso de fármacos a la leche 16
Metabolismo 17
Excreción 19
Depuración ("clearance") renal 19
Depuración ("clearance") hepático 19
Eliminación 19
Vida media de eliminación o vida media plasmática ($t_{1/2}$) 20
Monitoreo de medicamentos 20
Farmacodinamia 21
Tipos de unión fármaco-receptor 21
Análisis de la relación entre la dosis y la respuesta 22
Interacciones fármaco-receptor 22
Distribución de la respuesta a los fármacos 24
Factores que modifican la actividad de los fármacos 24
Farmacovigilancia, seguridad de medicamentos, reacciones adversas 26
La fase preclínica 27
La etapa de estudios clínicos 27
Evaluación de notificaciones 28
Problemática de la prescripción 29
Uso práctico de los medicamentos 31
Bibliografía 33

DOS

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Introducción y definición 39
Regulación 39
Antecedentes 40
Factores que favorecen la aparición de interacciones 40
Clasificaciones de las interacciones 41
Bibliografía 42

TRES

MEDICAMENTOS EN LA GESTACIÓN

Introducción 45
Efectos del embarazo sobre la farmacocinética 45
Clasificación de riesgo 46
Grupos farmacológicos 46
Antieméticos 46
Antimicrobianos 46
Analgésicos 47
Corticosteroides 47
Anticombulsinantes 47
Bibliografía 48

CUATRO

MEDICAMENTOS EN EL ADULTO MAYOR

Introducción 53
Cambios farmacocinéticos 53
Cambios farmacodinámicos 54
Polifarmacia y sus consecuencias 55
Inercia y prescripción inapropiada 57
Desprescripción 57
Manejo de algunos medicamentos 57
Recomendaciones especiales 61

Principios fundamentales en la prescripción 62
Bibliografía 62

CINCO

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO (SNA)

Generalidades 67
Agonistas alfa adrenérgicos 70
Estimulantes alfa-1 adrenérgicos 70
Grupo 1: vasopresores 70
Grupo 2: descongestionantes de mucosas 70
Grupo 3: medicación sintomática del resfriado común 71
Agonistas Beta-2 adrenérgicos 72
Agonistas Beta-3 adrenérgicos 74
Estimulantes adrenérgicos Alfa-1 y Beta 75
Adrenalina 75
Noradrenalina 77
Dopamina 77
Dobutamina 77
Efedrina 79
Bloqueantes Alfa-1 adrenérgicos 79
Prazosin, terazosin, doxazosin 79
Tamsulosina, silodosina, alfuzosina 80
Bloqueantes Beta adrenérgicos 81
Estimulantes colinérgicos 84
Agonistas muscarínicos 85
Inhibidores de la acetilcolinesterasa 85
Agonistas nicotínicos 87
Nicotina 87
Vareniclina 87
Citisina 88
Anticolinérgicos o antimuscarínicos 89
Toxina botulínica 92
Bibliografía 93

SEIS

SISTEMA CARDIOVASCULAR Y RENAL

Antihipertensivos 99
Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona 99
Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) 101
Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA) 102
Inhibidor del receptor de la angiotesina-neprilisina (ARNI) 103
Inhibidores de la renina: aliskireno 103
Bloqueantes de los canales de calcio (calcioantagonistas) 104
Bloqueantes beta adrenérgicos 106
Bloqueantes alfa-1 adrenérgicos 106
Bloqueantes adrenérgicos de acción central 106
Metildopa 106
Clonidina 107
Minoxidil 108
Nitroprusiato de sodio 108
Diuréticos 110
Tiazidas y análogos 111
Hidroclorotiazida (HCTZ) 113
Clortalidona 113
Indapamida 113
Diuréticos del asa 114
Diuréticos ahorradores de potasio 116
Espironolactona, eplerenona 116
Amiloride, triamterene 117
Diuréticos osmóticos: manitol 118
Inhibidores de la anhidrasa carbónica .. 118
Fármacos para la insuficiencia cardíaca 120
Inhibidores del sistema de la angiotensina II: IECA, ARA, Aliskireno 121
Beta-bloqueadores (bb): metoprolol, bisoprolol, carvedilol, nebivolol 122
Antagonistas de la aldosterona: espironolactona, eplerenona 122
Diuréticos del asa y tiazídas 123
Inhibidor de neprilisina/ara (ARNI): sacubitril/valsartan 123
Inotrópicos y vasodilatadores 123
Catecolaminas beta-agonistas 124
Inhibidores de la fosfodiesterasa: milrinona, inamrinona 124
Digitálicos: digoxina, betametildigoxina 125
Levosimendan 126
Istaroxime 126
Activadores de la guanil ciclasa soluble: cinaciguat 127
Otros medicamentos útiles en la falla cardíaca 127
Antianginosos 128
Nitratos orgánicos 129
Bloqueadores beta adrenérgicos 130
Bloqueadores de canales de calcio 131
Ivabradine 131
Ranolazine 132
Trimetazidina 133
Nicorandil 133
Alopurinol 134
Antiarrítmicos 134
Amiodarona 136
Dronedarona 138
Beta bloqueadores y sotalol 138
Bloqueantes de los canales de calcio 139
Adenosina 139
Propafenona 139
Flecainida 140
Lidocaina 140
Ibutilide 141
Dofetilide 141
Vernakalant 141
Hipolipemiantes 142

Estatinas 143
Fibratos 145
Ezetimiba 147
Ácido nicotínico –niacina– 148
Ácidos grasos omega-3 148
Secuestrantes de ácidos biliares: colestiramina 149
Inhibidores de la CETP 150
Inhibidor de la transferencia de triglicéridos microsómicos 150
Inhibidor de la síntesis de apoliproteina B-100 150
Inhibidores de la PSCK9 (anticuerpos monoclonales) 150
Fármacos utilizados en vasculopatías periféricas 152
Enfermedad arterial obstructiva crónica (EAOC) 152
Enfermedad carotídea 154
Trastornos inflamatorios de la pared arterial 154
Enfermedad vascular intracraneana 155
Enfermedad venosa 155
Disfunción eréctil 156
Bibliografía 158

SIETE

SISTEMA RESPIRATORIO

Introducción 167
Broncodilatadores 167
Estimulantes B2 adrenérgicos 167
Anticolinérgicos 168
Teofilina 168
Antiinflamatorios respiratorios 171
Glucocorticoides 171
Antileucotrienos 173
Estabilizadores de la membrana de los mastocitos (cromonas) 174
Fármacos contra la rinitis alérgica 175
Antitusivos 176
Codeina y dihidrocodeina 177
Dextrometorfan 177
Expectorantes 178
Guayacolato (Guaifenesina) 178
Mucolíticos 179
N-acetilcisteina 180
Ambroxol y bromhexina 180
Carboximetilcisteina (carbocisteina) 180
Erdosteina 181
Surfactantes 181
Omalizumab 182
Roflumilast 182
Dornasa Alfa 182
Fármacos contra la hipertensión pulmonar (HP) 183
Bosentan 184
Epoprostenol 184
Riociguat 184
Sildenafil, tadalafil 184
Bibliografía 186

OCHO

ANTIHISTAMÍNICOS

Antihistamínicos H1 191
Primera generación 191
Segunda generación 191
Aspectos farmacológicos 192
Reacciones adversas 193
Precauciones y contraindicaciones 194
Interacciones 194
Usos 194
Presentaciones y dosis 196
Bibliografía 199

NUEVE

SISTEMA DIGESTIVO

Generalidades 203
Modificación de la secreción salival 203
Antiulcerosos 204
Inhibidores de la bomba de protones (IBP) 205
Antagonistas del receptor H_2 de la histamina 206
Antiácidos 206
Sucralfato 207
Bismuto 208
Misoprostol 208
Usos terapéuticos de los antiulcerosos 212
Modificación de los movimientos del tubo digestivo 212
Antieméticos 213
Fármacos que actúan sobre el reflejo del vómito 213
Dolasetron, granisetron, ondansetron, palonosetron, tropisetron 213
Aprepitant, fosaprepitant, rolapitant, netupitant 214
Alizaprida 214
Procinéticos 215
Bromoprida, cinitaprida, cisaprida, cleboprida, mosaprida 216
Antiespasmódicos 218
Antiflatulentos 220
Coleréticos, colagogos 220
Ácido ursodesoxicólico 220
Enzimas pancreáticas 221
Laxantes y catárticos 222
Laxantes de volumen 222
Laxantes osmóticos 223
Laxantes estimulantes 223
Otros laxantes 223
Antidiarréicos 226
Sales de rehidrataclón oral 226
Derivados opioides 227

Adsorbentes, demulcentes y astringentes 227
Agentes biológicos 228
Síndrome del intestino irritable 229
Colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn 230
Mesalazina (5-asa) 230
Sulfasalazina 230
Olsalazina y balsalazida 231
Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa 231
Somatostatina y octreótido 232
Bibliografía 233

DIEZ

MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

Anestésicos locales 239
Anestésicos locales de tipo amídico 240
Anestésicos locales de tipo estérico 241
Opioides 241
Antiinflamatorios 251
Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) 252
Otros analgésicos, antipiréticos 259
Acetaminofen (Paracetamol) 259
Dipirona 260
Clonixato de lisina 260
Capsaicina 260
Hialuronato de sodio (Hyalectina) 261
Glucosamina 261
Antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARMES o DMARDS) 261
Armes no biológicos 262
Azatioprina 262
Ciclofosfamida 262
Ciclosporina 262
Cloroquina e hidroxicloroquina 263
Leflunomida 263
Metotrexato 264
Penicilamina 265
Sales de oro 265
Sulfasalazina 266
Armes biológicos 266
Inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF-α) 266
Adalimumab 266
Certolizumab pegol 268
Etanercept 268
Golimumab 269
Infliximab 269
Abatacept 270
Anakinra 270
Rituximab 270
Tocilizumab 271
Tofacitinib 271
Relajantes musculares 272
Baclofeno 273
Benzodiazepinas 273
Carisoprodol 273
Ciclobenzaprina 274
Dantroleno 274
Metaxalona 275
Metocarbamol 275
Tetrabenazina 275
Tizanidina 275
Antimigrañosos 277
Ergotamina, dihidroergotamina 277
Triptanes 278
Pizotifeno 279
Agentes biológicos 279
Antigotosos 280
Colchicina 280
Alopurinol 280
Febuxostat 281
Probenecid 281
Rasburicasa 282
Bibliografía 283

ONCE

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFÉRICO

Anestésicos inhalados 287
Óxido Nitroso (N_2O) 287
Anestésicos halogenados 288
Halotano 288
Isoflurano 289
Desflurano 289
Sevoflurano 290
Anestésicos intravenosos 290
Tiopental 290
Ketamina 291
Propofol 292
Etomidato 293
Dexmedetomidina 294
Benzodiazepinas 294
Anestesia balanceada 294
Anestesia total intravenosa (TIVA) 295
Bloqueantes neuromusculares 295
Bloqueantes neuromusculares no despolarizantes 295
Bloqueantes neuromusculares despolarizantes 297
Succinilcolina 297
Antipsicóticos 298
Antipsicóticos de primera generación (típicos) 299
Antipsicóticos de segunda generación (típicos) 299
Estabilizantes del ánimo 305
Litio 305
Ansiolíticos e hipnóticos 307
Benzodiazepinas 307
Compuestos Z 310
Etifoxina 311
Buspirona 312
Melatonina, ramelteon, agomelatina 312

Antidepresivos 314
Antiepilépticos 322
Antiparkin sonianos 330
Levodopa 331
Agonistas del receptor de dopamin 332
Inhibidores de la mao$_b$ 332
Inhibidores de la COMT 332
Anticolinérgicos 332
Amantadina 333
Estimulantes del sistema nervioso central 334
Metilfenidato 334
Atomoxetina 334
Modafinil y armodafinil 334
Bibliografía 336

DOCE

SISTEMA ENDOCRINO Y METABOLISMO

Corticosteroides 341
Fármacos para la diabetes mellitus 345
Insulinas 346
Biguanidas: metformina 349
Sulfonilureas 351
Tiazolidindionas 352
Activadores de incretinas 353
Análogos GLP-1 353
Inhibidores de la DPP-4 355
Inhibidores del cotransportador renal de sodio/glucosa (SGLT2) 356
Acarbosa 357
Meglitinidas 357
Aleglitazar 358
Pramlintida 358
Hiperglicemiantes 358
Glucagón 358
Medicamentos para el manejo de la Obesidad 359
Orlistat 360
Agonistas GLP-1 360
Medicamentos para el hipotiroidismo 361
Hormonas tiroideas 362
Tirotropina alfa (RHTSH) 362
Antitiroideos 364
Yoduros 365
Yodo radiactivo (^{131}I) 365
Medicamentos que afectan el metabolismo óseo del calcio 366
Hormona paratiroidea (HPT) 367
Calcitonina 367
Vitamina D y derivados 368
Bisfosfonatos 368
Calcio 369
Fluoruro de sodio 369
Plicamicina 370
Ranelato de estroncio 370
Denosumab 370
Cinacalcet 370
Estrógenos y progestágenos 373
Andrógenos 384
Reguladores hormonales 386
Reguladores androgénicos 387
Danazol 387
Gestrinona 387
Ciproterona 387
Bloqueadores del receptor androgénico 388
Finasterida 388
Serenoa repens 389
Espironolactona 389
Ketoconazol 389
Abiraterona 389
Moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERMS) 389
Tamoxifeno 390
Raloxifeno 390
Bazedoxifeno 391
Fulvestrant 391
Inhibidores de aromatasa 391
Tibolona 391
Moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPRMS) 392
Mifepristona 392
Ulipristal 392
Reguladores de la hormona corticosuprarrenal 393
Metirapona 393
Trilostano 393
Inductores de la ovulación 393
Clomifeno, ciclofenilo 393
Gonadotropinas 394
Análogos de la hormona liberadora de gonadotrofinas 394
Antagonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas 395
Agonistas de dopamina 395
Desmopresina 396
Oxitócicos 396
Oxitocina 396
Carbetocina 397
Ergonovina, metilergonovina 397
Prostaglandinas 398
Relajantes uterinos 400
Bibliografía 402

TRECE

SISTEMA SANGUÍNEO

Generalidades 407
Anticoagulantes parenterales 408
Heparina y heparinas de bajo peso molecular 408
Bivalirudina 411
Argatroban 411
Anticoagulantes orales 412
Warfarina 412
Dabigatran 414

Rivaroxaban 415
Apixaban 416
Edoxaban 416
Batrixaban 416
Otros: 417
Eritropoyetina 417
Antitrombina III 418
Factor estimulante de colonias de granulocitos 418
Filgrastim, pegfilgrastim, lipegfilgrastim 418
Eltrombopag 419
Romiplostim 420
Coagulantes 421
Protamina 421
Ácido tranexámico 421
Vitamina K 422
Idarucizumab 422
Andexanet alfa 422
Factores de coagulación 423
Etamsilato (ciclonamina) 423
Aprotinina 423
Hemostáticos o coagulantes locales 423
Antiagregantes plaquetarios 425
Ácido acetilsalicílico (asa) 426
Clopidogrel 427
Prasugrel 428
Ticlopidina 428
Ticagrelor 429
Cilostazol 430
Epoprostenol 430
Tirofiban 431
Abciximab 431
Eptifibatide 432
Vorapaxar 432
Trombolíticos 433
Bibliografía 435

CATORCE
QUIMIOTERAPIA

Generalidades 441
Cefalosporinas 459
Inhibidores de betalactamasas 462
Aztreonam 463
Carbapenémicos 463
Imipenem-cilastatina 463
Meropenem 464
Doripenem 464
Ertapenem 464
Aminoglucósidos 465
Gentamicina 467
Amikacina 467
Estreptomicina 468
Neomicina 468
Kanamicina 468
Tobramicina 468
Tetraciclinas y glucilciclinas 469
Coranfenicol 471
Macrólidos y cetólidos 471
Clindamicina 474
Sulfonamidas 475
Trimetoprim-sulfametoxazol 478
Antisépticos urinarios 479
Nitrofurantoina 479
Fosfomicina 480
Ácido nalidíxico y ácido pipemídico 480
Fluoroquinolonas 481
Otros antibacterianos 485
Estreptograminas: quinupristina dalfopristina 485
Oxazolidinonas: linezolide 485
Aminociclitoles: espectinomicina 486
Polimixinas: polimixina B y colistina 486
Glucopéptidos: vancomicina, teicoplanina 486
Lipopéptidos: daptomicina 488
Bacitracina 488
Mupirocina 488
Zoliflodacina 488
Antibacterianos 489
Rifamicinas: rifampicina (R), rifapentina, rifabutina 491
Pirazinamida (Z) 492
Isoniazida (H) 492
Etambutol (E) 493
Aminoglicósicos 493
Fluoroquinolonas 494
Oxazolidinonas 494
Etionamida 494
Ácido paraaminosalicílico (PAS) 494
Cicloserina 494
Capreomicina 494
Nitroimidazoles bicíclicos 494
Bedaquiline 495
Normas para el tratamiento de la tuberculosis 496
Tratamiento del complejo mycobacterium avium 497
Antileprosos 497
Dapsona (DDS) 498
Clofazimina 498
Talidomida 499
Antimicóticos 500
Antimicóticos de uso sistémico 501
Antibióticos poliénicos: (anfotericina B) 501
Flucitosina 502
Triazoles 502
Equinocandinas 504
Griseofulvina 506
Terbinafina 506
Antimicóticos de uso tópico 506
Imidazones 507
Ciclopiroxolamina 507
Amorolfina 507
Naftifina 507
Antibióticos poliénicos de uso tópico ... 507

Antivirales 509
Cidofovir 511
Foscarnet 512
Famciclovir y penciclovir 512
Ganciclovir y valganciclovir 513
Idoxuridina 513
Trifluridina 513
Fármacos antiinfluenza 515
Amantadina y rimantadina 515
Oseltamivir 515
Zanamivir 515
Fármacos contra los virus de la hepatitis 516
Tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B 516
Interferones 516
Entecavir 517
Tenofovir 518
Adefovir 518
Lamivudina 519
Telbivudina 519
Tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C 519
Sofosbuvir 519
Ledipasvir 520
Daclatasvir 520
Simeprevir 520
Grazoprevir / Elbasvir 520
Aritaprevir, ombitasvir, dasabuvir 520
Asunaprevir 521
Ribavirina 521
Boceprevir, telaprevir 522
Otros antivirales 523
Imiquimod 523
Palivizumab 523
Antirretrovirales 524
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) 525
Zidovudina (AZT) 525
Lamivudina (3TC) 526
Abacavir (ABC) 526
Tenofovir 526
Emtricitabina (FTC) 527
Didanosina (DDI) 527
Estavudina 528
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) 528
Efavirenz 528
Rilpivirine 528
Nevirapina 529
Etravirina 529
Delavirdina 530
Inhibidores de la proteasa 530
Ritonavir 530
Lopinavir/ritonavir 531
Atazanavir 531
Fosamprenavir 531
Nelfinavir 532
Darunavir 532
Tipranavir 532
Saquinavir 533
Indinavir 533
Inhibidores de la integrasa 533
Raltegravir, elvitegravir, dolutegravir 533
Inhibidores de la entrada 534
Maraviroc 534
Antihelmintos 537
Benzimidazoles 537
Albendazol 538
Mebendazol 538
Ivermectina 539
Pamoato de pirantel 539
Nitazoxanida 539
Praziquantel 540
Piperazina 540
Antiprotozoarios 541
Nitroimidazoles 542
Nitazoxanida 543
Furazolidona 543
Dicloroacetamidas 544
Paromomicina 544
Tratamiento de leishmaniasis y tripanosomiasis 545
Nifurtimox, benznidazol 545
Sales de antimonio pentavalente 545
Miltefosina 546
Pentamidina 546
Antimaláricos 548
Cloroquina, hidroxicloroquina 549
Mefloquina 550
Quinina 551
Derivados de la artemisina 552
Halofantrina 553
Pirimetamina / sulfadoxina 553
Proguanilo 553
Atovaquona 553
Doxiciclina y clindamicina 553
Primaquina 554
Esquemas de tratamiento de las diferentes formas de malaria 555
Bibliografía 557

QUINCE

INMUNOMODULARES Y BIOTECNOLÓGICOS

Generalidades 563
Inhibidores de las tirosin cinasas 563
Inhibidores de la cinasa BCR-ABL 564
Otros Inhibidores de tirosina cinasas 565
Axitinib 565
Crizotinib 565
Ibrutinib 565
Nintedanib 566
Pazopanib 566
Regorafenib 566
Ruxolitinib 566
Sorafenib 567

Vandetanib 567
Inhibidores de la cinasa BRAF 567
Vemurafenib 567
Dabrafenib 568
Trametinib 568
Antiproliferativos e inmunosupresores .. 569
Everolimus, sirolimus 569
Tacrolimus 569
Micofenolato (ácido micofenólico) 570
Fingolimod 570
Inhibidores de receptores del factor de crecimiento epidérmico 570
Afatinib 570
Gefitinib, erlotinib 571
Cetuximab 571
Osimertinib 571
Panitumumab 571
Nimotuzumab 572
Inhibidores de HER2/neu 572
Trastuzumab 572
Lapatinib 572
Pertuzumab 572
Inhibidores de la angiogénesis 574
Bevacizumab 574
Sunitinib 574
Ranibizumab 575
Aflibercept 575
Pegaptanib 575
Inhibidores del proteasoma 576
Bortezomib 576
Modificadores de la respuesta biológica 577
Anticuerpos monoclonales sin aditivos 577
Rituximab 577
Ofatumumab 578
Alemtuzumab 578
Blinatumomab 578
Obinutuzumab 578
Daratumumab 579
Ipilimumab 579
Natalizumab 579
Belimumab 579
Nivolumab 580
Pembrolizumab 580
Anticuerpos monoclonales conjugados con compuestos citotóxicos 580
Gemtuzumab 580
Brentuximab vedotin 580
Radioinmunoconjugados 581
Ibritumomab 581
Anticuerpos monoclonales con actividad sobre interleuquinas 582
Canakinumab 582
Armes biológicos 583
Anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria 583
Vedolizumab 583
Agentes antiplaquetarios 583
Abciximab 583
Inmunosupresores para evitar rechazo de trasplantes 583
Basiliximab 583
Daclizumab 584
Agentes modificadores óseos 584
Denosumab 584
Inhibidores del complemento 584
Eculizumab 584
Antiasmáticos 585
Omalizumab 585
Dupilumab 585
Tratamiento de la psoriasis 585
Ustekinumab 585
Ixekizumab 586
Secukinumab 586
Enfermedades infecciosas 586
Palivizumab 586
Raxibacumab 586
Tratamiento de las dislipidemias 586
Alirocumab 586
Evolocumab 586
Antídotos 587
Idarucizumab 587
Bloqueadores coestimulación de celulas T 587
Belatacept 587
Bibliografía 589

DIECISEIS

ANTIANÉMICOS Y VITAMINAS

Antianémicos 595
Hierro 595
Vitaminas 596
Acido fólico y vitamina B12 597
Vitaminas antioxidantes 598
Vitamina E 598
Vitamina A 599
Vitamina C 600
Micronutrientes 600
Bibliografía 603

DIECISIETE

MEDICAMENTOS PARA PIEL Y MUCOSAS

Terapia dermatológica 609
Anestésicos de superficie 610
Antibacterianos 610
Antimicóticos 611
Antiparasitarios externos 611
Antipruriginosos 612
Antisépticos y desinfectantes 612
Antivirales 612
Enzimas proteolíticas 613
Astringentes 613
Corticosteroides 613
Protectores solares 615

Modificadores de pigmentos 615
Queratolíticos y queratoplásticos 616
Retinoides 616
Derivados de la vitamina D 617
Biotecnológicos 618
Agentes varios 619
Terapia bucofaríngea 620
Antisépticos 620
Terapia vaginal 621
Antimicóticos 621
Antiparasitarios 621
Antibacterianos 621
Terapia ocular 621
Anestésicos de superficie 622
Antiinflamatorios 622
Fármacos en neovascularización coroidea 623
Fármacos en síndrome del ojo seco 623
Antiglaucomatosos 624
Bibliografía 625

DIECIOCHO

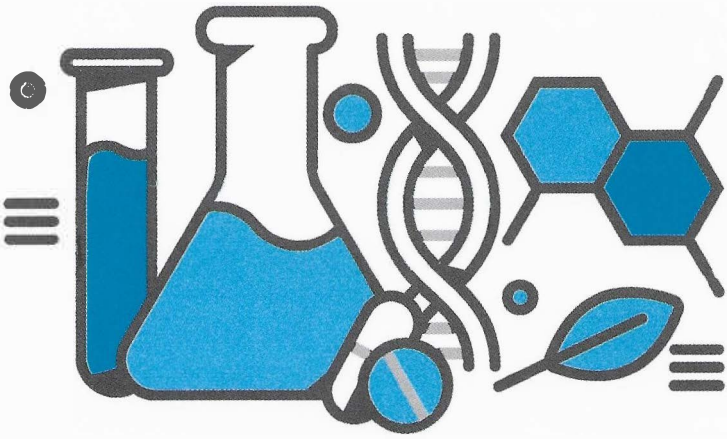
PLANTAS MEDICINALES

Generalidades 629
Eficacia y toxicidad 629
Uso y comercialización 629
Usos tradicionales y legislación vigente 630
Aspectos éticos 631
¿Qué hacer? 632
Clasificación 632
Situación en otros países 634
Interacciones 636
Precauciones y contraindicaciones 639
Plantas aprobadas con fines terapéuticos (ver tablas 18.1 y 18.2) 640
Bibliografía 699

ANEXO

Medicamentos vitales no disponigles 701

ÍNDICE 703



Capítulo **UNO**

GENERALIDADES

- *Reseña histórica* 3
- *Definiciones y nomenclatura de los fármacos* 5
- *Del producto comercial al efecto farmacológico* 6
- *Farmacocinética* 7
- *Vías de administración y formas farmacéuticas* 9
- *Farmacodinámica* 21
- *Farmacovigilancia, seguridad de medicamentos, reacciones adversas* 26
- *Problemática de la prescripción* 29

booksmedicos.org

booksmedicos.org

RESEÑA HISTÓRICA

La Farmacología es una ciencia relativamente nueva. Su nacimiento formal tuvo lugar a mediados del siglo XIX, aunque su origen se remonta a los comienzos de la humanidad. No es difícil aceptar que el hombre primitivo manejó una terapéutica intuitiva por razones humanitarias y de supervivencia. La relación entre el trauma y la invalidez o la muerte resultaba evidente, pero cuando la enfermedad no tenía una causa externa manifiesta debía atribuirse a seres invisibles con poderes sobrenaturales: el individuo enfermaba porque había encolerizado a los dioses, quienes le retiraban su protección para que se apoderaran de él los demonios. Por consiguiente, la salud se restauraba aplacando a los dioses y expulsando a los demonios. Aparecieron entonces como recursos terapéuticos la hechicería, la magia, el exorcismo, etc.

Pero el médico primitivo no se limitó a curar con rezos y ceremoniales con efectos psicológicos; también empleó cataplasmas, emplastos, infusiones, supositorios, etc, hechos con productos naturales, algunos de los cuales tienen actividad biológica. Tal es el caso de las purgas con ricino (agente catártico), el empleo de algas marinas para el bocio (ricas en yodo) y el de la *Ephedra sinica* para afecciones respiratorias (efedrina, broncodilatador).

Los primeros documentos históricos sobre medicina pertenecen a las civilizaciones babilónica y egipcia. El Código de Hammurabi (17 siglos a.c.) establece disposiciones legales sobre el ejercicio de la medicina, y en los papiros médicos (15 siglos a.c.), si bien todavía se conserva un fuerte componente mágico-religioso, ya se tiene un enfoque terapéutico más acertado.

Es oportuno mencionar aquí el destacado papel que en la terapéutica de la antigüedad jugó la medicina de las "signaturas", según la cual, ciertas partes de plantas y animales servían para curar el órgano correspondiente del cuerpo humano: "*las partes superiores de las plantas medicinales (capullos, flores) sirven para curar las partes superiores del cuerpo, mientras las raíces sirven para las partes inferiores*". A tono con esta creencia se impusieron preparados de origen animal y la antropofagia con fines terapéuticos: "*tomad la hiel de un hombre recién sacrificado*" (documento chino del siglo XIII a.c.).

Al florecer la cultura griega la medicina alcanza gran desarrollo. La Escuela Hipocrática, el primer intento serio por eliminar la superchería de la medicina, rechaza la idea de las enfermedades sagradas y las curas milagrosas y establece una terapéutica sencilla, ingenua, pero más racional, basada en la dieta, en el reposo y en un número relativamente escaso de medicamentos. Trataremos de ilustrar lo dicho, con el manejo de la tuberculosis propuesto por Hipócrates: "*el tratamiento de la tisis consiste en beber eléboro, después una decocción de lentejas y leche, nutrir abundantemente al enfermo, evitar todo ejercicio físico, suprimirle el comercio con mujeres*".

Durante el imperio romano la medicina fue considerada una actividad poco digna por los nobles, y las enseñanzas hipocráticas fueron ignoradas. Aun así, Galeno (siglo II de nuestra era) hizo aportes trascendentales a la farmacia y la terapéutica al indicar la forma de preparación de muchas medicinas naturales. En su honor, los preparados naturales que se administran crudos en forma de extractos, tinturas, cocimientos, infusiones, etc, reciben el nombre de "*galénicos*".

En lo que toca al mundo cristiano, durante casi 10 siglos se impuso nuevamente el concepto de enfermedad-pecado y la enfermedad como designio divino, aunque la doctrina humanitaria de atención al enfermo generó un tipo de asistencia que dio origen a los primeros hospitales. Lamentablemente, la ciencia y los conocimientos médicos se enclaustraron en los monasterios, con un efecto paralizante en el mundo científico laico. Sólo a principios del siglo IX pudo fundarse en Salerno (Italia) la Escuela Salernitana en la cual se escribió el «*Antidotarium*», obra terapéutica que recopiló recetas y sirvió durante siglos de consulta obligada.

En el mundo árabe la medicina estuvo influenciada por Mahoma. La "medicina del profeta" también hizo contribuciones decisivas a la terapéutica; por ejemplo, el siguiente documento, que data del siglo VI de nuestra era, es un bello encuentro con los hábitos de prescripción racional:

"*No preferimos al medicamento compuesto sobre el simple cuando encontramos a éste suficiente. Pero debemos recurrir al medicamento compuesto: bien para ayudar a completar el modo de acción del simple; bien porque repugna demasiado para producir buen efecto; bien para aumentar o disminuir la fuerza medicadora; bien para evitar que el medicamento pueda dañar; bien para conservar la virtud del medicamento; bien porque la enfermedad es compleja; bien porque la enfermedad es violenta y no encontramos ningún medicamento simple que tenga poder de combatirla; bien porque el órgano enfermo está lejos del estómago y la sustancia medicamentosa llegaría al órgano debilitada; bien debido a la nobleza o a la importancia del órgano enfermo; bien porque el medicamento tiene algo nocivo para algún órgano y en este caso se mezcla algo que lo corrija o despoje de lo que en él podría ser dañino*".

booksmedicos.org

Ese momento grandioso de la humanidad conocido como Renacimiento se reflejó en la medicina y en la terapéutica fundamentalmente en tres aspectos:

- El descubrimiento de América enriqueció el arsenal curativo del Viejo Mundo con plantas medicinales. Nuestros aborígenes tenían conocimientos avanzados en terapéutica y utilizaban quina, ipecacuana, guayaco, coca, árnica, ruibarbo, etc, que fueron incorporadas rápidamente a la terapéutica europea. Es oportuno destacar también el amplio uso de los alucinógenos por las culturas precolombinas.
- Aparecen los llamados "humanistas médicos", que cuestionan el dogmatismo de la Edad Media y luchan por reencausar la investigación médica por los senderos de la ciencia. Paracelso, por ejemplo, en contraposición con la farmacia galénica que atribuía el poder curativo a la combinación de sustancias, veía la propiedad curativa como algo inherente a cada fármaco: "*¿quién tendrá la estupidez de creer que la naturaleza ha dado tal virtud a esta hierba y tal virtud a esta otra y luego ha encargado a nuestros doctores que las junten*?". Este punto de vista de la farmacia paracelsiana fue el referente que llevaría, siglos más tarde, al descubrimiento de los principios activos de los medicamentos.
- Se inicia la separación entre la medicina y la farmacia. Aunque ya en el siglo VI Olimpiódoro afirmaba que "*el médico prescribe y el pigmentarius ejecuta la receta*", durante muchos siglos el propio médico preparó los medicamentos que él mismo recetaba. Pero el desarrollo de la biología, la química y la físico-química enriquecieron a tal punto la terapéutica médica que se hacía imperativo ejercer las actividades de la prescripción y la preparación de fármacos en forma separada. A partir del siglo XVI se empieza a legislar sobre la actividad del boticario y se le asignan tareas como la elección de sustancias, la preparación de medicamentos y la mezcla e interpretación de las recetas médicas. La separación entre la medicina y la química farmacéutica se consumó en el siglo XIX.

Hacia el siglo XVIII la farmacia química se pone en la tarea de aislar los componentes activos de las sustancias naturales y en 1817 Fredericus A. Sertuner aisla la morfina del opio, estableciendo la metodología básica para el aislamiento e identificación de numerosos alcaloides biológicamente activos, tales como emetina, estricnina, colchicina, quinina, cafeína, nicotina, atropina y otros. Por fin se demostraba que la actividad biológica de muchos productos naturales residía en sustancias químicas específicas.

La síntesis en el laboratorio de una sustancia orgánica, la úrea, por Friedrich Wohler en 1828, representó otro hito que prepararía el terreno para el nacimiento de la Farmacología: por primera vez en la historia de la humanidad el hombre desbordaba las fuentes naturales de medicamentos, vislumbrando así la opción de "crear" en el laboratorio moléculas nuevas. Con el uso del éter y el cloroformo como anestésicos, se introducen definitivamente en la medicina los fármacos de origen sintético.

Curiosamente, a pesar de que estos descubrimientos habían permitido localizar la sede de muchos efectos terapéuticos o tóxicos en estructuras químicas específicas y abrían las puertas a la síntesis química, el discernimiento de los mecanismos de acción de los fármacos se había quedado a la zaga. Todavía se insistía en la tesis peregrina de las "propiedades o fuerzas vitales" de las que hablaba Paracelso: "*tomemos una hierba dotada de una virtud específica, purgante, por ejemplo. Esta virtud es el saber de la hierba sobre cómo operar la purga*".

El fisiólogo Magendie cuestiona la hipótesis de las "fuerzas vitales", pero su discípulo Claude Bernard (1813-1878), al estudiar la acción farmacológica de muchas sustancias (estricnina, atropina, nicotina) con un riguroso método científico, fue quien demostró que los medicamentos poseen principios activos responsables de los efectos específicos y que éstos son consecuencia de reacciones químicas controlables ("*la química del laboratorio y la química de la vida están sometidas a las mismas leyes: no existen dos químicas*").

Por fin quedaban listas las bases para una nueva ciencia, la FARMACOLOGÍA (*pharmacon*, medicamento; logos, discurso) la cual se independizó como una nueva ciencia biológica en 1840 con el primer laboratorio de Farmacología, en Dorpat, Rusia. El mérito correspondió a los médicos alemanes Rudolph Bucheim y Oswald Smiedeberg, profesor y discípulo respectivamente.

El mecanismo de acción de numerosos fármacos empezaría a aclararse años más tarde gracias a las investigaciones de Ehrlich (1845-1915) y Langley (1852-1926) quienes, basados en la idea de los receptores, postularon la interacción química fármaco-receptor. Este concepto fue consolidado por Joseph Clarck, considerado por ello el padre de la Farmacología Molecular.

Hecho comparable y que determina un hito, ha sido la identificación del genoma humano, la cada vez mayor identificación de secuencias de genes que codifican proteínas, que abre un indeterminado pero cierto camino por donde trasegará la farmacología (farmacogenómica, terapia génica)

booksmedicos.org

y la medicina propiamente dicha. La denominada "terapéutica de precisión", apoyada en la bioinformática, ya cuenta con la capacidad de diseñar sistemas optimizados de respuesta a las terapias.

Ejemplo: en 2017 se aprobó en Estados Unidos la primera terapia génica desarrollada a través de receptores de antígeno quimérico (CAR-T, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de ciertos tipos de leucemia y linfoma. Se espera que este tipo de tratamientos se puedan emplear en otros grupos de patologías, incluyendo, por ejemplo, enfermedades autoinmunes o infecciosas.

DEFINICIONES Y NOMENCLATURA DE LOS FÁRMACOS

Droga

Agente químico biológicamente activo.

Fármaco o Principio Activo

Sustancia con propiedades biológicas (droga) susceptibles de aplicación terapéutica (diagnóstico, mitigación, tratamiento, cura o prevención de enfermedad).

Forma farmacéutica

Aspecto físico del medicamento acabado: **tableta**, **cápsula**, **crema**, etc.

Excipiente (o vehículo)

Sustancia farmacológicamente inerte a las concentraciones presentes en una forma farmacéutica. Se usa para dar a la forma farmacéutica las características convenientes para su presentación, conservación, aceptabilidad, fácil administración y absorción. Debe tenerse presente que, en la medida en que los excipientes inciden sobre la liberación del principio activo, ellos pueden afectar la actividad farmacológica, si modifican su absorción. Usualmente se puede encontrar en el empaque de un medicamento la sigla c.s.p, que indica la *cantidad suficiente* para completar la forma farmacéutica.

Medicamento

Preparado farmacéutico constituido por el fármaco y sus excipientes. De acuerdo con la reglamentación legal, los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado.

Placebo

Sustancia inerte (lactosa, almidón) disfrazada de medicamento con el fin de explorar los efectos psicológicos de un tratamiento.

Farmacia

Disciplina encargada de estudiar los factores que contribuyen a colocar en forma óptima los principios activos a disposición del organismo. Por tanto, tiene que ver con la preparación, almacenamiento, dispensación y adecuada utilización de los medicamentos.

Farmacología

Ciencia que estudia la actividad de los fármacos en los organismos vivos. La **farmacología clínica** estudia dicha actividad en el ser humano.

Terapéutica

El empleo de diferentes medios en la prevención y tratamiento de enfermedades. Según el recurso utilizado, puede hablarse de farmacoterapia, psicoterapia, fisioterapia, etc.

Los fármacos pueden ser identificados con tres nombres:

Químico: hace referencia a la estructura química y es utilizado principalmente en el sistema internacional (clasificación anatómica y terapéutica, ATC, por su sigla en inglés). Esta clasificación se complementa con la Dosis Diaria Definida, DDD, para servir como lenguaje internacional en la presentación de estadísticas de consumo y utilización, así como en investigación de medicamentos.

booksmedicos.org

Genérico (Denominación Común Internacional, DCI): nombre universal designado por expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Es el nombre no patentado con el cual se identifica al fármaco a nivel mundial, tiene carácter de bien público y no es propiedad de nadie.

Comercial: nombre puesto por el fabricante. Equivale a la marca registrada del medicamento, de modo que si éste es comercializado por diferentes compañías puede tener varios nombres comerciales, cada uno de los cuales ha sido registrado oficialmente y es de propiedad privada. Nótese que un nombre comercial puede estar conformado por uno o varios fármacos. Salvo casos excepcionales e importantes, en este libro sólo se darán las presentaciones comerciales que tienen un único principio activo.

DEL PRODUCTO COMERCIAL AL EFECTO FARMACOLÓGICO

A partir del momento en que un medicamento y un organismo vivo entran en contacto, se establece una interacción recíproca: el fármaco actúa sobre el organismo, produciendo determinados efectos (terapéuticos o tóxicos); por su parte, el organismo absorbe, distribuye, metaboliza y excreta al fármaco. Estas interacciones se dan en forma conveniente y predecible sólo si el potencial fármaco es sometido a un juicioso estudio que se desarrolla en tres fases: biofarmacéutica, farmacocinética y farmacodinámica.

FASE BIOFARMACÉUTICA

Pertenece al campo de la Química Farmacéutica y tiene como propósito colocar en forma adecuada el componente activo a disposición del organismo. Tiene que ver con las prácticas adecuadas de fabricación y conservación de la calidad de las sustancias farmacéuticas a través de toda la cadena de distribución, pues la calidad de los procesos de fabricación de los preparados farmacéuticos es la que garantiza que la absorción del principio activo ocurra en el sitio, en la cantidad y a la velocidad previstas (figura 1.1). El control de la calidad de los procesos que corresponden a esta fase está en manos de los organismos de reglamentación sanitaria.

FASE FARMACOCINÉTICA

Se refiere a los eventos a que es sometido el fármaco por el organismo que lo recibe. El paso de un principio activo por el organismo puede evolucionar temporalmente en cuatro etapas: *absorción, distribución, metabolismo* y *excreción* (ADME). El grado y la velocidad a la que ocurren estos procesos determinan la disposición del fármaco en el organismo. Conviene resaltar que en un momento dado las cuatro etapas ADME están ocurriendo simultáneamente, y mientras una parte del medicamento administrado se está absorbiendo aún, la otra parte se ha distribuido y una fracción de la misma se está metabolizando y excretando.

Durante los estudios farmacocinéticos se miden las concentraciones del fármaco y sus metabolitos en los líquidos biológicos y en los diferentes tejidos, y se cuantifican los cambios de esas concentraciones en el tiempo. Los datos obtenidos de estos experimentos hechos *in vitro*, en animales y en el humano son interpretados con base en modelos matemáticos; así se consigue el llamado "perfil farmacocinético" de cada medicamento. Actualmente se implementan modelos (llamados modelos PK/PD) que relacionan los parámetros farmacocinéticos obtenidos estadísticamente para un determinado medicamento, con variables del paciente (edad, peso, género, tabaquismo, comorbilidad, comedicación, etc) para estimar el régimen de dosificación más ajustado a las condiciones clínicas del paciente. Este tipo de análisis está contribuyendo significativamente al uso adecuado y a la prescripción más individualizada de medicamentos.

Se destaca la importancia de la concentración sérica del fármaco, no sólo por ser el compartimiento intravascular fácilmente accesible, sino

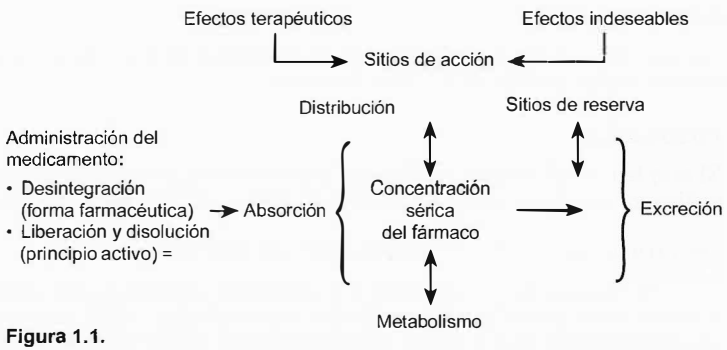


Figura 1.1.
Relaciones entre los procesos biofarmacéutico, farmacocinético y farmacodinámico.

booksmedicos.org

porque los niveles sanguíneos constituyen el punto de encuentro entre farmacocinética y farmacodinámica. En efecto, por un lado la concentración sanguínea es la resultante de los procesos farmacocinéticos y, por otro lado, la concentración en sangre refleja la de los tejidos y, por ende, la magnitud de los efectos del fármaco.

FASE FARMACODINÁMICA

Los fármacos son sustancias químicas que interaccionan con estructuras específicas del organismo para producir los efectos característicos. La farmacodinamia estudia el mecanismo molecular por medio del cual actúan los fármacos, y los efectos que se desprenden de la interacción del fármaco con su órgano blanco; comprende entonces los cambios en el receptor, la cascada de eventos postreceptor y lo que ocurre en los órganos efectores.

Se acepta que existe relación directa entre la concentración plasmática del fármaco y su concentración en el sitio de acción, así como entre ésta y la respuesta farmacológica. Sin embargo, la concentración del principio activo en el órgano blanco no es el único factor que determina la respuesta; una serie de variables fisiológicas y patológicas (sexo, edad, raza, genética, estado nutricional, gestación, enfermedades coexistentes, etc.) también influyen sobre la relación entre la dosis administrada y la respuesta finalmente alcanzada.

FARMACOCINÉTICA

Ya que el ingreso de un principio activo al torrente circulatorio, así como su salida de él para llegar a los sitios de acción, de almacenamiento o de eliminación, implica su paso a través de membranas, consideraremos los mecanismos que intervienen en tal transferencia.

Filtración

Este es un mecanismo pasivo de deslizamiento a través de "poros" en la membrana. Aparte del agua, tiene importancia para las sustancias hidrosolubles lo suficientemente pequeñas como para que puedan atravesarlos. Este mecanismo juega papel importante en la filtración renal y en el ingreso al espacio intravascular de fármacos administrados por vía intramuscular o subcutánea.

Difusión pasiva

Funciona para sustancias solubles en los constituyentes de la membrana, esto es, para sustancias liposolubles y apolares. Puesto que no consume energía, se lleva a cabo en favor del gradiente de concentración a ambos lados de la membrana. El tamaño de la molécula también influye en la velocidad de difusión, ya que mientras más pequeña sea, más rápido difundirá. Este mecanismo tiene importante función en prácticamente todos los procesos ADME de los fármacos.

La mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles que en los líquidos orgánicos se encuentran en forma no ionizada (neutra) y en forma ionizada como aniones (COO^-) o como cationes (NH^+), en proporciones que dependen del pH del medio. Sólo la porción neutra puede difundir a través de las membranas, de manera que para la mayoría de los fármacos la importancia del mecanismo de difusión pasiva depende sobre todo del pH de los líquidos biológicos en los cuales se encuentran: los ácidos se acumulan en el lado más básico y las bases en el lado más ácido de la membrana que separa los compartimientos. Este fenómeno es conocido como "atrapamiento iónico" y explica por qué en el equilibrio se puede encontrar una sustancia en varios compartimientos a diferentes concentraciones.

La **endocitosis** se debe a la propiedad de las membranas de englobar grandes moléculas en vesículas que la atraviesan. La importancia cuantitativa de este mecanismo en la movilización de fármacos aún no está plenamente establecida, pero parece poco importante.

Transportes especializados

Presentan proteínas transmembrana (transportadoras) que median los movimientos de solutos y medicamentos. Se incluye el **mecanismo de transporte activo**, que funciona contra gradiente y consume energía, y la **difusión facilitada**, donde el transporte se realiza a favor del gradiente y sin consumo de energía (pasivo). Se han identificado unos 2000 genes (aproximadamente el 7% de los genes humanos) que codifican proteínas relacionadas con el transporte a través de las membranas biológicas. El tracto digestivo, el hígado, el riñón, el pulmón, el plexo coroideo y la placenta, entre

booksmedicos.org

otros, son sitios claves dotados de transportadores multiespecíficos, y por eso este tipo de transporte tiene mucha importancia en la absorción, distribución y eliminación de fármacos, así como en las respuestas (terapéuticas o indeseables) a los mismos.

Las dos superfamilias más importantes de transportadores son la ABC (ATP casete de unión de adenosin trifosfato, *binding cassette*, que participa sobretodo en el transporte activo unidireccional) y la SLC (*portador de soluto*, *solute carrier*, que participa en el transporte facilitado y el cotransporte de iones, y puede ser bidireccional). Entre los transportadores mejor estudiados de la superfamilia ABC está la glicoproteína P (P-gp, la cual limita la absorción intestinal, excluye del sistema nervioso central, retira de la placenta y responde por la excreción hepato-biliar de numerosos fármacos), el transportador de aniones orgánicos (OAT) y el transportador de cationes orgánicos (OCT), con roles claves en todos los procesos farmacocinéticos. La superfamilia SLC tiene entre sus integrantes los transportadores que recaptan neurotransmisores (norepinefrina, serotonina, dopamina, etc) y los que participan en el intercambio y el cotransporte de iones. La evidencia apoya la idea que la participación de los transportadores puede ser más común de lo que se cree, en el paso de medicamentos a través de las membranas. Todos estos transportadores son el blanco de una amplia gama de medicamentos. La importancia clínica de tales sistemas especializados de transporte también radica en que son saturables, su capacidad transportadora está genéticamente predeterminada y pueden ser fuente de interacciones cuando compiten sustratos endógenos y exógenos por el mismo transportador. Un fenómeno biológico interesante es la relación existente entre algunos sistemas de transporte y algunos sistemas metabólicos; por ejemplo, la isoenzima CYP3A4 (la más versatil del citocromo P-450) y la glicoproteína-P trabajan sinérgicamente y son reguladas por los mismos mecanismos, en una especie de intento del organismo por evitar la acumulación tóxica de xenobióticos.

ABSORCIÓN

Es el proceso mediante el cual un agente terapéutico pasa del sitio de aplicación al torrente sanguíneo.

Los fármacos se pueden administrar con la intención de producir efectos locales, en cuyo caso la absorción es una desventaja; pero cuando se busca un efecto sistémico, la absorción es el primer obstáculo que el fármaco debe superar en su largo recorrido hasta su sitio de acción.

La absorción depende de:

- Cantidad de principio activo que se pone en contacto con la membrana a través de la cual se va a absorber.
- Características físico-químicas del medicamento.
- Tipo de transporte empleado para atravesar las membranas.
- Características morfológicas y fisiológicas de la ruta por donde ha de absorberse.

Cuando el mecanismo pasivo de difusión es el responsable del proceso de absorción, debe tenerse en cuenta que el sistema es dinámico y el fármaco que se absorbe es arrastrado por el flujo sanguíneo; por esta razón, existirá siempre un gradiente de concentración en favor de la absorción.

Biodisponibilidad

Es el parámetro que cuantifica la absorción en términos de la fracción de fármaco administrado que alcanza la circulación sistémica y la velocidad a la cual lo hace. Como se muestra en la figura 1.2, la biodisponibilidad comprende dos aspectos: la intensidad de absorción (medida como el área bajo la curva -ABC- en una gráfica de concentración plasmática contra el tiempo) y la velocidad del proceso de absorción (medida como la concentración pico –Cmax– y el tiempo requerido para alcanzarla –Tmax–). Ambos componentes del parámetro son importantes, pues, por ejemplo, el fármaco puede absorberse bien, pero en forma tan lenta que impida conseguir niveles terapéuticos, o tan acelerada que alcance picos en el rango tóxico.

Si se tiene en cuenta que generalmente existe relación entre la concentración sanguínea de un fármaco y el efecto terapéutico, la biodisponibilidad puede verse como un "índice del potencial terapéutico de un medicamento", pues influye en el tiempo en que comienza el efecto, en su duración y en su intensidad. Por esta razón, el aseguramiento y la optimización de la biodisponibilidad son un desafío permanente para la industria farmacéutica y un motivo de preocupación para las autoridades sanitarias, por lo que representa en costos y en la calidad de productos genéricos y de marca, por el ingreso creciente de fármacos provenientes de países que tradicionalmente no han sido exportadores de fármacos; de este modo, el número de medicamentos nuevos candidatos a evaluación de biodisponibilidad, incluyendo los de origen biológico y biotecnológico, se incrementa significativamente cada año. En Colombia se exigen estudios de biodisponibilidad a los siguientes grupos de medicamentos:

- Antineoplásicos
- Anticoagulantes
- Antiarrítmicos
- Anticonvulsivantes
- Antiparkinsonianos
- Digitálicos
- Inmunosupresores
- Teofilina y sus sales
- Antirretrovirales
- Hipoglicemiantes
- Otros medicamentos definidos por el INVIMA por sus características de alto riesgo, o por su comportamiento farmacocinético complejo, como ocurre con las formas farmacéuticas de liberación sostenida y los parches transdérmicos, por ejemplo.

booksmedicos.org

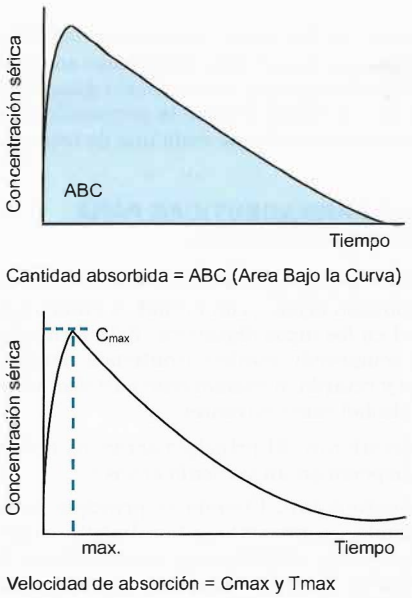


Figura 1.2.
Biodisponibilidad.

Cuando dos o más medicamentos contienen los mismos componentes activos, en iguales cantidades e idénticas formas farmacéuticas, aunque pueden diferir en los componentes inactivos (excipientes), se dice que son **equivalentes farmacéuticos**. Las llamadas **alternativas farmacéuticas** deben tener el mismo principio activo, pero no necesariamente la misma forma farmacéutica.

Los equivalentes **biológicos** o **bioequivalentes** son equivalentes farmacéuticos con biodisponibilidad comparable; es decir, sus biodisponibilidades son semejantes al administrarlos a las mismas dosis, al punto que se pueda aceptar que sus efectos serán esencialmente los mismos. Para el caso del ABC y de la Cmax, el intervalo de aceptación de equivalencia está entre 80% y 125%; para fármacos con un rango terapéutico estrecho se exige un intervalo de aceptación más pequeño (90-111%); el intervalo aceptable para Tmax se define según el interés clínico que tenga el parámetro en cada caso.

La estimulación del uso de genéricos a menores costos contribuye a reducir los precios de los medicamentos e incentiva la industria local. Sin embargo, los productos genéricos deben satisfacer las mismas normas de calidad, eficacia y seguridad que el producto de referencia. Los equivalentes farmacéuticos con efectos terapéuticos comparables se denominan **equivalentes clínicos** (**o terapéuticos**); en tal caso se dice que los medicamentos son **intercambiables**.

Si un fármaco es fácilmente medible en líquidos biológicos se prefieren los estudios de bioequivalencia; cuando el fármaco no produce concentraciones mensurables en líquidos biológicos, se puede documentar la equivalencia mediante ensayos clínicos comparativos de sus efectos.

En algunos casos no son necesarios estudios de equivalencia, por ejemplo para soluciones acuosas que se administran por vía parenteral, oral (jarabes, elixires, etc), ótica u oftálmica; productos inhalables (gases) o aerosoles nasales. En estos casos la equivalencia terapéutica se garantiza en forma razonable con el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura (BPM: normas, procesos y procedimientos de carácter técnico que aseguran la calidad de los medicamentos) y comprobando criterios de calidad en cuanto a:

- Identidad: que sea el verdadero principio activo.
- Potencia: que tenga la cantidad indicada de principio activo.
- Pureza: que no contenga contaminantes dañinos, en especial otros fármacos o microorganismos.
- Uniformidad: que no varíen las características de las formas farmacéuticas.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y FORMAS FARMACÉUTICAS

La vía de administración es el sitio donde se aplica el medicamento para que actúe allí o sea absorbido. Las formas farmacéuticas (tabletas, cápsulas, suspensiones, inyecciones, etc.) tienen como propósito facilitar la administración del principio activo y liberarlo en el momento y lugar que aseguren óptima absorción, con los menores efectos indeseables. En este sentido la forma farmacéutica no es una simple presentación estética del principio activo sino una preparación técnicamente elaborada, con un papel decisivo en la cantidad y velocidad de aparición del medicamento en la sangre. Consideraremos las características anatómicas y fisiológicas de las vías de administración y las formas farmacéuticas empleadas con mayor frecuencia en clínica.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN ENTÉRICA

Utiliza como sitios de absorción las mucosas bucal, gástrica, intestinal y rectal. Aparte de las características que describiremos a continuación para cada una de estas mucosas, existe una diferencia fundamental en cuanto a la ruta seguida por el principio activo, tras el paso de la luz del tracto gastrointestinal al tejido. Algunos agentes que pasan a través del estómago, del intestino y, parcialmente, del rec-

booksmedicos.org

to, pueden ser inactivados en la pared del intestino o dirigirse vía porta al hígado, donde pueden ser parcial o totalmente metabolizados antes de llegar a la circulación general. Esta biotransformación de algunos fármacos sin que hayan alcanzado la circulación sistémica se conoce como efecto o *metabolismo de primer paso*.

Vía oral

También denominada per os (PO), es la más cómoda y fisiológica, aunque requiere la colaboración del paciente, con frecuencia irrita el tracto gastrointestinal y se hace irregular e imprevisible cuando existen trastornos del peristaltismo o vómito. Además, esta vía queda sometida al fenómeno del primer paso, pues la absorción se realiza a través del estómago o del intestino delgado.

Absorción gástrica: la poca vascularización y la limitada superficie de absorción del estómago le dan menor importancia cuantitativa en comparación con la absorción intestinal. A nivel gástrico la absorción depende del pH y del tiempo de permanencia del principio activo en la cámara gástrica; la presencia de alimentos retarda el vaciamiento, pero no compensa la menor difusión y las menores oportunidades de contacto del fármaco con la superficie de absorción.

Absorción intestinal: el intestino delgado reúne las mejores características morfo-fisiológicas para la absorción de fármacos: motilidad que facilita la liberación del principio activo, abundante perfusión, extensa área de absorción, prolongada permanencia del fármaco en contacto con su superficie y, finalmente, un pH favorable a la absorción de una amplia gama de medicamentos.

Vía bucal (transmucosa) y sublingual

La rica vascularización de la cavidad bucal permite la rápida absorción directamente a la circulación sistémica, vía vena cava superior (venas maxilares y sublinguales) evitando el primer paso por el hígado. Asimismo, se evitan las variaciones del pH, la acción de las enzimas digestivas y de la microbiota intestinal y las interferencias con alimentos. Su uso está limitado por la escasa superficie de absorción, la incomodidad, la irritación o el sabor desagradable de algunos medicamentos.

Vía rectal

Se la utiliza para efectos locales (proctitis, hemorroides, estreñimiento, etc.) o buscando efectos sistémicos cuando la vía oral no se puede o no debe usarse. La absorción rectal es irregular y depende del grado de vaciamiento del aparato digestivo, los medicamentos pueden irritar su mucosa, además de causar incomodidad por la presencia de heces. El drenaje venoso del recto se efectúa por las venas hemorroidales superiores, tributarias de la mesentérica inferior, la cual a su vez es tributaria de la porta, y por las venas hemorroidales medias e inferiores que desembocan en las venas ilíacas internas. El plexo hemorroidal forma así una importante anastomosis entre el sistema porta y la circulación general, de tal manera que es difícil conocer la proporción de principio activo arrastrado por cada una de estas vías.

FORMAS FARMACÉUTICAS PARA ADMINISTRACIÓN ORAL

Solución. El principio activo se encuentra disuelto en un vehículo acuoso, con lo cual se aumenta la solubilidad en los jugos digestivos. Esta forma farmacéutica comprende jarabes (contienen azúcar, que saboriza y retarda el vaciamiento gástrico) y elíxires (con el alcohol como solvente).

Emulsión. El principio activo es un líquido oleoso disperso en un vehículo acuoso.

Suspensión. Cuando el principio activo es poco soluble, se presenta generalmente como suspensión acuosa; el fármaco se encuentra en forma de partículas finas "humedecidas" y "suspendidas" en un líquido acuoso. En reposo el principio activo decanta y por eso se debe agitar antes de usarse. Los principios activos en *suspensión oleosa* se presentan usualmente en forma de cápsulas blandas, especie de formas intermedias entre las líquidas y las sólidas. En estos casos, la cubierta de gelatina no significa mayor problema ya que ésta se disuelve fácilmente en el estómago y se perfora y deshace en 3 a 5 minutos.

En general, las soluciones tienen una velocidad de absorción mayor que las suspensiones, y éstas mayor que las formas sólidas.

Polvo. La forma más simple de medicamento sólido es el polvo, que sólo debe ser mojado para que se forme una solución o una suspensión.

Cápsula. Cuando un polvo o un gránulo se encapsulan en una cubierta de gelatina, la cual debe romperse por acción ácido-péptica y de la temperatura corporal. Después de la apertura de la cápsula, las partículas se humedecen y dispersan.

Pastilla. Forma sólida de sabor agradable al chuparse, generalmente utilizada para conseguir efectos locales.

Comprimido o tableta. Los polvos o gránulos se comprimen industrialmente junto con sus excipientes. Para que el componente activo se libere en partículas es necesario que se rompan las fuerzas de cohesión del comprimido; la penetración por el agua es el factor decisivo en la disgregación del comprimido, y el papel de los agentes disgregantes es justamente introducir agua en el comprimido.

Gragea o comprimido con recubrimiento no gastrorresistente. El principio activo se recubre con una capa protectora que se disuelve rápidamente en el estómago, y cuya finalidad es encubrir un sabor desagradable o proteger el principio activo de la degradación por agentes exteriores como temperatura, humedad, luz, etc.

booksmedicos.org

Formas con recubrimiento entérico. Las tabletas, grageas o cápsulas se recubren con una capa gastrorresistente y enterosoluble capaz de resistir la acidez gástrica y la acción proteolítica de la pepsina, pero que se disuelve sin dificultad en el medio intestinal. Las formas farmacéuticas con cubierta entérica buscan proteger el principio activo de la desnaturalización por el jugo gástrico, o proteger la mucosa gástrica de la acción irritante del principio activo. La ingestión de estas formas farmacéuticas junto con alimentos resulta en su retención gástrica, con el consecuente retardo en el inicio de la acción.

Formas farmacéuticas de liberación controlada. Cuando un medicamento debe usarse repetidamente durante largos períodos, su frecuencia de administración se convierte en factor determinante del cumplimiento por parte del paciente. Si el fármaco tiene una duración de acción relativamente prolongada, su administración una o dos veces diarias no tiene mayores problemas. Pero los fármacos que poseen duración de acción breve, exigen frecuencias de administración que a la larga se hacen tediosas para el paciente y contribuyen al abandono del tratamiento.

Para superar el inconveniente de las tomas repetidas de fármacos de corta duración de acción se han encontrado dos caminos. El primero consiste en el diseño de sustancias nuevas con el mismo mecanismo de acción y efecto pero mayor duración de acción. Otra estrategia consiste en el desarrollo de formas farmacéuticas que liberen el principio activo lenta y gradualmente y no de una vez como las formas convencionales. La principal característica de estos sistemas es que presentan una cinética de liberación del fármaco de orden cero, es decir, el componente activo se libera a una velocidad constante e independiente de la concentración, en contraste con las formas orales convencionales que tienen cinética de liberación de orden uno, dependiente de la concentración del fármaco.

Estos sistemas, llamados de **liberación "controlada"**, **"prolongada"** o **"sostenida"**, utilizan diferentes mecanismos. En el sistema matricial el fármaco está disperso y «enredado» en un polímero especial; al ponerse el comprimido en contacto con los fluidos biológicos, el polímero se va gelificando y deja difundir el principio activo, de modo que la velocidad de liberación del principio activo se relaciona con la tasa de formación y de disolución del gel. Obsérvese que mediante el control del proceso de gelificación-disolución se puede programar la liberación del fármaco en el tramo deseado del tracto gastrointestinal. Algunas formas líquidas, como la técnica CRSS (Controlled Release Suspension System) empacan el principio activo en microgránulos con liberación controlada y alta estabilidad en suspensión.

Una de las formas más seguras de liberación controlada consiste en cápsulas que contienen microgránulos fabricados con los mismos principios farmacéuticos de los comprimidos matriciales y, por tanto, cada uno de ellos provisto de excipientes que retardan y controlan la liberación del principio activo. Una vez ingerida, la cápsula se desintegra y deja libres los microgránulos en el estómago, los cuales se dispersan y vacían al intestino a intervalos regulares. Aparte de que el recubrimiento de las microesferas es retardante, estas formas tienen la ventaja adicional de que en ningún momento se alcanza alta concentración del fármaco en un solo sitio del tracto gastrointestinal, con la consecuente mejor tolerabilidad.

Mediante la técnica farmacéutica de liberación osmótica (OROS, Osmotic Release Oral System) se controla la liberación del fármaco con un mecanismo osmótico (figura 1.3). El principio activo sólido junto con un polímero expandible se cubre con una membrana semipermeable dotada de un orificio. Durante el tránsito por el tracto gastrointestinal el agua entra por ósmosis al interior de la cápsula, disolviendo el principio activo y expandiendo el polímero. Puesto que la membrana es inelástica, el medicamento disuelto es obligado a salir por el poro de la membrana a una velocidad que depende del ingreso de agua por ósmosis.

Se acepta que estas formas farmacéuticas mejoran el cumplimiento del paciente y, al causar menores fluctuaciones de las concentraciones sanguíneas, disminuyen la incidencia e intensidad de efectos indeseables (concentraciones pico más bajas), así como el riesgo de concentraciones subterapéuticas (concentraciones valle más altas). Pese a las evidentes ventajas, estos sistemas resultan más costosos y entrañan el riesgo de una absorción masiva o insuficiente de fármaco, por fallas técnicas en su preparación, o como consecuencia de variaciones en la velocidad de vaciamiento gástrico o en el peristaltismo intestinal.

Dado que el tracto gastrointestinal reúne las mejores condiciones de absorción, se ha puesto mucho interés en sistemas sofisticados de liberación de fármacos, que en últimas buscan mejorar la biodisponiblidad del principio activo, hacer posible la absorción intestinal de principios activos que no pueden hacerlo en condiciones fisiológicas (como la insulina), o asegurar la entrega del principio activo en los sitios que interesan (entrega sitio-específica), a la vez que se

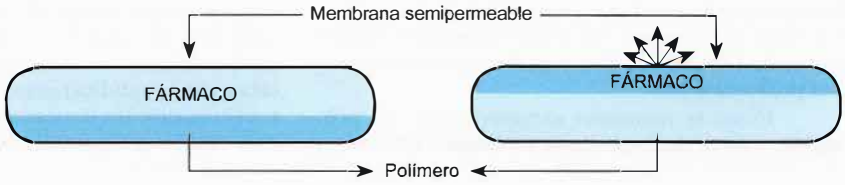


Figura 1.3.
Forma farmacéutica de liberación sostenida basada en el sistema de la bomba osmótica (OROS).

booksmedicos.org

optimizan los regímenes posológicos, mejorando las tasas de cumplimiento de los pacientes.

Formas farmacéuticas para administración rectal

Los supositorios son las formas farmacéuticas más utilizadas por vía rectal; consisten en preparaciones sólidas que se funden a la temperatura del cuerpo, dispersando el fármaco por la superficie de la mucosa para que sea absorbido o actúe localmente. Los enemas son preparados líquidos para administración rectal, generalmente con fines evacuantes.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA (IV)

Con esta vía se evita el proceso de absorción puesto que el fármaco es introducido directamente en el torrente sanguíneo. En cierta forma no requiere la colaboración del paciente y es de acción rápida. La vía intravenosa también sirve para administrar sustancias que no se absorben o pueden ser destruidas por otras vías (ejemplo: sangre, hormonas, proteínas) o que, debido a sus propiedades irritantes del músculo o tejido subcutáneo, pudieran producir dolores insoportables. No obstante, la vía intravenosa está restringida a preparaciones farmacéuticas cuidadosamente realizadas: soluciones, polvos liofilizados para reconstituir a soluciones inyectables, lo mismo que algunas suspensiones. La administración errónea de medicamentos de uso subcutáneo, intramuscular u otro, por vía venosa, constituye un error que puede ocasionar graves lesiones e incluso la muerte.

La vía IV es ideal para la administración de grandes volúmenes de manera prolongada, como infusión continua ("gota a gota"), así como de medicamentos con estrecho margen de seguridad, pero con los que se busca un efecto inmediato y cuyos niveles séricos deben ser rigurosamente controlados.

El hecho de que el medicamento se ponga directamente en el torrente sanguíneo convierte esta vía en la de mayor riesgo de toxicidad y complicaciones sépticas locales o sistémicas.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN INTRAMUSCULAR (IM) Y SUBCUTÁNEA (SC)

Las vías SC e IM aseguran una absorción total del principio activo hacia la circulación general, evitando el primer paso por el hígado. El músculo tiene menor número de fibras nerviosas y más vascularidad que el tejido subcutáneo, en virtud de lo cual la administración intramuscular es menos dolorosa y de más rápida absorción que la subcutánea. Los factores que determinan la velocidad de absorción en los sitios de inyección son el flujo sanguíneo local, la viscosidad del líquido de inyección y la concentración del producto activo.

Como se mencionó anteriormente, los principios activos de baja masa molecular atraviesan por filtración los poros del endotelio vascular. El mecanismo de difusión es muy importante para las sustancias liposolubles y no ionizadas. Las macromoléculas liposolubles, como los toxoides, se absorben por vía linfática; la fagocitosis y pinocitosis también participan en esta absorción.

FORMAS FARMACÉUTICAS PARA ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

Las presentaciones para uso parenteral están constituidas por soluciones o suspensiones en vehículos acuosos u oleosos. El liofilizado es un producto que debido a la inestabilidad del principio activo se ha desecado por congelación al vacío, pero que se restaura fácilmente. En general, la velocidad con que la forma farmacéutica libera el principio activo va en el siguiente orden decreciente: solución acuosa > suspensión acuosa > solución oleosa > suspensión oleosa.

La vasodilatación acelera la absorción y la vasoconstricción la retarda; por ejemplo, al agregar adrenalina (vasoconstrictor) a los anestésicos locales se retarda la absorción de los mismos, con lo cual no sólo se prolonga la duración de acción del anestésico sino que se reducen sus riesgos de toxicidad sistémica.

Las formas parenterales "de depósito" son preparados con sales o ésteres muy poco solubles y de lenta absorción desde el espacio extravascular. La administración intravenosa de estas formas farmacéuticas puede provocar embolia pulmonar.

Los llamados *implantes*, otro sistema de liberación controlada, son preparados para implantación debajo de la piel. Actualmente se emplean con este sistema métodos anticonceptivos hormonales con duración de acción entre 3 y 5 años. Los stents medicados y los dispositivos intrauterinos cargados con hormonas sexuales son otras formas de liberación regulada de medicamentos.

Los transportadores microvesiculares (liposomas, nanoesferas, microcápsulas, microemulsiones, etc.) son un éxito de la ingeniería de los polímeros, de las ciencias farmacéuticas y de la nanotecnología. Estos sistemas para el empaquetamiento de fármacos pueden funcionar como vectores dirigibles hacia dianas concretas, al incluirles marcadores de superficie que los anclan a receptores específicos, entregando el fármaco donde se le necesite. Además, algunas de estas formas farmacéuticas son de liberación regulada (como los liposomas microvesiculares llamados DepoFoam); de esta manera se consiguen mayores o más duraderas concentraciones de fármaco en el órgano blanco, lo cual se traduce en menores dosis requeridas y menor riesgo de reacciones adversas. Una variedad de agentes (antivirales, antineoplásicos, antiparasitarios, medios de contraste, fármacos de estructura peptídica) cuya utilidad clínica ha estado tradicionalmente limitada en razón de su toxicidad o su estructura química, vienen siendo preparados en estas formas.

booksmedicos.org

En terapia génica se ha desarrollado una forma denominada "terplex", que combina el ADN de interés con estearil-polilisina y lipoproteína de baja densidad (LDL): el estearil forma un complejo protector del ADN, mientras la molécula de LDL lleva el ADN al destino buscado.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN TÓPICA EN PIEL Y TRANSDÉRMICA

Puede administrarse un fármaco en piel para que actúe ahí, o para que sea absorbido y tenga acción sistémica. En el estrato córneo de la piel el paso del fármaco se produce a través de la matriz lipídica del espacio intercelular y por ello es una barrera difícil de superar por las moléculas hidrofílicas. En los demás estratos de la epidermis los fármacos penetran vía paracelular por los espacios intercelulares, o pasan a través de las células por difusión o endocitosis. Una vez alcanzada la dermis, los fármacos son absorbidos a la circulación sistémica por los mismos mecanismos que rigen el paso de membranas en cualquier otro lugar. Parece que las macromoléculas poseen su propia vía a través del conducto excretor de las glándulas o por los folículos pilosos.

Para la gran mayoría de sustancias, la resistencia a la difusión en el estrato córneo es muy elevada y representa el factor limitante de la absorción percutánea; por tanto, la permeabilidad se afecta en situaciones caracterizadas por alteración del estrato córneo: se aumenta en abrasiones de la piel, úlceras, dermatitis, quemaduras, etc., y disminuye en casos de liquenificación o en los lugares de mayor espesor de la capa córnea.

La hidratación de la capa córnea mediante un vendaje oclusivo o el empleo de excipientes de vaselina o aceites tiene el efecto de disminuir su resistencia e intensificar la absorción de numerosos fármacos. Por consiguiente, aunque las condiciones de penetración y absorción percutánea de los fármacos dependen principalmente de sus características fisicoquímicas (concentración, solubilidad, capacidad de difusión), es posible aumentar o disminuir la penetración y absorción de un fármaco mediante la elección de un excipiente adecuado. El interés de la investigación se orienta al desarrollo de sistemas que mejoren la penetración del fármaco a través de la capa córnea de la piel, por ejemplo con el empleo de sustancias que mejoran la permeabilidad del estrato córneo, como ácidos grasos, aminoácidos, alcoholes, etc.

Finalmente, es interesante destacar la acumulación y retención de sustancias en el estrato córneo (los insecticidas organofosforados y clorados, el ácido fusídico y los corticosteroides, en especial los fluorados), en la dermis (la testosterona) y aun en la grasa hipodérmica. Esta propiedad, denominada "efecto de depósito" de la piel, tiene implicaciones clínicas y toxicológicas.

FORMAS FARMACÉUTICAS PARA USO DERMATOLÓGICO

Lociones y linimentos. Son formas semilíquidas que vehiculizan el principio activo en solución o en suspensión; tienen propiedades de limpieza y refrescantes. Si el líquido es agua o alcohol se llama loción; si es aceite, linimento.

Geles. Preparados semisólidos transparentes e incoloros que se licuefican al contacto con la piel. Fácilmente lavables.

Cremas. Son preparaciones semisólidas con mucha mayor proporción de vehículo acuoso que oleoso; tienen acción secante y están particularmente indicadas en procesos húmedos.

Pomadas o ungüentos. Son preparaciones prácticamente exentas de agua. Proporcionan una cubierta que facilita la hidratación de la piel y están indicadas en procesos secos.

Pastas. Son pomadas más densas porque están mezcladas con polvos insolubles, como talco, óxido de zinc, etc.

Discos o parches transdérmicos (transdermal therapeutic system, TTS). Estos sistemas de liberación controlada han sido desarrollados para proporcionar una absorción transdérmica continua del principio activo. La forma farmacéutica consiste en un disco flexible impregnado con el fármaco unido a un polímero, que se aplica a la piel y es capaz de suministrar en forma controlada el medicamento suficiente para mantener concentraciones terapéuticas prolongadas (hasta varios días).

Una estrategia promisoria para la absorción transdérmica de medicamentos consiste en la encapsulación de fármacos en microvesículas o liposomas construidos con fosfolípidos en estado líquido o en gel. Estas formas farmacéuticas favorecen la penetración en el estrato córneo de la piel y la posterior absorción del principio activo a través de los lípidos intercelulares.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN INHALATORIA

Las ventajas de la vía de administración pulmonar son evidentes. Si el fármaco está destinado a una acción directa en vías aéreas (como los broncodilatadores en aerosol) permite obtener concentraciones locales superiores a las alcanzadas por otras vías; en cambio si el fármaco se administra para que actúe en otro lugar, la absorción es prácticamente inmediata (como los anestésicos volátiles).

Los actuales dispositivos para inhalación han hecho posible considerar el pulmón casi como un órgano aislado, ya que se alcanzan altas concentraciones en los sitios de acción broncopulmonar con dosis muy inferiores a las que se requerirían por otras vías, con la consecuente disminución de los efectos indeseables generales. Aun así, la deposición del fármaco en la garganta sigue siendo el factor que más limita su disponibilidad pulmonar.

booksmedicos.org

La distancia a la cual llega el principio activo está influida principalmente por la ventilación pulmonar y el tamaño de las partículas de aerosol (a mayor tamaño, menor penetración en vías aéreas); mientras la fijación al tejido se produce gracias al choque de las partículas contra el epitelio broncoalveolar o a sedimentación cuando no hay flujo de aire entre inspiración y espiración. La recomendación al paciente de inhalar el aerosol mediante inspiración forzada y hacer una pausa respiratoria alarga el período de sedimentación e incrementa el depósito de partículas.

Los mecanismos de depuración pulmonar de los fármacos inhalados en forma de aerosol dependen del grado de solubilidad del principio activo en los líquidos biológicos. Aunque los macrófagos alveolares pueden funcionar como mecanismo de eliminación pulmonar, los más importantes son la actividad de ascenso mucociliar y la absorción a través de las mucosas del tracto respiratorio.

FORMAS FARMACÉUTICAS PARA ADMINISTRACIÓN INHALATORIA

Los fármacos pueden ser inhalados en forma de gases para que se absorban a través de la membrana alveolocapilar. Aunque esta es una vía de creciente interés para la administración sistémica de medicamentos, aparte de las drogas de abuso (nicotina, marihuana, cocaína/basuco, heroína), este modo de administración se limita al empleo de los anestésicos volátiles que, gracias a su tamaño molecular y alta liposolubilidad, atraviesan rápidamente la membrana alveolocapilar y producen anestesia general a velocidad equivalente a la anestesia intravenosa.

También se pueden administrar fármacos en solución para nebulización, utilizando nebulizadores o respiradores, o como aerosoles presurizados, que son líquidos o partículas sólidas impulsadas por un gas impelente y de un tamaño tal que pueden permanecer suspendidas en el aire por tiempo prolongado. La adición de sustancias higroscópicas (absorben humedad atmosférica) en el proceso de fabricación, aumenta el tamaño de las gotas de aerosol y disminuye el riesgo de absorción sistémica del principio activo. El turbohaler y el diskus son dispositivos sin propelente, donde el paciente inhala cantidades definidas del fármaco en forma de polvo seco; estas formas farmacéuticas no requieren espaciador y causan menos trastornos gustativos y tos que el inhalador. Recientemente se ha desarrollado una forma de inhalador que libera el medicamento en una especie de nebulización (Respimat®). El clínico debe revisar e indicar al paciente el uso adecuado de cada dispositivo según su tecnología e indicaciones del fabricante.

VÍA OFTÁLMICA Y SUS FORMAS FARMACÉUTICAS

A pesar de la accesibilidad de la parte anterior del ojo, la entrega eficiente de fármacos para tratar desórdenes oculares es un desafío a la formulación. Debido a restricciones anatómicas, el volumen que puede ser administrado es limitado, lo cual, junto con el eficiente sistema de clearance que existe en el ojo, hace difícil mantener una efectiva concentración de fármaco durante el tiempo deseado en la superficie anterior del ojo. La inclusión de polímeros que aumentan la viscosidad ha sido exitosa, particularmente de aquellos capaces de interactuar con la capa mucosa de la superficie del ojo, o de los que sufren transición de solución a gel en el medio pre-ocular. Cuando el objetivo es de localización intraocular, la principal ruta para la absorción es a través de la córnea, la cual es ineficiente debido a su naturaleza impermeable y pequeña área. Así, la biodisponibilidad intraocular de medicaciones administradas tópicamente es menor del 10%. Debe tenerse en cuenta también que parte del fármaco es arrastrado rápidamente al canal naso-lagrimal, donde se puede absorber y provocar efectos sistémicos (ejemplo: algunos ß-bloqueadores usados en el glaucoma). Por otro lado, los fármacos que han alcanzado las estructuras oculares, bien sea por administración tópica o sistémica, abandonan éstas por los sitios de drenaje del humor acuoso, o por difusión a través de las membranas biológicas hasta la sangre directamente.

También se han desarrollado sistemas de depósito para la administración de agentes oftálmicos, que resuelven muchos inconvenientes de las formas tradicionales, incrementan la penetración del principio activo y aumentan su duración de acción. Tal es el caso de los insertos oculares de pilocarpina.

OTRAS VÍAS

Las vías de administración ótica, nasal y vaginal se emplean usualmente para producir efectos locales; sin embargo, dado que éstas son mucosas con las mismas características de permeabilidad de cualquier membrana biológica, los fármacos en contacto con ellas pueden ser absorbidos directamente a la circulación sistémica, como ocurre con la administración intranasal de hormonas peptídicas, una alternativa más cómoda y fisiológica que la vía parenteral.

Los óvulos son preparados sólidos o semisólidos que se derriten fácilmente al introducirse en la vagina.

La administración de medicamentos en el canal medular o en el espacio epidural es empleada para conseguir anestesia (raquídea o epidural) o analgesia prolongada.

Otras vías incluyen la intratecal, intravítrea o la intraarticular.

booksmedicos.org

FIJACIÓN O UNIÓN DE FÁRMACOS A LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Cuando los fármacos entran al torrente circulatorio se transportan en forma libre y unidos a proteínas séricas. La afinidad de los principios activos por las proteínas del plasma es muy variable y los porcentajes de unión oscilan entre prácticamente cero hasta casi el 100%. La proteína más frecuentemente relacionada con la unión de fármacos es la albúmina, la cual tiene mayor afinidad por los fármacos ácidos; la alfa glicoproteína también participa en la unión de fármacos en sangre, pero tiene mayor afinidad por los fármacos básicos. La albúmina sérica posee cuatro sitios de unión de fármacos, denominados locus I a IV; la warfarina, el diazepam, la digoxina y el tamoxifén se unen en forma específica a los sitios I, II, III y IV, respectivamente, razón por la cual cada uno de estos fármacos se usa como marcador de unión a su respectivo sitio. Los locus I y II son los más importantes en cuanto a que fijan la más amplia variedad de fármacos. Como toda reacción química reversible, se establece un equilibrio entre la forma libre del fármaco y la unida a proteína. Aunque sólo la primera difunde a los tejidos y puede unirse a los receptores, a medida que la forma libre abandona el espacio intravascular, el complejo fármaco-proteína se disocia, liberando forma libre. Por tanto, la unión a las proteínas del plasma juega un papel modulador de la intensidad del efecto y de la duración de la acción.

En vista de que la unión plasmática de los fármacos no es específica, muchas sustancias pueden competir por los mismos sitios de unión, y la molécula que tenga mayor afinidad desplaza a la otra. Este fenómeno es causa de interacciones medicamentosas, al aumentar la fracción libre (farmacológicamente activa) del fármaco desplazado. También debe tenerse en mente que los fármacos pueden saturar sus sitios de unión a proteínas y, por encima de determinada concentración, todo fármaco adicional que ingrese al espacio intravascular permanecerá en forma libre. De modo que los porcentajes de unión a proteínas que han sido reportados para los diferentes fármacos están dados únicamente a concentraciones dentro del rango terapéutico.

Por último, cabe mencionar que tanto la albúmina como la alfa-glicoproteína pueden modificar sus concentraciones sanguíneas en condiciones como hepato o nefropatías, insuficiencia cardíaca, malnutrición, embarazo y edad avanzada.

DISTRIBUCIÓN

Una vez absorbido, el principio activo se reparte por el organismo, para lo cual debe someterse a las mismas reglas generales que rigen el paso de membranas, esto es, tamaño de la molécula, solubilidad en lípidos y grado de ionización. Otros elementos que contribuyen a la distribución son la presencia de sistemas especializados de transporte, la vascularización de los diferentes tejidos y la afinidad del fármaco por determinados componentes bioquímicos. El equilibrio entre la concentración sanguínea y la tisular se alcanza a una velocidad que depende del flujo sanguíneo tisular y de la capacidad del fármaco para escapar del espacio intravascular. Cuando una sustancia se reparte rápidamente por el organismo se observa que inicialmente los tejidos bien irrigados (corazón, encéfalo, riñones) presentan las concentraciones más altas, en tanto que la penetración a otros tejidos menos irrigados (tejido adiposo y músculo estriado) es más lenta, aunque de mucha importancia en una redistribución posterior, debido a la gran masa de estos tejidos.

VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN (VD)

Aún no están disponibles adecuados métodos experimentales para medir in vivo la concentración de fármaco en cada tejido del cuerpo, pero se dispone de algunos compartimientos mensurables, como sangre y orina, a partir de los cuales se han diseñado ciertos modelos matemáticos que permiten calcular la diseminación del medicamento desde el espacio intravascular a los líquidos y tejidos extravasculares.

Se puede considerar el organismo dividido en compartimientos (intravascular, intersticial e intracelular) funcionalmente distintos. En el hombre adulto de talla y peso promedio (70 kg) el 60% de su peso corporal está constituido por agua (42 litros), distribuida en la siguiente forma: el componente intravascular representa el 5% (3,5 L), el intersticial el 15% (10.5 L) y el intracelular el 40% (28 L).

Ahora bien, si a un adulto de las características descritas se le inyectan por vía intravenosa 100 mg de un fármaco X y después de un tiempo suficiente para su distribución se mide su concentración en sangre, pueden encontrarse los siguientes resultados:

1. Si el fármaco está confinado al espacio intravascular, daría una concentración cercana a 28,5 mg/L (100 mg distribuidos en 3.5 L de sangre).
2. Si el fármaco se distribuye en el espacio extracelular, la concentración oscilará en torno a 7,1 mg/L (100 mg distribuidos en 14 L).
3. Si el fármaco se distribuye en el espacio intracelular y extracelular, la concentración encontrada estará alrededor de 2,3 mg/L (100 mg distribuidos en 42 L).

En otras palabras, si después de administrar 100 mg del fármaco X del ejemplo anterior, se encuentra una concentración sérica de aproximadamente 28 mg/L, es de esperar que el fármaco se haya distribuido únicamente en el espacio intravascular; si la concentración es cercana a 7 mg/L, se supone que se haya

booksmedicos.org

disuelto en el espacio extracelular; pero si la concentración es de alrededor de 2,3 mg/L se presume que el fármaco se ha distribuido por todo el organismo. Para cada uno de estos casos se dice que el fármaco tiene un volumen de distribución de 3,5 L,14 L y 42 L, respectivamente, es decir, el volumen de líquido en el que aparentemente el fármaco se ha disuelto.

Experimentalmente se ha encontrado una buena correspondencia del Vd con el volumen real de los compartimientos; de modo que si un fármaco tiene un Vd cercano a 3,5 litros se supone que dicho fármaco se retiene en el espacio intravascular (ejemplo: el anticoagulante heparina tiene un Vd = 4,2 L); en cambio, si el Vd se aproxima a 42 litros, se supone una distribución por todo el organismo (por ejemplo, el antituberculoso isoniazida tiene un Vd = 42,7 L). No existe un Vd "ideal", sino que el valor óptimo para cada fármaco depende de que llegue a los sitios donde se necesita que actúe, en la cantidad adecuada.

Cuando un fármaco es secuestrado en un tejido, su extracción de la circulación puede dar valores de Vd demasiado grandes. Por ejemplo, la digoxina, que se deposita en músculo cardíaco, hígado y riñones, tiene un Vd de 300 a 500 litros.

PASO DE FÁRMACOS AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

Los fármacos ingresan directamente al SNC por los capilares cerebrales (sangre-encéfalo) o con el líquido cefalorraquídeo (sangre-LCR). Aunque estas transferencias están sometidas a las mismas leyes generales que rigen el paso a través de las demás membranas biológicas, las peculiaridades morfológicas y fisiológicas del área dan una distribución particular: por un lado los capilares sanguíneos encefálicos tienen reducida su permeabilidad debido a que su endotelio está tapizado por células gliales, los astrocitos, que forman una capa celular muy apretada; por otro lado, el paso de la sangre al LCR se lleva a cabo en el plexo coroideo, y las células de este epitelio poseen abundantes uniones estrechas que también dificultan el paso. Adicionalmente, el plexo coroideo está en capacidad de controlar el paso de fármacos hacia y desde el cerebro, ya que en los lados apical y basolateral de las células del plexo coroideo se localizan varios sistemas de proteínas transportadoras que participan en el flujo vectorial de sustancias. Fisiológicamente estos mecanismos responden por la composición del LCR, pero también movilizan fármacos en ambos sentidos. Finalmente, el plexo coroideo dispone de una batería de enzimas metabolizadoras de fármacos, las cuales, junto con los sistemas especializados de transporte activo en un sentido u otro, determinan la disposición de los fármacos en el SNC ("barrera hemato-encefálica"). Tales propiedades metabólicas y de transporte del plexo coroideo sugieren que éste es un importante sitio de detoxificación del SNC. Las infecciones sistémicas y del SNC causan disrupción de la barrera hemato-encefálica, lo que puede aumentar el paso de ciertos fármacos hacia el cerebro.

Dos estrategias se investigan actualmente con el propósito de mejorar la penetración de algunos fármacos al SNC:

- El desarrollo de formas farmacéuticas con empaquetamiento de fármacos en microvesículas capaces de vencer la barrera hemato-encefálica.
- La inhibición de los transportadores, como la glicoproteína-P, encargados de retirar los fármacos del SNC.

PASO DE FÁRMACOS AL FETO

El embarazo es un estado fisiológico particular. Por razones éticas obvias, tradicionalmente la mujer embarazada ha sido excluida de los ensayos clínicos, por lo que existe muy poca información acerca del metabolismo y transferencia placentaria de medicamentos. Debe comprenderse además que los estudios farmacocinéticos en el embarazo tendrían que considerar los grandes cambios producidos en la madre, la placenta y el embrión/feto a lo largo de la gestación.

La transferencia placentaria de fármacos se enmarca en las mismas pautas generales que rigen el paso de membranas, pero adicionalmente la placenta posee una amplia dotación de transportadores y sistemas enzimáticos muy activos capaces de metabolizar sustancias endógenas y fármacos ("barrera placentaria"). El fármaco en el feto llega al equilibrio completo con el fármaco en la sangre materna más lentamente que en cualquier otro lugar del organismo (no antes de 40 minutos), debido a la dilución en la circulación fetal, la unión a las proteínas plasmáticas fetales y la fijación a los tejidos. Esto explica el hecho de que los niños obtenidos por cesárea no nacen deprimidos si se extraen en los 10 o 15 primeros minutos de la anestesia general aplicada a la madre.

PASO DE FÁRMACOS A LA LECHE

El post-parto es una época de grandes cambios físicos y psíquicos, con aumento en el consumo de medicamentos; por tanto, la cuestión de si la mujer que utiliza medicamentos debe continuar o no la lactancia es importante. El dato del porcentaje de unión a proteínas de un fármaco permite estimar en forma rápida el grado de exposición del infante a través de la leche materna; en general, los fármacos que tienen porcentajes de unión a proteínas por encima del 85% aparecen muy poco en la leche. Por otro lado, la excreción en la leche depende principalmente de la difusión, así que el gradiente de pH entre el compartimiento plasmático y el lácteo (plasma 7,4 vs leche 6,5) favorece la mayor concentración de bases débiles en la leche, mientras que los fármacos con comportamiento ácido alcanzan muy bajas concentraciones en la leche.

Actualmente se acepta que, en general, las cantidades de fármaco que pasan a la leche materna son demasiado pequeñas como para hacer daño al lactante, y que muchas recomendaciones basadas

booksmedicos.org

en reportes experimentales han sido excesivas. A excepción de unos pocos agentes con los cuales está contraindicada la lactancia, tales como los antineoplásicos y las sustancias radiactivas, con los siguientes fármacos existe un riesgo teórico, aunque no se ha demostrado en forma concluyente que su empleo entrañe problemas: anticoagulantes, antitiroideos, hipoglicemiantes, beta-bloqueadores, antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides, anti-H_2, litio y opiáceos. Para estos agentes la regla de oro sigue siendo el ajuste de la dosis, el establecimiento de un régimen horario adecuado de tal manera que la concentración sanguínea máxima en la madre no coincida con la hora de amamantar, la elección de una alternativa más segura y, sobre todo, el monitoreo estrecho del bebé, con el propósito de detectar a tiempo efectos predecibles. Los recién nacidos pretérmino y los bebés con ictericia tienen un riesgo potencialmente mayor de reacciones adversas.

METABOLISMO

Los fármacos deben poseer ciertas características fisicoquímicas para poder ser excretados. Si una molécula ha de excretarse en la orina, por ejemplo, debe ser hidrosoluble; si la molécula original no tiene esta cualidad, debe adquirirla mediante modificaciones en su estructura. Se entiende por metabolismo la modificación enzimática que sufre un fármaco a fin de facilitar su excreción. Las biotransformaciones implican generalmente la desaparición de las propiedades farmacológicas, aunque en algunos casos son los metabolitos los responsables de las propiedades terapéuticas o tóxicas. La biotransformación no es, pues, sinónimo de inactivación y de hecho algunos medicamentos se administran como sustancia inactiva ("**profármaco**") para que sea activada por el organismo.

Los mecanismos que intervienen en el metabolismo de fármacos son de carácter enzimático y están localizados en el citosol, en las mitocondrias y sobre todo en el retículo endoplásmico. El hígado es el órgano más importante del metabolismo de fármacos; también participan en algunas ocasiones los riñones, los pulmones, el plasma, la pared intestinal, la piel, entre otros. El sistema citocromo P-450 (CYP), localizado en el retículo endoplásmico liso de numerosos tejidos, constituido por una superfamilia de enzimas que catalizan reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis, es el principal centro de biotransformación de fármacos y muchos otros xenobióticos (químicos, medioambientales, toxinas, etc). Sin embargo, otras enzimas no-CYP, que participan en el metabolismo endobiótico, también juegan un papel importante en el metabolismo oxidativo de ciertos fármacos: xantina oxidasa, lipoxigenasas, amina oxidasas, entre otras.

La velocidad de metabolismo de los medicamentos se rige por factores genéticos, ambientales y de ritmo circadiano. El polimorfismo genético parece ser el factor más influyente para la variabilidad interindividual en la biotransformación de fármacos. Puesto que el metabolismo de los medicamentos es un proceso activo, tiene capacidad limitada y puede llegar al nivel de saturación, a partir del cual un ligero incremento de la dosis puede conducir a concentraciones tóxicas en plasma. Pero una de las propiedades más destacadas de la mayoría de las enzimas metabolizadoras de fármacos es su capacidad de ser inducidas o inhibidas, tanto por mecanismos endógenos (como el pregnane X-receptor, PXR) como por xenobióticos (tabla 1.1). Aunque desde el punto de vista filogenético estos son mecanismos protectores que le permiten a la célula mantener la homeostasis en un ambiente químico cambiante, la verdad es que esta característica convierte al metabolismo en el escenario favorito para las interacciones medicamentosas; basta mencionar que la isoenzima más activa de la superfamilia del citocromo P-450, la CYP3A4, que participa en el metabolismo de casi la mitad de los fármacos de uso actual (tabla 1.1), es particularmente susceptible a la inducción e inhibición por una amplia gama de xenobióticos. Las más graves interacciones reportadas hasta ahora a nivel de metabolismo han tenido que ver con esta isoenzima.

Pese a la multiplicidad de medicamentos y a su gran variedad de estructuras químicas, las transformaciones metabólicas que sufren los fármacos se limitan a unas pocas, que se han dividido en forma sencilla en dos fases:

Reacciones fase I

Modifican la molécula del fármaco mediante oxidación, reducción o hidrólisis catalizadas por las superfamilias de enzimas CYP, monooxigenasas y epóxido hidrolasas. Estas reacciones pueden activar o inactivar fármacos.

Reacciones fase II

O de conjugación, que unen las moléculas de fármacos originales o metabolitos de la fase I a un ácido (glucurónico, acético, aminoácido, etc.) para formar complejos hidrosolubles de fácil excreción. Estas reacciones se efectúan en el citosol y, con contadas excepciones, conducen a la inactivación de fármacos.

booksmedicos.org

Tabla 1.1.

MEDICAMENTOS QUE SON SUSTRATOS, INHIBIDORES O INDUCTORES DE ALGUNAS ISOENZIMAS DEL CITOCROMO P-450

Enzima	Sustrato	Inductor	Inhibidor
1A2	Acetaminofen, agomelatina, amitriptilina, bortezomib, cafeína, clozapina, desipramina, haloperidol, imipramina, olanzapina, ondansetron, teofilina verapamilo, warfarina	Fenobarbital, fenitoina, rifampicina, ritonavir, cigarrillo, inhibidor bomba de protones.	Amiodarona, cimetidina, ciprofloxacina, efavirenz, claritromicina, enoxacina, eritromicina, fluvoxamina, norfloxacina, isoniacida, ketoconazol, telitromicina.
2B6	Bupropion, ciclofosfamida, efavirenz, estrógenos, "éxtasis", halotano, ketamina, meperidina, metadona, mianserina, nevirapine, paratión, organofosforados, prometazina, Propofol, testosterona.	Artemisinina, carbamazepina, ciclofosfamida, efavirenz, estatinas, metamizol, organofosforados, ritonavir	Clopidogrel, metadona, mifepristone, selegilina, tamoxifen ticlopidina, tiotepa, voriconazol.
2C9	AINEs, candesartan, ciclofosfamida, fenitoina, fluvastatina, glibenclamida, glimepirida, irbesartan, losartan, nateglinida, rosiglitazona, sildenafil, torasemida, warfarina.	Aprepitant, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidona, rifampicina.	Amiodarona, efavirenz, cimetidina, clopidogrel, fluconazol, fluvoxamina, gemfibrozil, metronidazol, miconazol, fenitoina, paroxetina, sulfametoxazol, tamoxifen, valproato, zafirlukast.
2C19	Amitriptilina, bortezomib, clomipramina, diazepam, imipramina, omeprazol y otros IBP, fenitoina.	Carbamazepina, artemisina, efavirenz, fenobarbital, fenitoina, Hypericum perforatum, rifampicina, ritonavir.	Amiodarona, cloranfenicol, cimetidina, fluconazol, inhibidor bomba de protones, isoniazida, ketoconazol, omeprazol, sertralina, zafirlucast.
2D6	Alprenolol, amitriptilina, atomoxetina, carvedilol, clorpromazina, clomipramina, clozapina, codeina, desipramina, dextrometorfan, flecainida, flufenazina, fluoxetina, haloperidol, hidrocodona, imipramina, maprotilina, meperidina, metadona, metanfetamina, metoprolol, mexiletina, morfina, nebivolol, nortriptilina, oxicodona, paroxetina, perfenazina, propafenona, propranolol, tioridazina, timolol, tramadol, trazodone, atomoxetina.	Dexametasona, rifampicina*.	Amiodarona, bupropion, cimetidina, cinacalcet, clomipramina, desipramina, fluoxetina, flufenazina, haloperidol, levomepromazina, mibefradil, paroxetina, propafenona, quinidina, risperideno, ritonavir, sertralina, tioridazina.
3A4	Alfentanil, alfuzosina, alprazolam, amiodarona, amitriptilina, amlodipina, astemizol, atorvastatina, beclometasona, bortezomib, budesonida, buspirona, canabinoides, carbamazepina, ciclosporina, cilostazol, cinacalcet, cisapride, clindamicina, clomipramina, clonazepam, clopidogrel, cocaina, colchicina, crizotinib, dapsona, dasatinib, dexametasona, dextrometorfan, diazepam, diltiazem, eplerenona, eritromicina, erlotinib, estrógenos, eszopiclona, etosuximida, fluticasona, gefitinib, imatinib, imipramina, indinavir, isradipino, ketoconazol, lansoprazol, lapatinib, lidocaina, lovastatina, mibefradil, midazolam, nifedipina, nilotinib, nimodipina, paricalcitol, pazopanib, pioglitazona, pranlukast, pravastatina, prednisolona, quinina, ranolazine, repaglinida, rifampicina, rimonabant, ritonavir, ruxolitinib, saxagliptina, sertralina, sildenafil, silodosina, simvastatina, sirolimus, sitagliptina, sorafenib, sunitinib, tacrolimus, tadalofilo, tamsulosina, terfenadina, testosterona, tiagabina, ticagrelor, triazolam, valdenafil, verapamilo, warfarina, zaleplon, zolpidem, zonisamida, zopiclona.	Carbamazepina, celecoxib, dexametasona, efavirenz, etosuximida, fenobarbital, Hypericum perforatum, fenitoina, primidona, rifampicina.	Amiodarona, aprepitant, canabinoides, cimetidina, claritromicina, eritromicina, fluconazol, gemfibrozil, inhibidores de proteasa, itraconazol, jugo de toronja, ketoconazol, metronidazol, mibefradil, norfloxacina, omeprazol, posaconazol, pristinamicina, quinina, sertralina, telitromicina, voriconazol, zafirlukast.

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; IBP: inhibidores de la bomba de protones

* Los datos sobre la inducción de la CYP2D6 son aún controversiales

booksmedicos.org

EXCRECIÓN

Es el fenómeno que conduce al egreso definitivo del medicamento y sus metabolitos del organismo. Todas las secreciones corporales pueden servir de vehículo para la excreción de fármacos pero, con mucho, las excreciones renal y biliar son las más importantes, en tanto que el papel de otras vías como lágrimas, sudor y saliva es despreciable desde el punto de vista cuantitativo. La excreción pulmonar tiene importancia clínica limitada a los líquidos volátiles y fármacos en estado gaseoso a la temperatura corporal (como los anestésicos generales inhalados).

DEPURACIÓN ("CLEARANCE") RENAL

La nefrona participa en la eliminación de los medicamentos al igual que lo hace en la formación de la orina. Los mecanismos que aseguran la eliminación de fármacos son la filtración glomerular, la secreción y la reabsorción tubular.

Filtración glomerular. Con excepción de unas pocas moléculas que por su gran masa no atraviesan la membrana glomerular, prácticamente todos los principios activos podrían filtrarse libremente por el glomérulo, pero el complejo medicamento-proteína no pasa a través del filtro glomerular y sólo la fracción libre se encuentra en el ultrafiltrado.

Secreción tubular. A nivel del túbulo contorneado proximal existen los sistemas ya mencionados para el transporte especializado de moléculas desde el intersticio hasta la luz. Estos mecanismos son saturables, multiespecíficos y puede establecerse competencia de sustancias endógenas y exógenas por un mismo transportador, como ocurre entre la hidroclorotiazida y el ácido úrico, dando como consecuencia la acumulación de ácido úrico.

Reabsorción tubular. El proceso de reabsorción en algunos casos puede estar mediado por transportadores en el túbulo proximal. Sin embargo, el mecanismo más importante de reabsorción es la difusión, ya que la reabsorción de agua en la luz tubular crea un gradiente de concentración favorable a la difusión pasiva de fármacos desde el túbulo distal hacia el plasma. Este paso se hace sometiéndose a las mismas reglas que entran en juego para las demás membranas; es decir, las sustancias más liposolubles y la fracción no ionizada de los electrólitos débiles se reabsorben fácilmente. Como es de esperarse, la velocidad y cantidad de fármaco reabsorbido depende, entre otros factores, del pH de la orina. Al pH normal de la orina, los ácidos débiles se encuentran en forma favorable a la reabsorción, mientras que con las bases débiles predomina la forma no reabsorbible. La excreción renal de salicilato, por ejemplo, puede oscilar entre el 5% a pH ácido y el 85% a pH alcalino.

Si un fármaco se filtra completamente por el glomérulo y no se reabsorbe en los túbulos, su depuración es similar a la velocidad de filtración glomerular en el hombre (128 mL/min); si el fármaco se excreta completamente por secreción tubular y no se reabsorbe, tendrá valores de depuración cercanos al flujo plasmático renal (650 mL/min). Si una sustancia se filtra por el glomérulo o se secreta por el túbulo, pero se reabsorbe completamente, su depuración renal será igual a cero. En consecuencia, los fármacos tienen valores de aclaramiento renal entre 0 y 650 mL/min.

DEPURACIÓN ("CLEARANCE") HEPÁTICO

Algunos fármacos son tomados por los hepatocitos, metabolizados y excretados en la bilis a través de la membrana del canalículo biliar; otros pueden ser excretados en la bilis sin haber sufrido metabolismo alguno; pero la mayoría de fármacos o sus metabolitos son secretados en la sangre por los hepatocitos, a través de la membrana sinusoidal. Los fármacos pasan de la sangre al hepatocito por difusión pasiva o por transporte activo, pero la secreción hacia bilis o hacia el torrente circulatorio generalmente está mediada por mecanismos de transporte activo. Los agentes derramados al duodeno con la bilis pueden ser eliminados con las heces, o reabsorbidos en el intestino y regresar así a la circulación, en un proceso de reciclaje conocido como "recirculación enterohepática".

Dado lo complicado que resulta evaluar el clearance biliar por el difícil acceso in vivo al tracto hepato-biliar, tradicionalmente se han utilizado las heces para cuantificar la excreción "no urinaria". También se han desarrollado modelos in vitro que permiten estimar la magnitud de la excreción biliar de fármacos.

ELIMINACIÓN

Comprende los procesos que remueven el fármaco de los tejidos corporales, es decir, el metabolismo y la excreción. Como ya se dijo, la degradación metabólica se efectúa generalmente en el hígado, en tanto que la orina es la vía fundamental para la excreción de muchos medicamentos en forma inalterada o como metabolitos. Con pocas excepciones, los fármacos, a las dosis utilizadas en la práctica clínica, siguen una cinética de eliminación de primer orden o lineal, esto es, se elimina una fracción constante del fármaco por unidad de tiempo, de modo que la cantidad de medicamento eliminado es proporcional a la concentración plasmática. Pero si los mecanismos de eliminación se saturan (más frecuentemente a nivel de biotransformación hepática), la cinética se hace de orden cero, es decir, una cantidad constante del fármaco se elimina por unidad de tiempo, independiente de la concentración plasmática.

booksmedicos.org

VIDA MEDIA DE ELIMINACIÓN O VIDA MEDIA PLASMÁTICA ($T_{½}$)

Individualmente cada proceso de eliminación (metabolismo, excreción) tiene una cinética propia y el cambio total de la concentración plasmática de fármaco está dado por la sumatoria de cada uno de estos procesos. El $t_{½}$ es el tiempo requerido para que la concentración sérica de un medicamento disminuya en un 50%. Este es otro parámetro que se utiliza para describir la eliminación de un fármaco, dado que constituye un indicador de la permanencia del fármaco en el organismo. Su conocimiento es esencial para interpretar la velocidad de acumulación o desaparición del fármaco, y sirve para determinar el programa óptimo de dosificación y el tiempo necesario para alcanzar un estado de equilibrio.

Es fácil demostrar matemáticamente que si se administra un medicamento repetidamente a intervalos tales que la eliminación de una dosis sea incompleta cuando se da la siguiente, se alcanzarán concentraciones de equilibrio aproximadamente a partir de los cinco tiempos de vida media del medicamento.

La **figura 1.4** muestra la acumulación de un fármaco (eje de la Y) durante un régimen de dosis múltiples administradas a intervalos de tiempo iguales al $t_{½}$ (eje de la X). Para facilitar la comprensión, se considera la absorción instantánea y los intervalos del eje Y se dan en unidades de dosis (1 = una dosis (D), etc.). Por definición, después de un tiempo de vida media de la primera dosis existiría en la sangre la mitad del fármaco administrado (0,5 D). Si en este punto se agrega la segunda dosis, las concentraciones ascienden a 1,5 D y después de otro $t_{½}$ habrán descendido a la mitad (0,75 D). Este fenómeno se repite de modo que la concentración de fármaco en la sangre se incrementa después de cada administración, hasta alcanzar un nivel en el cual la cantidad de fármaco que ingresa al organismo es igual a la que éste elimina en un determinado intervalo de tiempo. Se dice entonces que el fármaco se encuentra en fase de meseta o equilibrio. Adviértase que el tiempo requerido por el fármaco para alcanzar el estado de equilibrio depende de su tiempo de vida media, pero su concentración sanguínea en el estado de equilibrio depende de la dosis administrada. Por esta razón, en un régimen de administración de dosis múltiples, se deben elegir las cantidades e intervalos de administración tales que la concentración plasmática en el equilibrio se alcance y mantenga dentro de un rango terapéutico. Ahora bien, si el tiempo requerido para alcanzar el estado de equilibrio con un determinado medicamento es demasiado prolongado para las condiciones clínicas del paciente, puede emplearse una dosis de carga ("dosis bolo") que eleve los niveles plasmáticos más rápidamente al rango deseado, sin que por ello se modifique la cinética de acumulación del fármaco. Es pertinente advertir que el parámetro "vida media de eliminación" es diferente al de "vida media biológica", ya que aquél mide el decaimiento de la concentración sanguínea del fármaco, mientras éste expresa el tiempo en el que un efecto decae a la mitad de su intensidad. Para un mismo principio activo, la vida media plasmática y la vida media biológica pueden ser independientes, como ocurre con el omeprazol, cuya vida media de eliminación es de 40 minutos, pero bloquea la "acidez" del estómago por más de 24 horas.

MONITOREO DE MEDICAMENTOS

Puesto que es imposible medir la concentración de los fármacos en sus órganos blanco, se puede aprovechar la circunstancia de que para muchos de ellos sus concentraciones en sangre reflejan la de los tejidos. El monitoreo de los niveles séricos de un fármaco es pues una medida indirecta de su concentración en el sitio de acción.

Los niveles séricos en el estado de meseta fluctúan entre una concentración "pico" (inmediatamente después de la distribución de una dosis) y una concentración "valle" (inmediatamente antes de la siguiente dosis). El momento de la toma de la muestra de sangre para monitorizar las concentraciones de un determinado fármaco depende de las razones que tenga el médico para solicitar la prueba; por ejemplo, si desea evaluar una posible toxicidad inducida por el medicamento es preferible el dato "pico", pero si lo que desea es asegurarse de la eficacia durante todo el intervalo de dosificación, se prefiere el dato "valle".

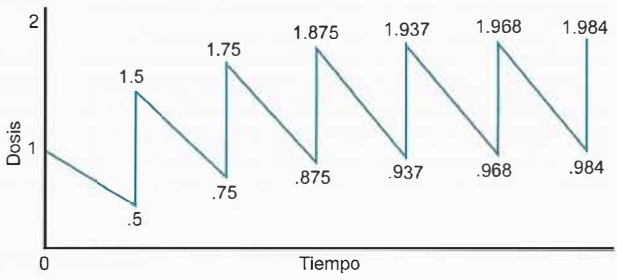


Figura 1.4.

Concentración sérica (en unidades de dosis) en función del tiempo. Proceso de acumulación del medicamento en un régimen de dosis múltiples. Principio de la meseta.

booksmedicos.org

FARMACODINAMIA

La parte de la farmacología que estudia los mecanismos de acción y los efectos de los fármacos se conoce como **farmacodinamia**. Los fármacos deben ser vistos como sustancias químicas que interactúan con estructuras biológicas, alterando su función. Se entiende por **mecanismo de acción** la modificación íntima, a nivel molecular, que se produce por la unión del fármaco con su estructura blanco. El **efecto** es la consecuencia final de esa unión, es clínicamente apreciable y en muchas ocasiones inclusive cuantificable. A la serie de eventos que enlazan el mecanismo de acción con el efecto se le denomina **modo de acción** del fármaco. Se ha dicho que los fármacos no crean funciones nuevas sino que estimulan o inhiben a la célula blanco. Otro tipo de acción, con características particulares, es la antiinfecciosa, encaminada a actuar en organismos diferentes al hospedero, quien resulta beneficiado por el medicamento en forma indirecta. También existen medicamentos empleados como reemplazo de sustancias endógenas ausentes. Actualmente la ingeniería genética brinda la posibilidad de que una célula adquiera una función y fabrique su propia molécula terapéutica, aunque no haya estado dotada biológicamente para ello.

Los fármacos pueden provenir de fuentes naturales, principalmente vegetales, o pueden tener un origen semisintético (se modifica la estructura química de una sustancia natural para obtener nuevos productos con propiedades diferentes al fármaco original), sintético (cuando el fármaco es diseñado y sintetizado íntegramente en el laboratorio) o biotecnológico.

Desde el momento en que empezó a estudiarse la relación entre el fármaco y sus efectos se encontró que había sustancias cuya acción farmacológica dependía directamente de su estructura molecular, en tanto que para otras la actividad resultaba de sus propiedades físico-químicas, tales como solubilidad, comportamiento acidobásico, etc. El conjunto de grupos químicos que le confiere la actividad biológica a una molécula se conoce como **farmacóforo**.

Los fármacos de **acción específica** tienen grupos químicos funcionales que interaccionan químicamente con receptores específicos (macromoléculas funcionales situadas en la superficie o en el interior de las células blanco). Fármacos de acción biológica similar, usualmente tienen características estructurales comunes, de tal forma que ligeras modificaciones en la estructura química pueden producir desde incremento en la actividad hasta antagonismo; es decir, la relación entre la estructura química y la actividad farmacológica es muy estrecha. Un ejemplo bastante ilustrativo es el de la adrenalina, una molécula sin actividad por vía oral, con duración de acción de unos pocos minutos y muy poco selectiva, puesto que estimula tanto los receptores alfa como los beta del sistema nervioso simpático. Partiendo de la estructura básica de la adrenalina se han logrado sintetizar sustancias útiles por vía oral, con duración de acción de varias horas y con actividad selectiva alfa, beta 1 o beta 2.

Por el contrario, los fármacos de **acción no específica** actúan por procesos físico-químicos, no tienen grupos funcionales que se unan a receptores, y ligeras modificaciones en la estructura química no producen cambios importantes en la acción farmacológica. Algunos ejemplos incluyen:

- Los antiácidos empleados en el tratamiento de la enfermedad ácido-péptica, se administran por vía oral y su acción simplemente consiste en contrarrestar la acidez del estómago debido a sus propiedades físico-químicas alcalinas.
- El manitol, un diurético osmótico, se administra por vía parenteral, se filtra libremente por el glomérulo y en la luz del túbulo renal actúa como soluto, aumentando la osmolaridad del líquido tubular, por lo cual retiene agua que se pierde por la orina.

TIPOS DE UNIÓN FÁRMACO-RECEPTOR

La interacción de un fármaco con su receptor se explica en términos de relaciones químicas, particularmente de enlaces e interacciones fácilmente reversibles:

- **Enlace iónico**. Se produce por atracción entre sustancias con cargas opuestas. Los fármacos pueden contener grupos cargados capaces de reaccionar con grupos de carga contraria existentes en las proteínas, ácidos nucleicos, mucopolisacáridos, etc.
- **Puente de hidrógeno**. Se produce por la capacidad que tienen el oxígeno y el nitrógeno de atraer parcialmente al hidrógeno. Aunque su energía de unión es baja, resulta aditivo y tiene importante función en la estabilización de interacciones fármaco-receptor.
- **Interacciones de Van der Waals**. Cuando dos átomos se aproximan, sus cargas eléctricas se influyen recíprocamente de modo que se inducen entre sí zonas de cargas contrarias que se atraen. A pesar de ser interacciones muy débiles, cuando se suman todas las fuerzas atra-

booksmedicos.org

yentes de los átomos que interaccionan juegan un importante papel en la relación fármaco-receptor.

- **Interacciones hidrofóbicas**. Cuando dos moléculas "prefieren" interactuar entre sí, más bien que con el agua, por la cual no "sienten atracción" (hidrofobicidad). Se acepta que las fuerzas hidrofóbicas son uno de los factores más importantes en las interacciones fármaco-receptor en un medio acuoso como el organismo.
- **Enlace covalente**. Es un enlace con una alta energía de unión y por lo tanto irreversible. Una interacción fármaco-receptor de tipo covalente (las dos moléculas comparten electrones) da un complejo estable de larga duración, inconveniente en muchas situaciones clínicas. Aunque es raro entre los fármacos que hacen parte del arsenal terapéutico médico, existen algunos ejemplos bien conocidos:
- La inhibición irreversible de la colinesterasa por los insecticidas organofosforados.
- Los agentes quelantes que se usan en el tratamiento de la intoxicación por metales (plomo, mercurio, arsénico, etc.), precisamente porque "atrapan" a éstos en forma irreversible, dando complejos inocuos que son eliminados por la orina.

ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LA DOSIS Y LA RESPUESTA

En general, existe una relación directa entre la dosis administrada de un fármaco y la intensidad de la respuesta obtenida; esto es, las respuestas biológicas a los fármacos son graduales y están en función de la dosis. En la fase experimental de todo medicamento se grafica en un plano la respuesta que interesa estudiar (variable dependiente) contra la dosis (variable independiente). Sin embargo, por razones de tipo práctico que tienen que ver con la facilidad de análisis estadístico y la comparación de datos, en farmacología se prefieren las gráficas de las respuestas contra el logaritmo de la dosis, con lo cual se obtienen las llamadas curvas logaritmo de la dosis-respuesta (LDR), de aspecto generalmente sigmoideo como se muestra en la figura 1.5. Estas curvas proporcionan información útil respecto a las características del fármaco en estudio, como veremos en seguida.

Parámetros de las curvas LDR

Potencia: se refiere a la dosis necesaria para producir un efecto. Cuando se comparan fármacos con un mismo mecanismo de acción y efecto, se obtiene una serie de curvas LDR paralelas, y la curva para el fármaco más potente estará a la izquierda. De acuerdo con la figura 1.5 se requiere menor dosis del fármaco X que del Z para producir igual intensidad de efecto. Dentro de cierto rango razonable, el concepto de potencia tiene poca importancia clínica ya que, por ejemplo, es irrelevante si se consigue el

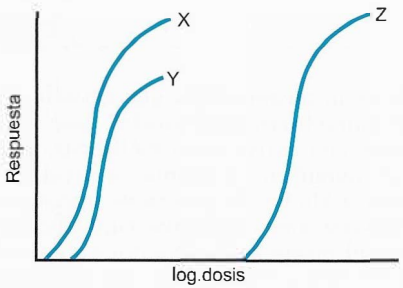


Figura 1.5.

Diferentes curvas LDR. El fármaco X es más eficaz que el fármaco Y; los fármacos X y Y son más potentes que el fármaco Z.

efecto deseado con una tableta de 1 mg o de 100 mg; además, el fármaco de1 mg podría ser más tóxico.

Pendiente: tiene que ver con el margen de seguridad, pues si se trata de una curva de gran pendiente, pequeñas variaciones de la dosis generan grandes variaciones del efecto.

Actividad máxima o eficacia: es la máxima respuesta que se obtiene con un medicamento dado. Representa un parámetro de gran valor clínico y está relacionado con la afinidad del fármaco por su receptor. En la figura 1.5, si el efecto estudiado fuera la analgesia, salta a la vista la ventaja terapéutica del fármaco X sobre el Y, para el tratamiento de un dolor intenso.

INTERACCIONES FÁRMACO-RECEPTOR

Todo fármaco debe llegar primero al sitio donde se encuentra su respectivo órgano blanco (conocido como *"biofase"*); luego debe existir atracción química entre el fármaco (ligando) y el receptor para que se unan los dos *("afinidad")*. Si el fármaco es un agonista debe ser capaz de producir modificaciones en el receptor, que desaten la cadena de eventos que finalmente conducen al efecto característico *("eficacia o actividad intrínseca")*. El modelo puede entonces plantearse en estos términos:

$$A + R \leftrightarrow AR \dashrightarrow E.$$

El agonista (A) produce sus efectos (E) debido a su unión con el receptor (R), formando un complejo agonista-receptor (AR). El complejo AR es necesario y suficiente para producir el efecto. Este planteamiento implica la existencia de dos sitios funcionales en el receptor: uno que reconoce al ligando (llamado "dominio de unión del ligando") y otro que desata los eventos conducentes al efecto ("dominio efector").

Se denomina **agonista** todo agente que posea las cualidades de afinidad y eficacia, y **antagonista competitivo** al que sólo tiene afinidad pero carece de eficacia ("ni come ni deja comer").

Los receptores existen en dos estados fundamentales, la conformación activa (Ra) y la conformación inactiva (Ri) (figura 1.6). Si un fármaco tiene alta afinidad solamente por Ra, el equilibrio basal

booksmedicos.org

se desvía hacia el estado activo, y dicho fármaco se comporta como **agonista completo**, porque obtiene la máxima respuesta. Un fármaco que tenga apenas moderadamente superior afinidad por Ra que por Ri se comporta como un **agonista parcial**, porque no es capaz de lograr la respuesta completa a ninguna concentración. La sustancia que se una con igual afinidad con Ra y con Ri conserva el equilibrio basal y actúa como un compuesto inactivo.

En algunos sistemas fisiológicos, la fracción de receptores no ocupados que están en conformación activa proporciona una actividad basal ligando-independiente, conocida como *"actividad constitutiva"*, que incluso puede ser apreciada en algunos tejidos (por ejemplo, la producción basal de algunas hormonas). En tales sistemas, un **antagonista competitivo** (también llamado **antagonista neutral**) no tiene efectos, mientras que el **agonista inverso** es capaz de inhibir la actividad constitutiva y producir un efecto opuesto al del agonista, ya que se une preferiblemente a la forma inactiva del receptor (Ri) (figura 1.6).

Por otro lado, en los sistemas de receptores que no tienen actividad constitutiva, llamados receptores ligando-dependientes, el agonista inverso se comporta como un antagonista competitivo. Esta es la razón de que la mayoría de los medicamentos tradicionalmente descritos como antagonistas competitivos realmente son agonistas inversos; tal es el caso de muchos antipsicóticos, beta y alfa bloqueadores o los antagonistas del receptor de la angiotensina. En la medida que se vaya conociendo la importancia fisiológica o patológica de los sistemas con actividad constitutiva se irá definiendo el rol de los agonistas inversos, sus similitudes y diferencias con los antagonistas competitivos y, sobretodo, sus beneficios terapéuticos específicos. Al constituir un tipo especial de antagonismo, el agonismo inverso representa una promisoria modalidad terapéutica.

De las relaciones que pueden establecer los medicamentos entre sí y con sus receptores se desprenden los siguientes fenómenos:

- **Sinergismo**. Es el aumento de la respuesta a un fármaco por el empleo simultáneo de otro. Existen dos tipos:
  - *Suma*: cuando el efecto neto es igual a la suma de las respuestas de cada uno de los medicamentos. Se considera que los agonistas se unen a los mismos receptores y producen idéntico estímulo intracelular; se emplea ocasionalmente con propósitos muy específicos como el de disminuir efectos indeseables al utilizar dosis menores de cada uno de los dos medicamentos. El acetaminofen, al asociarse con antiinflamatorios, presenta efectos analgésicos aditivos y permite utilizar dosis menores de estos últimos, disminuyendo sus efectos gastrointestinales.
  - *Potenciación*: cuando el efecto neto es mayor que la suma de las respuestas individuales. Este tipo de sinergismo en el cual medicamentos con un mismo efecto se unen a receptores diferentes o actúan por mecanismos distintos, es un recurso terapéutico ampliamente utilizado en la clínica.
- **Facilitación**. Cuando se aumenta la respuesta terapéutica a un medicamento por la presencia de otro que no tiene los mismos efectos farmacológicos. La asociación de L-dopa con carbidopa para el manejo de la enfermedad de Parkinson, o de antibióticos beta-lactámicos con inhibidores de la beta-lactamasa son ejemplos típicos de facilitación.
- **Antagonismo.** Cuando se disminuye o anula el efecto de un fármaco por la acción de otro. Puede ser de varios tipos:
  - *Competitivo*: si los dos agentes tienen afinidad por el mismo receptor, pero uno de ellos carece de actividad intrínseca. En ausencia del agonista o en sistemas agonista-dependientes tiene efectos neutrales; en presencia del agonista puede contrarrestar sus efectos.
  - *Agonismo inverso*: el antagonismo provocado por la activación de la conformación inactiva del receptor (Ri), que se caracteriza por producir efectos opuestos a los del agonista, en sistemas que tienen actividad agonista-independiente. En sistemas agonista-dependientes tiene efectos neutrales.
  - *No competitivo o fisiológico*: los dos agentes tienen efectos opuestos por mecanismos diferentes; es decir, se unen a diferentes receptores o a diferentes sitios de un mismo receptor. Este tipo de antagonismo es común en las interacciones entre medicamentos y en ocasiones se busca para contrarrestar efectos indeseables de uno de los dos fármacos.
  - *Químico*: cuando dos sustancias reaccionan entre sí para formar un compuesto inactivo. Tiene amplio uso en toxicología, como el empleo de sustancias quelantes para el tratamiento de intoxicación por metales.

Figura 1.6.
Interacciones entre receptores y ligandos.

booksmedicos.org

DISTRIBUCIÓN DE LA RESPUESTA A LOS FÁRMACOS

La variabilidad de la respuesta de una población a cualquier fármaco se distribuye en forma normal; es decir, al graficar las frecuencias con que aparece la respuesta en función de la dosis se obtendrá una curva de Gauss (figura 1.7) con una franja intermedia de dosis a la cual responde la mayoría de la población, mientras habrá grupos pequeños de individuos que responden en forma habitual a dosis muy bajas o muy altas; los primeros se denominan **hiperreactivos** o **hipersusceptibles**, y los segundos **hiporreactivos** o **resistentes**. Cuando, como consecuencia de exposiciones repetidas a una sustancia se requieren dosis crecientes para alcanzar el mismo efecto, se habla de **tolerancia**. En algunos casos se puede presentar tolerancia cruzada, es decir, tolerancia a una molécula por exposición a otra del mismo tipo o con características/efectos similares. La **taquifilaxis** es una tolerancia aguda desarrollada con rapidez, tras la exposición a unas pocas dosis.

En algunos casos puede darse una desviación que no sea de tipo cuantitativo sino cualitativo y un sujeto responda en forma insólita con un efecto distinto del producido por el fármaco. Se habla entonces de **idiosincrasia** o reacción idiosincrática, la cual está mediada por respuesta inmune y factores genéticos de cada individuo.

La curva de distribución de frecuencias puede presentarse en forma acumulativa, graficando el porcentaje de sujetos que responden a medida que se aumenta la dosis.

En esta forma, la curva acumulativa muestra el porcentaje de sujetos que responde a una determinada dosis; es la llamada curva dosis-efecto o "del todo o nada" (figura 1.8). La dosis que produce el efecto en estudio (terapéutico o tóxico) en el 50% de los sujetos se denomina dosis efectiva media (DE_{50}); así, si el efecto medido en animales de experimentación es la muerte, la dosis efectiva se designa dosis letal media (DL_{50}). En este orden de ideas puede hablarse de dosis efectiva 10 (DE_{10}), dosis tóxica 70 (DT_{70}), dosis letal 1 (DL_1), etc.

Puesto que ningún medicamento produce un solo efecto sino un espectro de respuestas deseables e indeseables, en el proceso de investigación de todo fármaco se especifican el tipo de

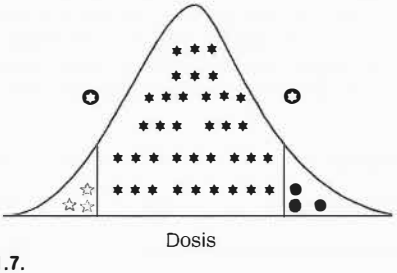


Figura 1.7.
Curva normal de distribución de la respuesta a los fármacos.

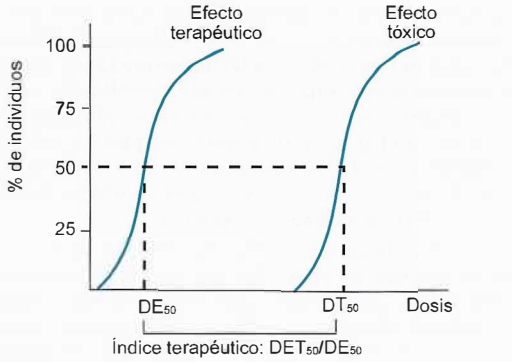


Figura 1.8.
Curvas del "todo o nada" para comparar la relación entre los efectos terapéuticos y los tóxicos de un fármaco.

efecto terapéutico y el tipo de efecto indeseable representativos del medicamento en estudio, y se compara la curva dosis-efecto terapéutico con la curva dosis-efecto indeseable (figura 1.8). La separación entre ambas curvas da una idea de qué tan inocuo o riesgoso es el medicamento: a la relación DT50/DE50 se le denomina **"índice terapéutico"**, y a la relación DL_1/DE_{99} se le conoce como **"margen de seguridad"**. En la clínica, por razones obvias, estas medidas no tienen valores cuantitativos, pero sí reflejan la seguridad relativa con que el prescriptor puede moverse en el rango de las dosis; no tiene nada de sorprendente que la mayoría de medicamentos de uso humano tengan aceptables márgenes de seguridad. En ocasiones, sin embargo, se emplean fármacos (como los digitálicos y la teofilina) en los cuales fácilmente pueden superponerse efectos deseables con efectos indeseables serios y por ello deben administrarse con cautela y a dosis individualizadas.

FACTORES QUE MODIFICAN LA ACTIVIDAD DE LOS FÁRMACOS

Pocas veces puede predecirse con certeza la respuesta a un medicamento. La variación interindividual en la respuesta a los fármacos ha sido reconocida por prescriptores y pacientes desde que nuestros antepasados empezaron a utilizar sustancias biológicamente activas con propósitos medicinales. Se considera que tales variaciones obedecen a causas ambientales o son inherentes a cada individuo, a su dotación genética y a su funcionamiento orgánico. Sin tomar en consideración el efecto placebo ni diferencias en la calidad farmacéutica, entre los factores que más influyen en la variación de los efectos de los medicamentos pueden citarse:

Rasgos biológicos como edad, peso, género, etnia y ritmos biológicos

Se han observado grandes diferencias en los dos extremos de edades, en relación con la persona adulta

booksmedicos.org

entre los 20 y los 60 años. En las primeras semanas de vida la respuesta a los medicamentos difiere de los adultos y aun de los niños mayores. El recién nacido tiene membranas biológicas y particularmente una barrera hematoencefálica más fácilmente franqueable. Importantes diferencias se han encontrado entre niños y adultos con respecto a algunas enzimas CYP, metiltransferasas y glucuroniltransferasas; también se señalan diferencias en la filtración glomerular y la secreción tubular. Por estas razones, el prescriptor debe ajustarse estrictamente a los regímenes posológicos establecidos para la población infantil y evitar la falsa percepción de que "los niños son adultos pequeños".

Por otra parte, la vejez arrastra consigo la pérdida progresiva de la capacidad homeostática y la declinación de todas las funciones, inclusive las relacionadas con la absorción, el metabolismo y la excreción de fármacos. El paciente anciano es más propenso a la comorbilidad y a la polifarmacia y tiene disminuida la capacidad de reponerse al impacto dañino de los medicamentos. Sin embargo, son muy limitados los datos acerca del comportamiento de muchos medicamentos en ancianos, en particular en personas mayores de 80 años.

La obesidad influye en la distribución de los fármacos de acuerdo con las características de liposolubilidad o hidrosolubilidad que éstos tengan. Por ejemplo, si un fármaco no es captado por las grasas, se espera que las concentraciones sanguíneas en el equilibrio se correlacionen mejor con la dosis por kilogramo de tejido magro que con la dosis de peso corporal total.

Poca atención ha recibido el tema de las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas relacionadas con el género, aunque por razones teóricas se cree que esta puede ser una importante fuente de variación en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. La secreción ácida gástrica, la proporción de músculo/tejido adiposo, el tipo y la cantidad de proteínas ligadoras de fármacos, las isoenzimas sexo-específicas del citocromo P-450, los cambios fisiológicos y bioquímicos durante los ciclos ovárico y menstrual, etc., pueden contribuir a la variación de la respuesta relacionada con el género. A modo de ejemplo, los andrógenos y los estrógenos tienen efectos opuestos sobre algunos sistemas enzimáticos de biotransformación de fármacos.

A pesar de los múltiples cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo, la biodisponibilidad no parece estar alterada; la disminución de las concentraciones de albúmina y α1-glicoproteína resulta en disminución de la fracción unida a proteínas; la distribución puede verse afectada por los cambios en el contenido de agua en los diferentes compartimientos; la actividad de algunas enzimas CYP (3A4, 2D6, 2C9) está aumentada, pero la de otras está disminuida (1A2, 2C19) y la progesterona inhibe la glucuroniltransferasa; el clearance renal está incrementado. En resumen, el perfil farmacocinético de muchos medicamentos puede cambiar notablemente en la mujer embarazada.

El reloj circadiano controla muchos aspectos de la fisiología y la conducta de los mamíferos. La cronofarmacología estudia los efectos de los fármacos en relación con los ritmos biológicos. Sólo recientemente se han empezado a revelar las bases moleculares de ciertas variaciones circadianas: por un lado, genes asociados con el metabolismo y con el transporte de fármacos se expresan en forma circadiana, por otro lado, muchos xenobióticos pueden directamente alterar la expresión de genes involucrados en ritmos circadianos. Adicionalmente, la actividad de varias enzimas hepáticas responsables del metabolismo de fármacos parece estar regulada por las glándulas suprarrenales, que tienen un claro ritmo circadiano. Estas interacciones genes-endobióticos-xenobióticos promete revolucionar muchos aspectos de la prescripción de medicamentos.

Estados patológicos

Si, como hemos visto, variables de tipo fisiológico contribuyen a modificar la respuesta a los fármacos, con mayor razón las diferencias entre un organismo enfermo y otro sano determinan variaciones en la actividad farmacológica. Los trastornos que más inciden en la variación de los efectos de los medicamentos son los que comprometen tejidos que participan en la absorción, el metabolismo o la excreción. Cualquier factor que a nivel del tracto gastrointestinal altere el tránsito, las secreciones o la integridad misma de la mucosa, afecta la absorción de medicamentos administrados por esta vía; en lo que respecta a la absorción parenteral (IM o SC) sólo merece citarse el bloqueo de la misma en el paciente en choque, por caída de la perfusión periférica.

Los trastornos hepatobiliares afectan la eliminación de medicamentos en la medida en que estos órganos participen en el metabolismo o en la excreción de un fármaco, así como las alteraciones renales pueden llevar a una acumulación de fármacos que se eliminen por esta vía.

Para la administración de medicamentos en pacientes con hepato o nefropatías deben hacerse los ajustes posológicos pertinentes, en cuyo caso es indispensable conocer el papel que juega cada uno de estos órganos en el metabolismo y la excreción del fármaco.

Exposición a xenobióticos

Aunque existe muy poca información sobre la relación entre los medicamentos y otros xenobióticos (productos naturales, químicos caseros, medioambientales, ocupacionales) a los cuales se esté expuesto, bien vale la pena tener en mente las interacciones que puedan darse entre el alcohol y el cigarrillo con una amplia gama de fármacos.

Las interacciones de los fármacos con alimentos ocurren principalmente a nivel de absor-

booksmedicos.org

ción y de metabolismo. En el primer caso pueden causar incremento, disminución o retardo en la absorción del fármaco. La interacción a nivel del metabolismo es mediada por inducción o inhibición de enzimas xenobióticas, en especial las del citocromo P450 en hígado e intestino delgado. Esto resulta en disminución o incremento de la biodisponibilidad de sustratos de las enzimas. Una interacción fármaco- alimento de gran impacto clínico la provoca el jugo de toronja (grapefruit juice en inglés. No debe ser traducido como jugo de uva) y otros cítricos que contienen furocoumarinas, componentes responsables de la inhibición del citocromo 3A4 y de la glicoproteína P, modificando en forma sustancial la biodisponibilidad y distribución de muchos medicamentos.

Varios fármacos con estrecho índice terapéutico interaccionan con medicinas herbarias; entre estos fármacos se encuentran anticoagulantes, antidepresivos, sedantes, anticonceptivos, inmunosupresores, anticancerosos, agentes anti-HIV y cardiovasculares. La mayoría de tales medicamentos tienen en común que son sustratos de las enzimas CYP y de la glicoproteína P.

Interacciones medicamentosas

Este tema es tratado en capítulo aparte.

Regulación de la densidad de receptores

Una exposición continua o repetida a agonistas puede reducir el número de receptores vía un proceso llamado "regulación hacia abajo" (down-regulation); por el contrario, la exposición continua o repetida a antagonistas puede incrementarlos vía "regulación hacia arriba" (up-regulation), en una magnitud que depende de la concentración del fármaco y la duración de la exposición. Estos mecanismos de regulación celular se manifiestan como casos de refractariedad o hipersusceptibilidad a ciertos medicamentos.

Tolerancia

La disminución de la respuesta a un medicamento después de un tiempo de uso continuado puede tener origen farmacocinético cuando, casi siempre por inducción metabólica, el principio activo llega en menor cantidad a los sitios de acción; o puede tener origen farmacodinámico, como consecuencia de cambios en la densidad de los receptores.

Variación genética

Aun cuando el prescriptor tenga en cuenta muchos de los factores mencionados, sigue habiendo alta variabilidad interindividual en las respuestas a algunos fármacos, y un medicamento que a unas dosis resulta benéfico para un paciente puede ser ineficaz o tóxico para otro. Hay evidencia de que el genotipo del individuo determina en gran medida su respuesta individual. La farmacogenética se define como el estudio de las influencias genéticas en las respuestas a los medicamentos.

Con el progreso en las técnicas de biología molecular y datos aportados por el Proyecto Genoma Humano, la investigación farmacogenética ha podido explorar los genes y proteínas involucrados en todo el proceso ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) así como los receptores y mensajeros post-receptor. Los genes encargados de estos procesos suelen ser polimórficos y sus diferentes alelos codifican proteínas (enzimas, transportadores, receptores, etc) con actividad normal, deficiente, nula o excesiva, de tal modo que los procesos farmacocinéticos y los efectos de los medicamentos quedan influenciados en gran medida por la impronta genética de cada persona. El valor práctico de la caracterización farmacogenética consiste en la identificación de individuos en quienes se puede predecir si, desde el punto de vista genético, un fármaco será eficaz y a qué dosis o, por el contrario, si el fármaco debe ser evitado por alto riesgo de toxicidad o porque el paciente nunca responderá a él.

FARMACOVIGILANCIA, SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS, REACCIONES ADVERSAS

El uso de medicamentos tiene como objetivo primordial alcanzar resultados clínicos que permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes, sin embargo, su utilización entraña la probabilidad de causar daño (iatrogenia). De ahí que todos los esfuerzos deben estar dirigidos al desarrollo de la seguridad y la calidad del medicamento. La seguridad del medicamento, la determinación del perfil de riesgo/beneficio y su toxicidad, continúan siendo pilares fundamentales del uso adecuado del medicamento, no solo para el seguimiento de los medicamentos de reciente incorporación a la terapéutica, sino de aquellos que han sido comercializados de tiempo atrás.

Cuando un nuevo fármaco debe ser aprobado para su uso terapéutico, basado en los resultados de evaluaciones que se han realizado a través de las fases preclínicas y clínicas, no significa que su relación riesgo/beneficio esté totalmente establecida. Esto debido a que, en el contexto de los ensayos clínicos, no se pueden establecer aquellas reacciones adversas tardías o de muy baja incidencia. Éstas, para ser detectadas, requieren un mayor tiempo de uso y población expuesta que solo se alcanzan en la fase de poscomercialización del fármaco.

Por otra parte, existen factores (culturales, sociales, económicos, genéticos, entre otros) que

booksmedicos.org

inciden en la forma como se usan los medicamentos y en los efectos negativos o positivos de los mismos, los cuales deben ser caracterizados para realizar intervenciones que prevengan los daños o mejoren la relación riesgo/beneficio de cada medicamento, en el marco de la atención de un paciente particular o del bienestar de la población.

LA FASE PRECLÍNICA

De experimentación de una sustancia (nuevo fármaco) incluye la caracterización de sus propiedades físicas, químicas y farmacéuticas, estudios de farmacocinética y definición de dosis, así como de toxicidad aguda, toxicidad crónica y los llamados test de toxicidad específica (teratogenicidad, carcinogenicidad, mutagenicidad, efectos sobre la reproducción). Estos estudios se efectúan, según el caso, *in vitro* o *in vivo* en dos o tres especies animales diferentes, se ciñen a las técnicas de experimentación científica y a la ética, y sus resultados deben ser evaluados por organismos oficiales de reglamentación quienes, en última instancia, autorizan o no la experimentación en humanos.

LA ETAPA DE ESTUDIOS CLÍNICOS

En humanos se ha dividido en fases según sus objetivos, el tamaño y las características de la muestra. La *fase* I tiene como propósito la evaluación preliminar de la inocuidad del agente, así como definir el perfil farmacocinético y dosis no tóxicas en individuos sanos; se lleva a cabo en un número pequeño (10 a 100 personas) de voluntarios sanos. La *fase* II busca establecer las propiedades farmacocinéticas, beneficios y rango de dosis segura, en individuos que padecen la condición clínica para la cual se destina el fármaco en estudio; se realiza en número pequeño de pacientes seleccionados (50 a 500 personas). La *fase* III o de ensayo clínico amplio (cientos a miles de pacientes) tiene como finalidad evaluar seguridad y eficacia a corto y largo plazo. Se debe definir el perfil de reacciones adversas y los factores asociados con la variabilidad en la respuesta. Estos ensayos deben ser preferiblemente controlados, aleatorizados, doble ciegos y realizarse en condiciones similares a las que el clínico encuentra en la práctica. Esta última condición no es siempre la ideal en muchos ensayos tradicionales, los cuales incluyen poblaciones muy seleccionadas y con numerosos criterios de exclusión (por ejemplo, pacientes con edad avanzada o alteraciones en la función renal, los cuales en la práctica son bastante comunes). Por este motivo, cada vez más cobran fuerza los estudios clínicos pragmáticos, que buscan estimar la efectividad de la intervención en un contexto más similar al mundo real.

Si se culmina con éxito esta fase, el fármaco es aprobado para uso en humanos y queda disponible al prescriptor, con sus respectivas indicaciones, restricciones, etc. Ante la eventualidad de que una reacción adversa haya escapado a la detección de los estudios realizados hasta entonces, se incluye la *fase* IV de vigilancia poscomercialización, con información de miles de pacientes, recolectada a través de grandes bases de datos (ejemplo: reportes de prescripciones, dispensaciones, registros clínicos, etc).

La seguridad/toxicidad de los fármacos puede ser influenciada por la forma como son usados y, por tanto, dependen en gran medida del juicio y formación de quienes los usan; es decir, el impacto de la toxicidad intrínseca del medicamento puede ser minimizado en la medida en que es conocida por el usuario (prescriptor, farmacéutico, enfermera, consumidor, etc.) o se asume actitud vigilante, para sospecharla, evaluarla y comunicarla, en caso de que no esté establecida. De eso se trata la **farmacovigilancia**, la cual es definida por la OMS como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos de los medicamentos, o cualquier otro problema relacionado con ellos (PRM). El término PRM se define como "*aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación*". Por su parte, un evento adverso (EA) es considerado como "*cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho tratamiento*".

La farmacovigilancia presume la consideración de las **Reacciones Adversas** a **Medicamentos (RAM)** las cuales, según la OMS, se consideran una "*reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica*". Esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción, razón por la cual se prefiere hablar de "efecto no deseado atribuible a la administración de..." que no implica necesariamente el establecimiento de una relación de causa a efecto. Nótese, además, que esta definición excluye las intoxicaciones o sobredosis, porque se asume que es no intencionada y que se produce con las dosis utilizadas normalmente en los seres humanos. Los **errores de medicación (EM)**, se entienden como cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente, o dar lugar a utilización inapropiada del medicamento, cuando éste se halla bajo control del personal sanitario o del propio paciente (donde se incluyen, por ejemplo, errores al momento de prescribir, dispensar, almacenar, etiquetar o administrar el medicamento). Otros términos usados en este campo son el **efecto colateral**, que se define como aquel efecto indeseable que es parte de la acción farmacológica del medicamento, y el **efecto secundario**, el cual

booksmedicos.org

no es debido al mecanismo de acción fundamental del fármaco, pero se deriva de él. Estos dos últimos términos se prestan para confusión y en algunos casos se pueden considerar como equivalentes.

Un buen servicio de gestión de la seguridad de medicamentos y de la farmacovigilancia (FV) es un requisito imprescindible para la detección precoz de riesgos asociados a medicamentos, prevención de reacciones adversas y ayuda a los profesionales sanitarios y a los pacientes, para conseguir la mejor relación beneficio-riesgo con la farmacoterapia. En tal sentido, las reacciones adversas severas constituyen el principal problema en el desarrollo de fármacos y la primera causa de su retiro del mercado.

La FV se ocupa también del uso de medicamentos con indicaciones que no han sido aprobadas y que no cuentan con adecuada justificación científica, de la notificación de casos de intoxicaciones agudas y crónicas por administración de medicamentos, del abuso o del uso incorrecto de medicamentos, de las interacciones de medicamentos con otras sustancias (alimentos o medicamentos) y, en algunas circunstancias, de la valoración de problemas de calidad de medicamentos. El uso innecesario para "síntomas menores", que puede generar o aumentar la aparición de reacciones adversas, en su mayor parte prevenibles y evitables, también puede ser objeto de vigilancia.

Los objetivos de la FV establecidos por la OMS incluyen:

- Velar por el cuidado y seguridad de los pacientes en relación con el uso de medicinas y todas las intervenciones médicas.
- Mejorar la salud pública y la seguridad en relación con el uso de los medicamentos.
- Detectar los problemas relacionados con el uso de medicamentos y comunicar los hallazgos oportunamente.
- Contribuir con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los medicamentos, permitiendo prevenir los daños y maximizar los beneficios.
- Fomentar el uso de los medicamentos en forma segura, racional y más eficaz (incluida la costo-efectividad).
- Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en materia de farmacovigilancia, y su efectiva comunicación al público; la notificación espontánea es componente esencial de los programas de FV.

Los productos que son sujetos a monitorización por la farmacovigilancia no incluyen solamente medicamentos, sino que abarca derivados sanguíneos, vacunas, productos herbales y complementarios.

En Colombia la FV y las labores de vigilancia epidemiológica se reglamentaron a partir de 1997 y están a cargo del Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), el cual conformó un sistema nacional de farmacovigilancia, cuyo nodo central es el propio INVIMA. Este sistema hace parte de un programa permanente dirigido por la OMS, que al año 2018 cuenta con 131 países miembros plenos y tiene el centro de monitoreo en Uppsala (Suecia) donde, para el 2017, se contaba con una base de datos con más de 16 millones de reportes de eventos adversos a nivel global. Colombia es miembro oficial desde el 2004.

EVALUACIÓN DE NOTIFICACIONES

La evaluación de la causalidad cobra especial importancia si se realiza sobre medicamentos nuevos, reacciones desconocidas, o reacciones graves. Existen distintos procedimientos útiles para evaluar la probabilidad de una relación causal entre la exposición al medicamento y los efectos adversos. Los algoritmos consisten en una secuencia lógica de preguntas y una escala de calificación que permite al final establecer la causalidad por categorías; se basan en los siguientes criterios:

- Relación temporal adecuada.
- Biológicamente plausible.
- Relación dosis-efecto.
- Desaparición al retiro del medicamento y reaparición al administrar de nuevo el medicamento.
- Antecedentes de la RAM.
- Causas alternas que expliquen el evento.
- No existe explicación mejor.

El Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS incluye principalmente la relación temporal entre la administración del medicamento y el acontecimiento, la plausibilidad médica o farmacológica (signos y síntomas, pruebas de laboratorio, hallazgos patológicos, mecanismo) y la probabilidad o exclusión de otras causas.

De acuerdo con estos criterios se establecen las siguientes categorías:

Definitiva, si existiendo alteración en pruebas de laboratorio, el evento aparece después de la administración del medicamento, no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. Además, desaparición del evento con la supresión del fármaco (retirada) y respuesta positiva a la re-exposición.

Probable, si existiendo alteración en las pruebas de laboratorio, el evento aparece después de la administración del medicamento, es improbable explicarlo por la presencia de otras enfermedades, ni a otros fármacos o sustancias, y si al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.

Posible, si con alteraciones en las pruebas de laboratorio, el evento aparece después de la administración del medicamento, pero puede ser

booksmedicos.org

explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información sobre suspensión del medicamento puede faltar o no estar clara.

Improbable, si con alteraciones en las pruebas de laboratorio, el evento se manifiesta sin una secuencia temporal clara con la administración del medicamento y puede ser explicada de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.

No clasificada si son imprescindibles más datos para realizar una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.

Inclasificable si la notificación no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

Otra clasificación se relaciona con el mecanismo de acción de la RAM:

Tipo A. Relacionadas con la dosis, tienen la característica de ser extensión del efecto farmacológico, por tanto son predecibles y prevenibles, además de ser las más frecuentes y menos graves.

Tipo B. No relacionadas con la dosis, están representadas por aquellas reacciones alérgicas o las idiosincráticas, que son difíciles de prevenir y predecir, son en general más graves y menos frecuentes.

Tipo C. Son las producidas por el uso crónico de los medicamentos.

Tipo D. Son aquellas que aparecen tardíamente luego del uso del medicamento y relacionadas con dismorfogénesis, como el cáncer o las malformaciones congénitas.

Tipo E. Son las que aparecen al suspender un fármaco, especialmente si se hace de manera abrupta.

Tipo F. Fallo terapéutico, el cual puede ser producido por causas diversas, como prescripción, diagnóstico, selección de medicamento o dosificación errados; inadecuada información sobre su consumo; aspectos culturales; resistencia al tratamiento en caso de antiinfecciosos, antiparasitarios y antineoplásicos; calidad del medicamento; fallo intrínseco, debido a que los efectos de los medicamentos se presentan habitualmente en un porcentaje de los pacientes y con un beneficio que tiene un límite, pues así como no hay medicamentos 100% seguros tampoco los hay 100% efectivos.

Actualmente una parte importante de la farmacovigilancia a nivel mundial se ha apoyado en técnicas computacionales avanzadas para la detección temprana de señales que indiquen una alerta temprana sobre la aparición de RAM, aprovechándose del gran volumen de información que se consigna constantemente sobre el consumo de medicamentos y los reportes de eventos adversos. Dentro de estas técnicas se incluyen aspectos de Big data, aprendizaje de máquina (usando inteligencia artificial) y minería de texto, los cuales ya cuentan con reportes exitosos en su implementación práctica.

PROBLEMÁTICA DE LA PRESCRIPCIÓN

Se tiene por conocido el mayor o menor potencial nocivo que le es inherente a cada fármaco, pero no significa que el paciente quede inexorablemente expuesto a todos los riesgos que entraña el consumo de medicamentos. El desarrollo de hábitos de prescripción racionales y la utilización de algunos recursos paraclínicos minimizan los riesgos de reacciones adversas y optimizan los beneficios de los medicamentos a costos razonables y asequibles.

El proceso de elección racional de un medicamento debe realizarlo el prescriptor de acuerdo con los criterios de *eficacia*, *seguridad* y *costos*: se comparan las alternativas terapéuticas mediante un análisis secuencial que concede la más alta prioridad a la eficacia y, en segundo lugar, al más seguro entre los eficaces. El criterio de costos no riñe con la calidad de la atención, a condición de que se incluya sólo cuando ya se han seleccionado las alternativas más eficaces e inocuas.

Se entiende el uso racional de los medicamentos como la prescripción que brinda a los pacientes "los fármacos indicados, en la posología adecuada, por el tiempo necesario y al menor costo posible" (OMS).

Los hábitos inadecuados de prescripción se pueden ubicar en el marco de los problemas relacionados con medicamentos (PRM), que se clasifican en tres categorías:

- **De necesidad**, el paciente recibe el medicamento que no necesita, o no le es prescrito el medicamento que requiere para su patología.
- **De efectividad**, el medicamento o la dosis prescrita son ineficaces.
- **De seguridad**, cuando se prescribe el medicamento menos seguro o que representa el mayor riesgo para el paciente en particular o, siendo seguro, la dosis a la cual se prescribe ocasiona un problema de seguridad/toxicidad.

booksmedicos.org

A continuación mencionaremos algunas pautas tendientes a mejorar el uso de medicamentos:

- Formule en la denominación común internacional ('nombre genérico').
- Utilice el medicamento si está claramente indicado. Formule el menor número de medicamentos posible.
- Individualice cada tratamiento de acuerdo con las características del paciente (edad, sexo, peso, enfermedad concomitante) y sus antecedentes (alergia, idiosincrasia). La individualización de la terapia es la clave para minimizar los riesgos y maximizar los beneficios.
- Pregunte al paciente sobre el consumo de otros medicamentos y tenga en cuenta las interacciones medicamentosas, así como las interacciones con suplementos y alimentos. Utilice combinaciones a dosis fijas sólo cuando haya ajustado los fármacos en forma individual.
- Antes de prescribir fármacos psicotrópicos valore la susceptibilidad del paciente al abuso.
- Escriba en forma legible y dé al paciente instrucciones claras acerca del consumo de los medicamentos prescritos: vía de administración, horario, relación con las comidas, medidas posológicas a usar. Por ejemplo, en las preparaciones líquidas precise con el paciente el instrumento que utilizará para medirlas. Actualmente muchos medicamentos incluyen el instrumento necesario para la medición, como cucharas graduadas o jeringas; no se deberían usar cucharas domésticas, especialmente para medir medicamentos en pediatría. Con las formas farmacéuticas sólidas defina si se pueden "partir", "masticar", "machacar" o si se deben "tragar enteras". No se justifica el empleo en la fórmula de las abreviaturas latinas *bid* (dos veces al día), *tid* (tres veces al día) o *qid* (cuatro veces al día). Algunos aspectos adicionales respecto al uso práctico de los medicamentos se indicarán en la siguiente sección.
- Escriba siempre los "ceros" iniciales que denotan valores inferiores de uno (ejemplo; 0,5 g). Asegúrese de las unidades de concentración y de escribir la coma del decimal.
- Informe claramente al paciente sobre el tiempo que debe permanecer consumiendo el medicamento.
- Instruya al paciente para que revise el estado del medicamento y la fecha de vencimiento. Por reglamentación, en las etiquetas o empaques de los medicamentos deben figurar, entre otras, las siguientes informaciones:
  - Nombre del producto y del laboratorio fabricante.
  - Cantidad.
  - Fecha de vencimiento. Algunos medicamentos en los cuales este dato es crítico (antibióticos, vitaminas líquidas, vacunas) deben llevar una franja roja.
  - Número del lote y del registro sanitario.
  - Condiciones especiales de almacenamiento, si así se requiere.
  - Posología y contraindicaciones.
  - Los medicamentos de control especial deberán llevar una banda color violeta y la leyenda "medicamento de control especial. Úsese bajo estricta vigilancia médica". En algunos casos se exige la leyenda "medicamento susceptible de causar dependencia".
  - Los medicamentos esenciales deben presentar una banda de color verde con la leyenda "medicamento esencial".
- Anticipe los efectos indeseables predecibles de acuerdo con el perfil farmacológico del medicamento. Utilice sólo medicamentos con los que esté familiarizado.
- Tenga en cuenta el nivel educativo, lenguaje y cultura del paciente. Pregunte si entendió cómo se debe tomar los medicamentos y pídale que resuma lo que entendió, para identificar cualquier confusión.
- Verifique condiciones sociales o patológicas que puedan intervenir con el uso adecuado del medicamento. Por ejemplo, el acceso real del paciente al fármaco prescrito o problemas de visión que afecten la medición de unidades de insulina en una jeringa.
- Eduque al paciente sobre su enfermedad o condición y hágalo partícipe del tratamiento seleccionado. Brinde metas de seguimiento y control cuando sea necesario.
- Ponga al paciente al tanto de signos y síntomas que indiquen el comienzo de una reacción grave. Deje consignado en la historia clínica que realizó dichas recomendaciones.
- Controle las reacciones adversas mediante la observación de síntomas y signos del paciente y la evaluación de pruebas de laboratorio.
- Realice revisión de todos los fármacos consumidos por el paciente y determine la necesidad de suspender terapias (aplicar estrategias de desprescripción).
- Recuerde que los medicamentos de más reciente aparición en el mercado tienen información limitada sobre toxicidad, riesgos en el embarazo y en niños, etc., son más costosos y no siempre mejores. La regla de oro de la prescripción recomienda "no ser el primero en adoptar un medicamento nuevo, pero tampoco el último en abandonar uno obsoleto".
- Medidas como psicoterapia, fisioterapia, instrucciones higiénico-dietéticas, etc., pueden resultar más útiles, menos costosas y menos peligrosas que la farmacoterapia, o por lo menos deben constituirse como parte del manejo holístico del paciente.
- Estudie, actualícese y siga estudiando.

booksmedicos.org

- Cabe mencionar que en Colombia existen normas específicas relacionadas con los servicios farmacéuticos, donde se indican además aspectos legales de la formulación de fármacos (características y contenido de la prescripción). Tradicionalmente estas normas se describían en el decreto 2200 de 2005, pero fueron actualizadas e incorporadas recientemente al decreto 0780 de 2016.

USO PRÁCTICO DE LOS MEDICAMENTOS

Una consideración importante de la prescripción incluye brindarle al paciente explicación clara de todos los aspectos relevantes y prácticos del almacenaje y consumo de los medicamentos (horarios, manipulación, fecha de vencimiento, dosificadores, interacciones con alimentos o suplementos, etc). Sin embargo, en la práctica diaria, muchos de estos puntos son pasados por alto, lo cual puede afectar el correcto uso de los fármacos, impactando en la adherencia, seguridad y efectividad de las terapias.

Consideraciones generales

- Manténgase informado sobre alertas de seguridad emitidas por las agencias reguladoras.
- La adherencia de los pacientes a las terapias es un punto clave para revisar en la consulta. Ésta puede determinar la efectividad del tratamiento.
- Los medicamentos se deben conservar en su empaque original.
- Algunos fármacos se ven alterados por su exposición al aire o la luz, por lo que el uso de pastilleros debe ser revisado por el médico en consulta. Por ejemplo, la levotiroxina se comercializa en blisters opacos que la protegen de la luz y solo debe ser abierta al momento del consumo.
- No exponer los medicamentos a fuentes de calor y humedad.
- Mantenerlos lejos del alcance de los niños.
- Los sobrantes de medicamentos y aquellos vencidos deben ser desechados en los lugares adecuados para tal fin, ya que pueden representar un riesgo para la salud y el ambiente. En muchas instituciones de salud y farmacias se cuenta ya con puntos especiales para realizar su disposición.

Medicamentos inyectables

- Cerciórese de usar el medicamento adecuado por la vía indicada. En caso de dudar, es mejor consultar (ficha técnica, químico farmacéutico, empaques, etc).
- Tenga en cuenta que no siempre las cosas son tan simples como parecen. Se han descrito casos en farmacovigilancia de errores en la vía de administración de medicamentos como son la aplicación por vía intravenosa de microorganismos liofilizados que, a pesar de comercializarse en ampollas, son para uso por vía oral.

Caso especial: uso de insulinas

- La educación en la patología y el uso del medicamento inyectable son fundamentales.
- Indique la forma de medición de las unidades de insulina, bien sea en jeringa desde un vial o con los lapiceros prellenados.
- Explique las zonas de aplicación del fármaco:
  - Brazo: zona del tríceps.
  - Abdomen: zonas laterales, alejado al menos 3 cm del ombligo.
  - Muslo: zona anterolateral externa.
  - Glúteos: zona superior externa
- Indique formas de rotar sitios de aplicación para evitar lipodistrofia.
- No aplicar sobre cicatrices o zonas inflamadas o con distrofia.
- Almacenamiento:
  - Verifique las recomendaciones dadas por cada fabricante.
  - En general, se deben mantener refrigeradas, no congeladas (si se congela se debe desechar), a una temperatura entre 2 y 25°C. En algunas ciudades es posible dejarlas a temperatura ambiente, aunque siempre se recomienda al menos emplear cartuchos portainsulinas con geles refrigerados.
  - En la nevera se pueden almacenar lejos del congelador, en la parte interna (no en la puerta para evitar cambios constantes de temperatura). A veces se recomienda dejarla en el espacio de los vegetales, empleando un recipiente adicional para evitar que entre en contacto con otras sustancias.
- Al momento de la aplicación se debe dejar unos 10 minutos a temperatura ambiente para evitar que el frío cause dolor. No se debe calentar con las manos. Una vez se realiza la aplicación, se debe refrigerar de nuevo lo más pronto posible.
- Algunas insulinas tienen aspecto turbio. Antes de aplicar se deben girar (se prefiere evitar el término agitar, porque usualmente se entiende que se agite vigorosamente). Esto permite homogenizar sin generar espuma o alterar el producto. Para girar, tomar el vial entre las palmas de las manos y rotar unas 10 veces, darle suavemente la vuelta y rotar otras 10 veces. La solución quedará de un color blanco lechoso.

booksmedicos.org

- Si existe una adecuada higiene, no es necesario desinfectar con alcohol el sitio de aplicación.
- Se prefiere usar en general agujas más finas y cortas.
- Se debería utilizar una aguja nueva para cada inyección. El médico debe formular la cantidad necesaria para cada período de dispensación. Así mismo debe tener en cuenta la cantidad de unidades diarias formuladas para calcular el tipo de jeringa y la cantidad de viales o lapiceros necesarios.
- En los lapiceros se debe verificar la permeabilidad de la aguja realizando un "disparo" inicial con pocas unidades con un lapicero nuevo. Así mismo se debe evitar la presencia de burbujas y espacio muerto.
- Cuando se utilicen lapiceros, luego de realizar la aplicación no se debe retirar inmediatamente del sitio de punción. Por el contrario, se esperan unos 10 segundos antes de levantar la aguja.
- La inyección se debe realizar en la zona de la hipodermis, no intramuscular. En algunos pacientes será necesario realizar un leve repliegue en la piel para asegurar una adecuada inyección.
- Después de abierta, debe ser consumida en máximo 30 días.

Medicamentos orales

- En general se recomienda tomar los medicamentos con abundante líquido (agua).
- No se le debe decir al paciente que se tome el medicamento "al acostarse". En ocasiones las tabletas se quedan alojadas en el esófago, lo cual puede causar lesiones serias. El ejemplo clásico son las perforaciones esofágicas causadas por bisfosfonatos.
- Se debe evitar alterar la presentación del medicamento (macerar, aplastar, abrir las cápsulas). Esto es especialmente importante en los medicamentos de presentaciones modificadas (liberación prolongada, por ejemplo), medicamentos sublinguales, tabletas efervescentes o aquellos con cubiertas especiales (que brindan mejor palatabilidad o que ayudan a que se liberen en sitios específicos del tracto gastrointestinal).
- Los medicamentos potencialmente peligrosos (antineoplásicos, algunos agentes hormonales o antivirales) deben ser manejados por personal entrenado.

Inhaladores

- El uso incorrecto de medicamentos que vienen en presentación para inhalación afecta la efectividad de la terapia. Existen tres grandes tipos de inhaladores: de dosis medida (o cartucho presurizado, son los más tradicionales y conocidos), de polvo seco y de niebla fina.
- El inhalador de dosis medida debe ser agitado antes de cada disparo o inhalación/puff. Cuando el inhalador está nuevo se deben dar unos 4 puff de descarga al aire antes de usarlo.
- El dispositivo se debe sostener en posición vertical. Recordar retirar la tapa antes de usarlo.
- Se prefiere utilizar un espaciador o una inhalocámara con válvula, con los inhaladores de dosis medida. El espaciador requiere que el paciente coordine el disparo del inhalador con la inspiración ("primero exhale, luego comience a inhalar por la boca y realice el disparo"). Si el paciente exhala en el espaciador antes de inhalar la dosis, puede diluir o perder la dosis del fármaco.
- El uso de espaciador/cámara también ayuda a evitar que el medicamento se deposite en la faringe o la lengua. No se deben realizar dos disparos simultáneos en estos dispositivos (esperar al menos 30 segundos entre cada uno).
- Se debe hacer apnea de 5-10 segundos, luego de la inhalación, cuando se usan los inhaladores ("sostenga la respiración para que el medicamento actúe").
- Al momento de la prescripción el médico debe mostrarle al paciente el paso a paso con el uso adecuado. Luego la técnica debe ser practicada por el paciente delante del médico y se realizan las correcciones necesarias. Se aconseja evaluar periódicamente la técnica.
- Los inhaladores de polvo seco vienen en dos presentaciones: dispositivos de dosis múltiples precargadas y aquellos que requieren ser cargados con las cápsulas del medicamento. Éstas no deben ser ingeridas por vía oral. Cada dispositivo tiene características de uso particular que deben ser revisadas por el clínico, con el fin de brindar las correctas indicaciones a los pacientes.
- Los inhaladores de niebla fina (conocidos como Respimat®) deben ser cargados inicialmente con su respectivo cartucho, el cual contiene el medicamento. Una vez en su lugar, no se debe retirar. Para inhalar, no se deben agitar. Se realiza un giro de la base del inhalador para preparar la dosis y, para liberarla, se activa un botón en el costado del dispositivo. El inhalador se sostiene de forma horizontal durante su uso, apuntando al fondo de la garganta. El disparo se realiza coordinado con una inhalación suave y profunda, seguido de apnea de 10 segundos. Estos dispositivos cuentan con indicador de colores para saber que el cartucho está vacío.

Medicamentos de estrecho margen terapéutico

- Se debe procurar que los pacientes siempre reciban el medicamento de estrecho margen producido por el mismo fabricante. En caso de que esto no sea posible, se recomienda realizar una consulta de seguimiento donde se verifique

booksmedicos.org

que el paciente se encuentre controlado (ejemplo: realización de INR en caso de usuarios de warfarina o control de TSH en aquellos con levotiroxina).

Gotas oculares

- Se debe tener una adecuada higiene, lavado de manos y evitar tocar el empaque abierto (en la zona del orificio).
- Se le indica al paciente que mire hacia arriba y luego tire del párpado hacia abajo para formar una especie de saco (espacio entre la conjuntiva tarsal y la ocular) donde se debe depositar la gota del medicamento. Este procedimiento aplica también para el uso de pomadas o ungüentos oculares, colocando en el saco la cantidad prescrita.
- Luego de la aplicación, se debe permanecer con el ojo cerrado un par de minutos. En caso de emplear diferentes tipos de gotas, en general se recomienda dar un margen de unos 5 minutos entre la aplicación de cada medicamento.

Medicamento de uso ótico

- Se recomienda calentar inicialmente el contenedor con las gotas óticas sosteniéndolo en la mano durante unos cuantos minutos.
- Posteriormente se inclina la cabeza hacia el lado contrario de la aplicación o se puede realizar en posición de decúbito lateral.
- Para mejorar la aplicación, se hala el lóbulo de la oreja para reposicionar el canal auditivo.
- Se aplica la cantidad de gotas prescritas. Éstas no deben generar molestia (ardor) más de unos pocos minutos.
- Se deben esperar unos 5 minutos antes de aplicar en el oído contralateral.

BIBLIOGRAFÍA

Aboagye EO, Price PM, Jones T. In vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics in drug development using positron-emission tomography. Drug Discov Today 2001;6(6):293-302.

Allen TM, Cheng WW, Hare JI, Laginha KM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lipidic nanoparticles in cancer. Anticancer Agents Med Chem. 2006;6(6):513-23.

American Pharmacists Association (APhA).Drug Information Handbook.27 ed. Lexicomp; 2018.

Anderson GD. Using pharmacokinetics to predict the effects of pregnancy and maternalinfant transfer of drugs during lactation. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2006;2(6):947-60.

Angst MS, Drover DR. Pharmacology of drugs formulated with DepoFoam: a sustained release drug delivery system for parenteral administration using multivesicular liposome technology. Clin Pharmacokinet. 2006; 45(12):1153-76.

Anzai N, Kanai Y, Endou H. Organic anion transporter family: Current knowledge. J Pharmacol Sci. 2006;100(5):411-26.

Arayne MS, Sultana N, Bibi Z. Grape fruit juice-drug interactions. Pak J Pharm Sci. 2005;18(4):45-57.

Arnaud M, Begaud B, Thurin N, Moore N, Pariente A, Salvo F. Methods for safety signal detection in healthcare databases: a literature review. Expert opinion on drug safety. 2017;16(6):721-32.

Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. BMJ 2003;327(7425):1222-5.

Avidor Y, Mabjeesh NJ, Matzkin H. Biotechnology and drug discovery: from bench to bedside. South Med J. 2003; 96(12):1174-86.

Bachmann KA, Lewis JD. Predicting inhibitory drug-drug interactions and evaluating drug interaction reports using inhibition constants. Ann Pharmacother. 2005;39(6):1064-72.

Bailey DG, Dresser GK. Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs. Am J Cardiovasc Drugs. 2004; 4(5):281-97.

Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet. 2006; 45(11):1077-97.

Bhattycharyya L, Dabbah R, Hauck W, Sheinin E, Yeoman L, Williams R. Equivalence studies for complex active ingredients and dosage forms. AAPS J. 2005;7(4):E786-812.

Benito Ruiz E, Alijarde-Lorente R, Benito-Ruiz B, García-Tova M, Bueno-Lozano M. Evaluación sobre el uso incorrecto de los dispositivos de inhalación. NURE Investigación. 2018; 15(95):1-16.

Benvenga S, Papi G, Antonelli A. Refractory Hypothyroidism Due to Improper Storage of Levothyroxine Tablets. Frontiers in Endocrinology. 2017;8:155.

Bond RA, Ijzerman AP. Recent developments in constitutive receptor activity and inverse agonism, and their potential for GPCR drug discovery. Trends Pharmacol Sci. 2006;27(2):92-6.

Borgstrom L, Olsson B, Thorsson L. Degree of throat deposition can explain the variability in lung deposition of inhaled drugs. J Aerosol Med. 2006;19(4):473-83.

Breedveld P, Beijnen JH, Schellens JH. Use of P-glycoprotein and BCRP inhibitors to improve oral bioavailability and CNS penetration of anticancer drugs. Trends Pharmacol Sci.2006; 27(1):17-24.

Breitkreutz J, Boos J. Paediatric and geriatric drug delivery. Expert Opin Drug Deliv. 2007;4(1):37-45.

Brenner GM. Pharmacology; Saunders Company; USA 2000. Buxton ILO.

booksmedicos.org

Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. eds. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e New York, NY: McGraw-Hill. 2018.

Chen ML. Ethnic or racial differences revisited: impact of dosage regimen and dosage form on pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet.2006; 45(10):957-64.

Christians U, Schmitz V, Haschke M. Functional interactions between P-glycoprotein and CYP3A in drug metabolism. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2005; 1(4):641-54.

Coleman JJ, Ferner RE, Evans SJ. Monitoring for adverse drug reactions. Br J Clin Pharmacol 2006; 61(4):371-8.

Comité de Consenso de Granada. Tercer Consenso de Granada sobre ProblemasRelacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicacion (RNM). *Ars Pharm* 2007; 48 (1): 5-17. Disponible en: http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/374.pdf

Conley R, Gupta SK, Sathyan G. Clinical spectrum of the osmotic-controlled release oral delivery syste (OROS), an advanced oral delivery form. Curr Med Res Opin. 2006;22(10):1879-92.

Costa T, Cotecchia S. Historical review: Negative efficacy and the constitutive activity of G-protein-coupled receptors. Trends Pharmacol Sci. 2005; 26(12):618-24.

Couture L, Nash JA, Turgeon J. The ATP-binding cassette transporters and their implication in drug disposition: a special look at the heart. Pharmacol Rev. 2006; 58(2):244-58.

Cuddy ML. Geriatric pharmacology topics: Age-related drug dosage adjustment. J Pract Nurs. 2004;54(3):11-6.

de Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA. Guía de la buena prescripción, Manual práctico. Organización Mundial de la Salud. 1998.

Degim IT, Celebi N. Controlled delivery of peptides and proteins. Curr Pharm Des. 2007;13(1):99-117.

Dobson PD, Kell DB. Carrier-mediated cellular uptake of pharmaceutical drugs: An exception or the rule? Nature rev, 2008; 7: 205-220.

Durr D, Stieger B, Kullak-Ublick GA, Rentsch KM, Steinert HC, Meier PJ, Fattinger K. St John's Wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. Clin Pharmacol Ther 2000; 68(6):598-604.

Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet. 2000; 356(9237):1255-9.

Ekins S, Waller CL, Swaan PW, Cruciani G, Wrighton SA, Wikel JH. Progress in predicting human ADME parameters in silicio. J Pharmacol Toxicol Methods 2000;44(1):251-72.

Emond C, Michalek JE, Birnbaum LS, DeVito MJ. Comparison of the use of a physiologically based pharmacokinetic model and a classical pharmacokinetic model for dioxin exposure assessments. Environ Health Perspect. 2005;113(12):1666-8.

Endres CJ, Hsiao P, Chung FS, Unadkat JD. The role of transporters in drug interactions. Eur J Pharm Sci. 2006; 27(5):501-17.

FDA News Release. FDA approval brings first gene therapy to the United States. 2017. Disponible en: https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm574058.htm

Federación Diabetológica Colombiana. Foro de Técnica de Inyección Colombia 2015. 2015.

Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana, 6ª edición. Elsevier. 2014.

Folkers G, Kubinyi H. Diseño racional de fármacos. Investigación y Ciencia. 1997; 254:32-41.

Friend DR. Drug delivery to the small intestine. Curr Gastroenterol Rep. 2004; 6(5):371-6.

Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. N Engl J Med. 2016;375(5):454-63.

Gao B, Meier PJ. Organic anion transport across the choroid plexus. Microsc Res Tech 2001; 52(1):60-4.

Garcia Alonso F, Scott AI, Stika L, Westerholm B. Health authorities and drug utilization studies. In: Dukes MNG (ed). Drug Utilization Studies; Methods and Uses. WHO Regional Publications, European Series No. 45, 1993.

Ghibellini G, Leslie EM, Brouwer KL. Methods to evaluate biliary excretion of drugs in humans: an updated review. Mol Pharm. 2006;3(3):198-211.

Greasley PJ, Clapham JC. Inverse agonism or neutral antagonism at G-protein coupled receptors:a medicinal chemistry challenge worth pursuing? Eur J Pharmacol 2006; 553(1-3):1-9.

Greenberger PA. Drug allergy. J Allergy Clin Immunol 2006 ;117(2 Suppl Mini-Primer):S464-70.

Haaijer-Ruskamp FM, Hemminki E. The social aspects of drug use. In: Dukes MNG (ed). Drug Utilization Studies;Methods and Uses. WHO Regional Publications, European Series No. 45, 1993.

Haga SB, Thummel KE, Burke W. Adding pharmacogenetics information to drug labels: lessons learned. Pharmacogenet Genomics. 2006; 16(12):847-54.

Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions:a systematic review. Drug Saf. 2006; 29(5):385-96.

Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. Am J Hosp Pharm 1990; 47: 533-43.

Holcberg G, Tsadkin-Tamir M, Sapir O, Huleihel M, Mazor M, Ben Zvi Z. New aspects in placental drug transfer. Isr Med Assoc J 2003; 5(12):873-6.

Jackson AJ, Robbie G, Marroum P. Metabolites and bioequivalence:past and present. Clin Pharmacokinet 2004; 43(10):655-72.

Jackson HJ, Rafiq S, Brentjens RJ. Driving CAR T-cells forward. Nat Rev Clin Oncol. 2016;13(6):370-83

Jaquenoud Sirot E, van der Velden JW, Rentsch K, Eap CB, Baumann P. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. Drug Saf. 2006 ;29(9):735-68.

Keijsers CJ, Segers WS, de Wildt DJ, Brouwers JR, Keijsers L, Jansen PA. Implementation of the WHO-6-step method in the medical curriculum to improve pharmacology knowledge and pharmacotherapy skills. Br J Clin Pharmacol. 2015;79(6):896-906.

Kilic AC, Capan Y, Vural I, Gursoy RN, Dalkara T, Cuine A, et al. Preparation and characterization of PLGA

booksmedicos.org

nanospheres for the targeted delivery of NR2B-specific antisens oligonucleotides to the NMDA receptors in the brain. J Microencapsul 2005;22(6):633-41.

Kimanani E, Stypinski D, Curtis G, Stiles M, Heessels P, Logan S, et al. A contract research organization's response to the new FDA guidances for bioequivalence/bioavailability studies for orally administered drug products. J Clin Pharmacol 2000; 40(10):1102-8.

Kivisto KT, Niemi M, Fromm MF. Functional interaction of intestinal CYP3A4 and P-glycoprotein. Fundam Clin Pharmacol. 2004; 18(6):621-6.

Kopp-Kubbel S; Las denominaciones comunes internacionales (DCI) de sustancias farmacéuticas; Bol Oficina Sanit Panam 1995; 119(5):423-30.

Langer R. Drug Delivery: Drugs on Target. Science 2001; 293(5527):58-9.

Laporte JR, Orme ML. Drug utilization and the teaching of rational drug use. In: Dukes MNG (ed). Drug Utilization Studies; Methods and Uses. WHO Regional Publications, European Series No. 45, 1993.

Lappin G, Garner RC. The use of accelerator mass spectrometry to obtain early human ADME/PK data. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2005; 1(1):23-31.

Liguori MJ, Waring JF. Investigations toward enhanced understanding of hepatic idiosyncratic drug reactions. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2006;2(6):835-46.

Lim FL, Currie RA, Orphanides G, Moggs JG. Emerging evidence for the interrelationship of xenobiotic exposure and circadian rhythms: a review. Xenobiotica. 2006; 36(10-11):1140-51.

Lim WA, June CH. The Principles of Engineering Immune Cells to Treat Cancer. Cell. 2017;168(4):724-740.

Lin JH. CYP induction-mediated drug interactions: in vitro assessment and clinical implications.Pharm Res.2006; 23(6):1089-116.

Lisitsa A, Archakov A, Lewi P, Janssen P. Bioinformatic insight into the unity and diversity of cytochromes P450. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2003; 25(9):733-45.

Liu J, Lee H, Allen C. Formulation of drugs in block copolymer micelles: drug loading and release. Curr Pharm Des 2006; 12(36):4685-701.

Mager DE. Quantitative structure-pharmacokinetic/pharmacodynamics relationships. Adv Drug Deliv Rev 2006; 58(12-13): 1326-56.

Mangoni AA. Cardiovasculardrug therapy in elderly patients: specific age-related pharmacokinetic, pharmacodynamic and therapeutic considerations. Drugs Aging 2005; 22(11):913-41.

Marra M, Gukasyan HJ, Raghava S, Kompella UB. 2nd Ophthalmic Drug Development and Delivery Summit. Expert Opin Drug Deliv. 2007;4(1):77-85.

McDowell SE, Coleman JJ, Ferner RE. Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. BMJ 2006; 332(7551):1177-81.

Mehvar R. Estimation of pharmacokinetic parameters based on the patient-adjusted population data. Am J Pharm Educ. 2006;70(5):96.

Milligan G. Constitutive activity and inverse agonists of G protein-coupled receptors: a current perspective. Mol Pharmacol 2003;64(6):1271-6.

Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 0780 de 2016, por medio del cual se expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social. 2016.

Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1124 de 2016, por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen. 2016.

Minko T, Pakunlu RI, Wang Y, Khandare JJ, Saad M. New generation of liposomal drugs for cancer.Anticancer Agents Med Chem. 2006;6(6):537-52.

Modi S, Prakash Jain J, Domb AJ, Kumar N. Exploiting EPR in polymer drug conjugate delivery for tumor targeting. Curr Pharm Des. 2006; 12(36):4785-96.

Molokhia M, McKeigue P. EUDRAGENE: European collaboration to establish a case-control DNA collection for studying the genetic basis of adverse drug reactions.Pharmacogenomics 2006; 7(4):633-8.

Montastruc JL, Sommet A, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase-Michel C, Nelson CP, Challiss RA. "Phenotypic" pharmacology: The influence of cellular environment on G protein-coupled receptor antagonist and inverse agonist pharmacology. Biochem Pharmacol 2007; 73(6):737-51.

Nicolau DP. Optimizing outcomes with antimicrobial therapy through pharmacodynamic profiling. J Infect Chemother 2003; **9(4):292-6.**

Oliveira JL, Lopes P, Nunes T, Campos D, Boyer S, Ahlberg E, et al. The EU-ADR Web Platform: delivering advanced pharmacovigilance tools. Pharmacoepidemiology and drug safety. 2013;22(5):459-67.

Organización Mundial de la Salud. Ayuda de Memoria. Por una estrategia Nacional que garantice medicamentos seguros y su uso apropiado. 2008.

Patton JS, Byron PR. Inhaling medicines: delivering drugs to the body through the lungs. Nat Rev Drug Discov 2007; 6(1):67-74.

Poluzzi E, Raschi E, Piccinni C, De F. Data Mining Techniques in Pharmacovigilance: Analysis of the Publicly Accessible FDA Adverse Event Reporting System (AERS). 2012.

Pouton CW. Lipid formulations for oral administration of drugs: non-emulsifying, self-emulsifying and 'self-micro-emulsifying' drug delivery systems. Eur J Pharm Sci 2000;11 Suppl 2:S93-8.

República de Colombia. Ministerio de la Protección Social. Invima. Decreto 2200 de 2005.

República de Colombia. Ministerio de la Protección Social. Invima. Decreto 677 de 1995.

República de Colombia. Ministerio de la Protección Social. Resolución 1400 del 2001.

Rivera MS, Gilman AG. Drug invention and the pharmaceutical industry. En: Brunton LL, Chabner BA,

booksmedicos.org

Rodriguez E, Almeida Arvizu VM. Reacciones a medicamentos. Una revisión de la literatura. Rev Alerg Mex. 2006; 53(2):73-5.

Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Gaeta F, Caruso C, Gueant JL. Cross-reactivity among drugs: clinical problems. Toxicology. 2005;209(2):169-79.

Sanderson JP, Naisbitt DJ, Park BK. Role of bioactivation in drug-induced hypersensitivity reactions. AAPS J. 2006;8(1):E55-64.

Savic R, Eisenberg A, Maysinger D. Block copolymer micelles as delivery vehicles of hydrophobic drugs: micelle-cell interactions. J Drug Target. 2006; 14(6):343-55.

Shirasaka Y, Onishi Y, Sakurai A, Nakagawa H, Ishikawa T, Yamashita S. Evaluation of human P-glycoprotein (MDR1/ ABCB1) ATPase activity assay method by comparing with in vitro transport measurements: Michaelis-Menten kinetic analysis to estimate the affinity of P-glycoprotein to drugs. Biol Pharm Bull. 2006;29(12):2465-71.

Shitara Y, Sato H, Sugiyama Y. Evaluation of drug-drug interaction in the hepatobiliary and renal transport of drugs. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2005;45:689-723.

Slatter JG, Templeton IE, Castle JC,Kulkarni A, Rushmore TH, Richards K, et al. Compendium of gene expression profiles comprising a baseline model of the human liver drug metabolism transcriptome. Xenobiotica. 2006;36(10-11):938- 62.

Solensky R. Drug hypersensitivity. Med Clin North Am 2006;90(1):233-60.

Sommerville KW. Bioequivalence in development of antiepileptic drugs. Epilepsy Res. 2006;68(1):82-5.

Somolinos DG; Historia de la Medicina; 5 ed.; Sociedad Mexicana de Historia y Filosofía de la Medicina, México; 1980.

Song Y, Wang Y, Thakur R, Meidan VM, Michniak B. Mucosal drug delivery: membranes, methodologies, and applications. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2004;21(3):195-256.

Soubiran A, Kearney J; El Diario de la Medicina; Luis de Caralt, España; 1963.

Sten Olsson, the Uppsala Monitoring Centre. The need for a generic form for spontaneous reporting of drug related problems. *WHO Pharmaceuticals Newsletter*. 2007; (1)7-9.

Strecker R, Scheffler K, Buchert M, Mross K, Drevs J, Hennig J. DCE-MRI in clinical trials: data acquisition techniques and analysis methods. Int J Clin Pharmacol Ther. 2003;41(12):603-5.

Strolin Benedetti M, Whomsley R, Baltes E. Involvement of enzymes other than CYPs in the oxidative metabolism of xenobiotics. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2006;2(6):895-921.

Strolin Benedetti M, Whomsley R, Baltes EL. Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the paediatric and adult populations. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2005; 1(3):447-71.

Subramanian N, Ghosal SK. Enhancement of gastrointestinal absorption of poorly water soluble drugs via lipid based systems. Indian J Exp Biol 2004; 42(11):1056-65.

Sychev DA, Ashraf GM, Svistunov AA, et al. The cytochrome P450 isoenzyme and some new opportunities for the prediction of negative drug interaction in vivo. Drug Design, Development and Therapy. 2018;12:1147-1156.

Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, Lazar A, Jung N, Goeser T, et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. Clin Pharmacol Ther. 2006; 80(5):486-501.

Terada T, Inui K. Gene expression and regulation of drug transporters in the intestine and kidney. Biochem Pharmacol 2007;73(3):440-9.

Thien FC. Drug hypersensitivity. Med J Aust. 2006;185(6):333-8.

Thomas VH, Bhattachar S, Hitchingham L, Zocharski P, Naath M, Surendran N, et al. The road map to oral bioavailability: an industrial perspective. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2006;2(4):591-608.

Tsuji A. Impact of transporter-mediated drug absorption, distribution, elimination and drug interactions in antimicrobial chemotherapy. J Infect Chemother. 2006;12(5):241-50.

Uribe MC. Principios de Farmacología General para la Terapéutica; Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga (Col), 1997.

Verbeeck RK, Kanfer I, Walker RB. Generic substitution: the use of medicinal products containing different salts and implications for safety and efficacy. Eur J Pharm Sci 2006;28(1-2):1-6.

Wahab IA, Pratt NL, Wiese MD, Kalisch LM, Roughead EE. The validity of sequence symmetry analysis (SSA) for adverse drug reaction signal detection. Pharmacoepidemiology and drug safety. 2013;22(5):496-502.

Waller PC. Making the most of spontaneous adverse drug reaction reporting. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2006;98(3):320-3.

Wang H, LeCluyse EL. Role of orphan nuclear receptors in the regulation of drug-metabolising enzymes. Clin Pharmacokinet 2003;42(15):1331-57.

Ward KW. Recent advances in pharmacokinetic extrapolation from preclinical data to humans. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2005;1(4):583-94.

Werner E. In silico multicellular systems biology and minimal genomes. Drug Discov Today. 2003;8(24):1121-7.

World Health Organization & WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. The importance of pharmacovigilance. 2002

Yang XX, Hu ZP, Duan W, Zhu YZ, Zhou SF. Drug-herb interactions: eliminating toxicity with hard drug design. Curr Pharm Des. 2006;12(35):4649-64.

Zanger UM, Klein K. Pharmacogenetics of cytochrome P450 2B6 (CYP2B6): advances on polymorphisms, mechanisms, and clinical relevance. Front Genet. 2013;4:24.

Zanni GR, Wick JY. Microdosing: the new pharmacokinetic paradigm? Consult Pharm. 2006;21(10):756-76.

Zhang X, Zhang Y, Ye X, Guo X, Zhang T, He J. Overview of phase IV clinical trials for postmarket drug safety surveillance: a status report from the ClinicalTrials.gov registry. BMJ Open. 2016;6(11):e010643

Zhang ZY, Wong YN. Enzyme kinetics for clinically relevant CYP inhibition. Curr Drug Metab 2005;6(3):241-57.

booksmedicos.org

Capítulo **DOS**

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- ***Introducción y definición*** 39
  Regulación..... 39
  Antecedentes 40
- ***Factores que favorecen la aparición de interacciones*** 40
- ***Clasificaciones de las interacciones*** 41

booksmedicos.org

INTRODUCCIÓN Y DEFINICIÓN

El tratamiento con los medicamentos ha cambiado la forma de curar y combatir las enfermedades. Pese a todas las ventajas que ofrece su uso, cada vez es más frecuente la aparición de eventos adversos, que provocan enfermedad, discapacidad o incluso la muerte en los individuos tratados. Los pacientes presentan sensibilidades particulares e impredecibles a los medicamentos y cuando se prescriben de forma concomitante existe el riesgo de interacciones perjudiciales. Por ello, la elección y utilización de los más apropiados y seguros exige una considerable habilidad por parte del médico que los prescribe.

La prescripción de medicamentos se define como una acción realizada por un profesional de la medicina, mediante un documento de carácter legal, el cual puede ser diligenciado de forma manual o a través de un sistema de información, para el tratamiento de una o varias enfermedades o trastornos de salud de los pacientes. Por esta razón, se establecen estrategias como capacitaciones continuas al personal de salud, programas de promoción y prevención y la implementación de herramientas tecnológicas con alertas a través de los sistemas de información, que permiten al médico tratante tomar las decisiones farmacológicas más adecuadas frente a sus pacientes, que generen cambios en las prescripciones médicas, sopesando el riesgo beneficio de los tratamientos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año decenas de millones de pacientes sufren lesiones discapacitantes o mueren, como consecuencia de prácticas médicas o atención insegura. Se sabe muy poco sobre la magnitud de las lesiones producidas por esta causa en los países en desarrollo, las cuales podrían ser superiores a las de los países desarrollados, debido a limitaciones de infraestructura, tecnología y recursos humanos.

En la atención de urgencias, entre un 7% y un 10% de los pacientes experimenta algún evento adverso relacionado con los medicamentos, donde aproximadamente entre un 28% y 56% son prevenibles. En algunos países las hospitalizaciones debidas a eventos adversos pueden ascender a más del 10% del total. La atención médica insegura genera gastos médicos y de hospitalización, infecciones nosocomiales, pérdida de ingresos, discapacidad y pleitos que en algunos países cuestan entre US$ 6000 millones y US$ 29 000 millones por año.

Definición: es la respuesta clínica o farmacológica que aparece después de la administración simultánea de dos o más medicamentos, distinta de la esperada, a partir de los efectos conocidos si se administran por separado. Por lo tanto, se puede expresar como la aparición de una modificación que se puede medir en intensidad o duración del efecto de un medicamento ("objeto"), producida por la administración previa, posterior o concomitante de otro medicamento ("desencadenante"). La interacción puede ser bidireccional y se puede afirmar que el efecto combinado de dos medicamentos es superior o inferior a la suma de sus efectos individuales.

REGULACIÓN

Existen entes a nivel mundial encargados de aprobar y regular el uso de los medicamentos, los cuales tienen una tarea importante de generar alertas y herramientas para el uso seguro de los medicamentos, entre ellas las interacciones entre medicamentos, como apoyo a todo el personal de salud y los pacientes. Entre tales instituciones se encuentran la FDA (Food and Drug Administration), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En Colombia el INVIMA, a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia (PNFV), tiene como objetivo principal recibir, analizar, retroalimentar y consolidar los Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM), que permiten detectar señales, conocer o ampliar la información de seguridad de los medicamentos y promover el uso seguro y adecuado, además de alimentar la base de datos del Centro Internacional de Monitoreo de Farmacovigilancia del Centro Colaborador de la OMS-WHO, Monitoring Centre Uppsala (Suecia).

Por otro lado, el gobierno nacional y el Ministerio de Salud y de la Protección Social, mediante el decreto 2200 de 2005, reglamentó las actividades y/o procesos propios del servicio farmacéutico, entre las que se encuentra la dispensación de medicamentos, los estudios de utilización de medicamentos y conceptos como evento adverso, farmacocinética clínica, farmacoepidemiología, farmacoeconomía y farmacovigilancia.

En el capítulo IV (de la prescripción de los medicamentos), artículo 16 del mencionado decreto, se consigna que toda prescripción de medicamentos deberá hacerse por escrito, previa evaluación del paciente y registro de sus condiciones y diagnóstico en la historia clínica. La formulación estará a cargo solamente del personal de salud debidamente autorizado, de acuerdo con su competencia. También que la

booksmedicos.org

prescripción deberá permitir la confrontación entre el medicamento prescrito y el medicamento dispensado y que la prescripción deberá permitir la correlación de los medicamentos prescritos con el diagnóstico. Como puede notarse, las instituciones de salud se ven enfrentadas a la formulación de medicamentos con riesgos importantes, entre los que se encuentran las interacciones potenciales entre ellos, la prescripción de duplicidades o con el mismo grupo farmacológico, cuyo valor terapéutico es bajo o nulo, el cual se considera también una Interacción farmacológica.

Así que para garantizar el uso seguro de los medicamentos las instituciones de salud en Colombia se ven en la necesidad de capacitar al personal de salud de forma continua, debido a que la farmacología se comporta de manera dinámica y requiere de la actualización constante por parte de todo el personal de salud. Sin embargo, en muchas ocasiones las instituciones solamente cumplen con los requerimientos de detectar y reportar los eventos adversos a través de una farmacovigilancia pasiva (posterior a la prescripción), desconociendo la necesidad de generar estrategias de intervención de carácter más activo (previo y durante el momento de la prescripción).

La promoción de la seguridad del paciente se encuentra en crecimiento en las instituciones a nivel mundial, por ello es importante conocer cómo se usan los medicamentos y cómo cambian las decisiones médicas después de enfrentarse a una alerta tecnológica, lo que va a generar intervenciones y toma de decisiones en salud en todos los niveles del sistema.

ANTECEDENTES

Uno de los riesgos de la prescripción médica es la polifarmacia, que se define como el uso concurrente de cinco o más medicamentos, fenómeno clínico y social que ha venido adquiriendo relevancia en el ámbito médico. Dentro de los factores de riesgo para polifarmacia se encuentran la edad avanzada, género femenino, bajo nivel educacional, múltiples comorbilidades, hospitalización reciente, depresión, consulta a múltiples prescriptores incomunicados, prescripción ilógica o ineficaz, fallas en establecer la duración de la terapéutica, fallas en discontinuar medicamentos innecesarios o inefectivos, inadecuada educación del paciente y sus cuidadores, automedicación y mala autopercepción de salud.

Se estima las interacciones pueden representar cerca del 7% de todos los eventos adversos en pacientes hospitalizados y el 0,2% de las graves. La probabilidad de que aparezcan se relaciona directamente con el número de medicamentos que reciben los pacientes, de forma que la prevalencia sería del 3-5% en aquellos que toman menos de 5 medicamentos y aumentaría al 20% en los que reciben entre 10 y 20; si se tiene en cuenta el elevado número de fármacos que consumen los pacientes hospitalizados, puede tenerse una idea del riesgo que se corre en estas situaciones. Las interacciones farmacológicas pueden representar el 1% del total de las hospitalizaciones y el 2% de los pacientes ingresados por enfermedades agudas pueden presentar eventos adversos por interacciones.

En USA las personas de 65 años representan el 13% de la población y consumen el 32% de los medicamentos, cerca del 30% de ellos utiliza 10 medicamentos en forma simultánea; entre el 14%-40% de la comunidad tiene prescripción inapropiada.

Un estudio realizado en Reino Unido demostró una asociación entre el número de medicamentos prescritos y el riesgo de errores de prescripción. El 18,7% de los pacientes con prescripciones de por lo menos un medicamento presentaba errores. La prevalencia de errores aumenta al 32,3% en pacientes que reciben 5 o más medicamentos y al 48,8% en pacientes que reciben más de 10 medicamentos.

En Colombia, según los reportes de farmacovigilancia del INVIMA, para finales de 2014 se tramitaron 462 reportes de PRM, consistentes en eventos adversos a medicamentos (92,9%), errores de medicación (3,2%), fallos terapéuticos (3,0%) y eventos atribuidos a la vacunación o inmunización (0,9%). Se evidenció un aumento del 26% en el número de reportes gestionados, con respecto al año anterior.

FACTORES QUE FAVORECEN LA APARICIÓN DE INTERACCIONES

Dependientes del medicamento

- Características físico-químicas de los medicamentos.
- Dosis recomendadas y utilizadas (Dosis Diaria Definida – Dosis Máxima).
- Elevación o aumento de la tasa de unión a proteínas plasmáticas.
- Utilización de inductores o inhibidores enzimáticos.
- Medicamentos de estrecho margen terapéutico.
- Farmacocinética de los medicamentos.
- Farmacodinamia de los medicamentos.

Dependientes del paciente

- Automedicación y uso indebido.
- Edad avanzada (mayores de 65 años).

booksmedicos.org

- Enfermedades crónicas de curso o control inestable.
- Enfermedades crónicas dependientes de tratamiento.
- Situaciones clínicas de alto riesgo, urgencias.
- Compromiso a nivel hospitalario.
- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia hepática.
- Enfermedades que requieren tratamientos nuevos.

CLASIFICACIONES DE LAS INTERACCIONES

Según el sentido

- *Sinergia de sumación* (ver capítulo 1). Se encuentra clasificada como Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM). La formulación de duplicidades terapéuticas se considera un PRM 2: el paciente usa medicamentos que no necesita (Consenso de Granada, 2007).
- *Sinergia de potenciación* (ver capítulo 1): antagonismo (ver capítulo 1).

Según las consecuencias

- *Benéficas*, cuando se potencia la acción de un medicamento con la administración de otros medicamentos.
- *Banales*, cuando no tienen importancia clínica.
- *Perjudiciales*, cuando se presentan repercusiones clínicas adversas.

Según la repercusión clínica

- *Muy graves*, con serias complicaciones o muerte.
- *Graves*, con descompensación del paciente u hospitalización.
- *Leves*, con síntomas manejables, sin trascendencia clínica.

Según la frecuencia de aparición

- *Muy frecuentes* (1 en 10 a 1 en 100).
- *Frecuentes* (1:1000 a 1:10000).
- *De baja frecuencia* (1:10000 a 1:100000.
- *Raras* (1:1000000).

Según la clínica

- *Clínica alta*, cuando se encuentra bien documentada, resulta peligrosa para la vida del paciente y antagoniza la respuesta farmacológica.
- *Clínica moderada*, cuando se necesitan más estudios que la soporten y sus efectos sobre la salud y terapéuticos son pocos.
- *Clínica baja*, cuando existe escasa bibliografía, los efectos sobre la salud del paciente son remotos y la probabilidad de interacción es baja.

Según la interacción con presencia de alimentos

- Disminuye la absorción (ejemplos: efavirenz, captopril, carbidopa, cefradina, cloroquina, digoxina, doxiciclina, fenitoina, isoniacida, acetaminofen).
- Aumento de la biodisponibilidad (ejemplos: ciclosporina, espironolactona, griseofulvina, ibuprofeno, itraconazole, nitrofurantoína, propranolol, tramadol).

Según la interacción con alcohol

- Se modifica el metabolismo del fármaco (ejemplos: metronidazol, tinidazol, cefalosporinas, isoniacida).
- Se potencia el efecto del alcohol sobre el SNC (ejemplos: opioides, benzodiacepinas, fenotiazinas, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos).

Según la naturaleza de la interacción

- *Farmacéuticas*, son incompatibilidades físicoquímicas, lo cual impide diluir o mezclar dos o más medicamentos en una misma solución.

  Recomendaciones: evitar asociaciones múltiples, mezclar completamente, vigilar la precipitación, turbidez o cambio de color y minimizar el tiempo entre la asociación y su administración.
- *Farmacocinéticas*, cuando los procesos ADME resultan modificados por la administración concomitante de otro u otros fármacos:
  - Absorción, son de poca trascendencia clínica y la mayoría se resuelven separando adecuadamente la administración de los medicamentos asociados; puede deberse a formación de complejos no absorbibles, cambios del pH, cambios de la motilidad, alteraciones de la microbiota e inhibición/inducción de transportadores de la mucosa intestinal.
  - Distribución, cuando se modifican los porcentajes de unión a proteínas, o la llegada del fármaco a su biofase, por alteración de mecanismos de paso de membranas.
  - Metabolismo, cuando la actividad de las enzimas metabolizadoras de fármacos es inducida o inhibida por otro fármaco (tabla 1.1, capítulo 1).
  - Excreción, cuando un fármaco modifica la excreción de otro, principalmente a nivel renal o biliar.

booksmedicos.org

- *Farmacodinámicas*, las cuales se traducen en forma de potenciación del efecto de alguno de los medicamentos implicados (aditivo) o en una disminución del efecto farmacológico (antagónico). Pueden darse a nivel de receptor por mecanismos directos o indirectos, a nivel del sistema fisiológico que origina de forma indirecta reducción o exageración de la respuesta terapéutica de otros fármacos, o por alteraciones del balance hidroelectrolítico, principalmente las que ejercen su acción a nivel del miocardio, la unión neuromuscular y el riñón.

Según los Sistemas de Bases de Medicamentos

- *Interacción contraindicada*, cuando los fármacos están contraindicados para su uso simultáneo.
- *Interacción mayor*, grave o importante, cuando puede causar la muerte y/o requerir intervención médica para minimizar o evitar efectos adversos graves.
- *Interacción moderada*, cuando se puede agravar la condición del paciente y/o requerir una alteración de la terapia.
- *Interacción leve o secundaria*, cuando puede tener efectos clínicos limitados, los síntomas pueden incluir un aumento de la frecuencia o la gravedad de los efectos adversos pero, en general, no requerirán una alteración importante de la terapia.
- *Interacción desconocida*, cuando no ha sido reportada.

Según la documentación que tengan

- *Excelente*, si los estudios controlados han establecido claramente la existencia de la interacción.
- *Buena*, si la documentación sugiere plenamente que existe interacción, pero faltan estudios bien controlados.
- *Suficiente*, si la documentación disponible es escasa pero las consideraciones farmacológicas han llevado a los médicos a sospechar de la existencia de interacción, o la documentación es buena para un fármaco similar farmacológicamente.
- *Desconocida*.

BIBLIOGRAFÍA

AEMPS. (02 de 04 de 2015). Agencia Española de Medicamentos y Productos Santarios. Obtenido de http://www.aemps.gob.es/

ANSM. (02 de 04 de 2015). Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Obtenido de http://ansm.sante.fr/

Arriagada, L. (02 de 04 de 2015). Universidad Andres Bello. Obtenido de http://web.minsal.cl/portal/url/item/e5b7b5221abc50e4e04001016401207a.pdf

Avery J, G. M. (2013). The Prevalence and nature of Prescribing and monitoring errors in English general Practice: a retrospective case note rewiew. Br J Gen Pract, Auf; 63(613): e543_e553.

Boletin Reap. (2010). Polimedicación ¿que es eso? XV Jornada de la REAP. Gijón: Boletin Reap.

Consenso de Granada. (2007). Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). Tercer Consenso de Granada (págs. 5-17). Granada, Eppaña: Ars Pharm.

EMA. (02 de 04 de 20015). Agencia Europea de Medicamentos. Obtenido de http://www.ema.europa.eu/ema/

FDA. (02 de 04 de 2015). U.S. Food and Drug Administration. Obtenido de http://www.fda.gov/

Histrov, D. L., & Guerra, P. L. (2010). Interacciones Medicamentosas, Capitulo 31. En Farmacologia (págs. 415-482).

INVIMA. (02 de 04 de 2015). Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Obtenido de https://www.invima.gov.co

Javier Alaba Trueba, E. A. (2012). Guía farmacotereputica para los pacientes geriatricos. En E. A. Javier Alaba Trueba, Guía farmacotereputica para los pacientes geriatricos (págs. VI-582). Osasun: Eusko Jaurlaritza-Gobierno Vasco.

MHRA. (02 de 04 de 2015). Medicines & Healthcare products. Obtenido de https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency

MICROMEDEX. (08 de 08 de 20018). Thomson Reuters Micromedex. Obtenido de http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch

Ministerio de la Protección Social. (2008). Lineamientos para la implementación de. Bogotá: Ministerio de la Protección Social.

Ministerio Salud y Protección Social. (2005). Decreto 2200. Bogotá.

Organización Mundial de la Salud. (2004). La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Ginebra: OMS.

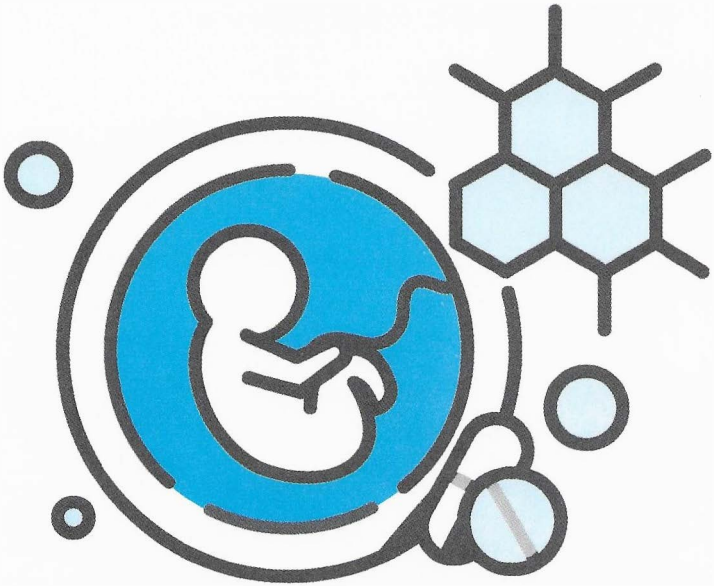
Organización Mundial de la Salud. (2008). Alianza mundial para la seguridad del paciente. Ginebra: OMS.

UPSALA. (01 de 04 de 2015). The Uppsala Monitoring Centre. Obtenido de http://www.who-umc.org/

Villafaina, A. (2011). Polimedicación e inadecuación farmacologica. Pharm Care Esp., 9-23.

Unión Internacional de Química Pura y Aplicada. «cytochrome P450». Compendium of Chemical Terminology. Versión en línea (en inglés). Danielson P (2002). "The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans". Curr Drug Metab 3 (6): 561-97. PMID 12369887.

booksmedicos.org



Capítulo **TRES**

MEDICAMENTOS EN LA GESTACIÓN

- ***Introducción*** 45
- ***Efectos del embarazo sobre la farmacocinética*** 45
- ***Clasificación del riesgo*** 46
- ***Grupo farmacológico*** 46

booksmedicos.org

INTRODUCCIÓN

La utilización de un medicamento durante la gestación es una situación única y especial, debido a que el fármaco puede actuar tanto sobre la madre, como sobre el feto, con efectos benéficos esperados en la madre, pero potencialmente perjudiciales sobre el feto. Por otro lado, los cambios fisiológicos que ocurren durante la gestación pueden modificar la farmacocinética y, como consecuencia, alterar la eficacia o la seguridad del fármaco.

Los potenciales efectos sobre el feto pueden producir teratogénesis, o alteración en el desarrollo y funcionamiento de órganos fetales en formación, con manifestaciones en la vida adulta del feto expuesto. Aunque el riesgo de malformaciones por exposición a fármacos es grande durante el período de organogénesis, después de esta edad gestacional el riesgo disminuye, pero persiste el peligro de alteraciones, ya que en estas etapas se da el crecimiento y desarrollo funcional de los órganos. El término de "anomalía congénita" incluye cualquier tipo de error del desarrollo físico, psíquico, funcional, sensorial o motor que ocurre durante la vida intrauterina, y se detecta durante el embarazo, en el parto o en un momento posterior de la vida.

La mayoría de gestantes consumen medicamentos durante la gestación, con ratas tan altas como el 95%; en algunos casos la ingestión es de más de 3 medicamentos durante la gestación. Si se excluye de ese total la ingesta de vitaminas y suplementos de hierro y ácido fólico, un 72% de las pacientes ingieren algún otro agente durante el embarazo.

Los medicamentos más comúnmente prescritos son agentes antieméticos y gastrointestinales (34.3%), antibióticos (25.5%) y analgésicos (23.7%, el uso del acetaminofen fue reportado en 19.9% de la población gestante). Se estima que cerca de 1% de las gestantes reciben medicamentos contraindicados durante la gestación, incluso algunas durante el primer trimestre.

Las razones más a menudo citadas para tomar medicamentos durante la gestación son náusea y vómito, infecciones del tracto urinario, anemia, infecciones respiratorias, infección por hongos, alteraciones mentales y asma, sin contar con el uso de drogas ilícitas.

La decisión de inicio de un tratamiento debe tomarse con base en una certeza diagnóstica, con criterios individualizados. Se deben tener en mente siempre los siguientes principios para la prescripción durante el embarazo:

- Los medicamentos deben ser prescriptos solamente por clara indicación, donde los beneficios superan el potencial riesgo materno-fetal.
- En la medida de lo posible se debe evitar el uso de medicamentos en el primer trimestre de la gestación.
- El medicamento debe ser usado a la dosis terapéutica más baja posible y por el menor tiempo.
- Prescribir medicación que ha sido ampliamente usada durante el embarazo y tiene un buen perfil de seguridad.
- La mayoría de medicamentos con peso molecular menor de 1500 Da, pueden cruzar la placenta y de allí que potencialmente pueden afectar el feto.
- Aconsejar asesoría preconcepcional a pacientes con alteraciones médicas crónicas.

EFECTOS DEL EMBARAZO SOBRE LA FARMACOCINÉTICA

Durante la gestación ocurren cambios fisiológicos importantes que pueden afectar el efecto último de cualquier medicamento. Cuando el embarazo progresa se retrasa el vaciamiento gástrico potencialmente retardando la máxima concentración del medicamento posterior a su ingesta, hay disminución de la motilidad y aumento del flujo sanguíneo, incrementando la absorción. El pH gástrico se encuentra aumentado lo que puede afectar la absorción de algunos medicamentos. La náusea y el vómito, queja frecuente sobre todo en el primer trimestre de la gestación, es también un factor importante. Durante la gestación ocurre incremento del agua corporal total y de depósitos grasos y reducción de la albúmina plasmática, alterando el volumen de distribución y aumentando la forma activa libre de algunos medicamentos. El aumento del gasto cardíaco incrementa la velocidad de distribución.

Hay efecto variable del embarazo sobre el metabolismo hepático, ya que unas isoenzimas aumentan y otras disminuyen. La rata de filtración glomerular incrementa durante la gestación, permitiendo aumento de la depuración de sustancias que se excretan por riñón. Y qué decir de otro órgano que aparece durante la gestación, la placenta, que produce enzimas que intervienen en el metabolismo de algunas sustancias.

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN DEL RIESGO

Desde el descubrimiento de los efectos de la talidomida en los años 50, los posibles efectos adversos de los medicamentos son fuente de preocupación tanto para las madres como para los prescriptores.

Sin ser el único sistema ni tampoco el primero, la clasificación de la FDA es la más utilizada para hacer una valoración de los medicamentos a utilizar durante la gestación. Hasta el 2014 para la evaluación del riesgo, la FDA clasificó los medicamentos en categorías designadas con las letras A, B, C, D y X, dependiendo de lo que se sabía acerca de los diferentes productos. La idea es que los prescriptores y las embarazadas se beneficien de una información más útil y actualizada sobre todos los medicamentos, por lo que este sistema era demasiado simplista y llevaba a falsos supuestos acerca de los medicamentos en función de su categoría; por tal razón se recomienda cambiar las etiquetas de los medicamentos, se crea entonces un formato para proveer información acerca de los riesgo y beneficios de los medicamentos usados durante el embarazo, la lactancia y por hombres y mujeres con potencial reproductivo. Esta propuesta anima a que la letra de la categoría de riesgo sea retirada de manera definitiva, en junio de 2018.

La mayoría de información sobre la seguridad o riesgo de los medicamentos durante la gestación parte de estudios epidemiológicos observacionales, con limitados números de datos y en ocasiones con mucho sesgo, o estudios en animales de experimentación, haciendo la interpretación difícil. Como resultado, la magnitud de los beneficios o riesgos es muy pobremente definida durante la gestación.

GRUPOS FARMACOLÓGICOS

ANTIEMÉTICOS

La náusea y el vómito es una condición común que afecta la salud de la gestante y su feto, con incidencia de náuseas de 80% y vómito hasta el 50%. Se recomienda tratamiento temprano para prevenir la progresión a hiperemesis gravídica, pero no hay alguna intervención farmacológica que haya mostrado ser la más efectiva; omo con toda medicación se debe sospesar riesgo beneficio.

El tratamiento de la náusea y el vómito con doxilamina, que es un antihistamínico, disminuye notablemente la tasa de hospitalizaciones por náusea y vómito, y su combinación con piridoxina fue aprobada por la FDA en 2013. Síntomas maternos del sistema nervioso central, como somnolencia y cansancio se presentan hasta en el 28% de las pacientes; la seguridad fetal de la combinación ha sido demostrada. Otros antihistamínicos utilizados son el dimenhidrato y la difenhidramina, cuyos efectos secundarios maternos más frecuentes son sedación, boca seca y constipación; la mayoría de estudios no han mostrado aumento de defectos al nacimiento de fetos expuestos a estos medicamentos.

Varios medicamentos antagonistas de la dopamina también han sido utilizados con estas indicaciones, siendo la metoclopramida la más empleada; sus efectos indeseables maternos incluyen boca seca, somnolencia, distonía y sedación. Su uso durante el embarazo, incluyendo el primer trimestre, no se ha asociado a incremento del riesgo de malformaciones congénitas, parto pretérmino o muerte perinatal.

El ondansetron es otra opción para el manejo de estas pacientes, sus efectos adversos comunes son cefalea, somnolencia, fatiga y estreñimiento; se ha asociado con prolongación del intervalo QT, especialmente en pacientes con enfermedad cardiaca subyacente, hipocalemia o hipomagnesemia. Existe preocupación por el incremento de uso de ondansetron y riesgo de paladar hendido y defectos cardíacos y agenesia-disgenesia renal.

Varias series de casos han sugerido el efecto benéfico de los glucocorticoides en el tratamiento del vómito, en *hiperémesis gravídica*, aunque se han asociado con defectos del paladar y el labio, en no más de 1 a 2 casos por 1000 mujeres tratadas. En consecuencia, los corticoides deben ser usados con cautela y evitar como primera línea en embarazos menores a 10 semanas.

ANTIMICROBIANOS

Durante la gestación el uso de antimicrobianos es frecuentemente indicado, incluyendo el primer trimestre. La indicación más frecuente son las infecciones urinarias. En algunos casos es difícil dilucidar si las alteraciones son producidas por el uso del medicamento o la infección misma; sin embargo, el tratamiento de la infección urinaria durante la gestación encontró asociación entre nitrofurantoina y labio y paladar hendido, trimetoprim-sulfa con atresia esofágica y hernia diafragmática, y cefalosporinas con atresia y estenosis ano rectal. El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia conceptúa que durante el segundo y tercer trimestre las sulfas y la nitrofurantoina pueden seguir siendo usadas como los agentes de primera línea para el tratamiento y la prevención de las infecciones urinarias y otras infecciones causadas por gérmenes susceptibles; durante el primer trimestre deben considerarse otros antibióticos más apropiados.

booksmedicos.org

Con respecto a las quinolonas, algunos estudios sugieren su asociación durante el embarazo con daño de cartílago, aunque un metanálisis reciente no encuentró asociación entre quinolonas y malformaciones fetales, parto pretérmino, óbito fetal y aborto. De todos modos, se sugiere que las quinolonas no deben ser usadas como terapia de primera línea durante el primer trimestre.

Los macrólidos han sido asociados a defectos cardíacos en el feto, pero un reciente estudio no encontró tal asociación de la azitromicina, la claritromicina, ni la eritromicina.

Otro antimicrobiano frecuentemente usado durante la gestación es el metronidazol, con efectos adversos de tipo gastrointestinal y del sistema nervioso central, aunque generalmente transitorios y que mejoran rápidamente después del retiro. A pesar de que este fármaco atraviesa fácilmente la placenta, los estudios no han encontrado que se asocie con teratogenicidad, parto pretérmino o bajo peso al nacer. Adicionalmente, aunque es mutagénico en bacterias y carcinogénico en ratas, los estudios en humanos no han mostrado evidencia de carcinogenicidad.

Finalmente, debe advertirse que existe un estudio en el que se muestra asociación de los siguientes antimicrobianos con riesgo de aborto, cuando se utilizan en el embarazo temprano: azitromicina, claritromicina, metronidazol, sulfonamidas, tetraciclinas y quinolonas.

ANALGÉSICOS

Ya que el uso de analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) es común durante el embarazo (23,7% de las gestantes), cualquier pequeño incremento en el riesgo de defectos en el recién nacido puede tener altas implicaciones en salud pública. El agente más comúnmente usado es el ibuprofeno seguido por la aspirina, diclofenaco y naproxeno. La evidencia no es concluyente, pero parece ser que la exposición a los AINEs en el embarazo temprano no está asociada a defectos en el momento del parto, aunque se ha reportado una pequeña asociación entre exposición a AINEs (ibuprofeno, aspirina y naproxeno) y defectos del tubo neural, hendiduras orales, anolftalmía/microftalmía y estenosis valvular pulmonar. Por otro lado, el riesgo de aborto se ve incrementado en las pacientes expuestas a los AINEs en el embarazo temprano, por un mecanismo que parece tener que ver con inhibición de la producción de prostaglandinas, las cuales son esenciales para una implantación adecuada; este riesgo es mayor cuando el uso es cerca al momento de la concepción y cuanto más prolongado sea el tratamiento.

La aspirina es utilizada frecuentemente durante la gestación por su efecto benéfico sobre los resultados reproductivos y en profilaxis para preeclampsia, pero se ha asociado con gastrosquisis y atresia intestinal durante la gestación temprana; por tal razón debe ser evitada en el primer trimestre.

El acetaminofen es uno de los medicamentos más ampliamente usado, bajo prescripción y por voluntad propia de las pacientes, pues ha sido recomendado tradicionalmente como agente de elección para el manejo de la fiebre y el dolor durante la gestación. Su uso no ha sido asociado con defectos al momento del parto y se sugiere que puede disminuir el riesgo de malformaciones seleccionadas cuando es usado para el tratamiento del síndrome febril. Sin embargo, un estudio sugiere que el acetaminofen es un disruptor hormonal y puede alterar el desarrollo del cerebro: niños que fueron expuestos al acetaminofen tienen mayor riesgo de recibir diagnóstico de desórdenes hiperquinéticos o déficit de atención a la edad de 7 años. Aun así, la Sociedad de Medicina Maternofetal consideró que la evidencia de este estudio no es concluyente, y continúa aconsejando el acetaminofen como una razonable elección para el manejo de la fiebre y el dolor durante el embarazo.

CORTICOSTEROIDES

La evidencia para evaluar la exposición durante el embarazo temprano y resultado del recién nacido es inconsistente. Estudios iniciales del uso de corticoides reportaron aumento del riesgo de labio y paladar hendido, pero investigaciones recientes no han replicado estos hallazgos. Si se tiene en cuenta la prednisona, por ejemplo, se ha encontrado que sus concentraciones en el feto son de 8 a 10 veces menores que las de la madre, aun así, pequeñas concentraciones podrían tener resultados adversos.

Otro gran problema para la interpretación de los resultados de los estudios de los glucocorticoides en el embarazo es la indicación para su empleo, ya que patologías crónicas como las enfermedades del colágeno, de por sí incrementan los riesgos de otras patologías, como son el bajo peso al nacer y el parto pretérmino, que también han sido asociadas con el uso de esteroides.

ANTICONVULSIVANTES

Una gran cantidad de mujeres en edad reproductiva tienen epilepsia. El riesgo de suspender la medicación debe ser contrastado contra el efecto de las convulsiones, tanto sobre la gestante como sobre el feto en desarrollo. Para el tratamiento lo ideal es utilizar monoterapia, a las dosis más bajas posibles, teniendo en cuenta los cambios farmacocinéticos que ocurren durante la gestación.

La carbamacepina causa un síndrome específico que incluye dismorfismo facial, retardo del desarrollo, espina bífida, hipoplasia distal y de las uñas. La rata de espina bífida es 2.6 mayor que los no expuestos, razón por la cual es un medicamento que se debe evitar durante la gestación.

booksmedicos.org

El ácido valproico es un teratógeno conocido, que atraviesa rápidamente la placenta, alcanzando concentraciones altas en el feto; el riesgo de lesión fetal es dosis dependiente, se asocia a alteraciones cráneo faciales y de las extremidades, defectos cardíacos, trastornos estructurales y funcionales de sistema nervioso central y tiene un riesgo mayor de mortalidad.

La fenitoína se asocia específicamente con defectos cardíacos y paladar hendido. La monoterapia y la utilización a dosis divididas para evitar los picos en teoría puede disminuir el riesgo.

Con respecto a los nuevos fármacos antiepilépticos existe poca evidencia, pero se ha reportado que recién nacidos expuestos durante el primer trimestre de la gestación a lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato, gabapentin o levetiracetam tuvieron mayor incidencia de defectos mayores. Igualmente, cuando se realizó el análisis individual por cada uno de los medicamentos no se encontró asociación estadísticamente significativa.

BIBLIOGRAFÍA

Ailes, Elizabeth C. et al. "Association between Antibiotic Use among Pregnant Women with Urinary Tract Infections in the First Trimester and Birth Defects, National Birth Defects Prevention Study 1997 to 2011." *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology* 106.11 (2016): 940-949.

Bandoli, Gretchen et al. "A Review of Systemic Corticosteroid Use in Pregnancy and the Risk of Select Pregnancy and Birth Outcomes." *Rheumatic diseases clinics of North America* 43.3 (2017): 489-502.

Bérard, A., Sheehy, O., Zhao, J.P., and Nordeng, H. (2015) Use of macrolides during pregnancy and the risk of birth defects: a population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 24: 1241-1248.

Briggs GGFreeman RKYaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation.* 6th ed. Philadelphia, PA Lippincott Williams & Wilkins 2002.

Buhimschi C, Weiner C. Medications in Pregnancy and Lactation: Part 2. Drugs With Minimal or Unknown Human Teratogenic Effect. Obstetrics & Gynecology. 113(2, Part 1):417-432, February 2009.

Bustos M, Venkataramanan R, Caritis S. Nausea and vomiting of pregnancy-what's new? Auton Neurosci 2017;202:62-72.

Catalin S. Buhimschi; Carl P. Weiner, Medications in Pregnancy and Lactation: Part 1. Teratology. Obstetrics & Gynecology. 113(1):166-188, JAN 2009.

Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial Medication Use During Pregnancy and Risk of Birth DefectsNational Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med.*2009;163(11):978-985.

Dobias L, Cerna M, Rossner P, Sram R. 1994. Genotoxicity and carcinogenicity of metronidazole. Mutat. Res. 317:177-194.

El Shamy, Tarek et al. Principles of prescribing in pregnancy. Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine, Volume 28, Issue 5 , 136-140.

Haas, David M. MD, MS; Marsh, Derek J. MS; Dang, Danny T. MD; Parker, et al. Prescription and Other Medication Use in Pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 131(5):789-798, May 2018.

Hernandez, Rohini K. et al. "Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use among Women and the Risk of Birth Defects." *American journal of obstetrics and gynecology* 206.3 (2012): 228.e1-228.e8.

https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm.

Interrante, Julia D. et al. Risk comparison for prenatal use of analgesics and selected birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997–2011. Annals of Epidemiology , Volume 27 , Issue 10 , 645-653.e2

Jentink J, Dolk H, Loane MA, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systemic review and case-control study. BMJ 2010;341:c6581.

Joshua J. Maio, Vittorio, Berghella, Vincenzo et al. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. European Journal of Clinical Pharmacology. 2008; 64:1125.

Koss, Catherine A. et al. "Investigation of Metronidazole Use during Pregnancy and Adverse Birth Outcomes". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 56.9 (2012): 4800-4805.

Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. Lancet 2000; 356:1735-6.

Lee E, Maneno MK, Smith L, Weiss SR, Zuckerman IH, Wutoh AK, et al. National patterns of medication use during pregnancy. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006;15:537-45.

Levine, Michael et al. Obstetric Toxicology. Emergency Medicine Clinics , Volume 30 , Issue 4 , 977-990.

Li, De-Kun et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs during pregnancy and the risk of miscarriage, American Journal of Obstetrics & Gynecology , Volume 219 , Issue 3 , 275.e1 - 275.e8

booksmedicos.org

Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee P, Olsen J. Acetaminophen Use During Pregnancy, Behavioral Problems, and Hyperkinetic Disorders. *JAMA Pediatr.* 2014;168(4):313-320.

Madjunkova S, Maltepe C, Koren G. The delayed-release combination of doxylamine and pyridoxine (Diclegis(R)/Diclectin (R)) for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. Paediatr Drugs 2014;16:199-211.

Marcia L. Feldkamp; Robert E. Meyer, Acetaminophen Use in Pregnancy and Risk of Birth Defects: Findings From the National Birth Defects Prevention Study, Obstetrics & Gynecology. 115(1):109-115, JAN 2010.

Martínez-Frías, María. Características generales de los defectos congénitos, terminología y causas. Semergen - Medicina De Familia. 2009;36: 135-139.

Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. Reprod Toxicol 2002;16:9-17.

Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Levy A. The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. *N Engl J Med*2009; 360: 252-35.

Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9.

Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernandez-Diaz S, et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. Am J Obstet Gynecol 2011;205:51.e1-8.

Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-Generation Antiepileptic Drugs and the Risk of Major Birth Defects. *JAMA.* 2011; 305(19):1996-2002.

Muanda, Flory T., Odile Sheehy, and Anick Bérard. "Use of Antibiotics during Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion." *CMAJ : Canadian Medical Association Journal* 189.17 (2017): E625-E633.

Nørgård, Bente et al. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: A population-based case-control study, American Journal of Obstetrics & Gynecology , Volume 192 , Issue 3, 922-923.

Olguin-Juarez H, Buendia-Soto E, Lares-Asseff. Farmacologia del feto y del recién nacido. Gac Med Mex. 2015;151:387-95.

Parker, Samantha E. PhD; Van Bennekom, Carla MPH. Ondansetron for Treatment of Nausea and Vomiting of Pregnancy and the Risk of Specific Birth Defects. Obstetrics & Gynecology. 132(2):385-394, August 2018.

Parker, Samantha E. PhD; Van Bennekom, Carla MPH; Ondansetron for Treatment of Nausea and Vomiting of Pregnancy and the Risk of Specific Birth Defects. Obstetrics & Gynecology. 132(2):385-394, August 2018.

Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. Teratology. 2000 Apr;62:385-392.

Roberge, Stephanie et al. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis, American Journal of Obstetrics & Gynecology , Volume 218 , Issue 3 , 287-293.e1

Rustia M, Shubik P. 1979. Experimental induction of hepatomas, mammary tumors, and other tumors with metronidazole in noninbred Sas:MRC(WI)BR rats. J. Natl. Cancer Inst. 63:863-868

Shepard TH, Brent RL, Friedman JM, Jones KL, Miller RK, Moore CA, et al. Update on new developments in the study of human teratogens. Teratology 2002;65:153-61.

Thomas SH, Yates LM. Prescribing without evidence - Pregnancy. Br J Clin Pharmacol. 2012;74:69-7.

Trainor K. Changes coming to pregnancy labeling. Am J HealthSyst Pharm. 2015;72:175-6.

Van Gelder, Marleen M. H. J., Nel Roeleveld, and Hedvig Nordeng. "Exposure to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs during Pregnancy and the Risk of Selected Birth Defects: A Prospective Cohort Study." Ed. Rory Edward Morty.
PLoS ONE 6.7 (2011): e22174.

Webster WS, Howe AM, Abela D, Oakes DJ. The relationship between cleft lip, maxillary hypoplasia, hypoxia and phenytoin. Curr Pharm Des 2006;12:1431-48.

Yefet E, Schwartz N, Chazan B, Salim R, Romano S, Nachum Z. The safety of quinolones and fluoroquinolones in pregnancy: a meta-analysis. *BJOG* 2018; 125:1069-1076.

Ziv, A., Masarwa, R., Perlman, A. et al. Pregnancy Outcomes Following Exposure to Quinolone Antibiotics - a Systematic-Review and Meta-Analysis. Pharm Res (2018) 35: 109.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Capítulo **CUATRO**

MEDICAMENTOS EN EL ADULTO MAYOR

- ***Introducción*** 53
- ***Cambios farmacocinéticos*** 53
- ***Cambios farmacodinámicos*** 54
- ***Polifarmacia y sus consecuencias*** 55
- ***Recomendaciones especiales*** 61
- ***Principios fundamentales en la prescripción*** 62

booksmedicos.org

INTRODUCCIÓN

El proceso de formulación en los ancianos es complejo, dado que se debe definir con rigor el medicamento indicado, la dosis y el riesgo de toxicidad. La mayoría de los estudios previos a la comercialización de un medicamento excluyen a los pacientes geriátricos, y las dosis aprobadas pueden no ser las correctas. Muchos medicamentos deben usarse con precaución debido a los cambios en su farmacocinética y su farmacodinamia, relacionados con la edad.

CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS

Absorción

El envejecimiento aumenta el pH y disminuye el vaciamiento gástrico, reduce el tránsito intestinal y la superficie de absorción un 30 a 40%, sin demostrarse que la absorción de fármacos se altere. Por lo contrario, la absorción intramuscular puede resultar errática, debido a alteraciones en la perfusión tisular y disminución de la masa muscular.

Distribución

El agua corporal total (ACT) se reduce un 15% entre los 20 y los 80 años, también lo hace la masa magra corporal. Contrariamente, el tejido adiposo aumenta 15 a 30%, siendo significativamente mayor en las mujeres. En la medida que disminuye el ACT, también lo hace el volumen de distribución (Vd) de medicamentos hidrosolubles. Es predecible que sustancias hidrosolubles que se distribuyen en el músculo, como digoxina, warfarina, propranolol, morfina, digital, etanol y litio, tengan un menor volumen de distribución (Vd), alcanzando mayores niveles séricos con riesgo de intoxicación. También puede alterarse el Vd con la presencia de enfermedades cardiovasculares que comprometen el flujo plasmático a los diferentes órganos o con el uso de diuréticos. El aumento del tejido adiposo en el anciano incrementa el Vd de drogas liposolubles, con un efecto farmacológico más prolongado; se incluyen trazodone, diazepam, haloperidol, amiodarona y desipramina. El mayor volumen de distribución hace necesaria la aplicación de dosis de carga más alta y de intervalos entre dosis más prolongados; por el contrario, con los medicamentos hidrosolubles que tienen Vd menor, la dosis de carga debe ser menor y los intervalos entre dosis más cortos.

Fijación

Tiene que ver con la unión a proteínas plasmáticas. Las drogas básicas se unen a la ácido alfa-1glicoproteína, función que no está alterada con el envejecimiento; sin embargo, la mayoría de los fármacos son ácidos y se unen a la albúmina sérica, la cual puede estar disminuida y con capacidad de unión 12% menor (aumentando la cantidad del fármaco libre). Entre los agentes que se unen extensamente a la albúmina están la warfarina, el propranolol, la quinidina y la fenitoina, con esta última se recomienda medirla libre a nivel sérico para evitar toxicidad.

Metabolismo

Se han demostrado cambios significativos en la capacidad del hígado para metabolizar medicamentos. Con el envejecimiento se reduce el tamaño hepático y el flujo plasmático en 12 a 40%. Respecto a los fármacos que se metabolizan allí, el flujo hepático es el mayor determinante de su aclaramiento, de tal manera que aquellos que tienen primer paso hepático podrán alcanzar niveles séricos más altos (verapamilo, propranolol, labetalol, nitratos, lidocaína y amitriptilina).También se altera la fase I del metabolismo hepático, que incluye los procesos de oxidación, reducción e hidrólisis; por lo tanto, los medicamentos que requieren de esta fase metabólica se aclaran con menor eficacia (fenitoina, verapamilo, diazepam y alprazolam). La fase II (el metabolismo por conjugación) no está afectado por la edad (lorazepam, oxazepam y triazolam). Otros medicamentos con disminución del aclaramiento hepático en el anciano son:

Cardiovasculares: labetolol, lidocaina, prazosina, propranolol, quinidina, salicilatos, warfarina.

Analgésicos: acetaminofen, ibuprofeno, meperidina, codeína.

Pulmonares: teofilina.

Neurológicos: amitriptilina, barbitúricos, fenitoina, benzodiacepinas.

Como regla general, medicamentos con alto aclaramiento hepático, o aquellos que tengan metabolismo de *fase* I, deberían darse en dosis iniciales inferiores a las del adulto en 30 a 50%, con ajustes posteriores de acuerdo con la respuesta.

Excreción

Para muchos medicamentos el riñón es la principal vía de eliminación. El cambio más significativo en la excreción se debe a reducción en el aclaramiento renal, con impacto en los medicamentos y sustancias hidrosolubles. Con la edad disminuye la filtración renal 35 a 50% entre los 20 y los 90 años. Es importante tener en cuenta que la creatinina sérica puede aparecer en rango normal en ancianos, aún con disminución de la función renal, debido a

booksmedicos.org

reducción de la masa muscular; hasta ahora no hay claridad de cuál fórmula usar para calcular la depuración de medicamentos por vía renal.

Cuando el riñón envejece hay disminución en la filtración glomerular y en la eficiencia tubular, con producción compensatoria de prostaglandinas renales vasodilatadoras. Las sustancias que bloquean este mecanismo compensador, como los AINEs, pueden producir disminución en la excreción de medicamentos de eliminación renal. Algunos medicamentos con disminución del aclaramiento renal en el anciano son:

Cardiovascular: atenolol, digoxina, furosemida, hidroclorotiazida, procainamida, enalapril y lisinopril.

Antibióticos: ampicilina, ceftriaxone, gentamicina, penicilina, ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina, anfotericina.

Gastrointestinal: cimetidina, ranitidina, famotidina.

Neurológicos: amantadina, litio, pancuronio, fenobarbital.

Hipoglucemiantes orales: clorpropamida, gliburide.

Anticoagulantes no antagonistas de la vitamina K: rivaroxaban, edoxaban, apixaban y dabigatran. Tener presente que en los estudios pivotales de estos medicamentos la función renal se calculó por Crock Gault.

CAMBIOS FARMACODINÁMICOS

Aunque las alteraciones farmacocinéticas pueden explicar muchas de las variaciones en los efectos de los medicamentos, hay algunas respuestas alteradas que parecen obedecer más bien a modificaciones en el número de receptores, o en la sensibilidad de los mismos. A las alteraciones fisiológicas de los receptores se suman en el anciano frecuentes alteraciones patológicas como hipoxia, isquemia, desequilibrios electrolíticos, enfermedades metabólicas como diabetes e hipotiroidismo, que se cree que aumentan la sensibilidad y las reacciones adversas asociadas a diversas sustancias como morfina, barbitúricos y sedantes hipnóticos.

Los siguientes son algunos grupos de medicamentos que tienen cambios farmacodinámicos en el anciano:

Psicotrópicos

Aumento en la sensibilidad de los receptores del sistema nervioso al nitrazepam y al diazepam, lo cual exige disminución de la dosis y de los niveles plasmáticos para lograr el efecto terapéutico.

Anticoagulantes

Se requiere menos dosis de warfarina para la anticoagulación plena. La mayor sensibilidad a warfarina se debe además a un deterioro en la síntesis de factores de la coagulación. La heparina ha mostrado potencia anticoagulante similar a la del joven.

Bloqueantes beta adrenérgicos

Existe disminución de receptores beta adrenérgicos con la edad. Aunque la concentración sérica en estado de equilibrio del propranolol suministrado a iguales dosis generalmente es superior en el anciano, la sensibilidad de los receptores cardiovasculares es menor.

Antagonistas del calcio

Los ancianos son más sensibles al efecto antihipertensivo del verapamilo, mientras que es menor la del sistema de conducción cardíaco a la prolongación del intervalo PR, fenómeno que también se ha visto con el diltiazem.

Diuréticos

El anciano tiene disminución de la sensibilidad al diurético de asa, que se compensa con su menor excreción renal que disminuye entre 24 y 44%, lo que mantiene mayores niveles séricos.

iECAs

A pesar de que el anciano tiende a ser hiporeninémico, se ha visto respuesta antihipertensiva adecuada a estos fármacos, lo cual podría explicarse por su actividad sobre otras sustancias con efecto vascular y disminución en el aclaramiento renal o en su metabolismo.

Opioides

El cerebro del anciano parece ser altamente sensible a los narcóticos, resultando frecuente encontrar sedación excesiva, confusión mental y depresión respiratoria; además, el control terapéutico del dolor se logra con menores dosis.

Antidopaminérgicos

El efecto de estos fármacos se encuentra aumentado en los ancianos, lo cual parece ser debido a disminución con la edad de la dopamina en los ganglios basales, causando una "hipersensibilidad por denervación"; esto explica en parte el hecho de que dosis más bajas causen efectos adversos indeseables con más frecuencia. Es alta la incidencia en ellos de disquinesia tardía cuando reciben en forma crónica terapia neuroléptica antipsicótica. Medica-

booksmedicos.org

mentos de uso frecuente para el vértigo, como la flunarizina, y antieméticos como la metoclopramida están documentados como inductores de parkinsonismo secundario, razón por la que se recomienda evitarlos o usarlos por poco tiempo.

Alcohol

Con el alcohol se ha visto mayor alteración de la memoria y disminución del tiempo de reacción si se compara con los jóvenes. No se observa alteración en la eliminación del mismo, pero sí disminución en el volumen de distribución, llevando a concentraciones plasmáticas más altas.

POLIFARMACIA Y SUS CONSECUENCIAS

El número umbral para definir la polifarmacia ha cambiado. Los primeros estudios la definieron como el uso simultáneo de dos, tres o cuatro medicamentos. En el inicio de sus conceptos, se definió polifarmacia menor como el uso de 2 a 4 medicamentos, y más de 5 como polifarmacia mayor. Se han realizado modificaciones posteriores y ahora se acepta entre 0 y 5 medicamentos como no polifarmacia, entre 5 a 10 como polifarmacia y más de 10 como polifarmacia excesiva, en donde se incluyen los medicamentos sin formula médica y los suplementos herbales. En la práctica clínica se ha encontrado un número significativo de pacientes que toman más de 20 medicamentos, fenómeno denominado "polifarmacia extrema". Existe también una definición cualitativa, considerando que ocurre polifarmacia con el uso simultáneo de medicamentos que no tienen indicación clínica, no son efectivos o están duplicados, sin tomar en cuenta el número específico de ellos.

Un nuevo concepto es el de "polifarmacia no integradora, o por fraccionamiento", consecuencia de la falta de integración del equipo médico tratante.

Las principales consecuencias de la polifarmacia son:

Reacciones adversas

El anciano es más susceptible a las reacciones adversas medicamentosas (RAM) e interacciones derivadas del uso de varios medicamentos. La polifarmacia es responsable del 10% de las consultas a los servicios de urgencias, genera un 10-17% de las admisiones hospitalarias, y el 38% de éstas amenazan la vida. Los trastornos más frecuentemente encontrados son hipoglucemia, sobreanticoagulación, hipotensión arterial, falla renal, trastornos hidroelectrolíticos, caídas, confusión y deterioro cognitivo. Ocurren entre 12 y 17% de pacientes entre 70 y 90 años de edad, en contraste con el 3% de personas entre 10 y 30 años. Las reacciones adversas se identifican en cerca de 4% de los pacientes que reciben hasta cuatro medicamentos, elevándose a 10% con seis a diez, a 28% para once a quince y hasta 54% para 16 o más fármacos. La base para la polifarmacia es el aumento de la población mayor de 65 años, con múltiples patologías susceptibles de tratamiento médico y el escaso uso de guías de práctica clínica para cada afección médica. La toxicidad de los medicamentos puede ser sinérgica y mayor que la suma de las toxicidades individuales.

Entre las reacciones adversas a medicamentos más frecuentes en el anciano se mencionan náuseas, confusión mental, sedación, alteración equilibratoria de la marcha y cambios en el hábito intestinal. Según los estudios, las sustancias psicotrópicas y cardiovasculares causan las más serias reacciones adversas; de éstas los neurolépticos y los antidepresivos, además de su efecto anticolinérgico y sedante, ocasionan caídas, disquinesia tardía y parkinsonismo.

Los antihipertensivos pueden inducir hipotensión postural, letargo, confusión mental, disfunción renal y caídas. Los diuréticos son causa frecuente de desequilibrio hidroelectrolítico, hipotensión postural, incontinencia y retención urinaria. Los digitálicos pueden generar reacciones como fatiga, anorexia, náuseas, vómito, disnea, taquipnea, estertores, edemas y arritmias cardíacas. Los sedantes hipnóticos, principalmente las benzodiazepinas, se asocian a alteraciones cognoscitivas, ataxia, mareo y caídas, principalmente en el primer mes de uso. Los AINEs se asocian a retención hidrosalina, sangrado gastrointestinal y falla renal. Los medicamentos anticolinérgicos son de particular riesgo en el anciano por la incidencia de múltiples y frecuentes reacciones, entre las que se mencionan alucinaciones, confusión mental, constipación, hipotensión postural, sequedad de boca, visión borrosa y retención urinaria.

Cabe mencionar que numerosos productos usados en los ancianos se han asociado a la aparición de síntomas depresivos y aún de depresión, teniendo entre los más importantes los antihipertensivos de efecto central, benzodiacepínicos, levodopa, digital, corticoesteroides, ß-bloqueadores, fenotiazinas e indometacina. Se ha encontrado mayor riesgo de fracturas con el consumo de zolpidem, que con alprazolam y lorazepam. El uso de benzodiacepinas también se ha asociado a mayor riesgo de demencia y aumento del 50% del riesgo de adquirir neumonía en la comunidad (NAC) y de mayor letalidad de la misma. También se ha reportado que antidepresivos, benzodiacepinas e hipnóticos no benzodiacepínicos (zolpidem, zaleplona) se asocian con incremento de 42 a 73% del riesgo de accidentes de tránsito, siendo más marcado para el zolpidem de liberación retardada.

booksmedicos.org

Existen claros factores de riesgo para generar reacciones adversas a medicamentos en pacientes ancianos ambulatorios: polifarmacia (más de 5 medicamentos); multipatología (2 o más problemas médicos crónicos); antecedente de reacción adversa a fármacos; demencia; enfermedad renal crónica (depuración de creatinina < de 50 ml/min); edad avanzada (> de 85 años); prescripción por múltiples médicos (fraccionamiento o no integración).

Interacciones medicamentosas

Debido a que los ancianos a menudo consumen un mayor número de medicamentos, tienen múltiples patologías, sufren de desnutrición y cuentan con disminución en los mecanismos de eliminación, se pueden afectar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los medicamentos, siendo más susceptibles de padecer interacciones medicamentosas:

- **Interacción medicamento-medicamento** (si el efecto del medicamento está influenciado por otro medicamento que el paciente esté tomando). La interacción más frecuente se presenta con fármacos de estrecho margen terapéutico, tales como digoxina, fenitoina y warfarina, o los que tienen efecto inhibidor o inductor de isoenzimas del citocromo P450 y de transportadores de medicamentos, como glicoproteína P y transportadores de aniones orgánicos.
- **Interacción medicamento nutriente** (si el efecto del medicamento está influenciado por alimentos, bebidas o suplementos herbales).
- **Interacción medicamento enfermedad** (si el efecto de un medicamento prescrito empeora una comorbilidad previa), es el caso de un paciente con antecedente de diabetes en quien el uso de esteroides genera una crisis hiperglicémica.

Al igual que ocurre con las reacciones adversas, las interacciones se pueden enmascarar o confundir con síntomas atípicos o inespecíficos como confusión, caídas, constipación, hipotensión postural, incontinencia urinaria y debilidad. Especial atención se debe tener con la tendencia actual en el manejo de algunas enfermedades, que es hacia la asociación de varios fármacos a dosis más bajas, lo que busca disminuir efectos secundarios y reacciones adversas, pero puede aumentar el riesgo de interacciones medicamentosas.

Se formulan las siguientes recomendaciones para el manejo de las interacciones farmacológicas:

1. Suspender los medicamentos causantes de la interacción o los afectados por la misma.
2. Disminuir la dosis o cambiar el momento de la administración, si esto ayuda.
3. Revisar la indicación de cada medicamento y emplear la menor dosis efectiva.
4. Suspender medicamentos innecesarios o reemplazarlos por otros de igual eficacia, pero menos potencial de interacción.
5. Medir la concentración sérica de ciertos medicamentos.
6. Prescribir los medicamentos a intervalos regulares y no a necesidad.
7. Vigilar las reacciones potenciales de cada medicamento hasta que alcance el equilibrio farmacológico.
8. Comunicar a otros colegas el manejo de las interacciones.

No adherencia al tratamiento

Distintos trabajos indican que entre un tercio y la mitad de los ancianos tratados no cumplen adecuadamente los tratamientos y más del 90% toman dosis menores a las prescritas. En sujetos mayores de 65 años la falta de adherencia a tratamientos crónicos determina un porcentaje importante de ingresos hospitalarios e incrementa el coste sanitario. La OMS lo considera un tema prioritario de salud pública.

Muchos son los factores causales o asociados en el anciano a la no adherencia al tratamiento, siendo los más destacados: falta de motivación, olvido o repetición de dosis, no comprensión de la fórmula, regímenes de medicación muy complejos, dificultad en la manipulación de envases por pérdida de destreza manual, aumento de los médicos tratantes (fraccionamiento terapéutico), polifarmacia, depresión y deterioro cognitivo, problemas en la deglución. Otros factores menos determinantes son los sociodemográficos (vivir solo y la falta de recursos económicos) y el tipo de terapeuta, dependiendo de que sea especialista o no.

La falta de adherencia al tratamiento se asocia con malos desenlaces en salud, progresión de la enfermedad, falla terapéutica y hospitalizaciones; lo paradójico es que también lleva a aumentos en el número de medicamentos prescritos. Es importante identificar a los pacientes no adherentes, a través de una rutina diaria en la que se emplean métodos sencillos, como el test de Morisky-Green: ¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos? ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas? Cuando se encuentra bien ¿deja alguna vez de tomarlos? Si alguna vez le sientan mal ¿deja de tomar la medicación?

Se ha señalado que pacientes poco adherentes habitualmente responden de forma positiva a las medidas e intervenciones que se les proponen, cuando son aceptadas. El paciente en tratamiento crónico necesita más supervisión en la toma de sus medicamentos.

Cascada de la prescripción

Se produce cuando un nuevo medicamento se prescribe para tratar síntomas que surgen de un evento adverso no reconocido y que está relacionado con una terapia existente. Los adultos mayores con enfermedades crónicas y múltiples terapias tienen un riesgo particular para la cascada de la prescripción.

booksmedicos.org

Desnutrición

La polifarmacia también lleva al anciano a un mayor riesgo de desnutrición. Esto es explicable porque puede ocurrir disminución de la ingesta de fibra soluble y no soluble, vitaminas solubles en grasa, vitaminas del grupo B y minerales; otro aspecto importante es el impacto que tienen algunos medicamentos como los calcioantagonistas, los beta-bloqueadores y los iECA, al generar disgeusia y malos hábitos alimentarios.

INERCIA Y PRESCRIPCIÓN INAPROPIADA

Dos errores frecuentes relacionados con la prescripción son, en primer lugar, la *inercia clínica* por falta de seguimiento clínico y de diagnóstico en los pacientes. Generalmente es consecuencia de fallas para iniciar tratamiento y para fijar metas, subestimación de las necesidades del paciente, faltas en identificar y manejar las comorbilidades, o de no disponer del tiempo suficiente para atender el paciente. En segundo lugar está la *prescripción inapropiada* (PI), que consiste en la prescripción de fármacos cuyos riesgos sobrepasan el beneficio, habiendo alternativas terapéuticas más seguras y/o eficaces. Es adecuada una prescripción cuando se apoya en una indicación clara, es tolerada por el paciente y es costo-efectiva. Se debe tener en cuenta la esperanza de vida individual del paciente, evitando terapias preventivas en aquellos pacientes con pronóstico de sobrevida corta.

En Estados Unidos y Europa se registra PI en el 12% de ancianos de la comunidad y 40% en residentes de hogares. En Colombia se documentó PI en un 21,5% de los pacientes valorados en consulta externa. Las dos principales herramientas para la clasificación de prescripciones inadecuadas son los criterios de Beers y los criterios START-STOP (screening tool of older person's prescriptions)-START (screening tool to alert doctors to right i.e. appropriate, indicated treatment). Estos criterios son una buena herramienta para orientar la prescripción en el anciano, pues han mostraron ser sensibles en la identificación de pacientes en riesgo de efectos adversos.

DESPRESCRIPCIÓN

Es una estrategia encaminada a mejorar los resultados asociados con la PI. Puede definirse como "el proceso de retirada de la medicación inapropiada, supervisado por un profesional de la salud, con el objetivo de reducir polifarmacia y mejorar los resultados", o como "el proceso sistemático de identificación y descontinuación de medicamentos, en los casos en que los daños existentes o potenciales superan los beneficios existentes, dentro de los objetivos individuales de atención, el nivel de funcionamiento global, la esperanza de vida, los valores y las preferencias de cada paciente". De modo que la desprescripción no es solo la simple interrupción de un medicamento, sino una serie de pasos aplicados de manera racional y consensuada, para mejorar los resultados en salud del paciente. El concepto está incluido en la prevención cuaternaria, encaminada a identificar al paciente en riesgo de un exceso de medicación, para protegerlo de una nueva invasión médica, y sugerirle solo una intervención éticamente aceptable; es decir, su objetivo es evitar, reducir y paliar el perjuicio provocado por la intervención médica.

MANEJO DE ALGUNOS MEDICAMENTOS

Con base en diferentes publicaciones y la revisión de las guías Beers de la Sociedad Americana de Geriatría, se hace un recuento de la indicación o potencial contraindicación y de las más importantes reacciones adversas y problemas de manejo de los diferentes grupos de medicamentos más representativos del armamentario terapéutico en geriatría.

Analgésicos

No se recomiendan ciertos analgésicos, entre los que se incluyen el dextropropoxifeno, pentazocina y meperidina, por el aumento del riesgo de convulsiones y efectos deletéreos sobre el SNC.

Antiagregantes

El dipiridamol puede inducir hipotensión en el anciano, sin embargo, la evidencia parece indicarlo en la prevención de ECV en algunos pacientes.

Anticoagulantes

El dabigatran parece tener más riesgo de sangrado que la warfarina en adultos mayores de 75 años. Además, no se tiene evidencia de seguridad y eficacia en individuos con depuraciones de creatinina menores de 30 ml/min. Se recomienda su uso con precaución en mayores de 75 años por debajo de este nivel de depuración.

booksmedicos.org

Antihipertensivos

Se ha visto que la presión arterial sistólica (PAS) en ancianos es mejor predictor de eventos cardiovasculares que la presión diastólica (PAD). Inclusive la presión del pulso (PAS menos PAD) puede resultar superior a la PAS en su capacidad de predecir eventos cardiovasculares. Es clara la disminución de la morbimortalidad de origen cardiovascular lograda con antihipertensivos en mayores de 60 años.

El objetivo terapéutico de la hipertensión en ancianos es menor de 140/90. Al parecer el beneficio es mayor entre más cercana a lo normal se lleve la presión arterial, pero de manera gradual, tolerable y con el menor número de efectos adversos. En las personas ≥ 80 años los beneficios del tratamiento antihipertensivo no son concluyentes, pero si el tratamiento es exitoso no hay motivo para interrumpirlo.

Diuréticos

Los de tipo tiazídico difieren en su potencia y vida media, pero su actividad intrínseca es similar. El efecto inicial es más salurético, con depleción de volumen y reducción del gasto cardíaco, por lo cual se debe evitar su inicio en los días previos a una cirugía; pero en semanas a meses, el volumen y el gasto cardíaco se normalizan y disminuye la resistencia vascular periférica y la presión arterial. Tienen la ventaja en ancianos de su dosis única diaria (reducida a la mitad de la dosis de 12.5 mg) con eficacia comprobada, efecto aditivo con la mayoría de los otros antihipertensivos y su bajo costo. Además, protegen contra la osteoporosis y la fractura de cadera. Pueden inducir a dosis altas desequilibrios electrolíticos como la hipocaliemia, relacionada con la aparición de arritmias ventriculares malignas y muerte súbita, así como la hiperglicemia, que se previenen con el uso de dosis menores del diurético. La hiperuricemia inducida por las tiazidas es común, pero no debe tratarse en pacientes asintomáticos y tampoco se contraindica cuando se tienen valores pretratamiento no superiores a 9 mg/dl. La aparición de crisis gotosa con el uso de tiazidas tiene una incidencia menor del 5%. También pueden generar hipercalcemia, hiponatremia, aumento de la resistencia periférica a la insulina, aumento del colesterol y triglicéridos. Estos efectos adversos también disminuyen cuando se utilizan dosis bajas. La impotencia es el efecto no metabólico más importante. Como todos los diuréticos aumenta el riesgo de hipotensión.

Los diuréticos de asa se indican como antihipertensivos en ancianos en casos de insuficiencia renal moderada o severa (depuración de creatinina menor de 30 ml/min), cuando no hay respuesta a las tiazidas, o en falla cardíaca con anasarca o edema de pulmón. También se pueden asociar en busca de un mejor bloqueo tubular en casos de falla cardíaca refractaria al uso de furosemida. Se asocian al riesgo de hipocaliemia, hiperuricemia y dislipidemia.

Los diuréticos retenedores de potasio, como la espironolactona y la eplerenona, han mostrado eficacia en el bloqueo de la aldosterona en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a severa. Se indican en hipertensión arterial refractaria asociados a otros antihipertensivos. Se puede asociar a diuréticos tiazídicos o de asa con el fin de disminuir el riesgo de hipocaliemia y en cardiopatía dilatada. Tienen pocas reacciones adversas, pero en ancianos con dosis altas y en quienes consumen simultáneamente AINEs, iECAs, ARA II y suplementos de potasio, aumenta el riesgo de hipercaliemia. Se deben evitar en pacientes con depuración de creatinina menor de 30 ml/min, o en falla cardíaca con disminución de la filtración glomerular. Tienen pocos efectos secundarios, a excepción del riesgo de hiperpotasemia y son por tanto los más seguros, aunque su eficacia diurética es muy escasa, siendo preciso utilizarlos en combinación con otros fármacos. La espironolactona puede producir ginecomastia a dosis altas.

iECAs

Han demostrado la mayor capacidad de regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y tienen como su indicación más precisa los ancianos hipertensos, con insuficiencia cardíaca o diabetes. Entre las limitaciones para su uso está la aparición de tos, que puede llegar a comprometer al 25% de pacientes, obligando en ocasiones a retirar la medicación o reducir la dosis. Requieren vigilancia inicial de la función renal en ancianos con riesgo de ateromatosis de arterias renales. En ancianos diabéticos el objetivo es lograr una PA < 130/80 mm Hg. El tratamiento antihipertensivo retrasa o amortigua el daño renal y los iECAs ofrecen protección adicional. La presencia de microalbuminuria es una indicación de tratamiento con estos antihipertensivos, aun cuando los valores de PA se encuentren en el rango normal superior.

ARA II

Los bloqueantes de los receptores de angiotensina II producen efectos hemodinámicos similares a los iECA, evitando la tos. Los estudios muestran similar efecto protector cardíaco y renal y también precisan una vigilancia inicial de la función renal.

Bloqueantes beta adrenérgicos

Tienen aceptable efecto antihipertensivo en ancianos y son bien tolerados. Poseen reducido efecto cardiovascular debido al menor número de receptores beta. En ancianos son importantes sus propiedades antianginosas, antiarrítmicas y cardioprotectoras, en especial en la cardiopatía dilatada e isquémica. Otras patologías asociadas sobre las cuales se puede tener efecto benéfico son la profilaxis de la migraña y el control del temblor senil. En ancianos las contraindicaciones para

booksmedicos.org

su uso son la falla cardíaca descompensada, el asma, la insuficiencia arterial periférica severa, las alteraciones de la conducción cardíaca y, en forma relativa, la diabetes mellitus. Estos no sólo aumentan la incidencia de la diabetes no insulinodependiente, junto con los diuréticos, sino que inhiben la liberación de insulina, disminuyen la corrección de hipoglicemia y enmascaran en forma parcial la respuesta clínica a la hipoglicemia, conservándose la diaforesis. A pesar de que aumentan el colesterol y las LDL con disminución de las HDL, no se ha demostrado un resultado clínico adverso por dicho efecto. Los ß-bloqueadores liposolubles como el metoprolol cruzan la barrera hematoencefálica y tienden a producir más efectos sobre el sistema nervioso, como pesadillas, depresión y fatiga, a diferencia de los hidrosolubles como el atenolol. Los agentes cardioselectivos tipo atenolol y metoprolol tienen menos capacidad de inducir broncoespasmo a dosis moderadas, facultad que se pierde a dosis más altas.

Entre los efectos adversos más importantes de los beta bloqueadores en ancianos están frialdad, fatiga, asma, insuficiencia cardíaca, insomnio, pesadillas, depresión, disfunción eréctil y alteraciones cognoscitivas. Se recomienda que sean iniciados a dosis bajas con seguimiento clínico. Los beta-bloqueantes, especialmente en combinación con diuréticos tiazídicos, no se deben usar en pacientes con síndrome metabólico o diabetes.

Los ß-bloqueadores vasodilatadores (carvedilol, nebivolol) carecen de muchos de los efectos indeseables pulmonares, vasculares y metabólicos de los ß-bloqueadores clásicos (propranolol, metoprolol) y, por tanto, de las contraindicaciones de éstos.

Bloqueantes de los canales del calcio

Todos son efectivos en la disminución de la presión arterial en el anciano. Se ha visto que tienen mayor eficacia antihipertensiva en ancianos y en personas de raza negra. En general son bien tolerados y no tienen efecto sobre el sistema nervioso central. El verapamilo aumenta su vida media y su potencia antihipertensiva en ancianos y viene, junto con la nifedipina y el diltiazem, en presentaciones de liberación gradual que permiten 1 o 2 dosis diarias, mejorando la adherencia y la tolerabilidad. Se indican principalmente cuando se asocia a la hipertensión una patología que responda a estos medicamentos, como la insuficiencia coronaria, la insuficiencia arterial (dihidropiridinas) y la hipertensión pulmonar (dihidropiridinas). El verapamilo y el diltiazem pueden desencadenar bradicardia y bloqueos cardíacos, aunque se ha visto que inducen menor prolongación del intervalo PR en ancianos. El efecto colateral más común del verapamilo es el estreñimiento, constituyendo un problema de fácil manejo en el anciano, que no obliga su retiro. Las dihidropiridinas tipo nifedipina tienen más efecto vasodilatador arterial, incluida la arteria pulmonar y menor efecto cardiodepresor, siendo más útiles en hipertensión sistólica e insuficiencia aortica. Los efectos secundarios más frecuentes de las dihidropiridinas son fogajes, cefalea, edema periférico y taquicardia refleja, siendo mejor toleradas las presentaciones de liberación gradual que minimizan el riesgo de isquemia miocárdica e hipotensión.

Bloqueantes adrenérgicos alfa

Con prazosin, terazosin y doxazosin se logra efecto antihipertensivo en ancianos, pero que resulta más seguro con otros antihipertensivos, siendo su mejor indicación en síndrome prostático con próstata hiperplásica de menos de 35 gramos. Debido a las alteraciones cardiovasculares, es frecuente el ortostatismo, con riesgo de caídas. Dichos medicamentos tienen el problema adicional de causar edema, pero al mismo tiempo el beneficio de aumentar las lipoproteínas de alta densidad y de disminuir la resistencia vascular periférica sin reducir el gasto cardíaco y el flujo renal. Se debe advertir a los pacientes de la potencial aparición de mareo, fatiga, cefalea y obstrucción nasal. Se ha descrito eyaculación precoz a dosis altas. Pueden mejorar la tolerancia a la glucosa.

Bloqueantes adrenérgicos centrales

Los inhibidores adrenérgicos centrales tipo metildopa y clonidina tienen un efectivo control de la hipertensión en el anciano, pero no se indican rutinariamente, debido al alto riesgo de reacciones adversas como bradicardia, hipotensión ortostática y somnolencia; también se describen síntomas depresivos con su uso.

Digitálicos

Debido a la disminución de la depuración renal y el menor volumen de distribución del medicamento, en la falla cardíaca las dosis mayores de 0.125 mg/día se asocian a mayor riesgo de toxicidad, sin más beneficio. La mejor indicación es en fibrilación auricular permanente, con cardiopatía dilatada o disfunción sistólica, para disminuir la frecuencia ventricular. Pero en algunos pacientes con fibrilación auricular con respuesta ventricular en frecuencias normales no se indican, ya que tienen un bloqueo en la conducción cardíaca auriculoventricular. La dosis de carga de la digital debe reducirse en un 50% en los ancianos en general, debido al menor Vd, explicado por la menor masa muscular. La depuración renal del medicamento suele disminuir, haciendo necesaria la reducción en la dosis de mantenimiento, de acuerdo a la depuración calculada de creatinina. La susceptibilidad de intoxicación aumenta con la edad, presentándose aún con niveles en rango terapéutico, por lo que puede ser útil un electrocardiograma diagnóstico con la medición de los niveles séricos. Medicamentos como la quinidina, la amiodarona y el verapamilo potencian el riesgo de toxicidad con la

booksmedicos.org

digital. Con los diuréticos a dosis altas se puede inducir intoxicación digitálica debido a la precipitación de hipocalemia, hipomagnesemia e hipercalcemia.

Antidepresivos

Con el advenimiento de los inhibidores de recaptación de serotonina (SSRI) de comparable poder antidepresivo, mejor tolerabilidad y menores efectos secundarios que los antidepresivos tricíclicos, estos últimos han venido entrando en desuso debido a efectos indeseables como hipotensión, efectos anticolinérgicos, falla cardíaca y alteraciones cognitivas, quedando en la tercera línea de tratamiento.

Los SSRI (citalopram, escitalopram, sertralina, fluvoxamina, paroxetina y fluoxetina) constituyen el tratamiento de primera línea de la depresión en el anciano. Estos agentes son bien tolerados en ancianos, efectivos en el tratamiento de depresión, síntomas depresivos y diferentes trastornos como la ansiedad generalizada, desórdenes de pánico y obsesivo-compulsivos, y la fobia social. Los de mejor perfil para el manejo en ancianos con depresión son la sertralina y el escitalopram. La sertralina inhibe débilmente al CYP2D6. Citalopram y escitalopram producen un efecto inhibidor enzimático débil en la práctica, por lo que pueden considerarse de elección para pacientes polimedicados. La fluoxetina y la paroxetina no resultan de primera elección en ancianos, ya que inhiben a la isoenzima CYP2D6, (tabla 1.1, capítulo 1) con riesgo de interacciones farmacológicas. A pesar de su eficacia la fluoxetina tiene con su metabolito una vida media muy larga por lo que debe evitarse en falla renal, y la paroxetina posee potente efecto anticolinérgico, inconveniente en ancianos con riesgo de deterioro cognitivo.

Los SSRI en general pueden producir diferentes efectos adversos como gastritis e hiporexia, astenia, disfunción sexual, ansiedad, trastornos del sueño e interacciones medicamentosas. Es de anotar el potencial desarrollo de hiponatremia (por secreción inadecuada de hormona antidiurética) y de reacciones extrapiramidales, en especial el parkinsonismo en ancianos vulnerables. Con los SSRI existe el riesgo de desencadenar crisis serotoninérgica cuando se asocian con litio y tramadol, y más específicamente cuando coinciden paroxetina y dextropropoxifeno. Los SSRI ejercen algún efecto antiagregante plaquetario y disminuyen el vasoespasmo coronario.

También han demostrado su eficacia los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (venlafaxina y duloxetina). La venlafaxina tiene baja unión a proteínas y al igual que mirtazapina y el bupropion no inhiben significativamente la citocromo P450, lo que la hace más segura en pacientes con tratamientos para múltiples enfermedades, además de su recomendación en depresión refractaria y dolor crónico o neuropático. Eleva la presión arterial en un 3 a 5%, por lo que debe tenerse precaución en hipertensos. Los antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos como la mirtazapina tienen su indicación en pacientes con depresión asociada a insomnio e hiporexia por su efecto sedante y promotor del apetito. Los inhibidores de la recaptación de noradrenalina, como el bupropion y la reboxetina son fármacos de segunda elección.

Antihistaminicos

Los de primera generación poseen efecto anticolinérgico importante, con disminución de su aclaramiento y reacciones adversas indeseables como confusión, sequedad de boca, estreñimiento y otros efectos anticolinérgicos. Puede resultar útil la difenhidramina en el tratamiento de reacciones alérgicas agudas. Con los de nueva generación son menores los efectos hipnóticos y anticolinérgicos.

Antipsicóticos

En general se recomienda evitar el uso de antipsicóticos típicos y atípicos en pacientes con demencia, mientras existan alternativas terapéuticas no farmacológicas y de otros medicamentos, ya que éstos aumentan el riesgo de ECV y de muerte. Se indican en el manejo de los síntomas psicóticos de la demencia, delirium o depresión, como una forma de controlar alteraciones de comportamiento agitado o aberrante, agresividad, alucinaciones y delirios generadores de distres o disconfort. Los síntomas psicóticos en los ancianos con frecuencia muestran una respuesta terapéutica a dosis mucho más bajas que las indicadas en pacientes más jóvenes. Los ancianos son más susceptibles a los efectos extrapiramidales. Las fenotiazinas tradicionales tipo tioridazina y clorpromacina, de poco uso en la actualidad, tienen efecto bloqueador alfa adrenérgico vasodilatador y se debe vigilar la presencia de ortostatismo. También tienen efecto anticolinérgico, con potencial de inducción de confusión, sequedad de boca, constipación y retención urinaria. Aumentan el riesgo de disquinesia tardía en el anciano, lo que ha restringido aun más su uso.

Las butirofenonas tipo haloperidol y tiotixene bloquean la dopamina central, son menos sedantes y con pocos efectos anticolinérgicos; sin embargo, los ancianos son más susceptibles a los efectos extrapiramidales (rigidez, pérdida del balance, bradiquinesia) con riesgo de caídas, además de la disquinesia tardía. Se deben prescribir las dosis menores útiles y por poco tiempo.

El uso actual del haloperidol en ancianos está prácticamente restringido al manejo transitorio del delirium y los estados de agitación agudos, en los que resulta de elección. En la actualidad se están recomendando los neurolépticos atípicos, como risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol, los cuales disminuyen significativamente el riesgo de reacciones extrapiramidales, anticolinérgicas e histaminérgicas, y han demostrado utilidad en pacientes con demencia y trastorno asociado del comportamiento, delirium, cuadros de agitación y

booksmedicos.org

psicosis paranoides. La olanzapina tiene además indicación cuando se suma hiporexia o pérdida de peso. La clozapina ha entrado un poco en desuso por el riesgo de agranulocitosis, hipotensión y alteración en la memoria. Recientemente se ha reportado riesgo incrementado de accidentes vasculares cerebrales con los antipsicóticos atípicos.

Hipnóticos y benzodiazepinas

La mayor parte del consumo de estos medicamentos se presenta en los ancianos. El uso primario es para la ansiedad y el insomnio, pero también en casos de demencia con agitación o ansiedad se han recomendado con algún resultado favorable. Aunque tienen beneficio a corto plazo en insomnio transitorio, no resuelto con otras medidas no farmacológicas, su efecto disminuye con el uso crónico, además de inducir dependencia física y psicológica. En ancianos se prefieren los benzodiacepínicos de menor liposolubilidad y menor vida media como lorazepam y medazepam, ambos de acción intermedia, y los de acción corta como el triazolam y el oxacepam, con menor acumulación.

Medicamentos hipnóticos no benzodiacepínicos

Eszopiclone, zolpidem, zopiclona y zaleplon son agonistas de los receptores benzodiacepínicos (BDZ). Tienen reacciones adversas en ancianos similares a las BDZ, como delirium, caídas con fracturas, mayor riesgo de accidentes de tránsito, con mínima mejoría en la latencia y duración del sueño. Tienen acción ultracorta con capacidad de inducir y mantener el sueño y la ventaja de menor tolerancia y reacción de supresión. A diferencia de los hipnóticos convencionales de tipo benzodiacepínico, luego de la administración prolongada mejoran las variables generales del sueño. Debido a su vida media de 2.5 horas, no se asocian a somnolencia diurna, ni pérdida de memoria. No se recomienda su uso más de 90 días. Cuando está indicado un hipnótico se puede considerar como alternativa un antihistamínico tipo hidroxicina a dosis bajas, o mejor el trazodone iniciando a dosis de 25 mg, teniendo en cuenta la potencial hipotensión ortostática.

Recientemente se ha popularizado la melatonina. Con la edad se altera el ciclo de secreción de esta hormona, con los consecuentes trastornos del sueño. En dosis de 1 a 2 mg mejora la inducción y el mantenimiento del sueño. Con 2 mg de la forma de liberación controlada se ha documentado significativa mejoría en la eficiencia y duración del sueño. La reacción adversa más frecuente es el prurito.

Antinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Se utilizan en geriatría por su poder antiinflamatorio y analgésico. Hay variaciones en el efecto individual de los diferentes tipos de AINEs, pero ninguno ha demostrado ser superior. El anciano es más susceptible a los efectos adversos de estos medicamentos por lo cual, en alteraciones musculoesqueléticas y poco inflamatorias, como la osteoartritis, se recomienda en su lugar el acetaminofen o las alternativas de tratamiento local, como las infiltraciones y las terapias no farmacológicas. En el análisis de información reciente se ve cómo los AINEs son más efectivos que el acetaminofen en caso de dolor articular nocturno o de reposo, pero no se han visto diferencias con el acetaminofen en cuanto al dolor de actividad.

En el caso de estar indicados los AINEs se deben utilizar a la menor dosis útil y por poco tiempo, teniendo en cuenta que la dosis analgésica es menor que la antiinflamatoria. El efecto adverso más común es la gastropatía, en ocasiones no anunciada por síntomas previos. Sobre el riñón pueden ejercer un bloqueo prostaglandínico, con complicaciones como necrosis tubular y falla renal. Por su efecto sobre el sistema nervioso central pueden provocar delirium.

Los AINEs interactúan en forma negativa con agentes como la digital, aumentando su concentración, y atenuando el efecto hipotensor de los bloqueadores beta, los bloqueantes de la enzima convertidora de angiotensina y los diuréticos tiazídicos.

Los inhibidores COX-2 selectivos tienen la ventaja de que mantienen el efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético, pero con menos efectos adversos que los no selectivos en lo que tiene que ver con la gastritis, la hemorragia gastrointestinal y el freno renal, pero el aumento del riesgo cardiovascular puesto de presente con algunos de ellos, como el rofecoxib, ha prendido las alarmas con el uso crónico de los AINEs en general, pero especialmente los COX-2 selectivos. Al mismo tiempo han despertado el entusiasmo en el manejo crónico de dolor moderado a severo con mezclas de acetaminofen y derivados opiáceos como codeína y tramadol.

La aspirina en dosis bajas se continúa utilizando como prevención primaria y secundaria en eventos cardíacos y cerebrovasculares, aunque no es clara la relación riesgo-beneficio en individuos mayores de 80 años, en quienes se debe utilizar con más precaución.

RECOMENDACIONES ESPECIALES

Por considerarse de interés, se transcriben a continuación algunas recomendaciones del Comité de Expertos de la OMS, y otras adicionales, acerca de la prescripción en ancianos:

Ante todo, considere la necesidad de suministrar el medicamento y plantee las siguientes preguntas:

¿Por qué y para qué se prescribe el medicamento?

booksmedicos.org

¿Es el diagnóstico correcto y completo?

¿Es la alternativa de tratamiento la más apropiada, segura y efectiva disponible?

¿Necesita algún tratamiento adicional para una condición no tratada o para prevención o profilaxis?

¿Hay una indicación apropiada para cada medicamento?

¿Hay alguna opción terapéutica no farmacológica?

¿Existe algún factor de riesgo que contraindique el medicamento?

¿Hay riesgo de acumulación del medicamento en administración prolongada?

¿Es la dosis apropiada para el paciente?

¿Tengo manera de verificar la respuesta y las complicaciones del tratamiento?

¿Es claro el tiempo de consumo del medicamento?

¿Se han precisado las potenciales interacciones del medicamento?

¿Queda claro cómo debe consumirse el medicamento y los horarios del mismo?

¿Es una tableta la forma más apropiada, o debería ser un jarabe, una inyección o un supositorio?

¿Viene el medicamento en un empaque apropiado para el paciente, teniendo en cuenta sus limitaciones?

¿Hay alguna actividad que debiera evitarse mientras se consume el medicamento?

¿Se tienen previstas las potenciales reacciones adversas del medicamento y la forma de minimizarlas?

¿Qué debe hacerse si se experimenta algún problema con la medicina?

¿Qué se debe hacer si se olvida la dosis?

PRINCIPIOS FUNDAMENTALES EN LA PRESCRIPCIÓN

- No prescriba medicamentos sin una clara indicación y reconocida utilidad, teniendo en cuenta la relación riesgo-beneficio.
- Revise la indicación y la dosis con base en características particulares del paciente, como su función renal y hepática, el peso y la situación de vulnerabilidad como desnutrición, fragilidad, multimorbilidad y discapacidad.
- Asuma que cualquier nuevo síntoma es debido a un efecto colateral del medicamento y con menor probabilidad a suspensión del mismo. Nunca trate un efecto colateral de un fármaco con otro.
- Haga una cuidadosa historia terapéutica y tenga en mente la posibilidad de interacción con sustancias que el paciente pueda estar tomando sin su conocimiento, tales como productos naturales, medicamentos extraídos del botiquín o facilitados por conocidos.
- Use combinaciones fijas de medicamentos de reconocida seguridad y recomendación, que ayuden al cumplimiento o mejoren la tolerabilidad o la eficacia.
- Use el régimen terapéutico más elemental posible. Cuando agregue un nuevo medicamento a un régimen terapéutico, vea si otro puede ser suspendido. Suspender un medicamento puede ser tan importante como iniciarlo.
- Vigile siempre la respuesta, la tolerabilidad y la adherencia al tratamiento.
- Mantenga instruidos al paciente, familiares y cuidadores.
- Revise periódicamente las prescripciones y tenga en cuenta que las condiciones del paciente y su ambiente son cambiantes.

BIBLIOGRAFÍA

Allen JD, Curtiss FR, Fairman KA. Nonadherence, clinical inertia, or therapeutic inertia? Journal of managed care pharmacy. 2009; 15(8):690-5.

Baena Díez JM, Gorroñogoitia Iturbe A, Martín Lesende I, de Hoyos Alonso MC, Luque Santiago A, Litago Gil C, et al. Actividades preventivas en los mayores. Aten Primaria. 2007; 39(Sup. 3):109-22.

Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O'mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment)-an evidence based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. Age and Ageing. 2007; 36(6):632-8.

Batty GM, Oborne C, Swift C, Jackson S. The use of over-thecounter medication by elderly medical in-patients. Postgraduate medical journal. 1997; 73(865):720-2.

Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. Arch Intern Med. 1991; 151(9):1825-32.

Billioti de Gage SB, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues J-F, Pérès K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population-based study. BMJ. 2012; 345:e6231.

Bjorkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB, Pharmaceutical Care Of The Elderly In Europe Research (PEER) Group. Drug-drug interactions in the elderly. Ann Pharmacother. 2002; 36(11): 1675-81.

Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis - For whom and for how long? N Engl J Med. 2012; 366:2051-53.

booksmedicos.org

Brefel-Courbon C. Insomnie, hypnotiques et démence. BIP31.2012;19(4):47.

Byrnes P, McGoldrick C, Crawford M. Asthma Cycle of Care attendance - overcoming therapeutic inertia using an asthma clinic. Australian family physician. 2010; 39(5):318-20.

Campanelli CM. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2012; 60(4):616-31.

Castro-Rodríguez JA, Orozco-Hernández JP, Marín-Medina DS. Polifarmacia y prescripción de medicamentos potencialmente no apropiados en ancianos. Rev. Med Risaralda.2016. 22(1): 52-7.

Chang CM, Wu ECH, Chen CY, Wu KY, Liang HY, Chau YL, et al. Psychotropic drugs and risk of motor vehicle accidents: a population-based case-control study. Br J Clin Pharmacol. 2013; 75(4):1125-33.

Cho S, Lau SJ, Tandon V, Kumi K, Pfuma E, Abernethy DR. Geriatric drug evaluation: where are we now and where should we be in the future? Archives of internal medicine. 2011; 171(10):937-40.

Christians U, Schmitz V, Haschke M. Functional interactions between P-glycoprotein and CYP3A in drug metabolism. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2005; 1(4):641-54.

Chutka DS, Takahashi PU, Hoel RW. Inappropriate medications for elderly patients. Mayo Clin Proc 2004; 79(1):122-39.

Crotty M, Rowett D, Spurling L, Giles LC, Phillips PA. Does the addition of a pharmacist transition coordinator improve evidence-based medication management and health outcomes in older adults moving from the hospital to a long-term care facility? Results of a randomized, controlled trial. Am J Geriatr Pharmacother. 2004; 2(4): 257-64.

Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. Crit Rev Oncol Hematol. 2003; 48(2):133-43.

DuBuske LM. The role of P-glycoprotein and organic anion-transporting polypeptides in drug interactions. Drug Saf. 2005; 28(9): 789-801.

Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, Wilson M, Treweek S, Mercer SW, et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. BMJ. 2015;350:h949.

Einarson TR. Drug-related hospital admissions. Annals of Pharmacotherapy. 1993; 27(7-8):832-40.

Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. Arch Intern Med. 2003; 163(22):2716-24.

Finkle WD, Der JS, Greenland S, Adams JL, Ridgeway G, Blaschke T, et al. Risk of fractures requiring hospitalization after an initial prescription of zolpidem, alprazolam, lorazepam, or diazepam in older adults. J Am Geriatr Soc. 2011; 59(10):1883-90.

Food and Drug Administration. Risk of next-morning impairment after use of insomnia drugs: FDA requires lower recommended doses for certain drugs containing zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist). 2013. Disponible en: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM335007.pdf

Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. Lancet. 2000; 355(9198): 134-8.

Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. Age and Ageing. 2008; 37(6):673-9.

Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O´Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons´ Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. Int J Clin Pharmacol Ther. 2008; 46(2):72-83.

Galvin R, Moriarty F, Cousins G, Cahir C, Motterlini N, Bradley M, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing and prescribing omissions in older Irish adults: findings from The Irish LongituDinal Study on Ageing study (TILDA). Eur J Clin Pharmacol. 2014; 70(5):599-606.

Goulding MR. Inappropriate medication prescribing for elderly ambulatory care patients. Arch Intern Med 2004; 164(3):305-12.

Grenier L. Les interactions médicamenteuses. In: Mallet L, Grenier L, Guimond J, Barbeau G, eds. Manuel de soins pharmaceutiques en gériatrie. Québec: Presses de l'Université de Laval, 2003:131-52.

Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. JAMA. 2003; 289(9):1107-16

Gurwitz JH, Fields TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. Am J Med. 2000; 109(2):87-94.

Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. The American journal of geriatric pharmacotherapy. 2007; 5(4):345-51.

Hanlon JT, Schmader KE, Koronkowski MJ, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP, et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. Journal of the American Geriatrics Society. 1997; 45(8):945-8.

Harms SL, Garrad J. The Fleetwood model: An enhanced method of pharmacist consultation. Consult Pharm. 1998;13:1350-5.

Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. Am J Hosp Pharm 1990; 47(3): 533-43.

Heuberger RA, Caudell K. Polypharmacy and nutritional status in older adults: a cross-sectional study. Drugs Aging. 2011; 28(4):315-23.

Holguín-Hernández E, Orozco-Díaz JG. Potentially inappropriate medication in elderly in a first level hospital, Bogota 2007. Revista de salud pública. 2010;12(2):287-99.

Hutchison LC, O'Brien CE. Changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly patient. Journal of Pharmacy Practice. 2007;20(1):4-12.

Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. Jama. 2003;289(13):1652-8.

Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB. Essentials of clinical geriatrics: drug therapy. Berkshire: McGraw-Hill, 2003: 357-88.

Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell, AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone Survey. JAMA 2002;287(3):337-44.

Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drug use with hospitalization and mortality. Drugs & aging. 2005;22(1):69-82.

Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. Drug metabolism reviews. 2009;41(2):67-76.

Lindblad CI, Artz MB, Pieper CF, Sloane RJ, Hajjar ER, Ruby CM, et al. Potential drug-disease interactions in frail, hospitalized elderly veterans. Ann Pharmacother 2005; 39(3):412-17.

Lindblad CI, Hanlon JT, Gross CR, Sloane RJ, Pieper CF, Hajjar ER, et al. Clinically important drug-disease interactions and their prevalence in older adults. Clin Ther. 2006; 28(8): 1133-43.

booksmedicos.org

Lindley CM, Tully M, Paramsothy V, Tallis R. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. Age and Ageing. 1992; 21(4):294-300.

Lindow J, Wijdicks EF. Phenytoin toxicity associated with hypoalbuminemia in critically ill patients. Chest 1994; 105(2):602-4.

Liu GG, Christensen DB. The continuing challenge of inappropriate prescribing in the elderly: an update of the evidence. Journal of the American Pharmaceutical (1996). 2002;42(6):847-57.

Machado-Alba JE, Gaviria-Mendoza A, Machado-Duque, ME, Chica L. Deprescribing: a new goal focused on the patient. Expert Opinion on Drug Safety. 2017; 16(2):111-112.

Mallet L, Huang A. Coadministration of gatifl oxacin and multivitamin preparation containing minerals: potential treatment failure in an elderly patient. Ann Pharmacother. 2005; 39(1):150-2.

Mallet L, Spinewine A, Huang A. Prescribing in elderly people 2: the challenge of managing drug interactions in elderly people. Lancet. 2007; 370(9582):185-91.

Manzi SF, Shannon M. Drug Interactions-A Review. Clinical Pediatric Emergency Medicine. 2005; 6(2):93-102.

Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatr. 2017;17(1):230.

Michelle PB. Pharmacologic Issues in Geriatric Emergency Medicine. Emerg Med Clin N Am. 2006; 24(2):449-65.

Miller LG, Jankovic J. Metoclopramide-induced movement disorders. Clinical fi ndings with a review of the literature. Arch Intern Med. 1989; 149(11):2486-92.

Milton JC, Hill-Smith I, Jackson SHD. Prescribing for older people. BMJ. 2008. 336(7644): 606-9.

Nahin RL, Pecha M, Welmerink DB, Sink K, DeKosky ST, Fitzpatrick AL. Concomitant use of prescription drugs and dietary supplements in ambulatory elderly people. Journal of the American Geriatrics Society. 2009; 57(7):1197-205.

Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. Lancet 2002; 360(9340):1155-62.

Nyborg G, Straand J, Brekke M. Inappropriate prescribing for the elderly - A modern epidemic? Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(7):1085-94.

O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. Age and Ageing. 2008; 37(2):138-41.

Obiora E, Hubbard R, Sanders RD, Myles PR. The impact of benzodiazepines on occurrence of pneumonia and mortality from pneumonia: a nested case-control and survival analysis in a population-based cohort. Thorax. 2012; 68:171-6.

Olyaei AJ, William MB. Drug Dosing in the Elderly Patients with Chronic Kidney Disease. Clin Geriatr Med. 2009; 25(3):459-527.

Pagán FT, Tejada F. Prescripción en Cascada y Desprescripción. Revista Clínica de Médicos de Familia. 2012; 5(2); 111-9.

Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. Crit Care Med 2008:36(Sup. 4):S216-23.

Patel RB. Polypharmacy and the Elderly. Journal of Infusion Nursing. 2003; 26(3):166-9.

Pham CB, Dickman RL. Minimizing Adverse Drug Events in Older Patients. Am Fam Physician. 2007; 76(12):1837-44.

Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. Annals of internal medicine. 2001;135(9):825-34.

Reeve E, Gnjidic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of "deprescribing" with network analysis: Implications for future research and clinical practice. British Journal of Clinical Pharmacology. 2015;80(6):1254-68.

Roberge RJ, Kaplan R, Frank R, Fore C. Glyburide-ciprofl oxacin interaction with resistant hypoglycemia. Ann Emerg Med 2000; 36(2):160-3.

Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. BMJ. 1997; 315(7115):1096-9.

Rosenblatt M, Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of Ginkgo biloba extract. N Engl J Med. 1997; 336(15):1108.

Schuling J, Gebben H, Veehof LJG, Haaijer-Ruskamp FM. Deprescribing medication in very elderly patients with multimorbidity: the view of Dutch GPs. A qualitative study. BMC Family Practice. 2012;13(1):56.

Selby JV, Uratsu CS, Fireman B, Schmittdiel JA, Peng T, Rodondi N, et al. Treatment intensification and risk factor control: toward more clinically relevant quality measures. Medical care. 2009; 47(4):395-402.

Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. Clinics in geriatric medicine. 2012; 28(2):173-86.

Sikka R, Magauran B, Ulrich A, Shannon M. Bench to bedside: pharmacogenomics, adverse drug interactions, and the cytochrome P450 system. Acad Emerg Med 2005; 12:1227-35.

Silveira ED, García MM, Errasquin BM, Castellano CS, Gallagher PF, Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. Revista Española de Geriatría y Gerontología. 2009; 44(5):273-9.

Simonsonl W, Feinberg JL. Medication-Related Problems in the Elderly, Defining the Issues and Identifying Solutions. Drugs Aging. 2005; 22(7):559-69.

Smith EM, Shah AA. Screening for Geriatric Syndromes: Falls, Urinary/Fecal Incontinence, and Osteoporosis. Clinics in geriatric medicine. 2018; 34(1):55-67.

Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? The Lancet. 2007; 370(9582):173-84.

Spinewine A, Schoevaerdts D, Mwenge GB, Swine C, Dive A. Drug-induced lithium intoxication: a case report. J Am Geriatr Soc. 2005; 53(2): 360-1.

Spore DL, Mor V, Larrat P, Hawes C, Hiris J. Inappropriate drug prescriptions for elderly residents of board and care facilities. Am J Public Health 1997; 87(3):404-9.

Stockley IH. Stockley's drug interactions, 6th ed. London: Pharmaceutical Press, 2002.

Thomas JA, Burns RA. Important drug-nutrient interactions in the elderly. Drugs Aging. 1998; 13(3):199-209.

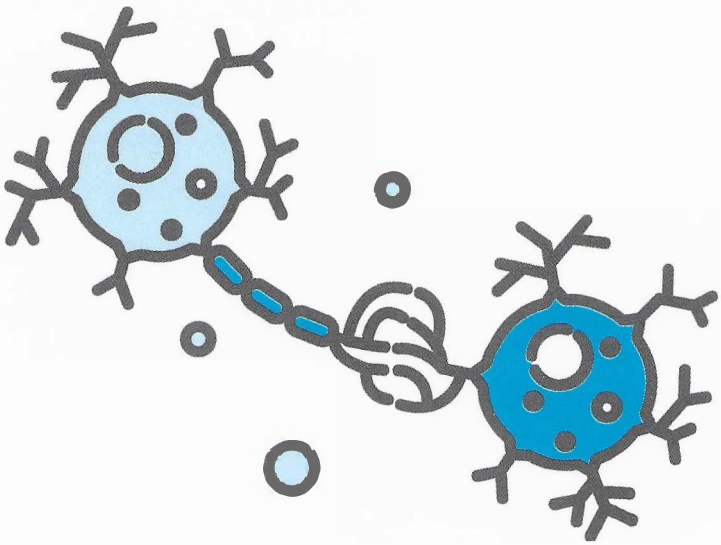
Venkataraman R. Can we prevent acute kidney injury? Crit Care Med 2008; 36(Sup. 4):S166-71.

Villaseñor-Cháveza DA, Guzmán-Esquivelb J. A new tool for knowledge acquisition and assessment in urology: Quaternary prevention. Rev Mex Urol. 2015;75(3):123-125.

Whitaker DM, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis - Where do we go from here? N Engl J Med. 2012; 366(22):2048-51.

Wold RS, Lopez ST, Yau CL, Butler LM, Pareo-Tubbeh SL, Waters DL, et al. Increasing trends in elderly persons' use of nonvitamin, nonmineral dietary supplements and concurrent use of medications. Journal of the American Dietetic Association. 2005; 105(1):54-63.

booksmedicos.org



Capítulo **CINCO**

SISTEMA NERVIOSO AUNTÓNOMO (SNA)

- ***Generalidades*** 67
- ***Agonistas alfa adrenérgicos*** 70
- ***Estimulantes Alfa-1 adrenérgicos*** 70
- ***Agonistas Beta-2 adrenérgicos*** 72
- ***Agonistas Beta-3 adrenérgicos*** 74
- ***Estimulantes adrenérgicos Alfa-1 y Beta*** 75
- ***Bloqueantes Alfa-1 adrenérgicos*** 79
- ***Bloqueantes Beta adrenérgicos*** 81
- ***Estimulantes colinérgicos*** 84
- ***Agonistas nicotínicos*** 87
- ***Anticolinérgicos o antimuscarínicos*** 89

booksmedicos.org

GENERALIDADES

El SNA es responsable del funcionamiento visceral y, por tanto, controla la actividad de los sistemas cardiovascular, respiratorio, digestivo, génito-urinario, endocrino, entre otros. Este rol fisiológico vital del SNA explica no solo por qué está comprometido en una gran cantidad de enfermedades que afectan los sistemas mencionados, sino la importancia médica de los fármacos agonistas o antagonistas del Autónomo.

Las dos divisiones del Sistema Nervioso Autónomo, el simpático y el parasimpático, con sus respuestas fisiológicas definidas según el órgano efector que inervan, presentan mayor complejidad cuando se estudian desde el punto de vista farmacológico. Por ello se tratará de hacer lo más sencillo posible este enfoque, con el ánimo de facilitar su aplicabilidad clínica y resaltar los aspectos prácticos, sin profundizar en los difíciles y complicados terrenos de la farmacología experimental y sus implicaciones bioquímicas.

Es preciso recordar que, a diferencia del Sistema Nervioso Somático, cuya vía eferente tiene una sola neurona que va desde el asta anterior de la médula espinal hasta el músculo esquelético, la vía eferente del SNA está conformada por dos neuronas: la primera neurona (preganglionar) nace en el Sistema Nervioso Central y va hasta el ganglio del autónomo, donde hace sinapsis con el cuerpo de la segunda neurona (posganglionar), la cual llega hasta el órgano efector.

En la porción simpática (o toracolumbar) las fibras preganglionares eferentes se originan en las astas intermedio laterales de la médula espinal (desde T1 hasta L2) y la mayoría hace sinapsis en los 22 pares de la cadena de ganglios paravertebral, situados a ambos lados de la columna vertebral. De estos ganglios salen las fibras posganglionares para inervar los órganos efectores del simpático. Debe recordarse que la médula suprarrenal funciona como una terminal posganglionar del simpático, con liberación principalmente de adrenalina.

Como el parasimpático tiene una porción craneal y otra sacra, en la primera las fibras preganglionares eferentes se originan en núcleos del mesencéfalo, protuberancia y bulbo (hace parte de los pares III, VII, IX y X), mientras que en la porción sacra los cuerpos de las neuronas preganglionares se sitúan en la región intermedio lateral de los segmentos S2 a S4 de la médula espinal. Las fibras de las primeras neuronas hacen sinapsis con los cuerpos de las segundas neuronas, localizados en ganglios parasimpáticos, de donde salen los axones de la segunda neurona para llegar al órgano efector. En las figuras 5.1 A y B se muestra un esquema de las fibras pre y posganglionares del SNA, con los respectivos neurotransmisores.

Como se muestra en la figura 5.1, la acetilcolina (ACh) es el neurotransmisor en los ganglios del SNA (simpáticos y parasimpáticos) y en la unión neuroefectora del parasimpático; téngase en cuenta que la ACh es además el neurotransmisor en la unión neuromuscular (placa motora) del Sistema Nervioso Somático, hecho que tiene importancia, aunque estemos hablando del Autónomo. Los receptores que median las respuestas de la estimulación colinérgica se clasifican de la siguiente manera:

- En la unión neuroefectora son los receptores muscarínicos (M_1 a M_5).
- En los ganglios simpáticos y parasimpáticos es el receptor nicotínico neuronal (Nn).
- En la placa motora es el receptor nicotínico muscular (Nm); en el SNC se encuentran todos los tipos de receptores colinérgicos, pero parecen primar los Nn.

A tono con esta nomenclatura, los medicamentos que estimulan o inhiben la actividad parasimpática se clasifican, según el receptor con el cual interactúan, en agonistas o antagonistas muscarínicos o nicotínicos.

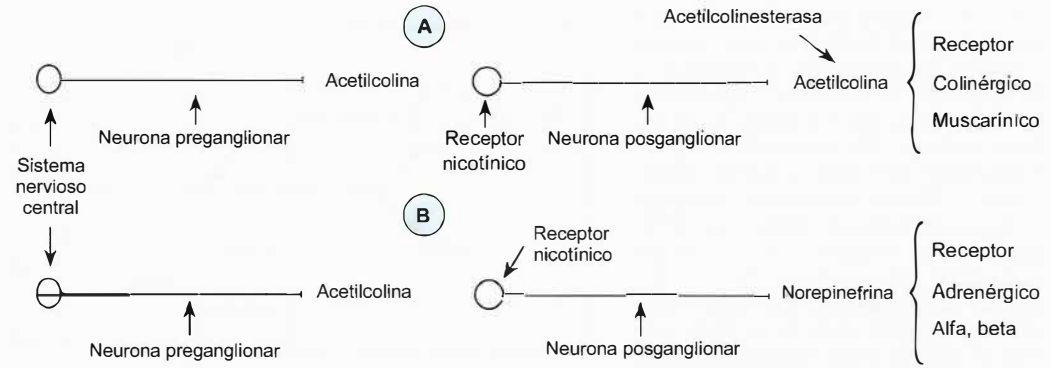


Figura 2.1.

Estructura neuronal del SNA. A. Parasimpático. B. Simpático.

booksmedicos.org

En relación con el sistema simpático debe recordarse que su mediador químico en la terminal posganglionar (unión neuroefectora) es la noradrenalina (o norepinefrina, NE) que, al igual que la adrenalina liberada de la médula suprarrenal, ejerce su acción al unirse a receptores adrenérgicos, clasificados como alfa y beta. Cada uno de ellos se ha dividido en tipos de receptores alfa-1 y alfa-2, beta-1, beta-2 y beta-3, a medida que se han ido encontrando medicamentos más específicos; a su vez estos grupos tienen subtipos que se mencionarán más adelante. Cabe anotar que también hay receptores alfa y beta por fuera de las fibras nerviosas autonómicas, tales como los existentes en cerebro, plaquetas y leucocitos, que responden sobre todo a la adrenalina circulante. En consecuencia, los fármacos relacionados con el sistema simpático se han dividido en agonistas y antagonistas adrenérgicos, cada uno de los cuales, a su vez, se denomina según el receptor con el cual interactúa (ejemplo, agonista alfa-1 adrenérgico, antagonista beta-adrenérgico, etc).

Para complicar un tanto las cosas, debe tenerse presente que todos los receptores mencionados se localizan en la membrana postsináptica, pero que existen también subtipos de receptores colinérgicos y adrenérgicos situados en la membrana presináptica, y cuya función principal es limitar la liberación del respectivo neurotransmisor. En consecuencia, por ejemplo, hay receptores alfa-2 y muscarínicos presinápticos que inhiben la liberación de NE y ACh, respectivamente.

Algunos medicamentos del SNA no actúan directamente a través de los receptores autonómicos mencionados, sino alterando la síntesis, el depósito, la liberación, la recaptación o el metabolismo de los neurotransmisores. Cada uno de estos pasos de la neurotransmisión colinérgica o adrenérgica es un potencial blanco farmacológico. Para comprender mejor estos sitios de acción de algunos fármacos es preciso mencionar brevemente los mecanismos de la neurotransmisión y finalización de los estímulos colinérgico y adrenérgico.

La ACh se sintetiza a partir de acetato y colina y se almacena en las terminales nerviosas colinérgicas (preganglionares, posganglionares y unión neuromuscular), en las llamadas vesículas sinápticas. Cuando la terminal nerviosa es excitada, las vesículas migran hacia la membrana presináptica y vacían el neurotransmisor en la hendidura sináptica, para que se una a los receptores con los cuales es afín (muscarínicos y nicotínicos). El estímulo colinérgico finaliza principalmente al ser degradada la ACh por parte de la acetilcolinesterasa; por fuera de las neuronas la principal enzima que degrada a la ACh es la butirilcolinesterasa, conocida como pseudocolinesterasa.

La norepinefrina se sintetiza a partir de la dopamina y se almacena en las vesículas de la terminal nerviosa de la unión neuroefectora adrenérgica. Cuando la terminal es excitada la vesícula migra, se pone en contacto con la membrana presináptica y vacía el neurotransmisor en la hendidura sináptica, desde donde alcanza y se une a los receptores adrenérgicos ya mencionados. El estímulo adrenérgico finaliza principalmente por recaptación del neurotransmisor desde la hendidura sináptica hasta la terminal nerviosa, a través de la membrana presináptica, con el apoyo de un poderoso transportador, el NET (Nor Epinephrine Transporter). En el citosol de la neurona presináptica la NE debe ingresar de nuevo a la vesícula sináptica (por el transportador VMAT2) desde donde puede ser reutilizada, o es degradada por la enzima monoaminooxidasa (MA). Una pequeña porción del neurotransmisor también es degradada en la hendidura sináptica por la enzima catecol oximetiltransferasa (COMT). La figura 5.2 esquematiza los diferentes pasos desde la síntesis y liberación de norepinefrina hasta su recaptación.

La conducción y la transmisión del impulso nervioso autonómico es mucho más compleja de lo que se ha descrito. Por un lado, los procesos de síntesis, liberación y actividad de los neurotransmisores están modulados por toda una serie de mecanismos autocrinos y paracrinos, que involucran una amplia gama de moléculas con actividad biológica, que actúan a través de receptores localizados a lo largo de la neurona, incluyendo la membrana presináptica, o en células vecinas. Por otro lado, muchas terminales nerviosas pueden almacenar y liberar moléculas distintas al neurotransmisor clásico (el ATP, por ejemplo, coexiste en las vesículas sinápticas que contienen Ach y NE); dichas moléculas son conocidas como co-transmisores, pero no se tiene certeza si actúan como neurotransmisores o como neuromoduladores. De lo que sí hay suficiente evidencia es que

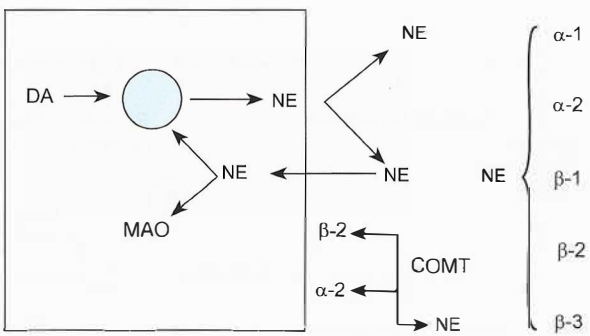


Figura 5.2.
Pasos de la transmisión adrenérgica.

booksmedicos.org

existe también una neurotransmisión "no adrenérgica, no colinérgica" en el SNA, cuyos neurotransmisores son purinérgicos (ATP y adenosina), que actúan a través de sus propios receptores P_1 y P_2.

Los componentes aferentes del SNA cierran los arcos reflejos y transmiten al SNC información detectada por los mecano y quimiorreceptores, así como la condición en la que se encuentran los diferentes tejidos inervados por el autónomo. Los neurotransmisores más importantes de las fibras sensoriales aferentes del SNA son la sustancia P y el CGRP, aunque también son candidatos el ATP, el VIP y el glutamato, entre otros.

Por último, en el SNC probablemente no existan centros puramente autonómicos, somáticos o psíquicos, sino centros de integración, tal como el hipotálamo (que interviene en respuestas de carácter autonómico, somático y psíquico), lo cual explica el traslape entre respuestas de diferentes tipos y deja claro que el SNA no es tan "autónomo". Ejemplos:

- Un dolor somático provoca respuestas autonómicas, y viceversa.
- El tono autonómico controla respuestas sociales, y trastornos neuropsiquiátricos pueden estar influidos por disbalances autonómicos.
- Durante el sueño se modifican variables cardiovasculares y respiratorias.

Está claro pues que la neurotransmisión del SNA no es tan sencilla como la simple liberación de norepinefrina o acetilcolina.

Tabla 5.1.
EFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN ADRENÉRGICA EN DIFERENTES ÓRGANOS EFECTORES

Órgano efector	Receptor	Respuesta
OJO Músculo radiado del iris Epitelio ciliar	alfa-1 beta-2	Contracción (midriasis) Producción de humor acuoso
CORAZÓN*	beta-1	Automatismo: aumento Excitabilidad: aumento Veloc conducción: aumento Contractilidad: aumento
VASOS Arterias y venas	alfa-1 beta-2	Contracción** Relajación***
BRONQUIOS	beta-2	Relajación
ÚTERO GRÁVIDO	beta-2	Relajación
MÚSCULO ESQUELÉTICO	beta-2	Contractilidad, glucogenólisis, captación de potasio
RIÑÓN Renina	beta-1	Secreción
VEJIGA Detrusor	beta-3	Relajación
ÓRGANO SEXUAL Masculino Próstata	alfa-1 alfa-1	Eyaculación Contracción muscular
HÍGADO	beta-2	Glucogenólisis, gluconeogénesis
PÁNCREAS Células beta	alfa-2 beta-2	Disminución secreción de insulina Aumento secreción de insulina
CÉLULAS GRASAS	alfa-2 beta-3	Inhibición de lipólisis Lipólisis, termogénesis

* En el corazón hay receptores beta-1 y beta-2 con el mismo tipo de respuesta, pero los primeros tienen mayor densidad y su respuesta es más intensa e importante. El corazón también posee receptores alfa, cuya estimulación aumenta la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción miocárdica.

** Aunque todas las arteriolas tienen receptores alfa-1, sus respuestas no son de igual intensidad. Por ejemplo, la estimulación alfa-1 provoca máxima contracción en piel, mucosas, área abdominal y renal, pero la vasoconstricción es débil en SNC, pulmón y corazón.

*** De mayor importancia es la respuesta vasodilatadora de la estimulación beta-2 en arteriolas coronarias y de músculo esquelético, y un poco menos en vísceras abdominales, mientras en vasos del cerebro, pulmón, piel y mucosas no existen receptores beta-2 o el efecto vasodilatador es despreciable. También existen receptores dopaminérgicos vasodilatadores en el lecho esplácnico y renal.

Respuestas de los órganos efectores del autónomo

En las tablas 5.1 y 5.2 se resumen los principales efectos de la estimulación adrenérgica y colinérgica, y los receptores que median las respuestas en diferentes órganos. Se muestran únicamente las que hasta el momento tienen importancia en la clínica médica, o tienen promisorio potencial terapéutico.

Tabla 5.2.
EFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN COLINÉRGICA (MUSCARÍNICA) EN LOS ÓRGANOS EFECTORES

Órgano efector	Respuesta (receptor muscarínico)
OJO Músculo circular del iris Músculo ciliar	Contracción (miosis) Contracción para visión cercana
CORAZÓN*	Automatismo: disminuye Excitabilidad: disminuye Veloc. conducción: disminuye Contractilidad: disminuye
GLÁNDULAS Lagrimales Salivales Nasofaríngeas Bronquiales Sudoríparas	 Aumento de secreción Aumento de secreción Aumento de secreción Aumento de secreción Aumento de secreción
BRONQUIOS	Contracción
TRACTO GASTROINTESTINAL Motilidad y tono Esfínteres Secreciones	 Aumento Relajación Aumento
VEJIGA Detrusor Esfínter	 Contracción Relajación
ÓRGANO SEXUAL Masculino	 Erección

booksmedicos.org

AGONISTAS ALFA ADRENÉRGICOS

Existen dos tipos de receptores alfa de importancia farmacológica: los alfa-2 del SNC y los alfa-1 situados en la periferia. La existencia de estos dos subtipos de receptores divide los fármacos agonistas alfa también en dos subgrupos: los agonistas alfa-2 centrales y los agonistas alfa-1 periféricos. La estimulación alfa-2 central inhibe la liberación de catecolaminas y baja el tono simpático; por el contrario, la estimulación del receptor alfa-1 periférico provoca vasoconstricción y elevación de la presión arterial.

Con respecto a los estimulantes alfa-2, la **clonidina** y la **guanfacina** se prescriben ocasionalmente en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente, en el síndrome de supresión a opioides, en el déficit de atención e hiperactividad (ADHD) y en el control de algunos síntomas del desorden de espectro autista; la clonidina, además, tiene amplio uso como coadyuvante analgésico en diferentes procedimientos anestésicos y también se emplea para evaluar el estado secretorio de hormona del crecimiento en niños y adolescentes con diagnóstico de deficiencia de dicha hormona; la **apraclonidina** y la **brimonidina**, utilizadas en forma tópica en los ojos, disminuyen la producción de humor acuoso y reducen la presión intraocular. La **metildopa** es un agente antihipertensivo de tercera línea, pero tiene amplio uso en la embarazada con hipertensión resistente, o en la hipertensión inducida por el embarazo. La **tizanidina** se usa como relajante muscular y la **dexmedetomidina** es un potente analgésico sedante, que se revisa en el capítulo de anestésicos.

ESTIMULANTES ALFA-1 ADRENÉRGICOS

Los agonistas alfa-1 se emplean como agentes hipertensores, en administración local en la mucosa nasal y conjuntival como descongestionantes y, asociados a antihistamínicos y analgésicos, en el tratamiento sintomático del resfriado común. Para fines prácticos los clasificaremos entonces en tres grupos:

Grupo 1: VASOPRESORES

Pertenecen a este grupo la **etilefrina**, **fentetramina**, **fenilefrina** y **midodrina**. La administración parenteral produce intensa vasoconstricción con elevación de la presión arterial y disminución de la perfusión a órganos vitales, acompañadas de bradicardia refleja, por efecto sobre los presorreceptores; el gasto cardíaco puede disminuir.

Precauciones e interacciones

El efecto vasopresor puede exagerarse y conducir a hipertensión, accidente cerebrovascular, edema pulmonar e insuficiencia cardíaca. Extrasístoles. No deben utilizarse en pacientes con shock hipovolémico hipotensivo, hipertensos y embarazadas. Con precaución en hipertiroideos y cardiópatas.

Usos

Hipotensión. Se administran por venoclisis en el shock, cuando otras medidas hipertensoras han fallado, en la hipotensión de la anestesia espinal y general, de la sobredosis por antihipertensores y la ortostática. La vía oral tiene como indicación el tratamiento de la hipotensión ortostática y el síndrome hipotensivo crónico, es decir, presiones diastólicas bajas que producen sintomatología en los pacientes. La **midodrina** es el vasoconstrictor preferido del grupo en el manejo de la hipotensión ortostática sintomática severa, ya que a la hora de administrar una dosis de 10 mg de midodrina la presión arterial del paciente sube entre 15 y 30 mm Hg y el efecto se mantiene entre 2 y 3 horas, con producción de bradicardia refleja moderada.

Grupo 2: DESCONGESTIONANTES DE MUCOSAS

Tópicamente en mucosas nasal o conjuntival se dispone de **fenilefrina**, **oximetazolina**, **tetrahidrozolina**, **xilometazolina** y **nafazolina**, los cuales, al estimular el receptor alfa-1 de los vasos de las mucosas, reducen el flujo y las descongestionan.

Reacciones adversas

Irritación, sensación de quemadura en mucosas y visión borrosa. El uso prolongado tópico en ojos o nariz produce fenómeno de rebote con hiperemia e inflamación ocular, o rinitis vasomotora medicamentosa. El uso aún más prolongado atrofia las mucosas.

El empleo de descongestionantes conjuntivales debe tener supervisión médica adecuada, pues pueden aumentar la presión intraocular. El abuso de los agonistas alfa-1 en niños y adolescentes causa toxicidad por estimulación alfa-2 central, consistente en depresión del SNC, hipotermia, bradicardia e hipotensión. En adultos su absorción puede producir arritmia, hipertensión y espasmo coronario.

booksmedicos.org

Precauciones y contraindicaciones

Pueden ocurrir efectos simpaticomiméticos sistémicos con el uso local de cualquiera de estos medicamentos y por ello debe tenerse especial cuidado con hipertensos, cardiópatas, hipertiroideos y pacientes geriátricos. Se contraindican en niños menores de 2 años.

Usos

Descongestión de mucosas. Como terapia paliativa, tópicamente para la descongestión de las mucosas conjuntival o nasal, en conjuntivitis irritativa, rinitis aguda, resfriado común y sinusitis. En pediatría se emplean como descongestionantes en forma de nebulizaciones para el manejo del crup subglótico (laringotraqueitis).

Grupo 3: MEDICACIÓN SINTOMÁTICA DEL RESFRIADO COMÚN

A este grupo pertenecen asociaciones de fármacos que son extensamente utilizados, en especial para el alivio sintomático del resfriado común. La mayoría contiene como estimulante alfa-1 la **fenilefrina** (la pseudoefedrina fue retirada de Colombia por razones de tráfico ilegal). El vasoconstrictor se asocia con antihistamínicos sedantes (clorfeniramina) o antihistamínicos no sedantes (loratadina o cetirizina), con analgésicos antipiréticos (ácido acetil salicílico, acetaminofen o ibuprofeno) y, a veces, cafeína o dextrometorfan como antitusivo. Sin embargo, los preparados comerciales –la mayoría en forma de jarabe– que adicionan un antitusivo no son recomendables por falta de flexibilidad en la dosificación; cuando sea necesario es más adecuado formular el antitusivo sin asociaciones.

El efecto alfa vascular de la fenilefrina le permite producir vasoconstricción con reducción de la hiperemia, el edema y la congestión del tracto respiratorio, por lo que facilita la apertura de la trompa de Eustaquio. La moderada actividad anticolinérgica del antihistamínico (las asociaciones que contienen los anti-H1 sedantes), los efectos propios de todos los antihistamínicos y una acción vasoconstrictora periférica ejercen el efecto descongestionante. El alivio sintomático de la cefalea, la fiebre y el malestar muscular corren por cuenta del analgésico-antipirético.

Reacciones adversas

Somnolencia, sequedad bucal causada por el antihistamínico de primera generación (clorfeniramina), hipertensión, arritmias cardíacas. En otras partes de este libro se describen las reacciones adversas de los antihistamínicos, los analgésicos-antipiréticos y la cafeína.

Precauciones y contraindicaciones

Las combinaciones de fármacos destinados al manejo sintomático del resfriado común se contraindican en menores de 2 años y sólo se venderán con fórmula médica para niños de 2 a 12 años. Además, en las etiquetas y empaques debe figurar la leyenda "este medicamento no es curativo, sólo es para aliviar los síntomas del resfriado común y contiene productos que requieren supervisión médica; por tanto, su venta debe ser con fórmula médica". En mayores de 12 años y adultos son de venta libre. A causa de la acción simpaticomimética del componente vasoconstrictor se debe tener precaución en pacientes hipertensos, con enfermedad cardíaca isquémica, diabéticos insulino-dependientes e hipertiroideos. No olvidar los efectos indeseables y las precauciones del componente antihistamínico y analgésico-antipirético (ver capítulos respectivos).

La **efedrina** y la **pseudoefedrina** son sustancias sometidas a control por el Comité Olímpico Internacional, pues sus efectos estimulantes del SNC son un atractivo doping. Ambas sustancias se utilizan ampliamente en el comercio ilícito internacional como precursores químicos para la fabricación de estimulantes del SNC como la metanfetamina y la metcatinona. Por ello la efedrina es solo de uso inyectable hospitalario, y la pseudoefedrina se suprimió –en algunos países– como componente de la medicación para el resfriado común.

La siguiente es una lista de combinaciones de fármacos *coadyuvantes en el tratamiento de la rinorrea, rinitis, sinusitis y otitis media aguda:*

- Acetaminofen + cafeína + clorfeniramina + fenilefrina: DOCEFAL, SINTOMAX.
- Acetaminofen + fenilefrina + loratadina: DESCONGEL F GRIPA.
- Acetaminofén + fenilefrina + cetirizina + cafeína: NOXPIRIN
- Acetaminofén + fenilefrina + clorfeniramina: SINUTAB PLUS
- Acetaminofeno + difenhidramina: DRISTAN NOCHE, DOLOFEN SLEEP
- Ibuprofeno + difenhidramina: ADVIL NOCHE, ANALPER PM.
- Fenilefrina + clorfeniramina: A-TAC, CONTAC-C
- Fenilefrina + cetirizina: ACIDRINE-D, CONGESTEX
- Levocetirizina + fenilefrina: ANTISS-D, LEVOC NF
- Fenilefrina + acetaminofeno + cafeína: DOLEX-SINUS
- Fenilefrina + cetirizina + acetaminofeno: GRIPOFEN PLUS
- Fenilefrina + loratadina: LORAMINE R
- Fenilefrina + cetirizina + ibuprofeno: NORAVER G

booksmedicos.org

Tabla 5.3.
ESTIMULANTES ALFA-1 ADRENÉRGICOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adultos	Dosis en niños
Etilefrina	EFFORTIL	Amp. 10 mg/mL; sol. 7.5 mg/ mL y tab. 5 mg.	Infusión IV, de 10 hasta 40 mg/hora o establecer dosis según respuesta y necesidades del paciente, en quirófanos o unidades de cuidado intensivo.Para vía IM o SC: 10 mg,	Mayores de 2 años: 0.2 mg/ min, o establecer dosis según respuesta y necesidades del paciente, en quirófanos o unidades de cuidado intensivo. Para vía IM o SC:Mayores de 2 años 0.4-0.7 mg a intervalos de 1 a 3 horas según respuesta y necesidades del paciente.
Fentetramina	ALZATEN	Sol. oral 20 mg/mL; grageas 40 mg.	1 gragea cada 12 horas o 20 gotas TID,	Mayores de 6 años 8 gotas TID.
Fenilefrina		Amp. 10 mg/mL	Infusión IV 0.5 ug/Kg/min	0.1-0.5 ug/Kg/min, dosificando según respuesta y necesidades del paciente.
Midodrina		Tab de 5 mg.	Oral: 2.5 mg/cada 8 h. aumentar semanalmente hasta 10 mg cada 8 h.	
Fenilefrina	"PREFRIN e ISOPTOFRIN NASALGEN	Sol. oft. 1.2 mg/mL, 2.5 mg/mL (2.5%) y 10%. Sol. nasal 10 mg/mL	1 a 2 gotas cada 6-8 horas 1 gota cada 6-8 horas	
Oximetazolina	Genéricos, AFRIN, RHINOFRENOL	Soln. nasal 0.25 mg/mL (niños) y 0.5 mg/mL (adultos) 0.25 mg/mL	Adultos y niños mayores de 6 años, 2 gotas dos veces al día	De 2 a 5 años, 2 gotas dos veces al día
Tetrahidrozolina	OFTACLEAR, VISINA	sol oft. 0.5 mg/mL.	1-2 gotas 2 a 3 veces al día.	
Xilometazolina	COLIRIO AZUL ALBAZOL, ALIVIOFTOL, NAPHCON F	sol oft. 0.5 mg/mL sol. oft. 1 mg/mL.	1-2 gotas cada 6-8 horas	
Nafazolina	NAFAZOL, OSMOCLEAR	Sol. oft.0.5 mg/mL	Adultos 1-2 gotas cada 4- 6 horas.	

AGONISTAS BETA-2 ADRENÉRGICOS

Después de que la **adrenalina** se aisló en los albores del siglo XX y fue reconocida como la principal hormona de la médula suprarrenal, se investigó en los diferentes órganos y sistemas. Sintetizada posteriormente, se comenzó a utilizar en el humano. Una de las primeras indicaciones que tuvo fue el ataque agudo de asma, pero con limitaciones debido a efectos indeseables cardiovasculares.

Por lo anterior se hizo necesario el desarrollo de medicamentos que fuesen más selectivos. Se llegó entonces a la síntesis del **isoproterenol**, que eliminaba todos los efectos alfa de la adrenalina, indeseables en muchos pacientes, y conservaba un potente efecto beta adrenérgico: estimulación cardíaca, relajación bronquial, uterina y vascular, además de los efectos metabólicos propios de la estimulación beta. El isoproterenol se utilizó durante varios años en el asma, como estimulante cardíaco, vasodilatador en estados de shock, etc., pero su alta potencia lo hizo peligroso y varias muertes ocurrieron a causa de fibrilación ventricular.

Aparece luego la **orciprenalina**, con mucho menos eficacia que el isoproterenol como estimulante cardíaco, pero conservando los efectos relajantes en útero, vasos y bronquios. Tampoco se usa porque aparecieron medicamentos sintéticos más *selectivos agonistas de los receptores beta-2*, capaces

booksmedicos.org

de relajar los bronquios con poca acción estimulante cardíaca. Entre éstos tenemos el *salbutamol, levosalbutamol, terbutalina, fenoterol, tulobuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, indacaterol, olodaterol* y *vilanterol*.

Aspectos farmacológicos

El efecto estimulante beta-2 tiene las siguientes manifestaciones:

- *Pulmón*: el mayor beneficio de estos fármacos contra el asma y la EPOC se debe a su capacidad de relajar el músculo liso bronquial, estimular la actividad mucociliar, reducir el edema e inhibir la degranulación de mastocitos y la liberación de histamina y leucotrienos.
- *Útero*: relajación.
- *Vasos*: vasodilatación periférica arteriolar con disminución de la presión diastólica.
- *Metabólicos*: aumento de la glicemia.
- *Electrolíticos*: disminución del potasio sérico.

El escenario clínico de estos fármacos está dominado por su actividad pulmonar, de modo que, según su duración de acción broncodilatadora, se clasifican en tres grupos:

- Los SABA (short-acting beta agonists), con duración de acción entre 3 y 6 horas: **salbutamol**, **levosalbutamol**, **terbutalina** y **fenoterol**. Tras la administración inhalada actúan rápidamente, razón por la cual son las formas preferidas en el tratamiento de rescate del asma y la EPOC, pero su duración de acción no permite buena cobertura nocturna y por eso no son las formas adecuadas para la profilaxis crónica.
- Los LABA (long-acting beta agonists): **tulobuterol**, **formoterol**, **salmeterol** y **clenbuterol**; su inicio de acción es más lento, pero su duración es por lo menos de 12 horas, características que explican por qué son las formas de elección en la profilaxis crónica de pacientes con asma o EPOC, en esquemas de dosificación muy cómodos (cada 12 horas).
- Ultra-LABA (**indacaterol**, **olodaterol** y **vilanterol**), su larga duración de acción permite dosificarlos una vez al día. Hasta ahora sólo han sido aprobados para el tratamiento crónico de la EPOC.

Reacciones adversas

Cuando estos agentes se utilizan contra el asma y la EPOC, la estimulación cardíaca constituye el efecto colateral más peligroso. Esto se debe, por un lado, a activación directa de los receptores beta-2 existentes en el corazón y, por otro lado, a que según las dosis se pierde la selectividad beta-2 y se estimulan también los receptores beta-1 cardíacos. Según las dosis y la vía de administración pueden aparecer reacciones adversas como taquicardia, angina, cambios en la presión arterial y extrasístoles auriculares y ventriculares; la administración por inhalación aumenta la disponibilidad del agente en el árbol bronquial y reduce el potencial de estimulación cardíaca.

Pese a que agentes como el indacaterol en la EPOC ha resultado similar al placebo en términos de seguridad, no se pueden perder de vista los potenciales efectos adversos, ya que estos pacientes usualmente tienen comorbilidad cardiovascular y utilizan otros fármacos potencialmente cardiotóxicos.

Las reacciones adversas no cardíacas de mayor incidencia son el tremor (muy circunscrito a las manos y sin gravedad para el paciente), ansiedad, cefalea, vértigo, palpitaciones, insomnio, hiperglicemia, calambres musculares e hipopotasemia. Estos efectos se presentan en especial cuando se inicia el tratamiento, ya que con el uso continuado se desarrolla tolerancia a ellos, así como al efecto broncodilatador, debido a reducción del número de receptores beta-2 en los bronquios ("regulación hacia abajo"). Raramente pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, angioedema y broncoespasmo. Tos, irritación orofaríngea y broncoespasmo paradójico se han presentado, sobretodo con las formas inhaladas. Se sospecha que los LABA y los ultra-LABA elevan el riesgo de rinofaringitis y neumonía.

Precauciones y contraindicaciones

Pacientes con cardiopatía isquémica, hipertensión, hipertiroidismo, historia o presencia de taquiarritmias, prolongación del intervalo QT. La diabetes es una precaución. Deben monitorizarse los niveles séricos de potasio, puesto que la hipokalemia inducida por agonistas beta-2 puede ser potenciada por otros agentes usados en crisis broncoespásticas, como glucocorticoides y teofilina.

Dado que el uso prolongado de estos medicamentos puede producir tolerancia, el médico debe instruir al paciente para que consulte en caso de disminución de la eficacia, y no incrementar las dosis o la frecuencia de administración sin vigilancia médica. Si bien los agonistas beta-2 son medicamentos de primera línea en el manejo del asma, su empleo como terapia única de mantenimiento se ha asociado con hiperreactividad bronquial, disminución de la función pulmonar, mayor reactividad a los alergenos, crisis asmáticas severas y muerte súbita. En el capítulo 7 (sistema respiratorio) se desarrollan las pautas para el manejo del asma y otros estados broncoespásticos.

Interacciones

Los corticosteroides incrementan los receptores beta-2 y recuperan su sensibilidad; por lo tanto, el uso de corticosteroides en el asma no sólo re-

booksmedicos.org

vierte el componente inflamatorio bronquial, sino que mejora la respuesta a los agonistas beta-2.

Los otros grupos de broncodilatadores (anticolinérgicos y teofilina) incrementan los efectos benéficos, pero también los cardíacos adversos. La hiperglicemia de los beta-2 estimulantes puede disminuir la efectividad de los fármacos hipoglicemiantes. El uso simultáneo con cualquier simpaticomimético o con los medicamentos que prolongan el intervalo QT incrementa los efectos adversos cardíacos. Recuérdese la interacción anotada atrás respecto a la hipokalemia. Los beta bloqueadores adrenérgicos y los beta estimulantes se antagonizan recíprocamente.

Usos

Asma, EPOC y estados de broncoespasmo agudo. Se consideran de primera línea en estas condiciones clínicas. Para más detalles consultar en el **capítulo 7**.

Los SABA también se han utilizado como útero-inhibidores, para prevenir el *parto prematuro*, por vía oral o en infusión IV, vigilando estrechamente la frecuencia cardíaca materna y fetal. Este uso ha sido cuestionado porque no se ha demostrado que disminuyan la mortalidad perinatal y parecen aumentar el riesgo materno.

AGONISTAS BETA-3 ADRENÉRGICOS

La estimulación del receptor beta-3 que produce -entre otros efectos- termogénesis, lipólisis, dilatación de los vasos retinianos y relajación de la vejiga urinaria, ha llevado a una intensa investigación básica y clínica, por la importancia que tendría intervenir este receptor en el tratamiento de la obesidad, diabetes, vejiga hiperactiva, enfermedades retinianas, glaucoma y retinopatía diabética.

A pesar de las altas concentraciones del subtipo beta-3 en estos tejidos, el único agente agonista beta-3, el **mirabegron**, salió al mercado únicamente para uso en el tratamiento de la *vejiga hiperactiva y de la incontinencia urinaria*. Este fármaco es equiefectivo pero mejor tolerado que los antimuscarínicos; puede provocar ligero aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial.

Tabla 5.4.
ESTIMULANTES BETA-2 Y BETA-3 ADRENÉRGICOS

Nombre en denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adultos	Dosis en niños
Salbutamol	Genéricos CIPLABUTOL IDM VENILAN Y AIRMAX VENTILAN OSP BRONTER BENYLAN Salbutamol	Inhaladores con 100 y 200 ug por inhalación, jarabes con 1 y 2 mg/5mL y tabletas de 2 y 4 mg. Inhalador con 100 ug por inhalación y solución para nebulización al 0.5%. Con 100 ug por inhalación. Aerosol con 200 inhalaciones, suministra 100 ug de salbutamol por cada inhalación, solución para nebulización con 5 mg/ mL, solución inyectable de 500 ug/mL y tab 2 y 4 mg. < a. Igual concentración al salbutamol genérico en tab. y jarabe. Inhalador, con 100 ug en cada disparo. Polvo para inhalaciones de 50, 100, 200 y 400 ug por inhalación.	Para episodios agudos de broncoespasmo en adultos y niños mayores de 12 años son 200 ug (dos inhalaciones) cada 4-6 horas. Dos inhalaciones, 15 minutos antes de un ejercicio se recomiendan para prevenir los ataques de asma inducida por el ejercicio. Por vía oral en adultos: 4 mg 3-4 veces al día, máximo 8 mg día. Por vía SC o IM 0.5 mg repetidos cada 4 horas de ser necesario. Por inyección IV lenta: 0.25 mg, repetibles si es necesario.	Las dosis inhaladas son de 100 ug, y hasta 200 ug de ser necesario, 3-4 veces al día. Por vía oral en los niños menores de 2 años100 ug/Kg,
Terbutalina	Genéricos BRICANYL BRICANYL TURBUHALER TERBUROP AIRDIL, SURTEL	Tab de 2.5 mg; 10 mg por 1 mL y 10 mL soln. para inhalación. Amp. 0.5 mg/mL, tab. 5 mg; jarabe 0.3 mg/mL. Cada dosis proporciona 0.5 mg ; solución para nebulización de 0.5 mg y 10 mg/ml. La solución para nebulización debe diluirse en solución salina esteril (0.1-0.5 mL en 10 mL de solución salina isotónica). Amp., jarabe y sol. de iguales concentraciones al anterior, las tab. tienen 2.5 mg y de liberación lenta de 5 mg. Concentraciones iguales a los anteriores. Suspensión para inhalar con 0.25 mg por inhalación.	De 1-2 inhalaciones TID-QID, en adultos y niños mayores. Oral en adultos 2.5 a 5 mg cada 8 horas. Vías SC, IM, IV lenta: 250-500 ug QID en adultos.	Niños de 3-12 años se da una inhalación (500 ug), de ser necesario se puede repetir cada 6 horas. Niños 75 ug/kg por dosis, TID.

booksmedicos.org

Nombre en denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adultos	Dosis en niños
Levosalbutamol	SERAMAR	Inhalador, con 50 ug por inhalación. Polvo seco para inhalar con 50 ug por inhalación,y soluciones para inhalación con 0.63 y 1.25 mg por vial.	1-2 inhalaciones cada 6-8 horas. Soluciones para inhalación: a criterio médico.	Niños mayores de 4 años 1-2 inhalaciones cada 6-8 horas. Soluciones para inhalación: a criterio médico.
Fenoterol	BEROTEC	Tab 2.5 mg, jarabe 2.5 mg/5mL; solución para nebulizar 0.5%	1-2 tab cada 8 horas, 5-10 ml de jarabe cada 8 horas. Nebulizaciones: 0.5-1 mg cada 8 horas	De 6-12 años, 1 tab cada 8 horas, 5 ml de jarabe cada 8 horas. De 2-6 años 2.5 ml de jarabe cada 8 horas
Tulobuterol	BREMAX, TEUFIN	Tab. o cap. 1 mg, jarabe 1 mg/5mL	4-6 mg/día, en 2 dosis	40-80 ug/kg/día en dos dosis
Clenbuterol	SPIROPENT	Jarabe con 5 ó 10 ug/ 5mL, solución para nebulización con 5.9 mg/100 mL.	Jarabe: adultos y niños mayores de 12 años, 20 ug cada 12 horas.	De 6-12 años 10 ug 2-3 veces al día. Las nebulizaciones a criterio médico.
Formoterol	OXIS TURBUHALER SINASFIX	Polvo para inhalación con 4,5, 9 y 12 ug por dosis Tab. 10, 40 y 80 ug, polvo para disolver. Polvo para inhalar 12 ug por disparo y jarabe con 4 mg/100 mL, tab de 10, 40 y 80 ug.	40-80 ug cada 12 horas. 40-80 ug cada 12 horas. 12-24 ug dos veces al día, dosis terapia de mantenimiento niños mayores de 12 años y adultos 6-12 ug cada 12 horas.	
Salmeterol	SEREVENT SEREVENT DISKUS	Aerosol 25 ug por dosis polvo para inhalar con 25 y 50 ug por dosis.	Niños mayores de 12 años y adultos 1 inhalación de 50 ug, dos veces al día que se puede incrementar a criterio médico.	Niños mayores de 4 años 25-50 ug dos veces al día.
Indacaterol	OSLIF BREEZHALER	150 y 300 ug, polvo para inhalación (cápsula dura).	Una inhalación cada 24 horas. Es al igual que todos los beta -2 adrenérgicos que sean de larga acción, solo para terapia de mantenimiento.	
Vilanterol	ELLIPTA, ANORO	Inhal. de un LABA (vilanterol) + un LAMA (umeclidinio)	DU diaria en EPOC	
Olodaterol	INFORTISPIR, RESPIMAT	Inhalador con 2.5 ug por pulsación	Para tratamiento a largo plazo del EPOC: adultos 5 ug (dos inhalaciones) en una única dosis.	
Mirabegron	MYRBETRIC	Tab. liber regul 25 y 50 mg	25 a 50 mg/día	

ESTIMULANTES ADRENÉRGICOS ALFA-1 Y BETA

Varios medicamentos ejercen sus efectos farmacológicos, que explican además sus usos, al estimular los receptores adrenérgicos, aunque, según las dosis que se empleen, estimulan con cierta selectividad el receptor alfa-1, el beta-1, el beta-2, o todos. Entre ellos merecen mencionarse la norepinefrina (noradrenalina), la epinefrina (adrenalina), la dobutamina y la dopamina.

ADRENALINA

Estimula los receptores alfa-1, beta-1 y beta-2, por lo que provoca los siguientes efectos:

- *Sobre vasos y presión arterial*: si se administra por vía intravenosa rápida eleva la PA por un triple mecanismo: vasoconstricción (alfa-1), aumento de la frecuencia cardíaca (automatismos beta-1) y de la fuerza de contracción miocárdica (inotropismo beta-1); por otro lado, la administración lenta de pequeñas dosis, o por vía extravascular (subcutánea) estimula preferentemente los receptores beta-2 vasodilatadores y puede bajar la PA.
- *Sobre corazón*: por su actividad beta-1 (y en menor proporción beta-2) estimula el automatismo, la velocidad de conducción, la excitabilidad y el inotropismo; como consecuencia aumenta el gasto cardíaco y el consumo miocárdico de oxígeno,

booksmedicos.org

lo cual, a su vez, puede provocar fenómenos isquémicos y arritmias.

- *Sobre el pulmón*: vía estimulación de receptores beta-2 causa broncodilatación e inhibición de la degranulación de mastocitos y, vía estimulación alfa-1, controla la congestión y el edema de la vía aérea.
- *Otros efectos beta son*:
  - Aumento de la glicogenólisis hepática
  - Disminución de la captación tisular de glucosa.
  - Incremento de la lipólisis en el tejido adiposo.
  - Elevación de la renina, tremor e hipokalemia.

La administración SC produce efectos en 5 min, con duración de 15-20 min. La vía IM es de efecto más rápido, pero de absorción menos uniforme. No pasa la barrera hematoencefálica, pero sí la placentaria. Su metabolismo es rápido por las enzimas COMT y MAO.

Reacciones adversas

Ansiedad, cefalea, tremor y palpitaciones son las más frecuentes. La sobredosis, o la administración equivocada por vía IV de dosis sin diluir, produce hipertensión severa al estimular preferentemente los receptores alfa vasculares, accidente cerebrovascular, edema pulmonar y fibrilación ventricular.

Precauciones y contraindicaciones

Dado que la adrenalina inyectable es un fármaco vital en situaciones de emergencia, no tiene contraindicaciones absolutas. Las relativas incluyen hipertensión, angina, insuficiencia o daño cardíaco severo, taquiarritmias, diabetes y glaucoma de ángulo estrecho. Su uso durante el embarazo puede causar hipoxia fetal.

Interacciones

Con otros simpaticomiméticos y antidepresores tricíclicos incrementa la toxicidad cardíaca. Los betabloqueadores contrarrestan los efectos tóxicos cardíacos, pero también el efecto broncodilatador; los betabloqueadores que no son cardioselectivos pueden aumentar la presión arterial, producir bradicardia refleja e incluso paro cardíaco, cuando se usan simultáneamente con adrenalina, básicamente por bloqueo de los receptores beta-2 vasodilatadores.

Usos y dosis

Reacciones alérgicas. La adrenalina es antagonista fisiológico de la histamina y es de elección en el tratamiento de la hipersensibilidad aguda, incluyendo el shock anafiláctico producido por las penicilinas y sueros, picaduras de insectos, plantas que ocasionan alergia aguda en personas muy sensibles, o reacciones alérgicas severas a los alimentos.

El manejo del choque anafiláctico es el siguiente:

- Adrenalina 0.5 mg SC o IM (se prefiere la vía IM en casos de anafilaxis por ser de más rápida acción). Se pueden aplicar varias dosis con intervalos de 5-10 min. En casos muy graves debe usarse la vía IV, diluyendo 1 mg en 10 ml de NaCl. La misma dilución se ha empleado para la vía endotraqueal, acompañada de masaje cardíaco externo y sólo como medida alternativa de los métodos electromecánicos y físicos que son los de elección en resucitación cardiopulmonar.
- Antihistamínicos (anti-H1) vía IV, a las dosis convencionales durante 48 horas para prevenir las recaídas.
- Manejo subsiguiente:
  - Corticoides IV.
  - Aminofilina IV.
  - Agonistas beta-2 a dosis convencionales.
  - Líquidos endovenosos en cantidades suficientes porque se puede perder hasta el 40% del volumen circulante debido a vasodilatación por histamina.
  - Oxígeno y medidas de sostén.

  Para la autoadministración de adrenalina en la anafilaxia, la dosis en niños es de 0.01 mg/kg hasta 0.3 mg; en personas de más de 25 kg se recomiendan dosis de 0.3-0.5 mg; la vía intramuscular en muslo es la preferida. Dado que la anafilaxia con frecuencia ocurre en escenarios no médicos (áreas rurales, excursiones campestres, etc) son muy útiles los autoinyectores de epinefrina a dosis IM de 0.15 mg en niños entre 15-29 kg, y de 0.3 mg en mayores de 30 kg; si persisten los síntomas de la anafilaxia se deben repetir las dosis cada 5-15 minutos.

En personas sensibles a picadura de insectos, si después de administrar adrenalina y antihistamínicos H1 persisten los síntomas, se debe agregar un anti-H2 que inhibe el efecto de la histamina sobre el corazón y algunas áreas vasculares periféricas. A causa de las impredecibles reacciones de tipo tardío, es conveniente instituir una terapia adicional con prednisolona, 60 mg al día por pocos días.

Como *agente inotrópico* se usa la adrenalina en dosis altas, cuando las medidas mecánicas o físicas han fracasado o como coadyuvante de éstas. Igualmente, en el *bloqueo AV completo*.

Resucitación cardiopulmonar. Se comienza con dosis de 1 mg IV seguidos de 1 mg cada 3-5 min durante toda la reanimación, de una solución diluida y preferible en vena central. Se recomienda luego administrar 20 ml en adultos y 5-10 ml en niños, de una solución salina para agilizar la llegada del fármaco a la circulación central. Si se usa la vía traqueal las dosis deben ser entre 2 a 3 veces superiores a las IV, diluidas en solución salina a fin de vencer el espacio muerto y llegar más fácil a los alvéolos. Si las dosis anteriores fallan se usan de 5-10 mg cada 5 min IV. En niños las dosis altas de 0.1 mg/kg no han mostrado diferencias en la eficacia con las dosis estándar de 0.01 mg/kg. La vía

booksmedicos.org

intracardíaca es poco recomendada por los peligros de lesiones coronarias y otras complicaciones, por ello sólo se recomienda cuando ha sido imposible el acceso por otras vías.

Prolongación del efecto anestésico. Unida a los anestésicos locales la adrenalina prolonga el efecto del anestésico, disminuye la dosis y los efectos tóxicos de éste.

El efecto alfa-1 adrenérgico vasoconstrictor se usa como *hemostático* en aplicación tópica para tratar pequeñas hemorragias de piel y mucosas.

Estados de broncoespasmo agudo. Actualmente se usa rara vez en estos casos, pues ha sido reemplazada por beta-2 agonistas selectivos que son más eficaces, de mayor duración de acción y con menos reacciones adversas.

La forma farmacéutica de solución para nebulizar se utiliza para el tratamiento del *croup* y la *bronquiolitis*, buscando un efecto antiinflamatorio (por la vasoconstricción) y broncodilatador.

Glaucoma crónico de ángulo abierto. Se emplea la **dipivefrina**, un profármaco que se hidroliza a adrenalina cuando se administra en solución oftálmica.

NORADRENALINA

Estimulante alfa y beta-1, con mínima actividad beta-2. Efectos:

- Sobre la presión arterial: es un poderoso agente hipertensor por su actividad vascular alfa-1 y cardíaca beta-1.
- Sobre el corazón: por reflejo vagal que supera la actividad beta-1 directa, baja la frecuencia cardíaca, aunque el gasto cardíaco suele conservarse; el flujo coronario puede incrementarse, por un mecanismo que no está claro.
- Reduce la perfusión renal y de vísceras abdominales, por actividad alfa-1 vasoconstrictora.

Tiene efectos indeseables similares a la adrenalina, pero el riesgo de hipertensión es mayor. Así que posee las mismas reacciones adversas, precauciones y contraindicaciones que se describieron para los estimulantes alfa-1 sistémicos.

Se utiliza como agente *vasoconstrictor en el tratamiento de hipotensiones en el shock y en la resucitación cardiovascular* para mantener la presión sanguínea, cuando otras medidas han fallado.

Se administra en venoclisis (no se puede usar sin diluir) en solución de 4 mg en 1000 ml de dextrosa al 5%.

Un metabolito de la noradrenalina, la **droxidopa**, útil por vía oral, ha sido aprobada para el tratamiento de los síntomas asociados con hipotensión ortostática crónica, debida a disfunción autónoma.

DOPAMINA

Su actividad sobre diferentes receptores depende de la dosis. A bajas dosis estimula su receptor D1 y provoca vasodilatación de los lechos mesentérico, coronario y renal, dando como resultado visible la mejoría de la diuresis; a dosis intermedias aparecen los efectos beta-1 cardíacos, con evidente efecto inotrópico positivo y mejoría del gasto cardíaco. A estas dosis bajas o intermedias no se afecta la presión arterial, pero a altas dosis la dopamina estimula los receptores alfa-1, los cuales elevan las cifras de presión arterial y pueden comprometer la perfusión de órganos vitales. Tiene muy poca actividad sobre los receptores beta-2 adrenérgicos.

Tiene vida media muy corta (2 min), es metabolizada por la MAO y la COMT en el hígado, riñón y plasma, y eliminada por el riñón.

Reacciones adversas

Vómito, disnea, palpitaciones, angina, extrasístoles, taquicardia, hipotensión. Dosis altas se manifiestan con hipertensión y arritmias ventriculares. La extravasación ha producido necrosis del tejido.

Precauciones y contraindicaciones

Una precaución importante es corregir la volemia antes de iniciar tratamiento con dopamina; igualmente importante es la corrección de la hipoxia y la acidosis (estos estados disminuyen la eficacia de la dopamina). Es necesario el monitoreo permanente del paciente; las disminuciones o aumentos peligrosos de la presión arterial deben corregirse con ajustes en la dosis, o suspendiendo la administración. Se contraindica en casos de taquiarritmias no tratadas.

Interacciones

Los antidepresivos tricíclicos potencian el efecto presor; los betabloqueadores antagonizan sus efectos cardíacos; los alfa bloqueadores lo hacen con los vasculares vasoconstrictores. Sus efectos se incrementan con los inhibidores de la MAO.

Usos

Se utiliza en falla renal y como agente inotrópico en condiciones críticas.

DOBUTAMINA

Es una catecolamina sintética (t½ de 2 min) que en dosis terapéuticas habituales estimula más la fuerza de contracción cardíaca que la frecuencia. Es un estereoisómero cuya forma (+) es antagonista del receptor alfa-1 (vasodilatador) y el isómero (-) es agonista de dicho receptor (vasoconstrictor); adicionalmente tiene efectos beta-2 vasculares que también ayudan a contrarrestar el efecto vasoconstrictor alfa-1 del isómero (-); por tanto, sus efectos vasculares tien-

booksmedicos.org

Tabla 5.5.
ESTIMULANTES ALFA Y BETA ADRENÉRGICOS

Nombre en denominación común internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adultos	Dosis en niños
Efedrina sulfato	ADS NOLTRON GENÉRICOS	50 mg/mL, inyectable de uso hospitalario. 4 mg/4 mL. 4 mg/por 1 y 4 mL	5-25 mg/dosis IV, cada 5-10 minutos inicialmente según necesidad y respuesta del paciente, luego cada 4-6 horas.	0.2-0.3 mg/kg/dosis cada 4-6 horas.
Adrenalina		Amp.1 mg/mL (sol.1 × 1.000)	0.2 a 0.5 mg, por vía SC o IM. Por infusión continua: 1 mg disuelto en 250 mL de suero glucosado, en dosis de 0.1a 4 ug/min. Endotraqueal: 2 a 2.5 mg cada 3-5 minutos hasta que haya acceso por otras vías (IV- IO).	0.01 mg/kg, por vía SC o IM. Por infusión continua: 1 mg disuelto en 250 mL de suero glucosado, en dosis de 0.1-1.5 ug/kg/min. Endotraqueal: 0.1 mg/Kg cada 3-5 minutos hasta que haya acceso por otras vías (IV- IO).
Dipivefrina	PROPINE	Sol. oft. al 0.1%	Una gota cada 12 horas	
Epinefrina racémica	RACEPINEFRINA	27 mg/mL solución para nebulización.	1-3 inhalaciones cada 4 horas, máximo 12 inhalaciones en 24 horas	
Dopamina	GENÉRICOS. CARDIOPAL DOPAMINA + DEXTROSA	200 mg/5 mL. Amp. 5 ml con 40 mg/ mL. Solución para infusión IV. 80, 160 y 320 mg de dopamina + 5 g de dextrosa por 100 mL.	Dosis y velocidad de administración de acuerdo con las necesidades y respuesta del paciente. Se sugiere comenzar con 0.5-5 ugKg/min, con ajustes cada 10 a 30 minutos si fuere necesario.	1-20 ug /Kg/min.
Dobutamina	GENÉRICOS. DOBUTREX	Viales de 250 mg/ de 5 y 20 mL. Amp. con 250 mg/20 mL. Viales con dobutamina 250 mg por ampolla y solución con 100 mg más 5 g de dextrosa en 100 mL.	Niños y adultos en venoclisis, entre 2.5-10 ug/kg/min, debe ajustarse de acuerdo a las necesidades y respuesta.	

den a equilibrarse (agente "vascular balanceado") con pocas modificaciones de la resistencia periférica. Por otro lado, ambos isómeros tienen actividad beta-1 cardíaca, con inotropismo positivo, aumento del gasto cardíaco, incremento del flujo sanguíneo coronario y del consumo de oxígeno. Finalmente, por actividad beta-2 y bloqueo alfa-1 se reduce la precarga. Sólo ocasionalmente se observa taquicardia.

Reacciones adversas

Náusea, angina, arritmia, taquicardia y aumento de la presión arterial. El control de estas reacciones adversas se hace disminuyendo la dosis, dado su t½ tan breve. Deben tenerse las mismas precauciones y contraindicaciones descritas para dopamina; también son similares las interacciones medicamentosas.

Usos

Como *agente inotrópico* en casos graves de descompensación cardíaca, como la que se presenta después de un infarto del miocardio o en procedimientos de cirugía cardíaca y shock. También en la *resucitación cardiopulmonar*. En *shock cardiogénico,* cuando no existe hipotensión, se prefiere la dobutamina a otras aminas simpaticomiméticas. La dopamina se prefiere si existe hipotensión moderada, pues la vasoconstricción periférica se necesita a menudo para mantener una adecuada perfusión tisular. Cuando la hipotensión es marcada, la norepinefrina es de elección. La *ecocardiografía bajo estrés* con dobutamina es una técnica altamente sensible y específica para diagnosticar enfermedad coronaria.

booksmedicos.org

EFEDRINA

La efedrina se describe aquí no tanto por empleo médico –que es muy ocasional– sino porque se usa ilegalmente para el tratamiento de la obesidad, como doping en los atletas y como estimulante del SNC, en muchos casos haciendo parte de preparados fitoterapéuticos. Todos estos usos conllevan efectos tóxicos graves y por ello los preparados orales de efedrina y la efedra se han suspendido en la mayor parte de los países.

Estimula los receptores alfa-1, beta-1 y beta-2. Por lo tanto, produce vasoconstricción en piel, mucosas y vísceras, vasodilatación en músculo estriado, aumento de la presión sistólica y diastólica, taquicardia, aumento del gasto cardíaco y del consumo de oxígeno, incrementos de la excitabilidad y la conductibilidad, dilatación de los vasos sanguíneos coronarios. Es broncodilatador y un estimulante del SNC.

Entre sus reacciones adversas se describen insomnio, irritabilidad, ansiedad, convulsiones, confusión, alucinaciones y estados psicóticos, taquicardia, ataques anginosos, taquiarritmias e hipertensión. Los efectos cardíacos (fibrilación ventricular, infarto miocárdico) han sido causa de muerte por el uso como droga de abuso, para bajar de peso o como estimulante del SNC.

La efedrina parenteral está indicada principalmente para *contrarrestar los efectos hipotensores de la anestesia* espinal o de otros tipos de anestesia de conducción.

Efedrina sulfato, 50 mg/ml, inyectable de uso hospitalario.

BLOQUEANTES ALFA-1 ADRENÉRGICOS

Existen dos subtipos de receptores alfa-1: el alfa-1_A se encuentra en concentraciones terapéuticamente útiles en el músculo liso genitourinario, incluyendo el músculo prostático y del cuello vesical, mientras el alfa-1_B se localiza preferentemente en el músculo liso de los vasos sanguíneos; ambos subtipos de receptores causan contracción muscular. Por tanto, el bloqueo del receptor alfa-1_B provoca vasodilatación, disminución de la resistencia periférica y disminución de la presión arterial. Por otro lado, el síndrome de prostatismo con aumento de la resistencia al flujo urinario, es debido a hiperplasia prostática y aumento del tono muscular mediado por los receptores alfa-1_A, de modo que el bloqueo de dichos receptores relaja el músculo liso genitourinario y mejora la sintomatología miccional; adicionalmente algunos fármacos de este grupo (terazosin y doxazosin) inducen apoptosis en células del músculo liso prostático, lo cual parece contribuir a la mejoría de los síntomas.

Por un mecanismo no conocido los inhibidores alfa-1 disminuyen los triglicéridos y la LDL-colesterol, al tiempo que aumentan las HDL.

Son agentes de este grupo prazosin, terazosin, alfuzosin, doxazocin, tamsulosin, naftopidil y silodosin.

PRAZOSIN, TERAZOSIN, DOXAZOSIN

Son bloqueantes alfa-1, sin selectividad por los subtipos alfa -1_A y 1_B; con las consecuencias sobre vasos, próstata y músculo liso genitourinario ya mencionadas. Por su actividad antagonista alfa-1_B son antihipertensivos, aunque como tal han sido ventajosamente sustituidos por otros fármacos con mejor índice terapéutico, pues se asocian con severa hipotensión, desarrollo de tolerancia y disfunción sexual, así que quedan como una alternativa secundaria en pacientes de difícil control. El terazosin y el doxazosin tienen vidas medias más largas y se administran una sola vez al día en el tratamiento de la hipertensión arterial.

El uso en la hipertrofia prostática benigna se basa en que la tensión del músculo liso prostático es mediada por receptores alfa adrenérgicos del subtipo -1_A, los cuales abundan en ciertos tejidos del aparato genitourinario. Estos agentes no afectan las concentraciones del antígeno prostático específico.

Reacciones adversas

Después de la primera dosis puede aparecer hipotensión postural con síncope y pérdida repentina de la conciencia, efecto relacionado con el empleo de dosis iniciales altas, o la adición de otro antihipertensor a la terapia.

Las reacciones adversas más comunes son vértigo, cefalea, astenia, somnolencia, hipotensión ortostática crónica, incontinencia urinaria e impotencia.

Se ha descrito un "síndrome del iris flotante intraoperatorio" (iris flácido, miosis progresiva y prolapso del iris) en pacientes que habían tomado o toman estos bloqueantes y se someten a cirugía de cataratas; este efecto se atribuye a que los antagonistas alfa-1 afectan el tono normal del iris.

Precauciones y contraindicaciones

Al comenzar la terapia debe advertirse al paciente sobre la posibilidad de síncope, para que se abstenga de realizar trabajos como conducir y manejar maquinaria, o eludir situaciones donde puede lesionarse en caso de síncope. Para evitar este fenómeno de "la primera dosis" deben iniciarse tratamientos con dosis bajas y en la noche. Debe disminuirse la dosis o no usarse en ancianos y en falla renal.

booksmedicos.org

Usos

Hipertensión arterial. Algunos pacientes con *enfermedad de Raynaud* han respondido satisfactoriamente a la terapia con prazosin.

Hipertrofia prostática benigna. Los bloqueantes alfa-1 no se consideran alternativos de la cirugía en pacientes cuyos síntomas son principalmente mecánicos, pero sí en aquellos donde el componente dinámico –por incremento del tono adrenérgico– juega un papel importante, o en quienes la cirugía se ha diferido o no se recomienda. Pacientes con hipertrofia severa de próstata y niveles altos de antígeno prostático se benefician de la terapia combinada de estos fármacos con inhibidores de la 5-alfa reductasa, como el finasteride.

Estos agentes también pueden resultar benéficos en los síntomas del *síndrome uretral femenino* (urgencia, polaquiuria, disuria, sin infección).

En el desorden de estrés postraumático (DEPT) se presentan pesadillas recurrentes atribuidas -entre otras causas- a respuestas condicionadas mediadas por norepinefrina; el prazosin disminuye los niveles de norepinefrina en el SNC, y diversos estudios clínicos demuestran que es eficaz en disminuir las *pesadillas asociadas al DEPT,* inclusive en niños y adolescentes.

El prazosin, la alfuzosina y la tamsulosina se utlizan en la terapia médica expulsiva de los *cálculos ureterales* con tamaño inferior a 10 mm, efectos atribuidos a disminución del espasmo ureteral, como resultado del bloqueo alfa-1_A.

TAMSULOSINA, SILODOSINA, ALFUZOSINA

Como quiera que los receptores del subtipo alfa-1_A son los que median la contracción del músculo liso de la glándula prostática, la uretra proximal, el cuello y la base de la vejiga, la investigación farmacológica se orientó a la búsqueda de antagonistas específicos para el subtipo 1_A, con el fin de ejercer uroselectividad, minimizando los efectos adversos cardiovasculares (síncope, hipotensión ortostática, cefalea y mareos). Estos tres fármacos bloquean con selectividad el receptor alfa-1_A y se indican en la *hipertrofia prostática benigna.* La tamsulosina y la silodosina son más uroselectivos y tienen vida media más larga, lo que permite una sola dosis diaria.

Para todos ellos se les describen las reacciones adversas que se anotaron para los no selectivos, auncuando menos frecuentes e intensas. Para la alfuzosina se agrega la prolongación del intervalo QT. Algunos estudios han reportado asociación del uso crónico de tamsulosina con el desarrollo de demencia en el anciano.

Tabla 5.6.
BLOQUEANTES ALFA ADRENÉRGICOS

Nombre en denominación común internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adultos	Dosis en niños
Doxazosina	Genéricos. DALGEN, PROSTARIDE CARDURAN y CARDURAN XLS	Tab de 2 y 4 mg. Tab de 2 y 4 mg Tab. de 2 mg, y de liberación programada (XL) de 4 mg	2- 4mg en una sola toma al día; dosis máxima: 8 mg/día.	
Alfuzosina	XATRAL OD	10 mg en tab de liberación prolongada	Una vez al día	
Tamsulosina	OMNIC OCAS, PROSLOSIN, SECOTEX OCAS, TAMSULON, PROSTAX, DEMULIN Y GENÈRICOS.	Cap. 0.4 mg de liberación modificada	Una gota cada 12 horas	
Prazosin	PRAZOSINA, MINIPRES, PRATEN	Tab 1 mg; cap lib prog 2 mg	2-5 mg/día	
Silodosina	SEREPROST	Cap.con 4 y 8 mg	4 a 8 mg una vez al día con una comida.	

booksmedicos.org

BLOQUEANTES BETA ADRENÉRGICOS

El descubrimiento de los antagonistas beta adrenérgicos representó uno de los grandes avances de la farmacología del siglo XX. Ahora, casi medio siglo después de la aparición del propranolol, el prototipo del grupo, los beta bloqueantes se han mantenido vigentes gracias a dos grandes innovaciones: el desarrollo de los bloqueantes beta-1 selectivos y el desarrollo de los beta bloqueadores vasodilatadores. Por estas razones se propone la siguiente clasificación:

- Beta bloqueadores no selectivos: **propranolol**, **timolol**, otros
- Beta bloqueadores cardioselectivos (segunda generación): **metoprolol**, **atenolol**, **bisoprolol**, **acebutolol**, **esmolol**.
- Beta bloqueadores vasodilatadores (tercera generación):
  - No cardioselectivos con efecto vasodilatador de tipo bloqueante alfa: **carvedilol**, **labetalol**, **bucindolol**, **bevantolol**, **nipradilol**.
  - Beta bloqueadores cardioselectivos con efecto vasodilatador directo por liberación de óxido nítrico: **nebivolol**, **celiprolol**, **carteolol**, **bopindolol**.

Aspectos farmacológicos

Antes de analizar las propiedades farmacológicas de los beta bloqueadores deben tenerse presentes dos advertencias. En primer lugar, se debe ser cauteloso al tratar de deducir los efectos de estos agentes sobre la base de lo que ocurre cuando se bloquea el receptor beta-1 o beta-2 en los diferentes tejidos, pues algunos efectos de estos fármacos no son predecibles a partir de la inhibición de dichos receptores; tal es el caso del efecto antihipertensivo y algunos del SNC, que aún no podemos explicar. En segundo lugar, los efectos cardiovasculares dependen del tono simpático que tenga la persona en cada momento; por ejemplo, la reducción de la frecuencia cardíaca y de la fuerza de contracción ventricular es muy modesta si el individuo está en reposo, pero es marcada cuando se activa el simpático por estrés o ejercicio; asimismo, la reducción de la resistencia periférica es evidente en pacientes hipertensos, pero no en normotensos.

En el corazón el bloqueo beta produce disminución del automatismo y controla el aumento de la frecuencia cardíaca inducido por el ejercicio; reduce la excitabilidad y la velocidad de conducción; disminuye la fuerza de contracción y el gasto cardíaco, aumentando el tiempo de eyección sistólica.

La resistencia periférica se incrementa inicialmente por bloqueo de los receptores beta-2 vasodilatadores, pero en tratamiento crónico disminuye. No parece haber un mecanismo único que pueda explicar la actividad antihipertensiva de los beta-bloqueadores. Entre las acciones que pudieran contribuir a disminuir la presión arterial se han citado el bloqueo de receptores beta presinápticos y la disminución de la secreción de renina y del gasto cardíaco vía receptores beta-1; téngase presente además que algunos beta-bloqueadores pueden adicionalmente bloquear el receptor alfa-1, liberar NO y bloquear canales de calcio, todos los cuales pueden sumar al efecto antihipertensivo.

Su utilidad en la angina estable está dada por la disminución del consumo de oxígeno al reducir el trabajo cardíaco (cronotropismo e inotropismo negativos) y por aumento del tiempo de la perfusión diastólica. En la cardiopatía isquémica en general, por su actividad simpaticolítica tienen propiedades cardioprotectoras, antiisquémicas y antiarrítmicas: disminuyen el tamaño del infarto, mejoran la perfusión subendocárdica y aumentan el umbral para la fibrilación ventricular. Contribuyen a su reconocido efecto protector durante y después de un infarto agudo del miocardio, su acción antihipertensiva y la disminución del trabajo cardíaco. Existe, por tanto, suficiente evidencia de la utilidad de estos agentes en la reducción de la mortalidad y del riesgo de reinfarto, cuando se administran durante el evento coronario agudo y por tiempo prolongado.

Los beta bloqueadores atacan el evento patogénico fundamental de la insuficiencia cardíaca, que consiste en la disfunción neuroendocrina con sobreactivación simpática y del eje RAA. De este modo, pese al potencial efecto inotrópico negativo, estos agentes hacen parte de la primera línea de tratamiento de la ICC, revirtiendo o controlando no solo las respuestas maladaptativas de la falla cardíaca, sino mejorando la expectativa de vida de los pacientes. Para más detalles ver capítulo 6.

Como antiarrítmicos, estos fármacos disminuyen el automatismo, la velocidad de conducción y la excitabilidad. En las taquiarritmias supraventriculares (TPSV, flutter y fibrilación), que es donde radica el gran valor de los beta bloqueadores, la mejoría hemodinámica se relaciona más con disminución de la frecuencia ventricular, al aumentar la refractariedad en el nódulo AV.

Los beta bloqueadores cardioselectivos (denominados de segunda generación) producen bloqueo en los receptores beta-1 cardíacos sin afectar en dosis normales terapéuticas los receptores beta-2 y, en consecuencia, alteran poco la función pulmonar, metabólica (la glicemia, los lípidos y la resistencia a la insulina) y la circulación. En el árbol bronquial el bloqueo beta-2 tiene un impacto mínimo en personas con función pulmonar

booksmedicos.org

normal, pero en personas predispuestas al broncoespasmo (asma, EPOC) los beta-2 antagonistas pueden precipitar broncoconstricción. Los bloqueantes selectivos beta-1 tienen menor riesgo de causar broncoespasmo, aunque no debe olvidarse esta precaución.

En el paciente diabético la inhibición de los receptores beta-2 en el hígado puede causar dos problemas. Por un lado, se bloquea el reflejo simpático de glucogenólisis, que se desata ante la hipoglicemia; por otro lado, se enmascaran los síntomas de hipoglicemia (intranquilidad, taquicardia, tremor), que el paciente diabético con predisposición a hipoglicemias aprende a reconocer muy bien. También en estos casos, si es mandatorio el uso de un beta bloqueador, debe preferirse un antagonista selectivo beta-1.

Con respecto a los lípidos los efectos del bloqueo beta son complejos:

- Los antagonistas beta no selectivos inhiben la liberación desde la grasa de ácidos grasos que son utilizados por el músculo como fuente energética.
- Los antagonistas beta no selectivos elevan los triglicéridos y las LDL y bajan las HDL, mientras los antagonistas beta-1 selectivos y los vasodilatadores mejoran el perfil lipídico.
- Los antagonistas beta no selectivos se asocian con síndrome de resistencia a la insulina, mientras los bloqueantes beta vasodilatadores resensibilizan los receptores de insulina.

En resumen, desde el punto de vista del metabolismo de los lípidos, los antagonistas beta-1 selectivos y, sobre todo, los vasodilatadores son ventajosos.

El carvedilol inhibe los receptores alfa-1, beta-1 y beta-2, tiene potente actividad antioxidante (atrapa radicales libres e inhibe su formación), antiinflamatoria y, a dosis relativamente altas, puede actuar como bloqueante de canales de calcio. Todo esto le confiere al carvedilol propiedades cardiovasculares, hemodinámicas y metabólicas superiores a los beta bloqueadores convencionales, incluyendo los beta-1 selectivos. Se absorbe bien por vía oral, da concentraciones pico en 1 a 2 horas, su tiempo de vida media es ~9 horas, no requiere ajuste de dosis en el paciente anciano ni en insuficiencia renal.

El nebivolol es antagonista selectivo beta-1, que además aumenta la producción de NO por estimulación del receptor beta-3. Puede considerarse otro de los beta bloqueadores llamado a sustituir ventajosamente a los antagonistas beta (selectivos o no) convencionales. En pacientes hipertensos el nebivolol, a diferencia del metoprolol, mejora la función fibrinolítica del endotelio vascular, al parecer vía liberación de t-PA y/o de NO.

El labetalol es un agente que también bloquea los receptores alfa-1, beta-1 y beta-2. Si bien se encuentra en presentación oral para tratamiento crónico de la hipertensión, su formulación intravenosa ha permitido que se posicione como alternativa en el tratamiento de la emergencia hipertensiva, con inicio de acción en 2 a 5 min y duración de 2 a 4 horas.

La administración de beta bloqueadores por vía IV provoca con más frecuencia broncoespasmo, bloqueos cardíacos, hipotensión y agravamiento de la insuficiencia cardíaca, y estos efectos persisten por varias horas a causa de la vida media prolongada de algunos de ellos. Por ello se han desarrollado bloqueadores beta de vida media muy corta y que pueden ser utilizados por vía IV; tal es el caso del **esmolol**, betabloqueador cardioselectivo, con un t½ de 9 minutos. Es útil por vía IV para el control de la frecuencia ventricular en pacientes con *fluter o fibrilación auricular*, taquicardia sinusal, en el peri o posoperatorio u otras situaciones de emergencia, como la isquemia miocárdica aguda y en el tratamiento de la hipertensión aguda durante procesos quirúrgicos. La hipotensión es su principal reacción adversa, pero también comparte con los betabloqueadores sus otras reacciones adversas.

Farmacocinética. Un grupo de beta bloqueadores –propranolol, metoprolol, nebivolol, labetalol– son liposolubles y se metabolizan casi en su totalidad en el hígado; penetran bien la barrera hematoencefálica, de ahí que las pesadillas y otros trastornos en SNC sean más frecuentes. Otro grupo –atenolol, bisoprolol– son hidrófilos, tienen mínimo metabolismo hepático, se excretan casi inalterados por el riñón y tienen vida media larga (se dosifican una sola vez al día), penetran más lentamente y en menor cantidad al SNC. El carvedilol, acebutolol y timolol están en un grupo intermedio y tienen metabolismo hepático alto. El metoprolol, carvedilol y nebivolol son metabolizados en especial por la enzima CYP2D6, por lo tanto deben tenerse en mente sus interacciones farmacológicas.

Reacciones adversas

La mayoría de la reacciones adversas resultan de la extensión del bloqueo beta. Son más frecuentes en personas de la tercera edad o cuando se usa la vía IV. La bradicardia se presenta con frecuencia, en ocasiones acompañada de hipotensión. La disfunción sistólica aparece sobre todo en pacientes con función cardíaca deficiente; los bloqueos AV parciales o completos se presentan también más frecuentes si ya existe una condición agravante, como la administración de digital o verapamilo.

El glucagón es útil para revertir la mayoría de los efectos tóxicos cardíacos de los beta bloqueadores; los bloqueos cardíacos se suelen tratar con atropina IV; también se puede utilizar dobutamina para contrarrestar el efecto inotrópico negativo y la falla cardíaca aguda.

El broncoespasmo es una complicación que aparece particularmente en pacientes con asma o

booksmedicos.org

EPOC. Dado que la estimulación beta-adrenérgica tiene efectos anti-inflamatorios, siempre ha habido preocupación por el impacto de los beta-bloqueadores sobre el sistema inmune; por ejemplo, se ha reportado que estos fármacos aumentan el riesgo de recaídas en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria.

Fenómeno de Raynaud, frialdad en las extremidades y enmascaramiento de los síntomas de hipoglicemia, son también reacciones adversas dependientes del beta bloqueo. El bloqueo beta tiende a acentuar la hipoglicemia producida por la insulina, el ejercicio prolongado y la anestesia.

Los ancianos son menos sensibles a los efectos antihipertensivos de estos medicamentos, mas no a los efectos adversos, en particular a la depresión cardíaca, los trastornos vasculares periféricos y la hipotermia. No relacionados con el bloqueo beta se han descrito otros efectos: molestias gastrointestinales, vértigo, fatiga, depresión, alucinaciones, debilidad muscular, impotencia y disminución de la líbido, frecuencia urinaria; reacciones dermatológicas alérgicas, alopecia, prurito y erupciones. Ya se han mencionado los efectos metabólico endocrinos de algunos grupos de beta bloqueadores.

Precauciones y contraindicaciones

La mayoría se deducen de los efectos del bloqueo beta, aunque debe tenerse presente que existen grandes diferencias vasculares y metabólico-endocrinas entre los diferentes grupos de beta bloqueadores, se deben usar con precaución o están contraindicados en asma o EPOC, diabetes, bloqueos AV, bradicardia sinusal, enfermedades arteriales periféricas severas y tensión sistólica menor de 100 mm Hg. En la ICC con disfunción sistólica debe buscarse la dosis donde no se imponga el inotropismo negativo. La suspensión brusca de la terapia con beta bloqueadores puede exacerbar la cardiopatía isquémica, o producir hipertensión de rebote en pacientes hipertensos.

Deben hacerse ajustes de las dosis en enfermedad renal o hepática, según el fármaco sea excretado por el riñón o metabolizado en el hígado.

Interacciones

Con calcioantagonistas como verapamilo y diltiazem se puede precipitar insuficiencia cardíaca, bradicardia severa o bloqueo AV por los efectos aditivos sobre la contractilidad, el automatismo y la velocidad de conducción. Con la digoxina contrarrestan su efecto inotrópico positivo, a la vez que potencian la bradicardia y el retardo en la velocidad de conducción AV. Con los hipoglicemiantes se incrementa el efecto hipoglicémico. Los AINEs disminuyen levemente el efecto hipotensor.

Usos

Hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y prevención de reinfartos, insuficiencia cardíaca y arritmias. Las pautas para el manejo de los beta bloqueadores en estas entidades se dan en el capítulo 6.

Se usan también en el *feocromocitoma,* la *estenosis subaórtica hipertrófica,* el *hipertiroidismo* y para controlar la hiperactividad simpática en la *tormenta tiroidea.*

Los beta bloqueadores (propranolol, timolol, metoprolol) están entre los medicamentos de elección en la profilaxis de la *migraña,* donde se asocian con disminución de la frecuencia, la severidad y la duración de los ataques.

En la *ansiedad* son efectivos cuando predominan los síntomas somáticos (tremor, palpitaciones), no son efectivos cuando priman los trastornos psíquicos. También se han empleado en el manejo de *estados de pánico* y en la *acatisia* inducida por antipsicóticos. Están indicados en la hiperactividad del sistema nervioso simpático que se presenta en el *síndrome de privación alcohólica.*

Se usan en pacientes cirróticos con ascitis refractaria y *síndrome de hipertensión portal.* Los beta bloqueadores no selectivos reducen el riesgo de sangrado secundario a varices, por un mecanismo aún no definido con claridad.

Alrededor del 70% de pacientes con *temblor esencial* responden bien al tratamiento con bloqueadores beta a causa del bloqueo de los receptores beta-2 periféricos en músculo estriado.

El timolol y otros como el Ievobunolol, el betaxolol y el carteolol se han usado en el *glaucoma de ángulo abierto,* con aplicación de gotas oftálmicas. No producen miosis, ni espasmo de acomodación, ni otros efectos propios de los colinérgicos, pero puede haber absorción y efectos sistémicos beta bloqueadores, de especial cuidado en ancianos y personas con disminución de la función respiratoria. El betaxolol es cardioselectivo y puede ser ventajoso. Al inhibir los receptores beta en el epitelio ciliar, estos agentes disminuyen la formación de humor acuoso. Se han convertido en los medicamentos de elección como antiglaucomatosos, junto con las prostaglandinas.

Otros usos de los beta bloqueadores son la *cardiomiopatía hipertrófica* y el control de la *hiperactividad simpática producida por enfermedad, fármacos y tóxicos.* Han sido objeto de abuso como doping, para el control del temblor, de la taquicardia, del incremento de la presión arterial al estrés, etc.

Su uso en el *temblor esencial* se explica por el bloqueo simpático en el músculo estriado. En este caso el propranolol sigue siendo el agente de primera elección.

booksmedicos.org

Tabla 5.7.
BLOQUEANTES BETA ADRENÉRGICOS

Nombre en denominación común internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adultos	Dosis en niños
Propranolol	INDERAL y GENÉRICOS	Tab. 40 y 80 mg.	En hipertensión, inicial: 40-80 mg dos veces al día, incrementando cada 5-7 días, las dosis usuales varían entre 120-300 mg/día. Dosis promedio entre 80 a 160 mg usualmente son útiles en otras indicaciones como migraña, acatisia, tremor, angina, postinfarto miocárdico.	
Metoprolol	GENÉRICOS, BETALOC, BELOC, BETOPROLOL, LOPRESOR. BETALOC ZOK	Tab. 50 y 100 mg. tab. de liberación controlada de 25, 50, 100 y 200 mg.	Hipertensión, iniciar con 50 mg dos veces al día e ir aumentando gradualmente cada semana, dosis promedio 100-450 mg divididas en 2-3 tomas. Dosis que oscilan entre 25 a 200 mg se han dado para las otras indicaciones.	
Acebutolol		Tab. 400 mg.mg	Hipertensión: 400-800 mg/día en dos tomas.	
Bisoprolol	CONCOR ZIAC	Tab. 1.25, 5 y 10 mg. tab de 2.5, 5 y 10 mg.	Hipertensión: 2.5-5 mg una vez al día, y si es necesario incrementando hasta 20 mg/día.	
Carvedilol	GENÉRICOS, DILATREND C. ARVEDIL, VASODYL, CURPINOL, BETAPLEX	6.25, 12.5 y 25 mg.	Hipertensión: 6.25 mg dos veces al día, incrementando cada 1-2 semanas hasta 25 mg dos veces dia.	
Labetalol	GENÉRICOS, DELTALON, TRANDATE	En solución inyectable para infusión 5mg/mL, por 20 mL.	Hipertensión: 100 mg dos veces al día, dosis promedio usual: 100- 400 mg dos veces al día.	
Nebivolol	NEBILAT, NABILA	Tab. 2.5 , 5 y 10mg.	5 mg una vez al día, incrementando cada 1-2 semanas hasta un máximo de 40 mg/día.	
Esmolol	BREVIBLOC	Vial 100mg/10 mL y amp.250 mg/mL.	Ver capitulo de cardiovascular.	

ESTIMULANTES COLINÉRGICOS

Desde principios de siglo XX, cuando empezó una intensa investigación farmacológica con productos vegetales, se descubrió que un hongo, la *Amanita muscaria*, el legendario Soma de la India, un alucinógeno que había sido utilizado también por antiquísimas tribus siberianas, contenía entre muchas sustancias la muscarina, un alcaloide que producía efectos iguales a los de la estimulación posganglionar parasimpática. Del tabaco se demostró que su alcaloide nicotina estimulaba, en dosis bajas, los ganglios autónomos y la placa motora, pero no la terminal posganglionar parasimpática. Desde entonces, a los medicamentos o tóxicos que ocupan los mismos receptores de la muscarina se les dice que tienen efectos muscarínicos, y aquellos que lo hacen en los receptores colinérgicos ocupados por nicotina, se les denomina fármacos nicotínicos. En resumen, los medicamentos colinérgicos pueden tener efectos nicotínicos, muscarínicos o ambos, como se describirá adelante.

Se han descrito cinco subtipos de receptores muscarínicos (M_1 a M_5), codificados por genes diferentes, los cuales se distribuyen ampliamente en el SNC y en los órganos efectores. La mayoría de los órganos expresan diferentes subtipos, pero la actividad de uno de ellos es la que predomina en cada tejido; por ejemplo, en el corazón predomina el subtipo M2, en tanto que en la vejiga predomina el M3. Aun no se dispone de agonistas o antagonistas muscarínicos con la suficiente selectividad por los diferentes receptores muscarínicos (subtipo específicos) y lo común es que varios subtipos participan en una misma respuesta. Los efectos muscarínicos clínicamente relevantes se describen en la tabla 5.2.

Los receptores nicotínicos están conformados por varias unidades (α, β, γ, δ, ε), de las cuales

booksmedicos.org

existen subunidades (ejemplo: α2 hasta α10; β1, β2 y β3), las que se combinan entre sí para dar una gama enorme de subtipos (ejemplo: α3/β4, α4/β4), algunos de ellos muy poco caracterizados en humanos. Estos receptores están localizados en la unión neuromuscular esquelética (Nm), ganglios del autónomo (Nn), médula adrenal (Nn) y SNC (predomina el Nn).

Otros fármacos provocan efectos de tipo colinérgico, pero no por estimular los receptores muscarínicos o nicotínicos, sino mediante la inhibición de la acetilcolinesterasa, con lo cual incrementan la presencia de la ACh en los lugares donde es neurotransmisor.

Teniendo en cuenta los sitios y mecanismos de acción, las sustancias que causan estimulación colinérgica se clasifican de la siguiente manera:

- Agonistas muscarínicos: acetilcolina, carbacol, pilocarpina, cevimelina.
- Agonistas nicotínicos: nicotina, vareniclina, citisina.
- Inhibidores de la acetilcolinesterasa (fármacos anticolinesterasa):
  - Inhibidores reversibles: neostigmina, piridostigmina, fisostigmina, rivastigmina, otros
  - Inhibidores irreversibles: insecticidas organofosforados y carbamatos. No son fármacos sino tóxicos, con excepción del ecotiofolato, usado en gotas oftálmicas para el tratamiento del glaucoma.

AGONISTAS MUSCARÍNICOS

ACETILCOLINA, CARBACOL

La ACh no se emplea como medicamento de uso sistémico por su rápida hidrólisis cuando se administra por cualquier vía; sólo se la utiliza en irrigaciones oculares (20 mg/2ml) como miótico en cirugía de cataratas y en el implante de lentes intraoculares y en otras cirugías del segmento anterior del ojo, cuando se necesita miosis rápida. El carbacol sí se usa en solución oftálmica como agente miótico, en concentraciones de 0.15 mg/1.5 ml.

PILOCARPINA

Alcaloide extraído de las hojas de Jaborandi (arbusto suramericano), con acciones parasimpaticomiméticas directas. Es un agente miótico utilizado tópicamente en el tratamiento del glaucoma crónico.

Sus efectos colaterales son la miopía por espasmo de acomodación e irritación conjuntival. Si existen abrasiones de la córnea, se facilita la presentación de efectos colinérgicos sistémicos como bradicardia, broncoespasmo, salivación, cólicos y vómito.

La administración oral puede producir sudoración profusa, rinitis, lagrimeo, visión borrosa, vómito, diarrea y cólicos, urgencia urinaria y otros efectos propios de la estimulación parasimpática posganglionar.

Se contraindica cuando la miosis es indeseable como en la iritis aguda.

Usos

La solución oftálmica se usa para el tratamiento del *glaucoma crónico*. También se utiliza en el glaucoma de ángulo agudo, en hipertensión ocular y para antagonizar el efecto de los midriáticos.

Otra indicación es en pacientes xerostómicos por radioterapia de cabeza y cuello, síndrome de Sjögren, o consumo de medicamentos xerogénicos (con efectos anticolinérgicos, por ejemplo). La **cevimelina** es otro agente sialagogo, con duración de acción más larga, menos efectos colaterales y mayor adherencia que la pilocarpina.

Las glándulas sudoríparas son particularmente sensibles a pilocarpina, razón por la cual se utiliza para estimular la sudoración en las pruebas de sudor en quienes se sospecha *fibrosis quística*.

INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA

NEOSTIGMINA Y PIRIDOSTIGMINA

Al inhibir la enzima impiden la hidrólisis de la acetilcolina; es de esperar entonces que estos medicamentos posean una suma de efectos muscarínicos y nicotínicos. La estimulación muscarínica produce en los órganos efectores los efectos descritos en la **tabla 5.2**. El efecto nicotínico clínicamente importante tiene que ver con la estimulación de la unión neuro-muscular.

La neostigmina sólo se absorbe un 2% y de ahí que las dosis orales deban ser superiores a las parenterales. Dosis terapéuticas no cruzan la barrera hematoencefálica, por ello no es útil para tratar síndromes psíquicos producidos por intoxicación de anticolinérgicos, como la escopolamina. La **fisostigmina** sí atraviesa la barrera hematoencefálica, lo que la ha hecho útil en el tratamiento de los componentes centrales (delirio, alucinaciones, coma) de la *intoxicación por anticolinérgicos*. Lamentablemente tiene alto riesgo de precipitar convulsiones y dificultad respiratoria.

Reacciones adversas

Son una extensión de los efectos farmacológicos, equivalentes a una crisis colinérgica (tabla 5.2), más fasciculaciones y espasmos musculares por so-

booksmedicos.org

breactivación Nm; tales reacciones son, desde luego, dosis-dependientes.

La piridostigmina tiene menos reacciones adversas de tipo muscarínico que la neostigmina y es de mayor duración de acción; por eso es el agente preferido en el tratamiento crónico de la miastenia gravis.

Interacciones

Bradicardia e hipotensión se presentan en pacientes que además reciben beta bloqueadores. La neostigmina y las demás anticolinesterasas antagonizan los efectos de los bloqueantes musculares no despolarizantes, pero intensifican y prolongan los efectos musculares de los despolarizantes como la succinilcolina. La atropina bloquea los efectos muscarínicos de las anticolinesterasas.

Precauciones y contraindicaciones

Son las propias de todos los colinérgicos: asma, úlcera, obstrucción intestinal o del tracto urinario, bradicardia, infarto reciente, hipotensión. Enteropatía inflamatoria.

Usos

Miastenia gravis, y revertir los efectos periféricos de la *intoxicación por escopolamina, atropina y medicamentos cuya intoxicación aguda es de tipo anticolinérgico* (antidepresivos tricíclicos, algunos antihistamínicos y antipsicóticos).

También se ha usado la neostigmina para revertir *los efectos de los bloqueantes musculares no despolarizantes* (tubocurarina, galamina, pancuronio y vecuronio). Se sabe que el bloqueo neuromuscular residual postoperatorio aumenta el riesgo de debilidad muscular, insuficiencia respiratoria, broncoaspiración, atelectasia y otras complicaciones pulmonares; la neostigmina evita este síndrome. El **sugammadex**, un nuevo fármaco también aprobado para contrarrestar los efectos de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, actúa más rápido, en forma más consistente y tiene menos efectos adversos que la neostigmina.

RIVASTIGMINA, DONEPECILO, GALANTAMINA

Si bien se desconoce la causa de la enfermedad de Alzheimer (AD), se sabe que involucra disminución de las funciones y de las neuronas colinérgicas centrales; por otro lado, se conoce el papel que juegan las vías colinérgicas en la memoria y la cognición. Es lógico entonces que muchas estrategias de tratamiento estén enfocadas a aumentar los niveles de acetilcolina en el SNC; la más exitosa ha sido el desarrollo de estos agentes, que tienen dos características fundamentales; por un lado, inhiben en el cerebro la acetilcolinesterasa y también la pseudocolinesterasa (butirilcolinesterasa); la inhibición de esta última enzima en el SNC parece contribuir en forma importante a la reducción de los síntomas y el retardo de la progresión de la AD. Por otro lado, estos fármacos son fuertemente liposolubles, por lo que atraviesan rápidamente la barrera hematoencefálica, y tienen larga duración de acción, que permite dosificarlos una vez al día.

A la fecha ningún medicamento ha demostrado retardar el proceso degenerativo de la enfermedad; sí se obtiene modesta mejoría en los síntomas o se mantienen éstos en un nivel estable por períodos de 6 a 12 meses y a veces un poco más, pero no pueden esperarse respuestas dramáticas en las condiciones mentales del paciente, dada la naturaleza progresiva del Alzheimer. Las mejorías obtenidas son básicamente en la condición clínica general del paciente, sus actividades cuotidianas y función cognitiva.

Se recomienda suspender el tratamiento si las reacciones adversas deterioran la calidad de vida del paciente o si su condición continúa deteriorándose en un período de 3-6 meses de medicación. Sólo médicos con experiencia en el manejo de demencias deberían formular y supervisar el uso de estos medicamentos. Como consecuencia de las respuestas terapéuticas modestas y de los costos, instaurar esta terapia farmacológica debería ser una decisión compartida por el médico y la familia del paciente.

Reacciones adversas

La mayoría son una extensión del efecto colinérgico en el TGI (salivación, diarrea, vómito y dolor abdominal), en corazón (bradicardia, bloqueos AV, disfunción sistólica) y en pulmón (broncoespasmo).

Precauciones y contraindicaciones

Pacientes con síndrome del nódulo sinusal enfermo, alteraciones de la conducción cardíaca, arritmias severas, EPOC y asma, úlcera péptica, epilepsia, obstrucción del flujo urinario, insuficiencia hepática.

Interacciones

Efecto antagónico con los anticolinérgicos y sinérgico en la toxicidad con los colinérgicos. Con verapamilo y beta bloqueadores puede incrementarse la depresión cardíaca.

Usos

Constituyen la primera línea de tratamiento en pacientes con *enfermedad de Alzheimer* leve-moderada. El tratamiento debe continuarse hasta que ya no haya interacción social y la calidad de vida esté irreversiblemente deteriorada. Con dosis altas el beneficio es marginal, pero los efectos indeseables sí se incrementan, así que el médico debe buscar las dosis mínimas efectivas.

También han mostrado utilidad en la *demencia vascular*, en la *demencia asociada a Parkinson* y para los *síntomas cognitivos asociados con esclerosis múltiple*.

booksmedicos.org

AGONISTAS NICOTÍNICOS

Los dos fármacos de este grupo, la nicotina y la vareniclina, tienen como única indicación el tratamiento del tabaquismo. Se estima que por lo menos la mitad de los fumadores regulares de cigarrillo morirán a causa de este hábito, principalmente por cáncer (boca, esófago, faringe, laringe, pulmón, riñón, páncreas y vejiga), EPOC y otros problemas respiratorios, enfermedad cardiovascular, úlcera péptica y leucemia. El hábito de fumar en la mujer embarazada está asociado a mayor incidencia de abortos, bajo peso al nacer y muerte neonatal. Además, se debe considerar el daño que los fumadores les causan a los fumadores pasivos, por contaminación del ambiente en el que se respira. La OMS considera que el tabaquismo es la principal causa de morbilidad y muerte prevenible en el mundo. Es muy simple: se prevendrían millones de enfermedades y de muertes dejando de fumar. Los fumadores consumen más presupuesto de los servicios de salud que lo que entran a la salud por concepto de impuestos al cigarrillo.

NICOTINA

Es el alcaloide del tabaco, planta originaria de América, responsable de la dependencia al cigarrillo, sin potenciales terapéuticos detectados, razón por la cual no describiremos los efectos derivados de su capacidad de estimular los receptores nicotínicos en la placa motora, en los ganglios del autónomo y en el sistema nervioso central. Su potencial adictivo se debe a su capacidad de liberar dopamina, vía estimulación de receptores nicotínicos subtipo α4β2, abundantes en los centros de recompensa del cerebro. La exposición crónica a la nicotina incrementa el número de receptores nicotínicos en todos los tejidos blanco, lo que explica en buena medida el desarrollo de tolerancia y la aparición del craving (deseo incontrolable de fumar). Su supresión brusca en los fumadores produce un cuadro de privación caracterizado por irritabilidad, ansiedad, dificultad para concentrarse, cefalea, inquietud, temblor y compulsión por comer.

El fármaco se absorbe fácilmente desde el pulmón, mucosa bucal y piel, pero la absorción en el tracto intestinal es más lenta. La nicotina del chicle -una de las formas de administración- se absorbe a través de la mucosa bucal; si se ingiere hay mínima absorción gastrointestinal y el chicle pierde su eficacia. Los parches dan niveles sanguíneos más estables y prolongados, pero más lentos y bajos. El aerosol nasal libera 0.5 mg de nicotina, que se absorben muy rápido. Los inhaladores también actúan muy rápido, un poco menos que los aerosoles; las tabletas sublinguales se colocan debajo de la lengua por unos 30 minutos, esto absorbe 1 mg de nicotina.

Se metaboliza principalmente en hígado y se excreta por riñón como nicotina y metabolitos; también aparece en la leche, en concentraciones que dependen directamente del nivel de consumo materno.

Los niveles séricos de nicotina se equivalen así: un cigarrillo fumado cada hora, da niveles dos veces más altos que un chicle de 2 mg usado cada hora. Este nivel sanguíneo y el que dan los parches, es suficiente en la mayoría de los fumadores para aliviar el craving y el síndrome de privación a la nicotina. Parece que la eficacia se aumenta si el fumador combina el uso de parches con chicles, aerosoles con chicle, etc., teniendo cuidado con las reacciones adversas por incremento de las dosis.

Ninguno de estos tratamientos se aconseja usar por más de tres meses. Es bueno considerar que, por ejemplo, el riesgo de infarto miocárdico es mayor en fumadores que en usuarios de parches de nicotina; el uso de éstos no se encontró asociado con un incremento del riesgo de infarto miocárdico. Ninguna forma de nicotina debe administrarse a personas que continúan fumando.

El chicle tiene limitaciones como las reacciones adversas orales y gástricas y la disminución de la absorción con el uso de café o bebidas ácidas. Los parches son costosos y a veces producen irritación local. La aplicación intranasal causa irritación. Las sublinguales producen ulceraciones y las inhaladas irritación de la garganta, rinitis, faringitis y sinusitis.

Usos

Se utiliza como *coadyuvante transitorio en la terapia para dejar de fumar,* bajo estricta y necesaria supervisión médica, con un programa definido que incluya modificaciones en el comportamiento y un alto grado de motivación del usuario. El chicle de nicotina o los parches proporcionan la nicotina necesaria para controlar el craving y prevenir el síndrome de abstinencia, con la ventaja de no suministrar al usuario alquitranes y metales radioactivos cancerígenos, monóxido de carbono, nitrosaminas y más de 4000 productos químicos aislados del tabaco, que inhalan alegremente los fumadores e, indefensos, sus acompañantes.

VARENICLINA

Tiene acción dual agonista-antagonista del subtipo de receptor nicotínico α4β2, razón por la cual estimula dicho receptor, aunque a un nivel más bajo que la provocada por nicotina, a la vez que bloquea la unión de la nicotina al receptor. En otras palabras, su papel en el *tratamiento para dejar de fumar* se debe a que, por un lado, su efecto estimulante disminuye los deseos de fumar y, por otro

booksmedicos.org

lado, su actividad antagonista del receptor bloquea la respuesta placentera a la nicotina.

Se absorbe bien por vía oral, sin afectarse por alimentos; su excreción es por riñón en más del 90%.

Las reacciones adversas más frecuentes son las náuseas/vómito, estreñimiento, cefalea, insomnio, pero las más peligrosas son las cardíacas (arritmias) y las neuropsiquiátricas (agitación, depresión, ideas suicidas). Se contraindica en embarazo, lactancia y en pacientes con historia de depresión.

Es el fármaco más efectivo en la dejación del tabaquismo pero, al igual que con la nicotina y el bupropion, su eficacia depende de una buena asesoría psicológica y apoyo permanente.

CITISINA

Es un agonista nicotínico de origen vegetal utilizado en algunos países, con cierta selectividad por el subtipo $\alpha 4\beta 2$. Se administra por vía oral, es bien tolerada, aunque puede causar efectos gastrointestinales indeseables y trastornos del sueño. Algunos estudios sugieren que es más efectiva que la nicotina.

Tabla 5.8.
ESTIMULANTES COLINÉRGICOS

Nombre en denominación común internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adultos	Dosis en niños
Pilocarpina	SALAGEN, PERNOVIN	Tab. 5 mg	5 a 10 mg por toma, hasta un total de 15 a 30 mg al dia.	
Pilocarpina	ISOPTOCARPINA	Sol. oft. 2%	Se aplican 1 a 2 gotas cada 6 a 8 horas	
Cevimelina	EVOXAC	Cap. 30 mg	30 a 90 mg/día	
Neostigmina	GENERICOS, PROSTIGMINE	Amp. 0.5 mg/ mL	Se administra SC, IM o IV 0.25-0.5 mg, repetir según necesidades y criterio médico. Paralelamente se inyecta atropina IV 0.5-1 mg.	
Piridostigmina	GENERICOS, MESTINON	Tab. 60 mg	Una tab. cada 4 horas, pero en la miastenia gravis se requieren dosis mayores: 1-3 grageas 2 a 4 veces al día.	
Sugammadex	BRIDION	Sol IV de 200 mg/2 ml	3 mg/kg DU. De uso solo por anestesiólogo.	
Fisostigmina	Amp. 1 mg/mL	Se obtiene en el mercado como medicamento vital no disponible (Orphan drug).	IM, IV empezar con 0.5-2 mg repetir cada 20 minutos hasta obtener respuesta. Se usa por infusión IV en un período de 5 minutos.	IV 0.01 a 0.03 mg/kg dosis, repetir cada 5-10 minutos hasta una dosis máxima total de 2 mg o hasta que la respuesta ocurra.
Rivastigmina	EXELON EXELON PATCH RIVAMER IVASTIKLINE	Caps. 1.5, 3, 4.5 y 6 mg. Parches de 9, 18 mg. Caps de 1.5, 3 y 6 mg. Caps de 1.5, 4.5 y 6 mg	A criterio del especialista	
Donepecilo	GENERICOS ARIZIL PEZICEP ALZIT	Tab. 5 y 10 mg.	A criterio del especialista.	
Galantamina	REMINYL ER	Cáps. 8 ,16 Y 24 mg; Solución oral de 4 mg/mL.	A criterio del especialista	
Vareniclina	CHAMPIX	Cap de 0.5 y 1 mg	Consultar tratamiento del tabaquismo	
Nicotina	NICORETTE, NIQUITIN, NICORESS	Parches transdérmicos de 7, 14 y 21 mg/día. Chicles de 2 y 4 mg. Otras formas farmacéuticas	Consultar tratamiento del tabaquismo	

booksmedicos.org

ANTICOLINÉRGICOS o ANTIMUSCARÍNICOS

Las plantas que contienen atropina y escopolamina (belladona, beleño, mandrágora, borrachero o cacao sabanero, estramonio o manzana espinosa, y muchas otras del género brugmansia y datura) fueron los primeros antimuscarínicos usados por el hombre con fines medicinales o rituales en las culturas precolombinas, como alucinógenos en los ritos de la "magia negra" y la "brujería", o como pociones para probar la pureza de las almas en los juicios de la Santa Inquisición.

Estos medicamentos se unen e inhiben el receptor muscarínico en el órgano efector, impidiendo la acción de la acetilcolina (ACh), de modo que sus efectos son los contrarios a los que se muestran en la tabla 5.2. Comprenden los alcaloides naturales atropina y escopolamina, algunos derivados de ellos con distribución limitada en el organismo, y fármacos sintéticos más nuevos, con una muy modesta selectividad por algunos subtipos de receptores muscarínicos. La atropina es el prototipo de los antimuscarínicos y por ello se les denomina también atropínicos.

Clasificación

- *Anticolinérgicos de origen natural*: *atropina y escopolamina.*
- *Anticolinérgicos semisintéticos y sintéticos*:
  - **Antiespasmódicos**: **butilbromuro** *de hioscina (butilhioscina, butilescopolamina), flavoxato, oxibutinino, tolterodina, mirabegron, rociverina, otilonio, darifenacina, trospio.*
  - **Midriáticos-cicloplejicos**: *homatropina, tropicamida.*
  - **Broncodilatadores inhalados**: *ipratropio, tiotropio, glicopirronio (glicopirrolato), umeclidinio.*
  - **Anticolinérgicos-antiparkinsonianos**: *biperideno, trihexifenidilo.*

Aspectos farmacológicos

Si se toma como referencia la atropina, los receptores no muestran la misma sensibilidad al bloqueo muscarínico y la respuesta es dosis-dependiente; las dosis bajas inhiben las secreciones salivales, bronquiales y sudoríparas; dosis un poco más altas dilatan la pupila, afectan la acomodación, la frecuencia cardíaca, el músculo detrusor y la motilidad gastrointestinal; incrementando más las dosis, se inhibe la secreción ácida gástrica.

SNC: en dosis tóxicas la atropina produce estimulación del SNC con aparición de irritabilidad, inquietud, desorientación, alucinaciones y delirium; si estas dosis se incrementan, el estado de intoxicación avanza a coma y depresión cardio-respiratoria. La escopolamina produce somnolencia, euforia y amnesia, y a dosis altas también depresión cardio-respiratoria. Los demás anticolinérgicos pueden producir efectos centrales (como los antiparkinsonianos), o no penetrar la barrera hematoencefálica y, en dosis terapéuticas, carecer de efectos centrales (como los antiespasmódicos y los brondodilatadores).

Gastrointestinales: reducen las secreciones salivales. La secreción ácida vagal de la fase psíquica, gástrica e intestinal de la digestión también es disminuida, pero para lograr actividad antisecretora de ácido clínicamente útil se necesitan dosis muy altas de antimuscarínicos, que inevitablemente producen efectos colaterales indeseables. Tienen muy poca influencia en las secreciones pancreáticas, biliares e intestinales porque éstas tienen especialmente control hormonal. Dosis terapéuticas de los antimuscarínicos antiespasmódicos sí inhiben con eficiencia la actividad motriz del tracto gastrointestinal, desde el esófago hasta el colon; en cambio es muy débil y no tiene valor terapéutico la relajación del músculo liso de vías biliares.

Genitourinarias: disminuyen el tono y la amplitud de las contracciones vesicales y ureterales; no relajan el útero.

Cardiovasculares: el bloqueo colinérgico en el nódulo sinusal se traduce en taquicardia, y en el nódulo AV disminuye el período refractario y aumenta la velocidad de conducción.

Tracto respiratorio: los antimuscarínicos disminuyen las secreciones nasales, bucales, faríngeas y bronquiales y relajan el músculo liso bronquial. Dada la importancia clínica de estas acciones, los anticolinérgicos utilizados como broncodilatadores inhalados se han clasificado según su duración de acción en tres grupos:

- Los **SAMA** (short-acting muscarinic antagonists): ipratropio; son de acción corta, 3-6 horas, y se utilizan en terapia de rescate.
- Los **LAMA** (long-acting muscarinic antagonists): tiotropio; son de acción larga y se usan como terapia de profilaxis crónica, en dos dosis diarias.
- Ultra-**LAMA**: glicopirronio o glicopirrolato y umeclidinio, para usar también en profilaxis crónica, en dosis única diaria; éstos han sido aprobados para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con EPOC, aunque también se ha demostrado que mejoran la función pulmonar de pacientes con asma.

booksmedicos.org

Dada la vía de administración de los anticolinérgicos inhalados sus efectos se limitan a la vía aérea, tienen rápido inicio de acción, se absorben parcialmente por vía pulmonar y se eliminan rápidamente por riñón. Su reacción adversa más común es boca seca.

Efectos oculares: bloquean la acción parasimpática en las fibras circulares del iris y del músculo ciliar, lo cual conduce a midriasis y cicloplejía (bloqueo del reflejo de acomodación).

Glándulas sudoríparas: inhiben su secreción. En la intoxicación por antimuscarínicos son características la piel caliente y seca y el aumento de la temperatura.

Farmacocinética. Igual que ocurre con la distribución al SNC, algunos antimuscarínicos se absorben bien en el tracto GI y otros no. Se eliminan en forma activa por la orina y también como metabolitos.

Reacciones adversas

Están relacionadas con las dosis y con las vías de administración y son, por lo general, una extensión de los efectos farmacológicos. Se presenta xerostomía, visión borrosa, cicloplejía, fotofobia, anhidrosis, taquicardia, retención urinaria, estreñimiento, confusión mental, amnesia, desorientación, excitación. A todos estos efectos son más susceptibles los pacientes geriátricos.

La intoxicación aguda por anticolinérgicos puede ocurrir por sobredosis inadvertida o criminal; en este último caso es de destacar el uso de escopolamina ("burundanga"), buscando en la víctima efectos hipnóticos y amnésicos. Este cuadro se revierte con inhibidores de la acetilcolinesterasa: la neostigmina pasa muy poco la barrera hematoencefálica, pero antagoniza los efectos anticolinérgicos periféricos, que pueden ser los letales; la fisostigmina sí entra al SNC, pero es un agente con un margen de seguridad cardiovascular y neurológico muy estrecho.

De otra parte, existe un numeroso y variado grupo de medicamentos, utilizados en el tratamiento de patologías tan disímiles como la depresión (antidepresivos tricíclicos e inhibidores de recaptación de serotonina), la psicosis (antipsicóticos típicos y atípicos), las alergias (antihistamínicos de la primera generación), el espasmo muscular (ciclobenzaprina, metocarbamol), la enfermedad de Parkinson (amantadina), el dolor (opioides, carbamazepina), la enfermedad ácido-péptica (anti-H2) y la diarrea (loperamida), que tienen una característica común: provocan efectos anticolinérgicos y, al comedicarlos, suman sus propiedades antimuscarínicas (la llamada "carga anticolinérgica") con consecuencias a veces nefastas, sobre todo en pacientes ancianos. En efecto, se ha demostrado relación directa entre la "carga anticolinérgica" y el riesgo de caídas y fracturas, deterioro cognitivo, desorientación, delirium, alucinaciones, visión borrosa, hospitalización y mortalidad. La probabilidad de elevar la carga anticolinérgica es mayor cuando se presenta polifarmacia, el paciente es formulado por médicos de diferentes especialidades debido a sus comorbilidades y durante la estancia hospitalaria.

En población geriátrica se ha descrito asociación del uso crónico de anticolinérgicos con demencia y degeneración macular.

Precauciones y contraindicaciones

Enfermedades obstructivas gastrointestinales, atonía intestinal, colitis ulcerativa severa, glaucoma de ángulo estrecho, uropatías obstructivas y taquicardias secundarias a insuficiencia cardíaca o tirotoxicosis; en hernia hiatal y esofagitis por reflujo; también en enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca e hipertensión. Los niños y los pacientes geriátricos son muy sensibles a los anticolinérgicos.

Interacciones

Como se mencionó, se potencia el efecto anticolinérgico cuando se administran conjuntamente con otros medicamentos que también tienen propiedades antimuscarínicas. Pueden retardar la absorción de muchos medicamentos a causa del retardo en la motilidad gastrointestinal.

Usos

Espasmos de víscera hueca. La atropina y el butilbromuro de hioscina se usan en especial en los espasmos intestinales. En la colitis ulcerativa no tienen valor y sólo ocasionalmente son útiles en el síndrome del intestino irritable cuando hay dolor posprandial. En este síndrome y en espasmos del tracto gastrointestinal podrían ser más útiles los antimuscarínicos más selectivos, como oxibutinino, tolterodina o rociverina, o fármacos antiespasmódicos que no tienen efectos anticolinérgicos, tales como otilonio y fenoverina.

Bradicardia sinusal y bloqueo A-V agudos. Se ha utilizado la atropina a dosis de 0.2-0.4 mg/lV; recuérdese el riesgo de excitabilidad ventricular.

Broncoespasmo. El ipratropio se utiliza inhalado para el tratamiento de rescate del broncoespasmo por asma, EPOC u otras patologías; su efecto dura 3 a 5 horas. El tiotropio, el glicopirronio y el umeclidinio tienen t½ más largo, que permite su administración una o dos veces al día, para tratamiento profiláctico a largo plazo. Tanto en terapia de rescate como en la profilaxis crónica se usan en combinación con agonistas beta-2 y glucocorticoides, todos ellos por vía inhalatoria (para presentaciones y dosis ver tabla 7.1).

Premedicación anestésica. Aunque la atropina ya no se usa de rutina en la premedicación anestésica, se ha utilizado (0.5-1 mg IM o IV) para inhibir reflejos vagales producidos por la succinilcolina, propofol y otros medicamentos empleados en el procedimiento anestésico, o por manipulaciones quirúrgicas que estimulan el vago (estimulación del peritoneo, o en cirugía ocular).

booksmedicos.org

Parkinsonismo. El biperideno y el trihexifenidilo se emplean en el tratamiento de fenómenos extrapiramidales provocados por algunos antipsicóticos. No hay suficiente evidencia del beneficio de estos agentes en el tratamiento de las distonías de pacientes con parálisis cerebral.

Cinetosis. Se ha utilizado la escopolamina en la prevención del mareo de movimiento y el síndrome de Meniere, en especial la forma transdérmica.

Intoxicación por inhibidores de la colinesterasa. La atropina es el antídoto de los síntomas muscarínicos de la intoxicación por organofosforados, carbamatos, plantas y hongos con efectos colinérgicos. En estos casos se requieren altas dosis para obtener una franca "atropinización": taquicardia, midriasis, sequedad de mucosa bucal y disminución de las secreciones. En algunos casos se adiciona un reactivador de la colinesterasa como la pralidoxima o la obidoxima, teniendo en cuenta que se deben usar dosis altas, que no reactivan la acetilcolinesterasa "envejecida" y que no son útiles para toda la amplia gama de organofosforados.

Agentes midriáticos y miopía. La tropicamida se usa para producir midriasis y ciclopleJía en procedimientos diagnósticos. Su efecto máximo aparece a la media hora y dura 4-6 horas. La homatropina (efecto máximo 10-30 minutos, duración hasta 3 días) y la atropina (efecto máximo 30-40 minutos y duración de una a dos semanas) se emplean como midriáticos y en la medición de errores de refracción, y cuando la midriasis es deseada en condiciones inflamatorias agudas del iris. No se conoce bien el mecanismo por el cual la atropina tópica (al 1%) retarda el progreso de la miopía, pero parece que tiene que ver con que el fármaco induce cambios moleculares benéficos a nivel de la esclera.

Incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva.

- *Darifenacina*: es bloqueante selectivo del receptor M3 con eficacia clínica en vejiga hiperactiva.
- *Flavoxato*: tiene efecto directo relajante del músculo liso y acción anticolinérgica más selectiva en vías urinarias; se utiliza en diversos síndromes asociados con incontinencia, frecuencia urinaria y espasmos vesicouretrales.
- *oxibutino*: es espasmolítico directo y antimuscarínico, pero sus efectos adversos anticolinérgicos son más marcados que los del flavoxato; se ha asociado con aumento de riesgo cardiovascular (IM, ACV, mortalidad cardiovascular); se usa como espasmolítico vesicouretral, incontinencia urinaria, enuresis nocturna (niños mayores de cinco años) y en vejiga neurogénica. También ha resultado útil en el tratamiento de las oleadas de sofoco en mujeres y hombres, por deprivación estrogénica o androgénica, respectivamente.
- *Tolterodina y mirabegron*: tienen uroselectividad, lo que ha determinado sus indicaciones terapéuticas: tratamiento de la vejiga hiperactiva, con frecuencia, urgencia e incontinencia.
- *Rociverina*: es otro antiespasmódico y anticolinérgico que comparte las características farmacológicas ya descritas para los antimuscarínicos. Se usa como antiespasmódico del tracto gastrointestinal, del aparato urinario y de las vías biliares.
- *Trospio*: antimuscarínico usado en el tratamiento de la inestabilidad o hiperreflexia del músculo detrusor de la vejiga.
- *Otilonio* y *pinaverio* se comportan *in vitro* como antimuscarínicos, pero a las dosis antiespasmódicas actúan como antagonistas del calcio.

Tabla 5.9.
ANTICOLINÉRGICOS

Nombre en denominación común internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adultos	Dosis en niños
Atropina sulfato	ATROPINA SULFATO ISOPTOCARPINA	Amp. 1 mg/mL, para uso IM, SC o IV. Sol. oft. al 0.5%,	0.4 mg a 1 mg. En intoxicaciones por organofosforados se comienza con dosis de 2 mg, IM o IV que se deben repetir cada 5 a 10 minutos hasta que disminuyan o desaparezcan los síntomas. Una gota cada 8-12 horas.	0.01 mg/Kg. En intoxicaciones por organofosforados se sugieren dosis de 20 ug/Kg administrados cada 5-10 minutos.
Tropicamida	TROPIFEN, MYDRIACYL	Sol. 1%,	Para examen de fondo de ojo, se coloca una gota 20 minutos antes del examen.	
Butil bromuro de hioscina (butilhioscina)	GENERICOS, ESPASMOBIL LABINPINA BUSCAPINA	Soln. oral 10 mg/mL, grag 10 y 20 mg, tab. 10 mg, grag. 10 mg, amp. 20 mg/mL	La dosis promedio es de 10 mg cada 6-8 horas, y en casos agudos una amp. IM, SC o IV.	

booksmedicos.org

Nombre en denominación común internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adultos	Dosis en niños
Darifenacina	ENABLEX	Tab. 7.5 y 15 mg.	7.5-15 mg/día.	
Flavoxato	BLADURIL, FLOVOX	Tab. 200 mg.	Una gragea 3 veces al día.	
Oxibutinino	DELIFON, LYRINES. MUTUM CR	Tab. 5 y 10 mg, jarabe 5 mg/5 mL. Tab de liberación programada de10mg.	Una tableta ó 5 ml 2-3 veces al día. Una tableta al dia.	
Otilonio	ESPASMAR, SPASMOMEM	Grag. 40 mg,	Una cada 8-12 horas.	
Pinaverio	GENERICOS, DICETEL	Tab. 100 mg,	1 tab dos veces al día.	
Tolterodina	DETRUSITOL, TOLTEDIX	Tab. 2 mg, Tab SR de liberación lenta de 4 mg	2 mg dos veces al día. 1 tab al día	
Mirabegron	MYRBETRIC	Tab lib regulada 25 y 50 mg	50-100 mg/dia	
Rociverina	RILATEN	Grag. 10 mg y amp. 20 mg/2 mL, IM o IV	Una gragea 3-4 veces al día. Ampollas 1 o 2 ampollas por vía intravenosa, intramuscular o por infusión intravenosa.	
Trospio	FLOXIUM	Tab. de 30 mg,	Para vejiga hiperactiva: 45 mg/ día.	

TOXINA BOTULÍNICA

No es un antimuscarínico. Degrada la SNAP-25, que es la proteína de adhesión de la vesícula sináptica a la membrana presináptica y con ello inhibe la exocitosis, impidiendo la liberación de acetilcolina en la placa motora.

Aplicada localmente provoca sensación de quemadura y debilidad local. Si la inyección es en los músculos alrededor del ojo: ptosis, lagrimeo, fotofobia, queratitis y diplopía; reflujo ácido con la inyección intramural esofágica; en inyecciones en el cuello: disfagia, acumulación de saliva con riesgo de aspiración, debilidad muscular, xerostomía, parálisis de las cuerdas vocales. La sobredosis puede producir parálisis muscular generalizada. Su uso crónico puede generar anticuerpos y por tanto resistencia al tratamiento.

La toxina botulínica es un medicamento que debería ser formulado y administrado sólo por médicos entrenados en su manejo.

Usos

Las diferentes toxinas botulínicas no se equivalen unidad por unidad y el médico debe hacer los res-

Tabla 5.10.
TOXINA BOTULÍNICA

Nombre en denominación común internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adultos	Dosis en niños
DToxina botulínica	SIALIX BOTOX DYSPORT	Amp. de 100 UI y Amp. 50, 100 y 200 UI de onabotulinumtoxina A. 500 UI liofilizado de abobutilinumtoxina A.	Dadas las múltiples indicaciones y los diferentes estados de salud y edades de los usuarios, las dosis son muy variadas y debe definirlas el médico tratante.	Dosis en niños

booksmedicos.org

pectivos ajustes. Para dosis y forma de administración se remite al lector a la literatura especializada. Las principales indicaciones son: tratamiento de la hiperactividad muscular en blefaroespasmo esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal, parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías, espasmo hemifacial, tortícolis espasmódica, hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfonía espasmódica, distonía focal en el parkinsonismo, hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales, padecimientos espásticos de cuello y espina dorsal, bruxismo temporo-maxilar, acalasia, fisura anal y como producto cosmético en el tratamiento de las líneas faciales hiperfuncionales.

BIBLIOGRAFÍA

Abi Khalil C, AlHabib KF, Singh R, Asaad N, Alfaleh H, Alsheikh-Ali AA, et al. ß-Blocker Therapy Prior to Admission for Acute Coronary Syndrome in Patients Without Heart Failure or Left Ventricular Dysfunction Improves In-Hospital and 12-Month Outcome: Results From the GULF-RACE 2 (Gulf Registry of Acute Coronary Events-2). J Am Heart Assoc. 2017;6(12). pii: e007631. doi: 10.1161/JAHA.117.007631.

Adlimoghaddam A, Neuendorff M, Roy B, Albensi BC. A review of clinical treatment considerations of donepezil in severe Alzheimer's disease. CNS Neurosci Ther. 2018. doi: 10.1111/cns.13035.

Adrenergic Agonists and Antagonists. Westfall TC, Macarthur H, Westfall DP. En: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC (editors). Goodman and Gilman´s. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13 ed. McGraw Hill; 2018.p 191-223.

Akinsanya A, Marwaha R, Tampi RR. Prazosin in Children and Adolescents With Posttraumatic Stress Disorder Who Have Nightmares: A Systematic Review. J Clin Psychopharmacol. 2017;37(1):84-88.

Aldebert G, Faillie JL, Hillaire-Buys D, Mura T, Carrière I, Delcourt C, et al. Association of Anticholinergic Drug Use With Risk for Late Age-Related Macular Degeneration. JAMA Ophthalmol. 2018;136(7): 770-778.

Anticholinesterase Agents. **Taylor P.** En: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC (editors). Goodman and Gilman´s.The Pharmacological Basis of Therapeutics.13 ed. McGraw Hill; 2018.p 163-175.

Anzueto AR, Kostikas K, Mezzi K, Shen S, Larbig M, Patalano F, et al. Indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticasone in the prevention of clinically important deterioration in COPD: results from the FLAME study. Respir Res. 2018;19(1):121. doi: 10.1186/s12931-018-0830-z.

Arana A, Margulis AV, McQuay LJ, Ziemiecki R, Bartsch JL, Rothman KJ, et al. Variation in Cardiovascular Risk Related to Individual Antimuscarinic Drugs Used to Treat Overactive Bladder: A UK Cohort Study. Pharmacotherapy. 2018; 38(6):628-637.

Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018;6:CD001190. doi: 10.1002/14651858.CD001190.pub3.

Bortolotto MR, Francisco RPV, Zugaib M. Resistant Hypertension in Pregnancy: How to Manage? Curr Hypertens Rep. 2018; 20(8):63.

Calzetta L, Matera MG, Cazzola M. Pharmacological mechanisms leading to synergy in fixed-dose dual bronchodilator therapy. Curr Opin Pharmacol. 2018;40:95-103.

Chen JJ. Treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson disease. Ment Health Clin. 2018;7(6):262-270.

Cheng WC, Wu BR, Liao WC, Chen CY, Chen WC, Hsia TC, et al. Clinical predictors of the effectiveness of tiotropium in adults with symptomatic asthma: a real-life study. J Thorac Dis. 2018;10(6):3661-3669.

Cooper J, Tkatchenko AV. A Review of Current Concepts of the Etiology and Treatment of Myopia. Eye Contact Lens. 2018;44(4):231-247.

Deeks ED. Mirabegron: A Review in Overactive Bladder Syndrome. Drugs. 2018;78(8):833-844.

Ding H, Ning Z, Dai Y, Shang P, Yang L. The role of Silodosin as a new medical expulsive therapy for ureteral stones: a meta-analysis. Ren Fail. 2016;38(9):1311-1319.

Facciorusso A, Roy S, Livadas S, Fevrier-Paul A, Wekesa C, Kilic ID, et al. Nonselective Beta-Blockers Do Not Affect Survival in Cirrhotic Patients with Ascites. Dig Dis Sci. 2018;63(7):1737-1746.

Fink AM, Bronas UG, Calik MW. Autonomic regulation during sleep and wakefulness: a review with implications for defining the pathophysiology of neurological disorders. Clin Auton Res. 2018. doi: 10.1007/s10286-018-0560-9.

Frankel JK, Duan Y, Albertsen PC. Is Tamsulosin Linked to Dementia in the Elderly? Curr Urol Rep. 2018;19(9):69. doi: 10.1007/s11934-018-0821-0.

Frent SM, Chapman KR, Larbig M, Mackay A, Fogel R, Gutzwiller FS, et al. Capturing Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with EXACT: A Sub-Analysis of FLAME. Am J Respir Crit Care Med. 2018. doi: 10.1164/rccm.201801-0038OC.

booksmedicos.org

Fusco F, Palmieri A, Ficarra V, Giannarini G, Novara G, Longo N, et al. α1 Blockers Improve Benign Prostatic Obstruction in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis of Urodynamic Studies. Eur Urol. 2016;69(6):1091-101.

Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2018 May 31;5:CD000146. doi: 10.1002/14651858.CD000146.pub5.

Harvey AR, Baker LB, Reddihough DS, Scheinberg A, Williams K. Trihexyphenidyl for dystonia in cerebral palsy. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5:CD012430. doi: 10.1002/14651858.CD012430.pub2.

Haubenberger D, Hallett M. Essential Tremor. N Engl J Med. 2018;378(19):1802-1810.

Herring WJ, Woo T, Assaid CA, Lupinacci RJ, Lemmens HJ, Blobner M, et al. Sugammadex efficacy for reversal of rocuronium- and vecuronium-induced neuromuscular blockade: A pooled analysis of 26 studies. J Clin Anesth. 2017;41:84-91.

Herschorn S, Staskin D, Tu LM, Fialkov J, Walsh T, Gooch K, et al. Patient-reported outcomes in patients with overactive bladder treated with mirabegron and tolterodine in a prospective, double-blind, randomized, two-period crossover, multicenter study (PREFER). Health Qual Life Outcomes. 201819;16(1):69.

Hristovska AM, Duch P, Allingstrup M, Afshari A. Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 8:CD012763. doi: 10.1002/14651858.CD012763.

Huss M, Dirks B, Gu J, Robertson B, Newcorn JH, Ramos-Quiroga JA. Long-term safety and efficacy of guanfacine extended release in children and adolescents with ADHD. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2018. doi:10.1007/s00787-018-1113-4.

Hussein W, Sağlık BN, Levent S, Korkut B, Ilgın S, Özkay Y, Kaplancıklı ZA. Synthesis and Biological Evaluation of New Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease. Molecules. 2018;23(8). pii: E2033. doi:10.3390/molecules23082033.

Ibba A, Guzzetti C, Casula L, Salerno M, Di Iorgi N, Allegri AME, Cappa M, Kose E, Hirai T, Seki T. Anticholinergic drugs use and risk of hip fracture in geriatric patients. Geriatr Gerontol Int. 2018. doi: 10.1111/ggi.13486.

Kumar A, Kadian R. Headache, Migraine Prophylaxis. Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018. Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507873/

Littlewood RA, Claus ED, Wilcox CE, Mickey J, Arenella PB, Bryan AD, et al. Moderators of smoking cessation outcomes in a randomized-controlled trial of varenicline versus placebo. Psychopharmacology (Berl). 2017;234(23-24):3417-3429.

Machado-Alba JE, Castro-Rodriguez A, Alzate-Piedrahita JA, Hoyos-Pulgarin JA, Medina-Morales DA. Anticholinergic Risk and Frequency of Anticholinergic Drug Prescriptions in a Population Older Than 65. Journal of the American Medical Directors Association. 2016;17(3):275.e1-4.

Machado-Duque ME, Castano-Montoya JP, Medina-Morales DA, Castro-Rodriguez A, Gonzalez-Montoya A, Machado-Alba JE. Drugs With Anticholinergic Potential and Risk of Falls With Hip Fracture in the Elderly Patients: A Case-Control Study. Journal of geriatric psychiatry and neurology. 2018;31(2):63-9.

Maghnie M, Loche S. Reliability of clonidine testing for the diagnosis of growth hormone deficiency in children and adolescents. Clin Endocrinol (Oxf). 2018. doi: 10.1111/cen.13845.

Mantero M, Radovanovic D, Santus P, Blasi F. Management of severe COPD exacerbations: focus on beclomethasone dipropionate/formoterol/glycopyrronium bromide. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13:2319-2333.

Martin N, Manoharan K, Thomas J, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. Cochrane Database Syst Rev. 2018;6:CD012721. doi: 10.1002/14651858.CD012721.pub2.

Metaxas EI, Balis E. The safety of indacaterol for the treatment of COPD. Expert Opin Drug Saf. 2018;17(6):637-642.

Mulkey SB, du Plessis AJ. Autonomic nervous system development and its impact on neuropsychiatric outcome. Pediatr Res. 2018. doi: 10.1038/s41390-018-0155-0.

Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists. **Brown JH, Brandl K, Wess J.** En: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC (editors). Goodman and Gilman´s.The Pharmacological Basis of Therapeutics.13 ed. McGraw Hill; 2018.p 149-161.

Neurotransmission: The Autonomic and Somatic Motor Nervous Systems. **Westfall TC, Macarthur H, Westfall DP.** En: **Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC** (editors). Goodman and Gilman´s.The Pharmacological Basis of Therapeutics.13 ed. McGraw Hill; 2018.p 115-147.

Nicotine and Agents Acting at the Neuromuscular Junction and Autonomic Ganglia. Hibbs RE, Zambon AC. En: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC (editors). Goodman and Gilman´s.The Pharmacological Basis of Therapeutics.13 ed. McGraw Hill; 2018.p 177-190.

Norman K, Nappe TM. Toxicity, Alpha Receptor Agonists. 2018 May 10. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018. Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500023/.

booksmedicos.org

Ogundele MO, Ayyash HF. Review of the evidence for the management of co-morbid Tic disorders in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. World J Clin Pediatr. 2018;7(1):36-42.

Paravati S, Warrington SJ. Catecholamines. 2018. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-. Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507716/,

Rahimi-Movaghar A, Gholami J, Amato L, Hoseinie L, Yousefi-Nooraie R, Amin-Esmaeili M. Pharmacological therapies for management of opium withdrawal.Cochrane Database Syst Rev. 2018; 6:CD007522. doi: 10.1002/14651858.CD007522.pub2.

Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A, et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. BMJ. 2018;361:k1315. doi: 10.1136/bmj.k1315.

Roehrborn CG, Cruz F, Fusco F. α1-Blockers in Men with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Obstruction: Is Silodosin Different? Adv Ther. 2017;33(12):2110-2121.

Rogliani P, Matera MG, Ora J, Cazzola M, Calzetta L. The impact of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events and mortality in COPD: a quantitative synthesis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:3469-3485.

Rogliani P, Ora J, Matera MG, Cazzola M, Calzetta L. The safety of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events in COPD. Expert Opin Drug Saf. 2018;17(6):589-596.

Rosa GM, Baccino D, Valbusa A, Scala C, Barra F, Brunelli C, et al. Cardiovascular effects of anti-muscarinic agents and beta3-adrenergic receptor agonist for the treatment of overactive bladder. Expert Opin Drug Saf. 2018;17(5):487-497.

Seravalle G, Mancia G, Grassi G. Sympathetic Nervous System, Sleep, and Hypertension. Curr Hypertens Rep. 2018;20(9):74. doi: 10.1007/s11906-018-0874-y.

Shioya T, Sato S, Iwakura M, Takahashi H, Terui Y, Uemura S, et al. Improvement of physical activity in chronic obstructive pulmonary disease by pulmonary rehabilitation and pharmacological treatment. Respir Investig. 2018;56(4):292-306.

Simon PY, Rousseau PF. Treatment of Post-Traumatic Stress Disorders with the Alpha-1 Adrenergic Antagonist Prazosin. Can J Psychiatry. 2017;62(3):186-198. doi: 10.1177/0706743716659275.

Smith TJ, Loprinzi CL, Deville C. Oxybutynin for Hot Flashes Due to Androgen Deprivation in Men. N Engl J Med. 2018;378(18):1745-1746.

Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, Weeda ER, Coleman CI, White CM, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists With Asthma Control in Patients With Uncontrolled, Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 201810;319(14):1473-1484.

Stauffer BL, Dow CA, Diehl KJ, Bammert TD, Greiner JJ, DeSouza CA. Nebivolol, But Not Metoprolol, Treatment Improves Endothelial Fibrinolytic Capacity in Adults With Elevated Blood Pressure. J Am Heart Assoc. 2017;6(11). pii: e007437. doi: 10.1161/JAHA.117.007437.

Tashkin DP, Gross NJ. Inhaled glycopyrrolate for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13:1873-1888.

Thaper A, Kulik A. Rationale for administering beta-blocker therapy to patients undergoing coronary artery bypass surgery: a systematic review. Expert Opin Drug Saf. 2018;17(8):805-813.

Welsh TJ, van der Wardt V, Ojo G, Gordon AL, Gladman JRF. Anticholinergic Drug Burden Tools/Scales and Adverse Outcomes in Different Clinical Settings: A Systematic Review of Reviews. Drugs Aging. 2018. doi:10.1007/s40266-018-0549-z.

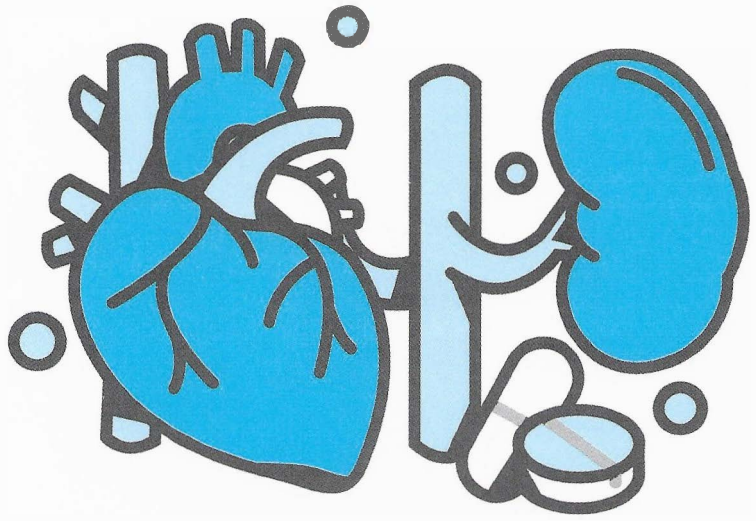
Willemze RA, Bakker T, Pippias M, Ponsioen CY, de Jonge WJ. β-Blocker use is associated with a higher relapse risk of inflammatory bowel disease: a Dutch retrospective case-control study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018;30(2):161-166.

Williams DM, Rubin BK. Clinical Pharmacology of Bronchodilator Medications. Respir Care. 2018; 63(6): 641-654.

Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 4:CD001841. doi: 10.1002/14651858.CD001841.pub3.

Zachariou A, Filiponi M, Baltogiannis D, Giannakis J, Dimitriadis F, Tsounapi P, et al. Effective treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients using desmopressin and mirabegron. Can J Urol. 2017;24(6):9107-9113.

booksmedicos.org



Capítulo **SEIS**

SISTEMA CARDIOVASCULAR Y RENAL

- ***Antihipertensivos*** **99**
- ***Diuréticos*** **110**
- ***Fármacos para la insuficiencia cardíaca*** **120**
- ***Antianginosos*** **128**
- ***Antiarrítmicos*** **134**
- ***Hipolipemiantes*** **142**
- ***Fármacos utilizados en vasculopatías periféricas*** **152**

booksmedicos.org

ANTIHIPERTENSIVOS

El denominador común de los agentes antihipertensivos es su capacidad para disminuir la resistencia periférica. La clasificación se basa en el mecanismo por el cual dilatan el lecho de resistencia y el lugar donde actúan. En el **capítulo 5** se presenta la descripción farmacológica detallada de los medicamentos que bloquean los receptores adrenérgicos; la farmacología de los diuréticos se discute en este capítulo.

1. **INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (RAA)**
   - Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina I en angiotensina II (iECA): *captopril, enalapril, otros.*
   - Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA): *losartan, valsartan, otros.*
   - Inhibidores de la renina: *aliskireno.*
   - Inhibidores de la aldosterona: *espironolactona, eplerenona.*
2. **BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO**
   - Vasodilatadores cardiodepresores: *verapamilo, diltiazem.*
   - Vasoselectivos (dihidropiridinas): *nifedipina, amlodipina, otros.*
3. **INHIBIDORES DEL SIMPÁTICO**
   - Actúan sobre los receptores adrenérgicos:
     - Estimulantes alfa 2: *metildopa, clonidina.*
     - Bloqueantes alfa 1: *prazosin, otros.*
     - Bloqueantes beta: *propranolol, metoprolol, otros.*
     - Bloqueantes beta vasodilatadores: *carvedilol, nebivolol.*
   - Inhiben las neuronas adrenérgicas: *reserpina*
4. **VASODILATADORES**
   - Arteriales: *hidralazina, minoxidil.*
   - Arteriales y venosos: *nitrovasodilatadores (nitroprusiato, nitratos).*
5. **DIURÉTICOS**
   - *Tiazidas* y análogos, *del asa, ahorradores de potasio.*

La hipertensión arterial se define como unas cifras permanentemente elevadas de tensión arterial; los valores que definen o no hipertensión arterial se basan en ensayos clínicos aleatorizados, cuyo objetivo único es la disminución de la morbimortalidad cardiovascular. Se considera hipertensión arterial a los valores superiores a 140/90 mmHg, medida en el consultorio, y 135/85 mmHg en el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA). Recientemente se propuso una cifra límite para considerar hipertensión a una TA mayor a 130/80 mmHg, dado que se demostró un exceso en el riesgo cardiovascular a partir de estos valores. Este valor no fue exento de efectos adversos, como la hipotensión y el empeoramiento de la función renal, pero sin un verdadero daño; es entonces probable que con estos datos, se genere una reevaluación en los objetivos de las metas en presión arterial. El beneficio del tratamiento antihipertensivo se debe al descenso de la cifra de presión arterial *per se* y, en este sentido, las tiazidas y análogos, los beta-bloqueadores, los calcioantagonistas y los agentes que inhiben el sistema de la angiotensina, son todos equiefectivos y son opciones válidas para iniciar y mantener el tratamiento de la HTA. La diferencia entre los grupos se da en la incidencia de efectos indeseables y, ante todo, en los beneficios adicionales que se pueden obtener con respecto a las frecuentes comorbilidades de los hipertensos. En conclusión, antes que clasificar estos fármacos como de primera y segunda línea, el médico debe hacer la elección inicial con base en la tolerabilidad por parte del paciente y en la demostrada mayor efectividad para proteger órganos blanco o controlar comorbilidad.

INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Los medicamentos que inhiben el receptor de la aldosterona se discuten en el tema de diuréticos.

El sistema de renina-angiotensiona-aldosterona (SRA) participa en la fisiopatología de patologías como la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto del miocardio y la

booksmedicos.org

nefropatía diabética. Tres grupos de medicamentos tienen la capacidad de interrumpir la producción o bloquear la acción de la angiotensina II (Ang II) y se conocen como inhibidores del sistema renina-angiotensina (iSRA):

- Los inhibidores de la ECA (iECA), cuyo mecanismo de acción consiste en bloquear la enzima de conversión de la angiotensina I en angiotensina II.
- Los antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA), que bloquean en forma altamente selectiva el receptor AT-1 de la angiotensina II.
- Los inhibidores de la renina; este último grupo no dispone de la abundante evidencia clínica de los otros dos grupos.

El punto de vista tradicional del SRA, figura 6.1 como un sistema endocrino clásico ya ha sido superado al demostrarse la existencia de un SRA tisular (intracrino, autocrino, paracrino). El SRA tisular, por vías relativamente independientes de la ECA, forma otros péptidos activos, entre los cuales se destaca la Ang (1-7), sintetizada por la ECA2, que se une a los receptores Mas y provoca respuestas vasodilatadoras y antitrombóticas (estimula NO y bradiquinina) y antiproliferativas; es decir, actúa como una vía contra-reguladora de la vía ECA. La ECA2 no tiene efectos sobre la bradiquinina y tampoco es inhibida por los fármacos iECA.

La activación del SRA tisular requiere la unión de la renina y la pro-renina al receptor de pro-renina (PRR), localizado en las membranas celulares, el cual une renina y pro-renina con alta afinidad y especificidad; el bloqueo de la vía PRR se ha convertido en un esperanzador objetivo terapéutico.

Las siguientes son las propiedades que se derivan de inhibir el sistema renina-angiotensina:

- En relación con varias patologías cardiovasculares de alta prevalencia, estos medicamentos constituyen uno de los más grandes logros de la farmacología, pues disminuyen la morbimortalidad sin que su accionar se limite al control del cuadro clínico, sino que corrigen eventos fisiopatológicos claves y reducen el impacto de factores de riesgo asociados. En efecto, los i SRA cada vez ganan más popularidad para el tratamiento inicial de la mayoría de pacientes con hipertensión arterial pues, aunque son equiefectivos con los demás agentes antihipertensivos en términos de disminución de las cifras de presión arterial, parece haber consenso en que los i SRA (iECA y ARA) son de elección en hipertensos con HVI o falla cardíaca, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, daño renal, insuficiencia cerebro-vascular, síndrome metabólico y diabetes. Debe enfatizarse en que estos medicamentos son protectores de órganos, como el riñón, inclusive en pacientes no hipertensos.
- Por otro lado, al bloquear el eje renina-angiotensina, estos fármacos corrigen en gran medida la disfunción neuroendocrina que desata todos los eventos fisiopatológicos de la insuficiencia cardíaca, lo cual los convierte en agentes de primera línea para el manejo de la falla cardíaca.
- Por último, quizás como consecuencia de las acciones electrofisiológicas y de anti-remodelación, los i SRA tienen propiedades antifibrilatorias y se han ido ganando un lugar como parte del tratamiento de algunas arritmias cardíacas, en especial la fibrilación auricular.

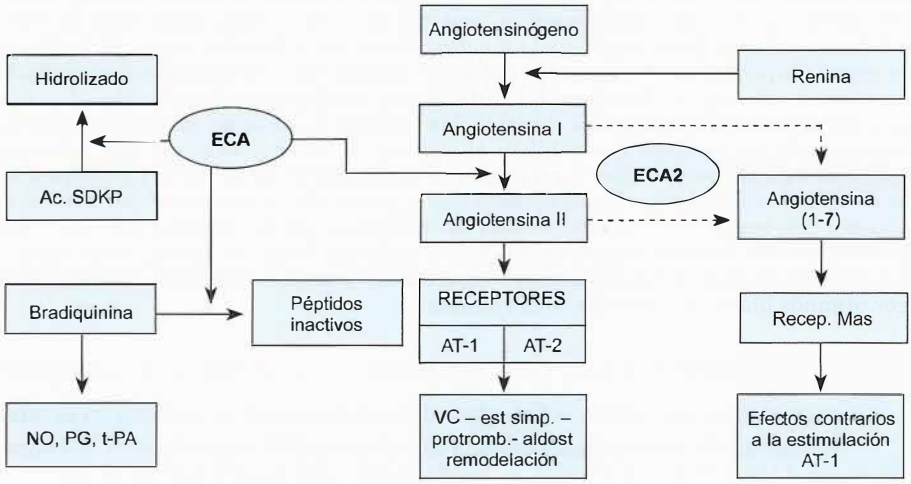


Figura 6.1.
Sistema renina-angiotensina (SRA).

Flechas continuas: vías dependientes de la ECA; flechas punteadas: vías dependientes de la ECA2.

booksmedicos.org

INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN DE LA ANGIOTENSINA (IECA)

Han sido aprobados los siguientes fármacos del grupo de los iECA: **benazepril**, **captopril**, **cilazapril**, **enalapril**, **enalaprilat**, **espirapril**, **fosinopril**, **lisinopril**, **moexipril**, **perindopril**, **quinapril**, **ramipril**, **trandolapril** y **zofenopril**.

Dentro del arsenal terapéutico del médico sólo un pequeñísimo número de fármacos gozan de la solvencia y el prestigio de los iECA, por su destacado papel en el manejo y prevención de la enfermedad cardiovascular. Estos medicamentos controlan la hipertensión, revierten la hipertrofia ventricular, mejoran la calidad y la expectativa de vida del paciente con disfunción ventricular, previenen el infarto y reducen la morbimortalidad en individuos con infarto del miocardio, reducen la proteinuria y previenen el desarrollo de nefropatía diabética y no diabética.

En la figura 6.1 se presentan los sitios de acción de la ECA, una enzima con varios sustratos. Las consecuencias del bloqueo establecido por los iECA son:

- Se impide la formación de AngII a partir de AngI. De este modo se bloquean, entre otras, las siguientes acciones de la AngII: vasoconstricción, activación de mecanismos protrombóticos por producción de PAI-1, liberación de aldosterona, activación del simpático, hipertrofia y remodelación de las células del músculo liso vascular y cardíaco.
- Se impide la degradación de bradiquinina, potente estimulante de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras, de la producción de óxido nítrico (NO) y de la secreción de "activador del plasminógeno tisular" (t-PA).
- La ECA degrada el "regulador natural de las células madre", conocido como Ac.SDKP (Acetil-Serin-Aspartil-Lisil-Prolina), un inhibidor natural de la proliferación de las células madre, con propiedades cardio y nefroprotectoras; en efecto, la inhibición por parte de los iECA de la fibrosis cardíaca post-IM y de la fibrosis glomerular en nefropatías parece estar relacionada con la conservación de Ac.SDKP.
- Por acción de la ECA2 se produce angiotensina (1-7) a partir de AngI y AngII. Como ya se dijo, el eje ECA2/ Ang(1-7)/receptor Mas es contrarregulatorio del eje ECA/Ang II/ receptor AT1, ya que la Ang(1-7) provoca efectos opuestos a la estimulación AT1, tales como vasodilatación, natriuresis, anti-proliferación y aumento en la producción de NO. Por esta razón, la Ang(1-7) se considera un péptido benéfico del sistema renina-angiotensina sobre el aparato cardiovascular. La ECA2 no solo es insensible a los iECA sino que estos fármacos indirectamente incrementan los niveles séricos de Ang(1-7), vía AngI.

Aún no se tiene certeza acerca del aporte que individualmente hace a los efectos terapéuticos de los iECA la disminución de la síntesis de ang. II, la conservación de bradiquinina y de Ac.SDKP, o el incremento en la producción de Ang (1-7).

Aunque tradicionalmente ha sido vista la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca como entidades patológicas diferentes, cada vez resulta más evidente que estas tres condiciones están íntimamente entrelazadas y que se puede llegar a cualquiera de ellas vía las otras dos, ya que el sistema renina angiotensina aldosterona hace presencia en las tres como elemento nocivo integrador. En el paciente hipertenso los iECA descienden la resistencia vascular sistémica (RVS), sin estimulación cardíaca refleja y conservando el flujo sanguíneo visceral (cerebro, corazón, riñón). La sumatoria de varias acciones explica el beneficio de los iECA en el paciente con disfunción ventricular y cardiopatía isquémica: la reducción de la poscarga, de la precarga y la vasodilatación coronaria con mejoría del gasto cardíaco y de la perfusión miocárdica; la disminución de la actividad del simpático con los consecuentes efectos antiarrítmicos; la mejoría de la homeostasis del sodio con conservación de potasio y magnesio; el control de la acción de factores de crecimiento miocárdico (Ang II y aldosterona) con reversión de la hipertrofia y la remodelación ventricular. Además, si se tiene en cuenta que la Ang II provoca vasoconstricción y eleva los niveles de PAI-1, se comprende el rol de la sobreactivación crónica del sistema renina angiotensina en la trombosis y su relación con infarto del miocardio. Los iECA no sólo impiden estas acciones protrombóticas de la Ang II sino que estimulan mecanismos fibrinolíticos a través de la bradiquinina, del Ac.SDKP y de la Ang (1-7).

De otra parte, el incremento de las cifras de presión arterial eleva la presión glomerular, resultando en engrosamiento de la pared capilar, daño endotelial y aumento en la filtración glomerular de proteínas. Este proceso fisiopatológico desata una cascada de cambios que finalmente resulta en el reemplazo de tejido conectivo normal por tejido no funcional y el desarrollo de fibrosis (nefroesclerosis). La activación del sistema renina-angiotensina juega un papel decisivo en el desarrollo de insuficiencia renal crónica; por tanto, el efecto nefroprotector de los iSRA va más allá de su actividad antihipertensiva, aunque el estricto control de las cifras de presión arterial es el mayor determinante de la protección renal. En la diabetes y la hipertensión, inclusive sin albuminuria, los iECA previenen el desarrollo de insuficiencia renal y muerte por esta causa.

Desde el punto de vista metabólico, la Ang II tiene acciones directas e indirectas sobre la insulina y sus vías de señales, lo que constituye el mecanismo biológico que explica el efecto insulino-sensibilizan-

booksmedicos.org

te y antihiperglicémico de los iECA, y los beneficios de estos agentes para prevenir o retardar el desarrollo del síndrome metabólico y la diabetes. Tienen efectos neutrales o benéficos sobre el perfil lipídico y el ácido úrico. Por último, conservan potasio y magnesio al limitar la acción de la aldosterona.

Clasificación y farmacocinética. Se pueden clasificar en tres grupos con base en su estructura química: los iECA que contienen estructura sulfidrilo (captopril); los iECA con estructura dicarboxilo (enalapril, lisinopril, benazepril, quinapril, moexipril, ramipril, trandolapril, perindopril); los iECA que contienen fosforo (fosinopril).

Estos agentes se administran por vía oral como profármacos (benazepril, cilazapril, enalapril, fosinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril) o en forma activa (captopril, lisinopril), o por vía parenteral (enalaprilat). Tienen tasas de absorción entre 30 y 70% y sólo el captopril resulta interferido por los alimentos. Se distribuyen bien por el organismo; el fosinopril y el espirapril se excretan en proporciones similares por vías biliar y renal, mientras los demás lo hacen sólo por orina, por lo que requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Reacciones adversas

La relación beneficio/toxicidad favorece ampliamente a este grupo de medicamentos, asociados con una tasa bajísima de reacciones indeseables serias, si se tienen en cuenta unas pocas precauciones para su empleo. La tos seca y no asociada con broncoconstricción es la reacción más común; probablemente está relacionada con los efectos de los iECA en la bradiquinina, las PGs o la sustancia P; los antagonistas del tromboxano, el ácido acetil salicílico y los suplementos de hierro la reducen; desaparece usualmente al cuarto día de suspensión del medicamento.

El edema angioneurótico (en cara, labios, lengua y con riesgo de obstrucción de la vía aérea) ocurre en el 0.1-0.5% de sus usuarios, su incidencia es mayor en negros, mujeres y fumadores, y exige la suspensión inmediata del fármaco; aunque raro, el angioedema visceral caracterizado por emesis, diarrea acuosa y dolor abdominal se ha reportado; esta reacción es de clase y no de medicamento.

Es rara la hiperpotasemia en pacientes con función renal normal, pero se puede producir en pacientes con insuficiencia renal, diabéticos, usuarios de AINEs, suplementos de potasio, beta-bloqueadores o diuréticos ahorradores de potasio.

Con las primeras dosis se han reportado episodios de fogaje, cefalea, náusea, mareo e hipotensión como resultado de vasodilatación periférica intensa; este fenómeno es más frecuente en personas previamente tratadas con diuréticos u otros antihipertensivos; también deben recordarse los síntomas asociados con hipotensión crónica: mareos, adinamia, cefalea. Excepcionalmente se han presentado trastornos reversibles del gusto (disgeusia) y neutropenia.

En pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral y presión post-estenótica disminuida, con severa ICC o depleción de volumen, se crea un estado angiotensina-dependiente, donde la filtración glomerular es mantenida por el sistema de la Ang II, que contrae la arteriola eferente y conserva una adecuada presión de perfusión. Los iECA interfieren en esta respuesta autorregulatoria y pueden causar en tales pacientes caída drástica de la tasa de filtración glomerular.

Precauciones y contraindicaciones

Debe considerarse una dosificación inicial baja en personas que tienen aumentada la actividad de renina en plasma y disminuido el volumen intravascular (ICC, usuarios de diuréticos). Se debe tener precaución ante el riesgo de hiperpotasemia. Se ha reportado hipoglicemia cuando se adicionan iECA a diabéticos tratados con insulina o hipoglicemiantes orales.

Estos agentes no son teratógenos en el primer trimestre de la gestación, pero en el segundo y tercer trimestre resultan fetotóxicos y se han implicado en abortos, displasia renal, oligohidramnios, hipoplasia pulmonar y muerte intrauterina. Debe advertirse a la mujer en edad fértil para que cambie de medicamento si planea un embarazo o en cuanto el embarazo sea diagnosticado. Los neonatos son especialmente susceptibles a desarrollar insuficiencia renal por exposición a iECA.

Interacciones

Los antiácidos pueden disminuir la absorción oral de los iECA. Con diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio hay riesgo de hiperpotasemia. Los AINEs pueden reducir la eficacia de prácticamente todos los antihipertensivos, aunque no en forma pronunciada, pero, en pacientes en tramiento combinado de iECA (o ARA) con diuréticos, la adición de un AINE puede aumentar significativamente el riesgo de insuficiencia renal aguda. La combinación de fármacos iSRA (iECA, ARA, aliskireno) puede empeorar el daño renal; los demás antihipertensivos y los vasodilatadores tienen un efecto aditivo con los iECA.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA ANGIOTENSINA II (ARA)

Se encuentran en el mercado: **azilsartan**, **candesartan**, **eprosartan**, **irbesartan**, **losartan**, **olmesartan**, **telmisartan** y valsartan. Son antagonistas altamente selectivos e irreversibles del receptor AT-1, precisamente el subtipo de receptor que media las funciones conocidas de la angiotensina II; el losartan además inhibe el receptor del tromboxano A_2 y la agregación plaquetaria.

booksmedicos.org

Existen diferencias entre los iECA y los ARA que deben ser destacas, figura 6.1, advirtiendo que con algunas de ellas no se conocen sus implicaciones clínicas y que la evidencia actual parece respaldar la idea de que estos dos grupos de medicamentos son terapéuticamente equivalentes:

- Los ARA son más eficaces que los iECA al reducir la actividad de los receptores AT1.
- Los iECA reducen la biosíntesis de AngII por acción de la ECA, pero no inhiben la generación de AngII a través de quimasa y otras vías de producción de AngII independientes de la ECA.
- A diferencia de los iECA, los ARA permiten la activación de los receptores AT-2, el cual queda libre para ser activado por la Ang II, generando efectos opuestos al AT-1: antiproliferación con reducción de la remodelación, liberación de NO y antiinflamación, entre otros.
- No se afectan las concentraciones de otros sustratos de la ECA, como la bradiquinina y el "regulador natural de las células madre" (Ac. SDKP).
- Con iECA se incrementan más los niveles de Ang (1-7).
- Los ARA no se asocian con tos o trastornos del gusto y la incidencia de angioedema es mucho menor que con iECA.

Farmacocinética. Los medicamentos de este grupo se absorben en el TGI, con biodisponibilidad menor al 50%, siendo mayor para el azilsartan y el irbesartan con del 50% y el 70% respectivamente, de biodisponibilidad; sólo la absorción del valsartan se ve interferida por alimentos. Las concentraciones pico se alcanzan en 1 a 4 horas. Azilsartan, candesartan y olmesartan se administran como profármacos y se activan en el hígado. Tienen t½ (9-24 horas) que permiten dosificarlos una vez al día; el de más corta duración de acción es el losartan, pero éste produce un metabolito activo de larga duración. La excreción se hace principalmente por vía biliar y, en menor proporción, por orina.

Reacciones adversas

Son medicamentos mejor tolerados y con mayor adherencia que los iECA, pues tienen un perfil de tolerabilidad similar al placebo. Aparte de los síntomas asociados con excesivo descenso de la presión arterial (principalmente mareo, cefalea y astenia) no se han reportado efectos indeseables importantes, tanto clínicos como paraclínicos, aunque existen algunos reportes de elevación de enzimas hepáticas, sin que se conozca su significado. No causan trastornos del gusto, tos o edema angioneurótico, quizás porque no impiden la desactivación de la bradiquinina o de la sustancia P, que también son sustratos de la ECA.

Sus dosis deben ser ajustadas en insuficiencia hepática y renal. Deben observarse las mismas precauciones y contraindicaciones de los iECA. Sus efectos fetales son similares a los de los iECA.

INHIBIDOR DEL RECEPTOR DE LA ANGIOTESINA - NEPRILISINA (ARNI)

Es la combinación de un antagonista del receptor AT1 (valsartan) con un inhibidor de la neprilisina (sacubitril). El inhibidor de la neprilisina bloquea la degradación de los péptidos natriuréticos ANP, BNP y CNP, así como la Ang I y la bradiquinina. Esta combinación disminuye la resistencia vascular y aumenta el flujo sanguíneo. La biodisponibilidad oral del sacubitril es de 60%, se metaboliza por esterasas en un metabolito activo, el LBQ657, con vida media de 11 h. Para más detalles ver el tema de falla cardíaca.

INHIBIDORES DE LA RENINA: ALISKIRENO

La renina es la enzima responsable del paso incial y limitante de velocidad del SRA. El aliskireno se une con alta afinidad al sitio activo de la enzima, bloqueándola. La inhibición de la producción de angiotensina II causa los beneficios mencionados con los iECA y los ARA.

Algunas diferencias del aliskireno con los otros dos i SRA son:

- Si bien incrementa los niveles de renina en plasma, disminuye la actividad plasmática de renina, al contrario de los iECA y los ARA. Esta acción podría ser una ventaja adicional del aliskireno, puesto que la evidencia indica que la actividad de renina en plasma es por sí misma un factor de riesgo coronario.
- Al contrario de los iECA, la inhibición específica de la renina por aliskireno no estimula la producción de Ang(1-7) y de otros péptidos (bradiquinina, sustancia P) probablemente responsables de algunos efectos indeseables (tos, angioedema).
- A diferencia de los ARA, el aliskireno reduce por igual la activación de los receptores AT-1 y AT-2 de la AngII.

El significado clínico de estas diferencias no se ha dilucidado.

Su eficacia antihipertensiva es aceptable pero no se ha estudiado suficientemente en monoterapia, y asociado a iECA o ARA se encontró aumento de eventos cardiovasculares, hipercalemia, falla renal e hipotensión.

booksmedicos.org

La absorción del fármaco por el TGI es lenta, incompleta y disminuye en presencia de alimentos; da concentraciones pico en 3-5 horas; en sangre la mitad del fármaco se une a proteínas; se metaboliza parcialmente en hígado y se excreta por bilis principalmente en forma inalterada; menos del 1% del fármaco se excreta en orina. Su vida media está entre 30 y 40 horas.

Dado que el aliskireno sufre poco metabolismo, y sobretodo que no es sustrato de las enzimas CYP, son muy bajas las probabilidades de interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes.

Este fármaco tiene tolerabilidad similar a los ARA y superior a los iECA. Sus efectos indeseables más frecuentes son fatiga, cefalea, mareo y trastornos digestivos.

Como miembro del grupo de iSRA el aliskireno debe ser objeto de las mismas precauciones y contraindicaciones de los iECA.

Usos de los inhibidores del SRA

Con la previa anotación de que el aliskireno carece de la evidencia clínica de los otros dos iSRA, se insiste en que varias de las indicaciones mencionadas a continuación están soportadas únicamente para los iECA y los ARA.

El valor de estos agentes *antihipertensivos* está fuera de toda duda. Como monoterapia, su efectividad es comparable con las tiazidas, beta bloqueadores y calcioantagonistas; la terapia combinada con estos otros antihipertensivos normaliza la PA en más del 90% de los pacientes. Se destaca el hecho de que los efectos metabólicos indeseables de las tiazidas, como hipokalemia, hiperglicemia, hiperuricemia e hiperlipidemia se contrarrestan con los iSRA; asimismo, la combinación con calcioantagonistas sinergiza el efecto protector de órganos blanco. En pacientes hipertensos evitan la recurrencia de la *fibrilación auricular* paroxística y previenen su progresión a fibrilación auricular persistente.

También constituyen la base del tratamiento de la *disfunción ventricular,* no solo porque mejoran la sintomatología y la calidad de vida del paciente, sino porque corrigen la sobreactivación del eje renina-angiotensina, reduciendo las tasas de mortalidad. Están indicados en todos los grados de la insuficiencia cardíaca y en la disfunción sistólica y diastólica.

Mejoran la función ventricular y reducen la morbimortalidad cardiovascular cuando se inician en la fase aguda del *infarto del miocardio* y, salvo que estén contraindicados (severa hipotensión o shock cardiogénico), deben hacer parte de la batería inicial de fármacos.

El bloqueo del sistema renina-angiotensina tiene potentes efectos antiateroscleróticos y es una de las estrategias más efectivas para *reducir el riesgo cardiovascular*. En efecto, la intervención temprana del paciente en riesgo cardiovascular con iSRA evita o retarda el progreso del síndrome metabólico y la diabetes, reduce el riesgo de infarto del miocardio, la insuficiencia cardíaca, la fibrilación auricular, el accidente cerebro-vascular, la insuficiencia renal y la muerte de orígen cardiovascular.

Ya han sido expuestos los fundamentos hormonales y hemodinámicas que justifican el uso de los iSRA en la prevención y retardo del desarrollo de *nefropatías* caracterizadas por aumento de la presión intraglomerular, tales como la nefropatía diabética y otras no diabéticas, como la secundaria a la misma hipertensión arterial. Es interesante anotar que estos agentes también retardan la progresión de la *retinopatía diabética.*

La capacidad del losartan para *disminuir los niveles de ácido úrico* parece ser un efecto molécula-específico, con un promisorio potencial terapéutico. Este fármaco también es útil en el tratamiento de la *hipertensión portal* del paciente con cirrosis.

BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO (CALCIOANTAGONISTAS)

El tono del músculo liso vascular se regula de una manera dependiente del calcio así: los iones de calcio que ingresan a la célula, junto con el calcio proveniente del retículo sarcoplásmico, se unen a la proteína ligadora de calcio, la calmodulina. El complejo calcio-calmodulina activa la miosina para que se una a la actina e inicie el proceso de contracción. En el caso de la fibra miocárdica, el ingreso de calcio durante la excitación moviliza los depósitos de calcio del retículo sarcoplásmico y del sistema en T, permitiendo que el ion se una a la troponina y desate la serie de reacciones que conducen finalmente a la interacción de la actina con la miosina.

El calcio entra a las células por muchos mecanismos. El transporte de calcio al interior de las células del músculo liso vascular y del corazón es mediado por los canales de calcio tipo L (canales lentos del calcio), por lo que dichos canales juegan papel crucial en el tono vascular, la contractilidad miocárdica y la actividad eléctrica de los nódulos sinusal y AV (donde la despolarización depende principalmente del ingreso de calcio). Al bloquear estos fármacos los canales de calcio tipo L en el lecho arterial, por un lado disminuyen la resistencia periférica con el consecuente efecto hipotensor, por otro lado dilatan las coronarias mejorando la perfusión miocárdica. La acción sobre el lecho venoso es mínima y por eso afectan muy poco la precarga. Estos fenómenos vasculares son comunes a todos los calcioantagonistas, pero los efectos sobre el corazón hace que deban separarse en dos subgrupos:

- El **verapamilo** y el **diltiazem** tienen actividad cardiodepresora, por lo que disminuyen la

booksmedicos.org

contractilidad, la frecuencia cardíaca y la conducción A-V. Por consiguiente, tienen efectos clínicamente útiles por sus acciones vasodilatadoras (periféricas y coronarias) y por sus acciones depresoras cardíacas directas. Se emplean principalmente como antihipertensivos, antianginosos y antiarrítmicos.

- El grupo de las **dihidropiridinas** (*amlodipina, barnidipina, felodipina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina, nitrendipina, nivaldípina*), con actividad vasodilatadora (periférica y coronaria) pero sin efectos cardiodepresores debido a que, al parecer, la estimulación refleja que desataría la intensa vasodilatación neutraliza la actividad cardíaca directa. Sus principales indicaciones son la hipertensión y la angina, aunque, debido a la carencia de efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos, las dihidropiridinas son menos efectivas que el verapamilo y el diltiazem en la angina estable.

Farmacocinética. Para ambos subgrupos resulta de suma importancia que se eviten las fluctuaciones bruscas en las concentraciones séricas, las cuales pueden provocar estimulación simpática barorefleja, con sobrexitación cardíaca. Por esta razón deben emplearse calcioantagonistas de larga duración de acción, o en formas farmacéuticas de liberación regulada, que garanticen cubrimiento terapéutico durante todo el intervalo de dosificación. La absorción se lleva a cabo adecuadamente en el intestino delgado y no parece afectarse por la presencia de alimentos. La biodisponibilidad oscila entre el 20% (verapamilo y otros) y el 70% (nifedipina). Son metabolizados en el hígado y sus dosis deben ser reducidas en pacientes ancianos o con hepatopatías. En personas con enfermedad renal no se requieren ajustes. Se eliminan por orina y por bilis en diferentes proporciones.

Reacciones adversas

Estos agentes son en general bien tolerados. La mayoría de efectos indeseables se relaciona con vasodilatación excesiva e hipotensión crónica: cefalea, mareo, astenia, rubor. El edema de miembros inferiores no es por retención de líquidos sino por aumento de la presión hidrostática, debida a dilatación precapilar y contracción refleja poscapilar.

La sedación y los trastornos gastrointestinales son frecuentes, siendo el estreñimiento más común con el verapamilo. Virtualmente todos los calcioantagonistas causan reflujo gastroesofágico por relajación del esfínter esofágico inferior. El verapamilo, y en menor grado el diltiazem, pueden deprimir excesivamente el miocardio, el nódulo sinusal o la conducción A-V.

Precauciones y contraindicaciones

La administración intravenosa del verapamilo o el diltiazem debe hacerse bajo control y donde existan medios adecuados para realizar maniobras de resucitación cardíaca.

El diltiazem y el verapamilo deben emplearse con mucha precaución en pacientes viejos, con reserva cardíaca disminuida o trastornos de la conducción, porque se puede precipitar bloqueo o falla cardíaca. Los calcioantagonistas pueden inhibir las contracciones uterinas.

Interacciones

Tienen efectos aditivos con otros antihipertensivos y antiarrítmicos; la combinación de calcioantagonistas con inhibidores del sistema renina-angiotensina o con diuréticos es de las más utilizadas, pero la coadministración de verapamilo o diltiazem con beta bloqueadores eleva peligrosamente el riesgo de ICC, bradicardia severa o bloqueo A-V. El verapamilo inhibe la glicoproteína P y por tanto bloquea el metabolismo y la excreción de la digital. La mayoría de calcioantagonistas son metabolizados por la isoenzima CYP3A4, la cual puede ser inducida o inhibida fácilmente por numerosos medicamentos, ver tabla 1.1, capítulo 1.

Usos

Hipertensión arterial. Estos fármacos son de acción rápida, su posología cómoda y la frecuencia de efectos indeseables es menor que con otros agentes. Junto a su eficacia antihipertensiva, tienen efectos benéficos o neutrales sobre los lípidos, la glucosa, el ácido úrico, el potasio y el magnesio; además son seguros y bien tolerados en ancianos, pacientes de raza negra, asmáticos, con EPOC, diabetes, daño renal o insuficiencia vascular periférica. Parecen ser más efectivos que otros grupos en prevenir el ACV, aunque no se sabe si como resultado de una actividad específica en el cerebro o a mejor control de las cifras de PA. Persiste la inquietud de si estos agentes son inferiores a los demás antihipertensivos en prevenir el desarrollo de insuficiencia cardíaca, y el efecto nefroprotector es subóptimo, por lo que deben ser potenciados con agentes iSRA.

Comparada con otros antihipertensivos, en la mujer con preeclampsia la nifedipina controla mejor la hipertensión y prolonga el embarazo, sin aumentar el riesgo de síndrome de estrés respiratorio neonatal ni de muerte perinatal.

El mecanismo de acción y las indicaciones de estos agentes como *antiarrítmicos y antianginosos* se discuten en las secciones correspondientes de este capítulo.

También se han empleado diferentes antagonistas de los canales del calcio en la *hipertensión pulmonar,* en la *enfermedad de Raynaud* (dihidropiridinas), en el déficit neurológico secundario a *vasoespasmo cerebral* (nimodipina) y como relajantes uterinos en amenaza de parto pretérmino.

booksmedicos.org

BLOQUEANTES BETA ADRENÉRGICOS

La actividad hipo-reninémica, con la consecuente reducción de angiotensina II y aldosterona, y la disminución del gasto cardíaco como consecuencia de la acción depresora directa sobre el corazón, pueden explicar buena parte de la actividad antihipertensiva, pero no la explican en su totalidad. Es posible que la acción antihipertensiva de los BBA sea la suma de varios de estos mecanismos y que su participación varíe de un paciente a otro y quizás con el BBA utilizado. En cualquier caso, a largo plazo, su efecto antihipertensivo sería consecuencia, fundamentalmente, de la reducción de las RVP. Lo único que queda claro es que la actividad antihipertensiva de estos medicamentos está relacionada con su efecto simpaticolítico, por bloqueo de receptores beta adrenérgicos.

En monoterapia, los beta-bloqueadores, y concretamente el atenolol, son el grupo de antihipertensivos asociados con peores desenlaces cardiovasculares, pero son superiores a otros grupos con respecto a sus propiedades cardioprotectoras en pacientes con enfermedad coronaria, disfunción ventricular, aneurisma disecante de aorta, hipertensos jóvenes o de mediana edad con tono simpático elevado.

Los beta bloqueadores se asocian con reducción en la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, pero son inferiores a los iCa y a los iSRA en prevención de ACV, y son inferiores a iCa en la reducción de mortalidad total y eventos cardiovasculares. Además, tienen mayor incidencia de efectos colaterales sobretodo en ancianos o personas con intensa actividad física y, si se tiene en cuenta que las personas hipertensas tienen alta prevalencia de insulino-resistencia y están en alto riesgo de desarrollar diabetes, debe tenerse en mente el impacto desfavorable de los beta bloqueadores no selectivos sobre carbohidratos y lípidos; de hecho, se sabe que los beta bloqueadores aumentan la probabilidad de desarrollar síndrome metabólico y diabetes. Estas últimas desventajas son propias de los beta bloqueadores convencionales y no son compartidas por los beta bloqueadores vasodilatadores, tales como el carvedilol o el nebivolol.

Los beta bloqueadores están contraindicados en personas con aumento de la resistencia en vías aéreas, enfermedad vascular periférica, sindrome del nódulo sinusal enfermo o bloqueo A-V. Por sus efectos depresores cardíacos no deben asociarse con calcioantagonistas tipo verapamilo.

BLOQUEANTES ALFA-1 ADRENÉRGICOS

El **prazosin**, el **terazosin** y el **doxazosin** bloquean selectivamente el receptor alfa-1, de modo que el alfa-2 permanece activo, limitando la liberación de norepinefrina. El bloqueo selectivo alfa-1 postsináptico en el lecho vascular reduce el tono en los vasos de resistencia y en los de capacitancia. Con el uso crónico, el bloqueo alfa adrenérgico estimula la retención de Na^+, con la consecuente expansión del volumen plasmático y disminución del efecto antihipertensivo. La ausencia de taquicardia ha sido atribuida a una importante acción cronotrópica negativa independiente de los efectos vasculares periféricos de estos agentes. Son los únicos antihipertensivos que mejoran el perfil lipídico y los síntomas de la hipertrofia prostática.

Se reservan como una opción para combinar con otros antihipertensivos en pacientes de difícil control.

BLOQUEANTES ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN CENTRAL

METILDOPA

Es una prodroga relacionada estructuralmente con la DOPA, sustancia precursora de catecolaminas. La alfa-metildopa se incorpora en la vía biosintética de catecolaminas y es metabolizada a alfa-metildopamina y luego a alfa-metilnorepinefrina (metabolito farmacologicamente activo), el cual es un agonista de los receptores alfa-2 del Sistema Nervioso Central, este metabolito se almacena en las vesículas secretoras de neuronas adrenérgicas sustituyendo la norepinefrina (NE), de modo que con el estímulo adrenérgico se secretará α-metilnorepinefrina en lugar de NE. Tras su estimulación se reduce la actividad del sistema nervioso simpático periférico. El efecto antihipertensivo se atribuye a disminución de la resistencia vascular periférica y del gasto cardíaco, y a que se reduce la actividad de renina en plasma.

Aproximadamente la mitad de la dosis oral se absorbe en el tracto gastrointestinal. En el hígado es metabolizada a un conjugado parcialmente activo y tanto la forma inalterada como el metabolito se excretan por el riñón.

La metildopa tiene alta incidencia de reacciones adversas, algunas de las cuales son serias:

- Trastornos cardiovasculares: hipotensión ortostática severa, depresión cardíaca, edema y expansión del volumen sanguíneo por retención de sodio y agua.
- Trastornos del SNC: sedación, depresión, vértigo, cefalea y debilidad; alteraciones de la memo-

booksmedicos.org

ria, confusión y pérdida de la capacidad de concentración, parkinsonismo.

- Trastornos hemáticos: hemólisis y otras discrasias sanguíneas.
- Disfunción hepática de tipo colestasis, hepatitis crónica o cirrosis.
- Varios: gastrointestinales de todo tipo, síndrome de hiperprolactinemia y disfunción sexual (disminución de la líbido, trastornos de eyaculación e impotencia).

Debido a la frecuencia de efectos indeseables y a la seriedad de algunos de ellos, la metildopa ha quedado relegada como una alternativa para combinar en pacientes hipertensos de difícil manejo. Dada su demostrada efectividad y seguridad en el embarazo, tanto para la madre como para el feto, es una aceptable elección cuando se requiere tratamiento antihipertensivo crónico en este estado.

CLONIDINA

Estimula el subtipo de receptor alfa-2A adrenérgico en el Sistema Nervioso Central, causando inhibición de centros vasomotores del tallo cerebral, lo cual resulta en actividad reducida del sistema nervioso simpático periférico y la consecuente disminución de la resistencia periférica y del gasto cardíaco. La clonidina también estimula el influjo parasimpático, generando desaceleración de la frecuencia cardíaca; tiene otros efectos antihipertensivos al parecer mediados por una activación presináptica de receptores alfa 2 que suprimen la liberación de norepinefrina, ATP y neuropéptido Y desde terminaciones nerviosas posganglionares.

Tras su administración oral tiene una biodisponibilidad del 100%, con efecto hipotensor que se observa entre 1-3 horas.

Produce menos hipotensión ortostática y bradicardia que la metildopa. Además de su actividad antihipertensiva, la clonidina tiene una variedad de acciones, algunas de las cuales le han asegurado su futuro en el arsenal terapéutico del médico general y del especialista:

- Por sus efectos sedantes hace parte de las estrategias farmacológicas para la detoxificación de personas farmacodependientes, en particular para minimizar los síntomas de abstinencia.
- Aumenta la liberación de hormona del crecimiento al inhibir a la hormona inhibidora de la hormona del crecimiento.
- Aumenta la eficacia analgésica de los opiáceos y de los anestésicos generales inhalados. Su administración prequirúrgica, además, causa reducción de la ansiedad y sedación. También potencia los efectos de los anestésicos locales en bloqueos nerviosos.
- Reduce la producción de humor acuoso (la **apraclonidina** y la **bromonidina** se utilizan en forma tópica en el glaucoma), aunque la bromonidina cruza el SNC y puede producir sedación e hipotensión.

Farmacocinética. El fármaco se absorbe bien tras la administración gastrointestinal y tópica en piel; se distribuye ampliamente por todo el organismo y se deposita en tejidos; su metabolismo se realiza parcialmente en el hígado y se excreta por riñón en forma inalterada y como metabolitos.

Reacciones adversas

Las principales se dan en las esferas del SNC (sedación, mareos, cefalea, fatiga, debilidad, depresión, pesadillas y delirios), tracto gastrointestinal (boca seca, estreñimiento, vómito), cardiovascular (retención hidrosalina). Produce disfunción sexual en el 20-30% de los varones.

En el paciente hipertenso la suspensión súbita del tratamiento por vía oral en ocasiones se asocia con un síndrome de deprivación consistente en elevación de la presión arterial, ansiedad, temblor, cefalea, palpitaciones, sudoración, salivación y vómito. El síndrome se inicia a las pocas horas, se instaura completamente en las primeras 24 horas y es más severo si el medicamento se suspende después de tratamientos prolongados, con dosis diarias altas (mayores de 0.3 mg/día) o si el paciente utilizaba simultáneamente beta bloqueadores y éstos no se suspenden. El cuadro se revierte con el reinicio de la clonidina oral o la administración simultánea de bloqueantes alfa y beta.

Si la terapia con clonidina ha de descontinuarse en un paciente que recibe además beta-bloqueadores, éstos deben ser suspendidos varios días antes que la clonidina, para evitar la sobreestimulación simpática de los receptores alfa por un exceso de catecolaminas.

Usos

Hipertensión arterial. Se reserva, preferiblemente combinada, para pacientes refractarios a otros agentes igualmente efectivos y mejor tolerados. El tratamiento por vía oral se inicia con dosis bajas y se ajusta aproximadamente cada dos semanas hasta alcanzar la dosis óptima individual.

Como estimulante de la hormona del crecimiento, en el *retardo constitucional del crecimiento* en jóvenes prepúberes, se recomiendan dosis de 150 mcg/m^2 de superficie corporal.

Para el manejo de diversos *síndromes de supresión* (opiáceos, alcohol, benzodiazepinas, nicotina) se han utilizado dosis de 5-25 mcg/kg/día. En todos estos casos el principal inconveniente es la hipotensión, por lo cual es preciso seguir una estrategia de dosis crecientes, según respuesta y tolerabilidad del paciente.

La **dexmedetomidina**, otro agonista del receptor ∎-2 con efectos simpaticolíticos centrales, es capaz de contrarresatar la sobreestimulación cardiovascular y central provocada por la *intoxicación aguda con psicoestimulantes*.

booksmedicos.org

La dexmedetomidina y la clonidina provocan efectos centrales que los hacen útiles en ciertos pacientes en cuidados intensivos: sedación, disminución de la incidencia de delirium, disminución del consumo de oxígeno, de la presión arterial sistémica y pulmonar, mejoría de la función ventricular, entre otras. Estos efectos explican el interés en estos fármacos, aunque falta mayor evidencia de su verdadero papel en el entorno de las unidades de cuidados intensivos. Por otro lado, estos fármacos aumentan la intensidad y prolongan la duración de la analgesia de la bupivacaina y de la morfina intratecales.

La **guanfacina** tiene propiedades similares a clonidina pero un t½ más prolongado, que le permite la dosificación una vez al día. El riesgo de hipertensión de rebote por suspensión del tratamiento parece ser menor. Se utiliza, junto con los estimulantes, en el desorden de déficit de atención e hiperactividad en niños y adolescentes (6-17 años), en dosis de 1-4 mg/día de la forma farmacéutica de liberación regulada.

La **rilmenidina**, a dosis no mayores de 1 mg/día se une a los receptores I-1 de la imidazolina, localizados en la medula espinal, los cuales participan, en cooperación con los receptores alfa-2, en la regulación del tono vasomotor y de la presión arterial. A dosis superiores pierde la selectividad de acción y se une también a los receptores alfa-2 en el SNC y en la periferia (membrana presináptica de la terminal simpática). Dosis equi-hipotensivas con clonidina presentan una incidencia menor de efectos indeseables típicos de estimulación alfa-2: depresión, sedación, fatiga, sequedad de boca e hipotensión ortostática. Adicionalmente tiene mayor duración de acción y menor riesgo de precipitar síndrome de supresión con rebote tensional.

La **moxonidina** es un agonista mixto del receptor alfa 2 y del receptor imidazol I1, reduce la carga simpática del SNC y la presión sanguínea. También tiene actividad analgésica y potencia a los agonistas opioides.

MINOXIDIL

Es una prodroga que debe ser metabolizada por la sulfotransferasa hepática a la molécula activa, el minoxidil N-O sulfato, el cual activa canales de K^+, permitiendo la salida de éste, hiperpolarización y relajacion del músculo liso vascular. La vasodilatación resultante es principalmente a nivel arteriolar sin efectos sobre los vasos de capacitancia. Pese a ser uno de los fármacos de más alto poder hipotensor, durante el uso crónico disminuye su eficacia debido a estimulación cardíaca refleja y activación del eje renina-angiotensina.

Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, tiene amplia distribución y se deposita en tejido arterial. Se metaboliza en hígado y el principio activo y sus metabolitos se excretan en orina.

Sus principales efectos indeseables se deben a sobrestimulación cardíaca, retención hidrosalina y vasodilatación excesiva. La hipertricosis, con crecimiento de vello en cara, espalda, miembros superiores e inferiores, parece estar relacionada con apertura de canales de K^+.

El minoxidil, en combinación con otros antihipertensivos, se reserva para el tratamiento de la *hipertensión arterial severa de pacientes con insuficiencia renal*. Se recomienda usarlo con diurético para evitar la retencion hídrica, o con un BB que controla el reflejo cardiovascular e inhibe el eje renina angiotensina aldosterona. Las formas farmacéuticas tópicas se emplean en el tratamiento de ciertos tipos de *alopecia*.

NITROPRUSIATO DE SODIO

Es un nitrovasodilatador que libera óxido nítrico en las células del músculo liso vascular. La infusión intravenosa reduce tanto la resistencia periférica como la presión venosa central por la dilatación de ambos lechos vasculares.

La infusión endovenosa de nitroprusiato reduce casi inmediatamente la presión arterial. La velocidad de infusión se refleja en forma instantánea en las cifras de presión arterial y ésta regresa a los niveles pretratamiento unos 3 minutos después de suspender la medicación.

Cuando el nitroprusiato se administra a pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria o con infarto del miocardio, hay una sustancial mejoría del volumen latido y del gasto cardíaco y desaparecen en muchas ocasiones las arritmias asociadas con zonas de isquemia. Estos efectos se atribuyen a disminución de la precarga, de la poscarga y a la vasodilatación coronaria.

El nitroprusiato se metaboliza rápidamente, generando radicales cianuro que posteriormente son convertidos a tiocianato en el hígado. El tiocianato es eliminado lentamente por orina.

Reacciones adversas

Los efectos indeseables se asocian generalmente con un descenso muy rápido o exagerado de la presión arterial: vómito, sudoración, mareos, ansiedad.

La administración del medicamento por varios días produce síntomas por acumulación de tiocianato, tales como anorexia, debilidad, tinitus,

booksmedicos.org

visión borrosa, delirios, psicosis y convulsiones; adicionalmente el tiocianato inhibe la captación y fijación de yodo por la glándula tiroides y puede dar manifestaciones de hipotiroidismo. Por otro lado, ya que la velocidad de conversión de cianuro a tiocianato depende de la disponibilidad de tiosulfato, la administración de dosis excesivas o por largos períodos puede agotar las reservas orgánicas de tiosulfato y provocar intoxicación con cianuro, cuya primera manifestación es la acidosis láctica severa.

Precauciones y contraindicaciones

Debido al riesgo de hipotensión y toxicidad crónica, el nitroprusiato debe ser utilizado el tiempo y las dosis estrictamente necesarios; para ello se aconseja agregar, tan pronto como sea posible, otro agente antihipertensivo que permita el retiro del nitroprusiato. La infusión superior a 5 mcg/kg/min puede causar acumulación de tiocianato o de cianuro.

Los pacientes con insuficiencia renal o hepática, hiponatremia e hipotiroidismo deben recibir el medicamento con precaución. No está definida su inocuidad en el embarazo.

Puesto que la sustancia es fotosensible, una vez hecha la dilución se debe proteger el frasco de la luz con papel de aluminio. El liofilizado debe diluirse solamente en dextrosa al 5% en agua destilada y no se deben emplear soluciones después de 4 horas de preparación. Además no se debe agregar ninguna otra sustancia a la solución puesto que los iones nitroprusiato son altamente reactivos y se inactivan fácilmente.

Usos

Emergencias hipertensivas. El nitroprusiato es el fármaco con más amplias indicaciones en emergencias hipertensivas, ya que prácticamente en ninguna condición clínica se contraindica. La dosis inicial está alrededor de 0.5 mcg/kg/min y tan pronto se observe la respuesta se procede a los ajustes necesarios. La dosis promedio posterior es de 3 mcg/kg/min. Si en 10 minutos a la dosis máxima de 10 mcg/kg/min no hay adecuada respuesta, el medicamento debe ser descontinuado.

Dadas sus características de respuesta instantánea y control preciso de las cifras de presión arterial, se ha empleado el nitroprusiato para producir *hipotensión controlada*, cuando ésta se hace necesaria: disección aórtica, falla cardíaca con edema pulmonar, algunos casos de IM, neurocirugía, etc.

Presentaciones y dosis

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentaciones	Dosis usual en adultos
Captopril	CAPOTEN, CAPTOPRIL, CORAX	Tab 25 y 50 mg.	50-200 mg/día
Cilazapril	INHIBASE	Tab 2.5 Y 5 mg.	2.5-5 mg/día.
Enalapril	RENITEC, UNIPRIL, ENALAPRIL, DONAPRIL	Tab 5, 10 y 20 mg.	5-40 mg/día.
Enalaprilat	ENALAPRILAT	Sol iny 1.25 Mg/1 ml.	IV: 1.25 mg en cinco minutos, para repetir cada 6 horas, si es necesario.
Fosinopril	MONOPRIL, SIMIPRIL	Tab 10 y 20 mg.	10-40 mg/dia.
Lisinopril	TENSYN, LINOPRIL, LISINOPRIL	Tab 5,10 y 20 mg.	10-40 mg/dia.
Perindopril	COVERSYL	Tab 4 mg.	2-4 mg/día.
Quinapril	ACUPRIL, QUINAPRIL	Tab 10, 20 y 40 mg.	10-40 mg/dia.
Ramipril	TRITACE, RAMCOR	Tab 2.5 Y 5 mg.	2.5-20 mg/día.
Zofenopril	ZOFENIL	Tab 7.5, 15, 30 Y 60 mg	15-60 mg/día
Trandolapril + verapamilo	TARKA	Tab 2 mg + 180 mg.	
Candesartan	BLOPRESS, ATACAND, CANDESARTAN	Tab 8, 16 y 32 mg.	8-32 mg/día.
Eprosartan	TEVETEV	Tab 600 mg.	600 mg/día.
Irbesartan	APROVEL, IRBESARTAN, IRBEPREX, IRBETT	Tab 150 y 300 mg.	150-300 mg/dia.
Losartan	COZAAR, SATOREN, LOSARTAN	Tab 50 y 100 mg.	25-100 mg/dia.
Olmesartan	OLARBI, OLMETEN, ILTUX	Tab 20 y 40 mg.	20-40 mg/día.
Telmisartan	MICARDIS, CORDIAX	Tab 40 y 80 mg.	20-80 mg/día.
Valsartan	DIOVAN, VALPREX, VALSARTAN, VALTAN	Cap ó tab 40, 80 y 160 mg.	80-320 mg/día.
Aliskireno	RASILEZ, K-TRIX	Tab 150 y 300 mg.	150-300 mg/día.

booksmedicos.org

Continuación

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentaciones	Dosis usual en adultos
Amlodipino	NORVAS, AMLOSYN, AMNIPIN, AMLODIPINO	Tab 2.5, 5 Y 10 mg.	2.5-10 mg/día.
Barnidipino	LIBRADIN	Cap 10 y 20 mg	10-20 mg/día
Diltiazem	ANGORAL, DILTIASYN, TILAZEM, DILTIAZEM	Tab ó cap 60, 90, 120, 180, 200, 240 y 300 mg.	180-420 mg/dia.
Isradipina	DYNACIRC	Tab 2.5 Y 5 mg.	2.5-10 mg/día
Lacidipina	LACIPIL, TENS	Tab 4 mg.	2-4 mg/día
Nifedipina	ADALAT OROS, NIFEDIN XL, NIFEDIPINO	Tab ó cap 20, 30 y 60 mg.	30-90 mg/día.
Nitrendipino	BAYPRESS, CONETRIN, NITRENDIPINO	Tab 10 y 20 mg.	20 mg/día
Verapamilo	ISOPTIN, VERAPAMILO, VERATAD	Sol iny 5 mg/2 ml; tab 40, 80, 120 y 240 mg.	80-240 mg/día
Carvedilol	DILATREND, CARVEDILOL, CARVEDIL	Tab 6.25, 12.5 Y 25 mg.	25-50 mg/día
Nebivolol	NABILA, NEBILET, NEBILOL, NEVITEN	Tab 2.5, 5 Y 10 mg.	5-40 mg/día.
Metildopa	ALDOMET, ALFAMETILDOPA	Tab 250 y 500 mg.	0.5-1 g/día
Clonidina	CATAPRESAN, CLONIDINA	Tab 0.15 Mg.	0.15-0.45 mg/día
Nitroprusiato de sodio	NITROPRUSIATO	Amp 50 mg.	0.5-3 mcg/kg/min
Minoxidil	MINOXIL, MINOXITEN, MINOXIDIL, VAXDIL	Tab 5 y 10 mg.	10-40 mg/ día

DIURÉTICOS

En la formación de orina participan tres procesos: la filtración glomerular, la reabsorción tubular y la secreción tubular. Los fenómenos de reabsorción y secreción tubular reducen el volumen y modifican sustancialmente la composición del filtrado glomerular. Cuando una especie iónica es transportada en forma activa genera un gradiente electroquímico capaz de arrastrar consigo un ión de carga opuesta (co-transporte) o de intercambiarse con un ión de la misma carga (contra-transporte). Por otro lado, un cambio en la concentración de solutos altera la presión osmótica del medio y pasivamente desplaza agua en el sentido necesario para recuperar el equilibrio osmótico. La intervención farmacológica con diuréticos sobre estos mecanismos fisiológicos, que conservan el equilibrio electroquímico y osmótico, aumenta el volumen de la orina y altera su composición iónica. Sin embargo, a la larga los efectos de los diuréticos se van atenuando debido a poderosos mecanismos compensatorios (como la activación del eje RAA, la activación de transportadores, la inhibición de factores natriuréticos, etc.) gracias a los cuales el riñón termina ajustando el ingreso y la excreción de Na^+; este fenómeno se conoce como "freno diurético".

En la **figura 6.2** se muestran los respectivos sitios de acción de los principales grupos de diuréticos. Los siguientes son los eventos hidroelectrolíticos que se desprenden del mecanismo de acción de estos agentes:

- La porción ascendente del asa de Henle posee un poderoso complejo "co-transportador $Na^+/K^+/2Cl^-$", cuya enorme capacidad reabsortiva explica la eficacia de los fármacos que bloquean el transporte en esta porción de la nefrona. Dicho cotransportador es bloqueado por los llamados **diuréticos del asa**.

  A medida que el sitio de acción de los diuréticos se mueve hacia porciones más distales de la nefrona (tiazidas y ahorradores de potasio) la efectividad diurética decae debido a que los sistemas de transporte inhibidos por ellos tienen menos capacidad de transporte.

- El Na^+ reabsorbido desde los túbulos proximal y distal se co-transporta con Cl^- o se contratransporta con K^+ o H^+. El agua acompaña pasivamente estos desplazamientos hacia donde sea requerida para restablecer el equilibrio osmótico. Los diuréticos del grupo de las **tiazidas** bloquean el "co-transportador Na^+Cl^-" en el túbulo contorneado distal.

- Los túbulos contorneado distal y colector hacen los ajustes finales a la composición de la orina, para lo cual disponen de mecanismos de transporte altamente efectivos, y de la influencia de

booksmedicos.org

hormonas como la aldosterona y la ADH. Los diuréticos **ahorradores de potasio** actúan a este nivel, bien sea inhibiendo la acción de la aldosterona o bloqueando transportadores específicos.

- El riñón preserva el equilibrio ácido-básico normal mediante dos mecanismos: la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal y la generación de bicarbonato en el túbulo distal. El bicarbonato de sodio se reabsorbe del túbulo proximal a un ritmo que depende de la actividad de la anhidrasa carbónica y de la secreción de H^+ en intercambio por Na^+. La **inhibición de la anhidrasa carbónica** bloquea la resorción de bicarbonato y secundariamente de sodio y agua.

Nótese que todos los diuréticos, con excepción de la aldosterona, ejercen sus acciones desde el lumen de la nefrona, por tanto deben estar en la orina, y algunas condiciones clínicas, como la insuficiencia renal aguda, pueden afectar el acceso de ellos a sus sitios de acción.

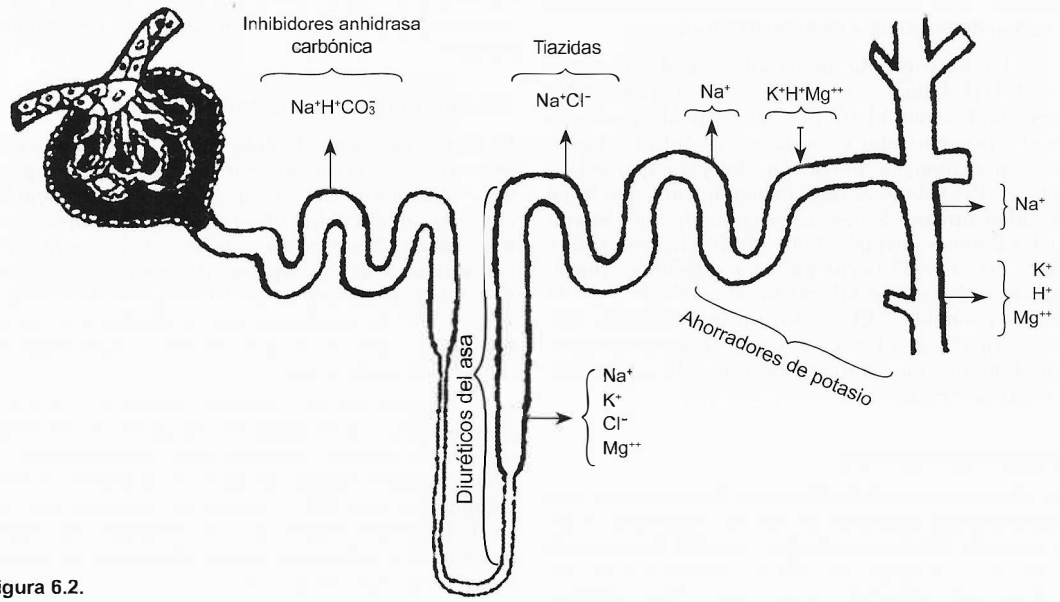


Figura 6.2.

Esquema de una nefrona. Se señalan los sitios y las especies iónicas comprometidas en la acción de los principales grupos de diuréticos (diagrama del Dr. Samuel E. Trujillo).

TIAZIDAS Y ANÁLOGOS

Entre los diuréticos pertenecientes al grupo de las tiazidas y análogos están: **bendroflumetiazida**, **butiazida**, **ciclotiazida**, **clopamida**, **clorotiazida**, **clortalidona**, **hidroclorotiazida**, **metilclorotiazida**, **politiazida**, **metolazona**, **indapamida**. La hidroclorotiazida es el prototipo del grupo, pero cada vez hay mayor evidencia de que pueden ser superiores los análogos tipo clortalidona e indapamida.

Los fármacos de este grupo bloquean el cotransportador Na^+Cl^- de las células del túbulo contorneado distal y posiblemente en el túbulo colector cortical, es decir, cuando ya se ha reabsorbido cerca del 90% del sodio en las porciones proximales de la nefrona, por esta razón su efectividad natriurética es menor que la de los diuréticos del asa, pues a dosis plenas inhiben máximo 3-5% del Na filtrado; estas características hacen de las tiazidas fármacos poco útiles en el tratamiento de la falla cardíaca excepto cuando se dan en combinación con diuréticos del asa para los edemas refractarios. Las tiazidas también afectan el calcio en el túbulo distal, sitio principal de reabsorción activa en la nefrona (efecto independiente del transporte de sodio), de modo que las tiazidas inhiben la reabsorción de sodio en este segmento, pero aumentan la reabsorción del calcio. El aumento en la excreción de potasio y magnesio se atribuye a la cantidad excesiva de sodio que alcanza las porciones distales de la nefrona y que estimula el intercambio de sodio por potasio o magnesio. Durante la terapia continua se activa el eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA), que contribuye en forma importante a la hipokalemia e hipomagnesemia causadas por estos fármacos. La administración aguda de tiazidas aumenta la excreción de ácido úrico. Sin embargo, esta excreción se reduce al ser usados crónicamente. Por razones que no están claras,

booksmedicos.org

las tiazidas pueden disminuir la tasa de filtración glomerular, lo cual contribuye a la pérdida de eficacia de estos diuréticos en personas con daño renal (TFG < 30-40 ml/min), con posible excepción de la indapamida y la metolazona.

La administración de tiazidas a un paciente hipertenso reduce su presión arterial. Inicialmente la acción es diurética con disminución del volumen plasmático y del gasto cardíaco, pero después de varias semanas de tratamiento se reduce la resistencia vascular sistémica, probablemente por disminución de sodio y de calcio en las células del músculo liso vascular, o por desensibilización de dichas células a la acción de hormonas vasoconstrictoras.

La mayoría de las tiazidas se absorbe bien por el TGI. Una vez en sangre son secretadas en forma activa por el túbulo contorneado proximal vía el "transportador de aniones orgánicos". Como ya se mencionó, la presencia del principio activo en la luz del túbulo es indispensable para que haya actividad farmacológica. La acción diurética se inicia 1 a 2 horas después de la administración oral y dura entre 6 y 36 horas para los diferentes representantes del grupo (alrededor de 8 horas para la hidroclorotiazida). El efecto antihipertensivo empieza a aparecer a los 3 a 4 días y desaparece aproximadamente una semana después de suspender la terapia crónica.

Reacciones adversas

Las alteraciones electrolíticas y ácido-básicas son acompañantes comunes al uso de diuréticos y en su mayoría pueden predecirse a partir de su modo de acción en el riñón. Sus efectos adversos incluyen pérdida del volumen extracelular, hipokalemia, hiponatremia, alcalosis metabólica hipoclorémica, hipomagnesemia, hipercalcemia e hiperuricemia. Probablemente el efecto más común, peligroso y de mayor incidencia clínica de las tiazidas es la hipokalemia/hipomagnesemia. Es importante reconocer que no siempre los niveles séricos de potasio reflejan la concentración del catión en otros sitios de la economía, pues se han hallado concentraciones intracelulares de potasio y magnesio disminuidas con el uso de tiazidas, a pesar de encontrarse casi normales los niveles séricos de estos iones. La alcalosis hipoclorémica puede ocurrir en pacientes con pérdidas extras (vómito, diarrea) o cirrosis hepática. Las tiazidas se asocian con hiponatremia dilucional que en algunos casos puede ser fatal, este es un efecto a considerar, sobretodo en pacientes con cirrosis hepática o ICC.

Estos diuréticos también disminuyen la sensibilidad a la insulina y pueden desenmascarar una diabetes latente, el mecanismo parece ser explicado por la hipokalemia asociada y no por el diurético en sí mismo, ya que la deficiencia de potasio intracelular induce resistencia a la insulina.

Un tipo de efecto adverso de particular importancia en pacientes con insuficiencia cardíaca es la activación del eje RAA que tiende a contrarrestar el efecto natriurético, aumenta la resistencia periférica y deteriora el gasto cardíaco.

La hiperuricemia es usualmente asintomática, excepto en pacientes con antecedentes personales o familiares de gota, o con insuficiencia renal crónica. Se ha descrito empeoramiento de enfermedades renales preexistentes (por ejemplo, IRA secundaria a glomerulonefritis o síndrome nefrótico) en personas que reciben tiazidas. La disfunción sexual es reportada con frecuencia en el paciente hipertenso. El uso de diuréticos en el embarazo se ha asociado con ictericia y trombocitopenia en el recién nacido, bajo peso al nacimiento y parto pretérmino.

Precauciones y contraindicaciones

El mayor énfasis se le debe dar a las medidas conducentes a evitar o revertir la reducción del potasio y del magnesio, no sólo por sus consecuencias electroquímicas sobre el corazón sino por las de tipo metabólico. Numerosos estudios han confirmado los beneficios de los suplementos de potasio y magnesio, la comedicación con "diuréticos ahorradores de potasio", la asociación con inhibidores del sistema RAA, o aun la terapia diurética intermitente, cuando dé lugar a ello.

Puesto que las tiazidas bloquean la reabsorción de sodio en el segmento diluyente de la nefrona, puede ocurrir hiponatremia especialmente si existe excesivo ingreso de agua, o en pacientes muy edematosos con ICC, cirrosis o síndrome nefrótico. Este cuadro clínico, que se presenta con edema persistente y polidipsia, induce fácilmente al médico a prescribir más diuréticos.

Deben ser administrados estos agentes con precaución en pacientes con historia de gota, enfermedad renal o hepática. En individuos hipertensos con alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 (obesos o con historia familiar positiva) deberían evitarse las tiazidas. Se contraindican en hiperaldosteronismo primario, anuria o hipersensibilidad a cualquiera de los miembros del grupo y derivados sulfonamídicos. No se recomienda su uso en embarazo y lactancia.

Interacciones

El imbalance electrolítico producido por tiazidas (hipokalemia, hipomagnesemia e hipercalcemia) predispone al paciente a intoxicación digitálica. Los corticoides pueden agravar la hipokalemia a la vez que retienen sodio.

Con base en el principio del bloqueo secuencial de la nefrona, la respuesta insuficiente o la resistencia a un diurético pueden superarse con la combinación de diuréticos que actúen en diferentes sitios de la nefrona. Por ejemplo, se ha demostrado una verdadera respuesta sinérgica mediante el uso simultáneo de tiazidas con diuréticos del asa, ahorradores de potasio o acetazolamida.

booksmedicos.org

La comedicación de diuréticos con otros antihipertensivos es una de las asociaciones más racionales de la terapéutica cardiovascular. Aparte de sumar los beneficios, los dos grupos de fármacos se contrarrestan recíprocamente efectos indeseables.

Una interacción potencialmente letal por la depleción del potasio asociada a las tiazidas es su combinación con fármacos que prolongan el intervalo QT (es decir, quinidina, dofetilida, trióxido de arsénico) entre otros, hecho que puede contribuir a arritmias ventriculares fatales.

Usos

Hipertensión. Los diuréticos tiazídicos tienen eficacia equivalente a los demás antihipertensivos y al ser usados en combinacion tienen efectos aditivos. Estos fármacos disminuyen la resistencia periférica independientemente de la actividad diurética, poseen adecuado índice valle/pico cuando se administran una sola vez al día, sus contraindicaciones son muy pocas y tienen bajo precio. Aunque la hidroclorotiazida está entre los 10 medicamentos más formulados y se prescribe 20 veces más que la clortalidona, hay evidencia fuerte que esta última y la indapamida reducen más la presion arterial y los eventos cardiovasculares que la hidroclorotiazida, fenómeno explicado por su vida media más larga, con mejor control de la tensión arterial durante el día.

Por tales razones algunos autores consideran que la hidroclorotiazida no debe ser considerada "primera línea" en el tratamiento de la hipertensión y que, de necesitarse un diurético de este grupo, debe preferirse la clortalidona o la indapamida. Por otro lado, no hay evidencia de que a las dosis de 12.5-25 mg/día de hidroclorotiazida, recomendadas en la hipertensión, se reduzcan las tasas de infarto del miocardio, ACV y muertes; además son más mal toleradas que otros antihipertensivos.

Las dosis superiores a 25 mg/día de hidroclotiazida no tienen justificación, pues las tiazidas son diuréticos de "techo bajo", en cuanto que poseen una dosis máxima, por encima de la cual no se incrementa la eficacia pero sí los efectos indeseables, incluyendo la mortalidad cardiovascular.

En asociaciones se recomiendan dosis de 6.25-12.5 mg/día; se encuentran combinadas dosis fijas de hidroclorotiazida con prácticamente todos los demás agentes antihipertensivos y con diuréticos ahorradores de potasio.

Como efecto colateral, al reducir la excreción urinaria de Ca, pueden ser útiles en pacientes con nefrolitiasis y osteoporosis, se asocian con mayor densidad mineral ósea y baja incidencia de fracturas, lo cual indica que las tiazidas tienen un papel preventivo. Este efecto podría ser el resultado de una acción combinada de estos agentes tanto en el túbulo distal y directamente sobre el hueso al inhibir la actividad del cotransportador sodio-cloro en los osteoblastos, mejorando así la regulación intracelular de calcio.

Edemas. En relación directa con la diuresis provocada, los diuréticos mejoran los síntomas de la disnea, la congestión y los signos de edema periférico en pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque casi siempre se prefieren los diuréticos del asa para este propósito. En el edema secundario a cirrosis deben utilizarse asociadas o precedidas por diuréticos ahorradores de potasio, para prevenir la alcalosis hipokalémica y precipitación de un coma hepático. El edema debido a enfermedades renales (IRA, síndrome nefrótico) usualmente no responde a las tiazidas, y se requiere el empleo de diuréticos del asa cuando la depuración de creatinina es menor de 30-35 ml/min.

Diabetes insípida. Las tiazidas disminuyen hasta un 50% el volumen de orina en pacientes con diabetes insípida primaria y secundaria. Dada la contracción del volumen corporal y de sal, éstas inducen reabsorción excesiva de NaCI y agua en el túbulo proximal, con reducción del volumen urinario, además bloquean la capacidad del túbulo contornedo distal para formar orina diluida.

También se ha empleado este grupo de medicamentos para evitar la formación de *cálculos de calcio* en personas con *hipercalciuria idiopática,* un desorden hereditario que se relaciona en adultos con urolitiasis y en niños con incontinencia urinaria y episodios de polaquiuria, urgencia y disuria.

HIDROCLOROTIAZIDA (HCTZ)

La hidroclorotiazida parece ser inferior a los otros diuréticos tiazídicos y a otras clases de medicamenos antihipertensivos, tiene menor duración de acción y es menos potente que la indapamida y la clortalidona, su potencia antihipertensiva es menor, comparada con los IECA, ARA, beta bloqueadores y bloqueadores de los canales de calcio. No existen estudios controlados con placebo que prueben la eficacia de la HCTZ sola en la reducción de eventos cardiovasculares.

CLORTALIDONA

La distribución de la clortalidona en los eritrocitos crea un reservorio que le brinda tiempo de vida media 4-5 veces superior a la hidroclorotiazida y su duración de acción es 2-3 veces mayor. Es superior a la HCTZ en reducir los eventos cardiovasculares. Con respecto a dosis bajas de hidroclorotiazida (≤ 25 mg/día), las dosis bajas de clortalidona (≤ 25 mg/día) logran mejor control de la presión arterial y, a largo plazo, se asocia con menor incidencia de complicaciones cardiovasculares y metabólicas, en particular diabetes. Sin embargo, en ancianos tales ventajas cardiovasculares de la clortalidona con respecto a la hidroclorotiazida no se han demostrado, pero sí se ha confirmado su mayor incidencia de hipokalemia e hiponatremia.

INDAPAMIDA

Otro análogo tiazídico de larga acción, actúa en el

booksmedicos.org

túbulo contorneado distal pero más proximal que las tiazidas, tiene propiedad vasodilatadora adicional debido a actividad calcioantagonista; también es inhibidor más potente de la anhidrasa carbónica que las demás tiazidas, y esta actividad va paralela con la eficacia vasodilatadora. Como antihipertensivo su potencia sobre la tensión arterial sistólica es 5mm/hg mayor que la HCTZ, además tiene efecto protector superior en una variedad de condiciones asociadas con riesgo cardiovascular, mejora la microalbuminuria en diabéticos, inhibe la agregación plaquetaria con disminución del riesgo en ACV, reduce la hipertrofia ventricular y disminuye el estrés oxidativo. Su principal diferencia con otras tiazidas es que no impacta en forma adversa el metabolismo de la glucosa ni de los lípidos.

Su absorción GI es rápida y completa y no se afecta por la presencia de alimentos. Se metaboliza casi completamente en el hígado y se excreta como metabolitos conjugados por orina (menos del 10% inalterada) y por heces.

DIURÉTICOS DEL ASA

La **furosemida**, la **bumetanida** y la **torasemida**, denominados también diuréticos "de techo alto", constituyen el grupo de fármacos con los cuales se puede conseguir la máxima diuresis y pérdida de electrolitos.

Los diuréticos del asa inhiben el cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ (NKCC1) localizado en la rama ascendente del asa de Henle; de este modo bloquean la reabsorción activa de NaCl (este transportador reabsorbe directa e indirectamente hasta un 25% del NaCl) y la diuresis resultante se acompaña de excreción aumentada de K^+, Mg^{++}, H^+, Ca^{++}, fosfato y bicarbonato. La acción en el asa de Henle reduce el gradiente osmótico en la médula renal, alterando tanto el mecanismo de dilución (rama ascendente) como el de concentración de orina (rama descendente). La inhibición del NKCC1 en la membrana apical de células de la mácula densa y en las células del músculo liso vascular estimula la secreción de renina y causa vasodilatación, respectivamente. El mismo cotransportador se expresa en el oído interno, mecanismo que explica la ototoxicidad de estos agentes. Al contrario de las tiazidas, estos medicamentos aumentan el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular, también disminuyen la precarga, sobre todo en condiciones agudas, aun antes de que la diuresis sea evidente, como consecuencia de vasodilatación venosa periférica, lo que los hace útiles en el edema pulmonar agudo. En resumen, en los complejos efectos sobre la hemodinámica renal y sistémica, dependientes de la dosis, vía de administración y tiempo de empleo, también influyen la actividad sobre el eje RAA, la liberación de prostaglandinas vasodilatadoras, la presión en el túbulo renal y la actividad vasodilatadora directa.

Con la torasemida es posible disociar en algún grado los efectos vasodilatador y diurético, de modo que a dosis «subdiuréticas» útiles para el control de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardíaca, carece de los efectos colaterales clínicos y metabólicos de los diuréticos del asa tradicionales.

Farmacocinética. La absorción gastrointestinal es incompleta pero adecuada para todos ellos y sus biodisponibilidades oscilan entre 60 a 80%; en el caso de la furosemida, sin embargo, la ruta oral presenta grandes variaciones inter e intra-individuales, y se hace aún más impredecible en pacientes con insuficiencia cardíaca. La torasemida tiene características farmacocinéticas superiores a la furosemida, con mejor absorción, menor variabilidad en la biodisponibilidad y mayor duración de acción. Una vez en sangre son metabolizados parcialmente en el hígado y, tanto el principio activo como los metabolitos, se excretan por orina y bilis.

Igual que ocurre con las tiazidas, estos agentes son secretados en forma activa por el transportador de aniones orgánicos en el túbulo contorneado proximal; por tanto, en condiciones de función renal disminuida deben incrementarse las dosis para llevar suficiente diurético a los sitios de acción dentro del túbulo.

Los efectos diuréticos después de la administración oral se manifiestan en 30-60 min y duran 4 a 8 horas. Los efectos hipotensores aparecen días después de iniciada la terapia. Con la administración IV la diuresis ocurre en 5 min, es máxima en 30 min y persiste por 2 horas. La administración IM tiene un comportamiento intermedio.

Reacciones adversas

Provocan trastornos hidroelectrolíticos similares a las tiazidas (hipokalemia, hipomagnesemia, hiponatremia e hipocloremia), con excepción del calcio ya que estos fármacos provocan un efecto dañino sobre el hueso, debido a hipocalcemia. Además, también a diferencia de otros diuréticos, estos agentes pueden continuar actuando inclusive en presencia de un volumen intravascular disminuido, lo cual puede conducir a colapso circulatorio y azohemia prerrenal.

En el tratamiento a largo plazo, la hiperuricemia asintomática es frecuente; pero a dosis diuréticas equiefectivas la hipokalemia, la hiperglicemia y la dislipidemia son menores que con las tiazidas.

Otros efectos adversos reportados son los dolores musculares y calambres, trastornos GI, dermatitis alérgica y discrasias sanguíneas (leucopenia y trombocitopenia).

La furosemida causa aborto, hidronefrosis y muerte fetal en animales de experimentación. En

booksmedicos.org

mujeres embarazadas se han reportado efectos similares a los de las tiazidas.

Precauciones y contraindicaciones

Dado que el cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ es ubicuo, estos agentes tienen efectos no diuréticos en músculo liso, vía aérea, SNC, TGI, etc., que pueden ser potencialmente benéficos o peligrosos, razón por la cual deben ser prescritos con plena justificación. El consumo prolongado de diuréticos del asa exige el control periódico de electrolitos séricos. Los pacientes que tienen pérdidas adicionales de electrolitos (vómito, diarrea), que sufren insuficiencia renal o hepática y los ancianos, son particularmente vulnerables a los desequilibrios hidroelectrolíticos serios.

Aunque los diuréticos del asa se emplean en la insuficiencia renal crónica para inducir diuresis o controlar la hipertensión, deben descontinuarse si el paciente no responde o sus condiciones empeoran. Tampoco es racional la administración de diuréticos en pacientes con IRA, para complicaciones distintas a la sobrecarga de volumen intravascular, de modo que la terapia debe ser abandonada en el paciente refractario. Se contraindican en el hiperaldosteronismo primario. No se aconseja el uso de estos medicamentos en embarazo y lactancia.

Interacciones

Debe evitarse su empleo simultáneo con medicamentos nefro y ototóxicos; predisponen a la intoxicación con digital debido a hipokalemia/hipomagnesemia; los glucocorticoides acentúan la hipokalemia; algunos AINEs pueden reducir los efectos diuréticos de estos agentes.

En pacientes con edema resistente, la adición de ahorradores de potasio o tiazidas por cortos períodos al tratamiento con diuréticos del asa usualmente restablece la diuresis. Este efecto aditivo se atribuye a la acción de los diferentes grupos de fármacos en sitios distintos de la nefrona, (figura 6.2).

Usos

Edemas. Los diuréticos del asa se utilizan en el manejo a corto y largo plazo del edema asociado con insuficiencia cardíaca, enfermedad renal y hepática, incluyendo pacientes refractarios a otros diuréticos.

En ICC el objetivo del tratamiento es lograr un volumen de orina diario entre 3 a 5 L hasta la euvolemia. La dosis inicial puede ser suministrada en bolos o en infusión. Los bolos IV pueden ser a " bajas dosis" (equivalente a la dosis oral previa del paciente) o "altas dosis" (2.5 veces la dosis oral previa); la infusión se hace a " bajas dosis" (5 mg/h) o "altas dosis" (10-60 mg/h), esta última dependiendo de la dosis oral ambulatoria. La dosis de diurético puede aumentarse diariamente hasta alcanzar una producción urinaria entre 3 y 5 litros/día.

Su empleo por vía parenteral es mandatorio en el edema agudo del pulmón, no sólo porque disminuyen rápidamente el volumen intravascular sino por sus efectos venodilatadores benéficos. En el tratamiento crónico se usa la vía oral a las dosis mínimas efectivas para conservar la euvolemia; por ejemplo, para el control crónico del edema, los diuréticos del asa se pueden emplear en forma segura y efectiva en esquemas intermitentes con administración por 3 a 4 días, seguidos por 1 a 2 días de descanso. La torasemida, quizás porque tiene características farmacocinéticas mejores que la furosemida, ha resultado superior a ésta en pacientes con falla cardíaca y en reducir la mortalidad por todas las causas.

En pacientes oligúricos críticamente enfermos no hay evidencia de que los diuréticos del ASA en altas dosis tengan algún impacto benéfico sobre la función renal; en otras palabras, ellos mejoran la diuresis pero no la función renal. Por el contrario, podrían ser más bien dañinos debido a depleción de volumen e inestabilidad circulatoria.

Hipertensión arterial. El valor de los diuréticos del asa como antihipertensivos está sobrestimado y deben considerarse alternativas de las tiazidas en el tratamiento crónico de la hipertensión sólo en pacientes con insuficiencia renal (pese a que la evidencia sugiere que la tiazidas pueden ser efectivos antihipertensivos en pacientes con insuficiencia renal crónica), diabetes mellitus y en quienes las tiazidas son inefectivas. Se insiste en que, pese a la potencia diurética, estos agentes no son superiores a las tiazidas como antihipertensivos, y sí son de más difícil manejo debido a su menor duración de acción (deben prescribirse 2 a 3 veces al día), con excepción de la torasemida.

Está plenamente demostrada la utilidad de los diuréticos del asa por vía parenteral para el manejo de las crisis agudas de hipertensión, cuando éstas se complican con insuficiencia cardíaca, edema pulmonar o insuficiencia renal. No sobra enfatizar, sin embargo, que los diuréticos del asa pueden provocar vasoconstricción refleja con la administración IV y por tanto no deben ser utilizados de rutina en todas las crisis hipertensivas.

En la *diuresis forzada* se pueden emplear por vía intravenosa, junto con cantidades correspondientes de líquidos y electrolitos, para incrementar la eliminación renal de algunas drogas o sustancias tóxicas.

Hipercalcemia. Como ya se mencionó, a diferencia de las tiazidas este grupo de fármacos disminuye la concentración sérica de calcio por aumento de su excreción renal.

booksmedicos.org

DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO

Las partes distales del túbulo colector (particularmente en el túbulo colector cortical) contienen receptores mineralocorticoides citosólicos (RM) con alta afinidad por la aldosterona, la cual, al unirse al receptor estimula la expresión de proteínas inducidas por aldosterona (PIAs). Estas PIAs afectan la producción, destrucción, localización y activación de múltiples componentes del sistema que media la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+ y H^+ en la luz de los túbulos colectores.

Farmacológicamente se puede ahorrar potasio y magnesio en los túbulos distal y colector de dos maneras:

- La **espironolactona** y la **eplerenona** inhiben el receptor de la aldosterona.
- El **amiloride** y el **triamterene** bloquean los canales de sodio epiteliales (ENaC) en los túbulos distal y colector. Dichos canales reabsorben Na^+ en las porciones distales de la nefrona, intercambiándolo por K^+ y otros iones.

ESPIRONOLACTONA, EPLERENONA

Las caracteristicas clínicas de estos fármacos se explican a partir de dos sitios de acción. Por un lado, bloquean el receptor de mineralocorticoides en los túbulos contorneado distal y colector, con aumento en la excreción de sodio, cloro y agua, y retención de potasio, magnesio y otros iones. Por otro lado, en las arteriolas antagoniza la vasoconstricción provocada por aldosterona. Este último mecanismo es compatible con una reducción de 6-8 mm Hg en la presión arterial diastólica y media de pacientes en ERC.

No cabe duda de que el receptor de la aldosterona es un mediador de daño de órganos como corazón, riñones y vasos sanguíneos, durante el desarrollo de enfermedades como la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal (incluyendo la nefropatía diabética) y la hipertensión arterial; por tanto, la sobreactividad del sistema RAA se asocia con inflamación y remodelación miocárdica, vascular y renal. Adicionalmente, la evidencia sugiere que en el fenómeno de resistencia a la insulina también juega importante papel patogénico la sobreactivación de receptores de aldosterona; es más, se cree que la sobreactivación mineralocorticoide puede ser el denominador común de los diferentes componentes del síndrome metabólico (obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina e hipertensión), con riesgo incrementado de eventos coronarios y accidentes cerebro vasculares. Los antagonistas del sistema RAA y del receptor de mineralocorticoides reducen el riesgo cardiovascular en esos pacientes. La espironolactona nunca ha sido sometida a estudios que demuestren su eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos no seleccionados, pero en pacientes con falla cardíaca y FEVI baja sí redujo la mortalidad total y la muerte súbita.

Farmacocinética. La espironolactona se absorbe bien por el TGI y se metaboliza en forma rápida y extensa en hígado (t½ de 1.6 h), pero da varios metabolitos activos que se excretan por riñón y bilis; uno de ellos es la **canrenona**, empleada comercialmente. La eplerenona tiene buena absorción oral, su metabolismo es hepático vía CYP3A4 y tiene t½ de unas 5 horas.

Reacciones adversas

Desórdenes gastro-intestinales que incluyen úlcera y sangrado, cefalea, confusión y somnolencia. El trastorno electrolítico más grave es la hiperkalemia dosis-dependiente, que puede llevar a bloqueos y paro cardíaco. Las alteraciones hormonales provocadas por la aldosterona se relacionan con la estructura esteroidal del fármaco, el cual tiene alguna afinidad por el receptor de andrógeno y progesterona; induce trastornos menstruales en la mujer, por actividad anti-progesterona, y disfunción testicular y ginecomastia en el varón, por actividad anti-androgénica. La eplerenona en cambio exhibe un mejor perfil de seguridad que la espironolactona, pues tiene mínima afinidad por los receptores de progesterona y andrógenos (< 1% y < 0.1%, respectivamente) en comparación con espironolactona, por lo que tiene menos efectos antiandrogénicos y gestágenos. La espironolactona en ratas se relacionó con tumores benignos y malignos de tiroides, testículo, hígado y mama. Un metabolito del fármaco se asoció con leucemia mielocítica en animales. Aún así, en humanos no se ha hallado carcinogenicidad.

Precauciones y contraindicaciones

Deben evitarse los suplementos de potasio o la ingestión excesiva de alimentos ricos en este ión, en pacientes que reciben inhibidores de la aldosterona. Deben administrarse con precaución en personas con riesgo de hiperkalemia, tales como los diabéticos o nefrópatas (TFG menor a 35 ml/min). Las personas con insuficiencia hepática están predispuestas a trastornos hidroelectrolíticos y ácido-básicos, pese a ser diuréticos de elección en estos casos. Están contraindicados en casos de insuficiencia renal, hiperkalemia e hiponatremia. Su seguridad en el embarazo no ha sido establecida.

Interacciones

El riesgo de hiperkalemia se puede elevar con el uso simultáneo de iECA, ARA, inhibidores de renina y AINEs. Los inhibidores o inductores CYP3A4 elevan o disminuyen los niveles séricos de eplerenona, ver tabla 1.1, capítulo 1.

booksmedicos.org

Usos

Edemas. Dado que la mayor parte del sodio se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal y en el asa de Henle, en general la actividad diurética de los inhibidores de la aldosterona es débil y como tal deben emplearse combinados con otros diuréticos que bloqueen la reabosrción del sodio en sitios más proximales. Son particularmente útiles en tratamiento de la hipertensión resistente debido a hiperaldosteronismo primario (adenomas suprarrenales o hiperplasia suprarrenal bilateral) y en los casos de edema refractario asociado con hiperaldosteronismo secundario (insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y ascitis severa); en la ascitis asociada con cirrosis juegan un papel destacado porque son más efectivos y tienen menos efectos colaterales que los diuréticos del asa, aunque se requieren dosis de hasta 400 mg/día.

Hipertensión arterial (HTA). Está claro que la utilidad de los inhibidores del receptor de aldosterona en la HTA obedece no sólo a que potencian a otros diuréticos y contrarrestan la hipokalemia/hipomagnesemia inducida por ellos, sino a su capacidad para proteger órganos blanco (corazón, riñón, vasos) ya que la aldosterona promueve la hipertrofia, la remodelación y la esclerosis; este es el caso, por ejemplo, de los pacientes con nefropatía diabética que no han respondido suficientemente a los iECA o a los ARA. Asimismo, dado que el hiperaldosteronismo está implicado en la patofisiología de la *hipertensión refractaria* a múltiples agentes antihipertensivos, los inhibidores del receptor de aldosterona constituyen la opción más racional para agregar al tratamiento de este subgrupo de hipertensos.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). También aquí el beneficio de los inhibidores del receptor de aldosterona es doble. Primero, por el antagonismo de la aldosterona a nivel renal (diuresis, balance positivo de potasio y magnesio). Segundo, por contrarrestar los efectos dañinos del exceso de aldosterona sobre el sistema cardiovascular y renal. Dosis bajas (25 mg/día) en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (estadío C y clases II-IV de la NYHA) sumadas a la terapia estándar reducen la morbilidad y la mortalidad.

En pacientes con disfunción diastólica con fracción de eyección conservada su uso es controvertido. En tales pacientes, mejoran la función telediastólica, la remodelación del ventrículo izquierdo y la activación neurohumoral, sin mejorar la capacidad máxima de ejercicio, la calidad de vida, la mortalidad y hospitalización.

Los inhibidores del receptor de aldosterona reducen la mortalidad en pacientes con disfunción sistólica después de un infarto de miocardio si se trata dentro de 3 a 6 días.

Adicionalmente, los inhibidores del receptor de aldosterona reducen el riesgo de intoxicación digitálica.

La eplerenona es más costosa, igualmente efectiva, pero mejor tolerada que la espironolactona.

Los antagonistas de la aldosterona constituyen una opción para la *prevención de la fibrilación auricular* en pacientes con hipertensión arterial y falla cardíaca.

Insuficiencia renal crónica (IRC). Como ya se mencionó, el hiperaldosteronismo causa inflamación y fibrosis no solo del corazón sino de otros órganos como el riñón. En el paciente con IRC en tratamiento con iECA o ARA los niveles séricos de aldosterona disminuyen, pero después de un tiempo la aldosterona sérica regresa a niveles pretratamiento o se incrementa; este fenómeno se conoce como "escape de aldosterona" y es el fundamento de la propuesta de agregar inhibidores de la aldosterona a iECA o ARA en el tratamiento nefroprotector de la IRC, desde luego vigilando cuidadosamente los niveles séricos de potasio. La experiencia clínica confirma que estos fármacos reducen la proteinuria y retardan el progreso de la enfermedad.

Hiperaldosteronismo primario. Los inhibidores de la aldosterona se emplean en el manejo preoperatorio, o en el crónico de pacientes no tributarios de cirugía.

Por sus efectos *antiandrogénicos* se utiliza la espironolactona en el tratamiento del hirsutismo idiopático o asociado a ovario poliquístico en mujeres y en algunos casos de pubertad precoz en varones.

AMILORIDE, TRIAMTERENE

Estos fármacos bloquean el canal de sodio epitelial (ENaC) del túbulo distal y del colector, con lo cual impiden la reabsorción de sodio en las porciones distales de la nefrona y, en consecuencia, se evita la excreción de K^+, Mg^{++}, H^+ y Ca^{++}. A diferencia de los inhibidores de la aldosterona, estos fármacos no inhiben competitivamente la aldosterona y su actividad diurética es independiente de ella; por lo mismo, no tienen la utilidad de los inhibidores de la aldosterona para bloquear los efectos dañinos del hiperaldosteronismo.

Aproximadamente el 50% de la dosis administrada se absorbe por vía oral y los alimentos disminuyen este porcentaje. El amiloride no sufre metabolismo, se elimina inalterado por la orina. El triamterene tiene extenso metabolismo hepático, dando metabolitos activos que se excretan por orina.

Son agentes bien tolerados y sus reacciones adversas serias son escasas. Cefalea, rash y trastornos gastrointestinales se presentan con alguna frecuencia. El riesgo de hiperkalemia es mayor en pacientes con insuficiencia renal, diabetes mellitus o ancianos. Otros desórdenes electrolíticos, como la hiponatremia y la hipocloremia, se pueden dar sólo durante la terapia combinada con otros diuréticos. El triamterene es antagonista del ácido fólico y puede producir anemia megaloblástica y defectos congénitos en infantes cuyas madres se expusieron al fármaco durante su embarazo.

booksmedicos.org

Los efectos hiperkalemiantes deben tenerse en mente cuando se comedican otros fármacos que produzcan balance positivo de potasio (iECA, ARA y AINEs, por ejemplo). Su administración junto con diuréticos natriuréticos que actúan en regiones más proximales de la nefrona (como tiazidas y diuréticos del asa) tiene efectos sinérgicos sobre el sodio y antagónicos sobre el potasio y el magnesio.

En realidad, la única justificación actual de los inhibidores ENaC en el tratamiento del edema y la hipertensión arterial es la prevención de la hipokalemia e hipomagnesemia inducidas por otros diuréticos (tiazidas, del asa). La actividad natriurética es una ganancia adicional, aunque el aporte al efecto hipotensor es marginal, si es que existe; sin embargo, es interesante mencionar que el ajo (*Allium sativum*), utilizado empíricamente como antihipertensivo, también es inhibidor del ENaC.

El síndrome de Liddle puede tratarse de manera efectiva con inhibidores del canal de Na^+. La amilorida en aerosol ha sido usada para mejorar el aclaramiento mucociliar en pacientes con fibrosis quística y también es útil para tratar la diabetes insípida inducida por litio.

DIURÉTICOS OSMÓTICOS: MANITOL

Cuando el manitol se encuentra en sangre aumenta la osmolaridad del plasma y por tanto extrae agua desde los compartimientos intersticial e intracelular, expande el espacio intravascular, inhibe la liberación de renina y disminuye la viscosidad sanguínea. Luego se filtra por el glomérulo y ejerce sus funciones a nivel renal: al elevar la presión osmótica del filtrado glomerular inhibe la reabsorción tubular de agua y electrolitos tales como sodio, cloro, potasio, calcio, magnesio, fosfato y uratos. Actúa en el túbulo contorneado proximal y, principalmente, en el asa de Henle.

El manitol puede prevenir la insuficiencia renal aguda prerrenal como consecuencia de trauma, shock, deshidratación severa, etc., al impedir la reducción del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular. Sin embargo, el cuadro sólo puede ser revertido antes de que exista daño tubular orgánico.

La diuresis puede ocurrir en 1 a 3 horas después de la administración IV de manitol. La hipertensión endocraneana puede ser reducida a los 15 minutos después de iniciada la infusión y el efecto persiste por 3 a 8 horas después de suspenderla.

Reacciones adversas

Las más frecuentes se relacionan con trastornos hidroelectrolíticos. La administración muy rápida puede causar sobreexpansión del fluido extracelular con edema pulmonar o insuficiencia cardíaca aguda. Otros efectos frecuentes son vómito, cefalea y vértigo.

Usos

Edema cerebral y glaucoma agudo. Junto con la solución salina hipertónica, el manitol es parte de la osmoterapia útil en el tratamiento del edema cerebral y la hipertensión endocraneana secundaria. Aunque no existe una sólida evidencia de beneficio en términos de mortalidad y secuelas, para reducir la presión intracraneal secundaria a edema cerebral, tanto el manitol como la solución salina hipertónica parecen efectivos y tienen aceptable seguridad. El fármaco también reduce la presión intraocular y por esta razón se utiliza durante el ataque agudo de glaucoma.

INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

Pertenecen a este grupo la **acetazolamida**, **diclorfenamida**, **dorsolamida** y **brinzolamida**.

La enzima anhidrasa carbónica se encuentra en muchos órganos, pero hasta ahora sólo tiene incidencia terapéutica la inhibición de ella en riñón, eritrocitos, ojos y SNC. Dicha enzima cataliza la hidratación del CO_2 para dar bicarbonato y protones. Estos agentes inhiben la anhidrasa carbónica tipo II (citoplásmica) y IV (membranal) en el túbulo contorneado proximal. Por acción de estos fármacos, la orina se alcaliniza al aumentar la excreción de bicarbonato y bloquearse la secreción tubular de H^+, todo lo cual puede conducir a acidosis metabólica. La concentración urinaria de potasio está elevada mientras la de cloro disminuye por los ajustes que ocurren en las porciones distales de la nefrona.

La inhibición de la anhidrasa carbónica en los eritrocitos altera el sistema de transporte de CO_2, con disminución de la pCO_2 en el aire espirado. Estos fármacos también disminuyen el índice de formación de humor acuoso y de LCR por el mismo mecanismo de inhibición enzimática. Parece que los efectos benéficos observados en algunos tipos de epilepsia se deben a la alteración del equilibrio del CO_2 o a la inhibición de canales iónicos.

La acetazolamida y diclorfenamida se absorben bien por el TGI y se distribuyen y depositan en todos los tejidos que poseen la enzima. Los fármacos se excretan por riñón sin sufrir metabolismo.

booksmedicos.org

Reacciones adversas

Los efectos indeseables más frecuentes son somnolencia, parestesias, trastornos GI y miopía. Su uso prolongado puede predisponer a la urolitiasis por precipitación de sales de calcio en orina alcalina. Se han descrito casos de discrasias sanguíneas (púrpura trombocitopénica, pancitopenia y anemia aplástica) con alta tasa de mortalidad, de modo que los pacientes que la toman en forma crónica deben hacerse controles sanguíneos cada seis meses. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica son teratógenos en animales de experimentación.

Precauciones y contraindicaciones

Debe vigilarse cuidadosamente su empleo en pacientes con desequilibrios hidroelectrolíticos, EPOC, acidosis respiratoria y diabetes. En pacientes con cirrosis hepática pueden precipitar encefalopatía amoniacal. Su empleo se contraindica en embarazo, insuficiencia hepática y renal.

Interacciones

Pese a ser un débil diurético, se sinergiza con tiazidas y diuréticos del asa. Puede disminuir la excreción renal de fármacos alcalinos (como anfetaminas, quinidina o antidepresivos tricíclicos) y aumentar la de fármacos ácidos (como barbitúricos y salicilatos).

Usos

Estos fármacos tienen poco uso actual como diuréticos, pero sí tienen utilidad como alcalinizantes de la orina, para aumentar el índice de excreción de sustancias ácidas, o elevar su solubilidad. Esta es la razón de su empleo en la prevención de la nefropatía por ácido úrico.

Profilaxis del mal de montaña agudo. La hipoxia de las alturas provoca hiperventilación con la consecuente pérdida excesiva de CO_2 y alcalosis respiratoria que puede desencadenar edema pulmonar y cerebral. Por mecanismos complejos, la acetazolamida tiene efectos benéficos sobre la función pulmonar, el flujo sanguíneo cerebral y la resistencia vascular pulmonar. En la prevención de la enfermedad aguda de las alturas la dosis de 250 mg/día desde 2 días antes y durante 2 a 5 días de permanencia en la zona tiene similar eficacia que dosis mayores, con un mejor perfil de tolerabilidad. Con esta misma indicación la asociación de acetazolamida con tadalafil (un inhibidor de la fosfodiesterasa usado en la disfunción sexual) tiene mayor valor preventivo, sobretodo del edema pulmonar.

Glaucoma. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica se emplean en el tratamiento crónico del glaucoma de ángulo abierto o en el preoperatorio del glaucoma agudo. Los agentes tópicos inhibidores de la anhidrasa carbónica (dorzolamida y brinzolamida) se discuten en el capítulo 17.

Presentaciones y dosis

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentaciones	Dosis en adultos	Dosis en niños
Furosemida	LASIX, FUROSEMIDA	Tab 40 mg; amp 20 mg/2 ml.	Estados congestivos agudos: 40 mg en dosis bolo, seguidas por una tasa de 10 mg/h). Tratamiento crónico vía oral: 20-80 mg/día (dosis mínimas efectivas para conservar la euvolemia).	2 mg/kg/día. Dosis máxima 6 mg/kg/día
Bumetanida	POLIURENE	Tab 1 mg.	0.5-2 mg una o dos veces diarias.	0.015-0.1 mg/kg/dosis. Dosis máxima 10 mg/día
Torasemida	SUTRILNEO	Tab 5 y 10 mg.	2.5-10 mg/día	
Hidroclorotiazida	HIDROCLOROTIAZIDA, EMAGREPLUS	Tab 12.5 Y 25 mg	Hipertensión: 12.5-25 mg/día. Diurético: 25-100 mg/día	1-3 mg/kg/día
Clortalidona	INSPRA, CLORTALIDONA	Tab 12.5, 25 y 50 mg	Hipertensión: 12.5-50 mg/día.	
Indapamida	DIUREX; NATRILIX	Tab 1.5 Mg; cap 2.5 Mg	Hipertensión: 1.5-5 mg/día	
Espironolactona	ALDACTONE, ESPIRONOLACTONA, KESPIRONA, DOXICLAT. Asociada con diuréticos tiazídicos (ALDAZIDA) o del asa (LASILACTON, FLUXORLACTON).	Tab 25 y 100 mg.	Insuficiencia cardíaca, hipertensión: 25-50 mg/día. Ascitis y aldosteronismo: 100-400 mg/día.	1 mg/kg/día
Eplerenona	ANTIALDOS	Tab 25 y 50 mg	25-100 mg/día	
Amiloride + hidroclorotiazida	MODURETIC, DICLOTRIDE A	Amiloride 5 mg + hidroclorotiazida 50 mg	5-10 mg/día.	

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentaciones	Dosis en adultos	Dosis en niños
triamterene + hidroclorotiazida	DYAZIDE	Triamterene 50 mg + hidroclorotiazida 25mg	50 mg/día	
Manitol	MANITOL, OSMOTROL, OSMORIN	500 Ml con 20 g por cada 100 ml	1.5 a 2 g/kg en infusión durante 30 a 60 minutos	0.25-1 g/kg/dosis.
Acetazolamida	DIAMOX, ACETAZOLAMIDA, AZETAX, GLAUCOMED	Tab 250 mg	Glaucoma: 500 mg cada 12 h. Profilaxis del mal de montaña agudo: 250 mg/día desde 2 días antes y durante 2 a 5 días.	2.5 mg/kg cada 12 h.
Diclorfenamida	GLAUCORAL	Tab 50 mg.	Glaucoma: 100 mg cada 12 h.	

FÁRMACOS PARA LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

La prevalencia de la insuficiencia cardíaca (IC) está en aumento, debido a mayor supervivencia de los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio y al mayor envejecimiento de la población. El enfoque actual de la insuficiencia cardíaca como un síndrome neuroendocrino que ocasiona trastornos en la hemodinámica circulatoria ha llevado al desarrollo de medidas terapéuticas que controlan factores de riesgo y comorbilidad, mejoran la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes.

En la IC el corazón no puede bombear sangre acorde con los requisitos metabólicos tisulares, o solo puede hacerlo con una presión de llenado elevada. No es una entidad única, es la vía final de múltiples enfermedades cardíacas, entre ellas la enfermedad cardíaca isquémica aguda y crónica, la hipertensión arterial, las valvulopatías, las miocardiopatías, las infecciones virales (citomegalovirus, parvovirus), las parasitarias como el Chagas, las toxinas, el alcoholismo, el consumo de cocaína, anfetaminas, medicamentos contra el cáncer, como doxorrubicina o trastuzumab y el anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del factor de crecimiento Her-2/Erb-B2.

Las clasificaciones de la IC se basan en la gravedad de sus síntomas (clasificación funcional de la New York Heart Asociacion (NYHA), o en la progresión de la enfermedad (estadíos A, B, C y D del Colegio Americano de Cardiología). Para efectos prácticos, las distinciones más importantes se hacen entre pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y crónica, y entre pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (FEVI $\leq$ 40%) o con fracción de eyección conservada (FEVI $\geq$ 50%).

La fisiopatología de la IC es compleja e implica a cuatro estructuras estrechamente relacionadas:

- *El corazón*: se le adjudica el llamado evento inicial, con fallo del órgano para producir suficiente gasto cardíaco.
- *Los vasos:* la rigidez vascular determina la resistencia contra la cual el corazón debe eyectar la sangre; en otras palabras, la rigidez en los vasos sanguíneos contribuye a la IC por aumento de la postcarga.
- *El riñon:* regula la excreción de Na^+ y H_2O y, por lo tanto, el volumen intravascular. Los mecanismos neurohumorales aseguran una tasa de filtración glomerular y diuresis adecuadas.
- *El sistema neurohumoral:* la disminución del gasto cardíaco (evento inicial) es sensada por "mecanorreceptores" encargados de transformar el estrés mecánico en señales neurobioquímicas, que ponen en marcha mecanismos compensatorios, encaminados a evitar la caída del gasto cardíaco y mantener al paciente asintomático así la disfunción ventricular ya esté presente.

El mecanismo de regulación intrínseca, basado en la ley de Frank Starling y la respuesta neurohumoral consistente en la activación del sistema nervioso simpático y del sistema de la angiotensina II, aumenta los niveles de vasopresina, endotelina-1 y aldosterona. En principio estas hormonas sinergizan sus acciones, aumentando la fuerza contractil y la frecuencia cardíaca. Gracias a la vasoconstricción generada, se redistribuye el flujo sanguíneo en favor de órganos vitales (SNC, corazón y riñón) y se retiene sodio y agua, a fin de conservar una presión de perfusión efectiva, eso sí, aumentando la resistencia contra la cual el corazón trabaja para eyectar sangre.

A la larga estos mecanismos se vuelven mal adaptativos, porque en la medida que el proceso

booksmedicos.org

fisiopatológico tiende a perpetuarse se pone en evidencia la acción mitogénica de dichas hormonas, se aumentan los requerimientos miocárdicos de oxígeno, se eleva la poscarga, se expande el volumen plasmático y se depleta K^+ y Mg^+. Esta *remodelación cardíaca,* mediada por angiotensina II, norepinefrina, aldosterona y endotelina I, provoca nefastos cambios histológicos y bioquímicos, tales como como:

- Desaparición de células contráctiles y de la vascularidad y su reemplazo por tejido fibroso, con pérdida de la arquitectura histológica normal.
- Anormalidades metabólicas y energéticas.
- Las proteínas contráctiles se vuelven de relajación y contracción lenta.
- Disminuye la densidad de los receptores beta y alfa adrenérgicos.
- Se trastorna la homeostasis del calcio.
- Se producen citoquinas inflamatorias y especies reactivas de oxígeno.
- Se desacopla la excitación-contracción.

Todos estos fenómenos, que son consecuencia de la activación neuroendocrina, se traducen en un trastorno hemodinámico (edemas, desequilibrios electrolíticos, hipoperfusión tisular) y disfunción ventricular.

Este espectro de reacciones adversas, consecuencias de la activación neurohumoral crónica, explica por qué los inhibidores de estos sistemas (iECA/ARA, bloqueadores β y antagonistas de los mineralocorticoides) tienen efectos en la sobrevida de los pacientes con falla cardíaca y son la piedra angular del tratamiento.

Existe un beneficio adicional a través de otra ruta terapéutica consistente en la combinación de medicamentos con inhibición dual de la neprilisina (NEP) y del receptor de la angiotensina (ARNI). La NEP es una enzima encargada de la degradación de diversos péptidos vasoactivos endógenos, como el péptido natriurético auricular (ANP) y el PN cerebral (BNP), que se expresan en las aurículas y ventrículos al ocurrir un aumento de la precarga (estiramiento) y tienen efectos diuréticos, vasodilatadores, mejoran la distensibilidad e inhiben la fibrosis miocárdica. El ARA se combina para impedir la activación del eje RAA.

Otros agentes, como los antagonistas del receptor de adenosina A1 y el antagonista de la arginina vasopresina (AVP), no han podido demostrar beneficio terapéutico.

De acuerdo con sus sitios y mecanismos de acción, dentro de este marco patofisiológico se discutirán los roles de los diferentes medicamentos usados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, muchos de los cuales son revisados en otras secciones de este libro.

INHIBIDORES DEL SISTEMA DE LA ANGIOTENSINA II: IECA, ARA, ALISKIRENO

Representan la piedra angular del tratamiento de la insuficiencia cardíaca de cualquier grado. El beneficio de estos medicamentos es igual en pacientes jóvenes que en ancianos. Controlan la disfunción neurohormonal con evidentes efectos antirremodelación y cardioprotectores, son vasodilatadores arteriales y venosos, reducen la poscarga y el estrés sobre la pared cardíaca en la sístole, mejoran el gasto cardíaco como el índice cardíaco, tienen efecto diurético indirecto al inhibir la aldosterona, potencian los efectos de los diuréticos y ahorran potasio y magnesio.

Los IECA han sido el medicamento de elección en pacientes con IC y fracción de eyección reducida, previenen o retrasan la progresión de la IC, disminuyen la hospitalización y la incidencia de infarto de miocardio, mejoran la calidad de vida y, lo más importante, reducen la mortalidad por cardiopatía isquémica y no isquémica.

Como no es fácil definir las dosis cardioprotectoras de iECA o ARA en individuos con falla cardíaca, se ha sugerido acercarse tanto como sea posible a las usadas en los diferentes ensayos clínicos, que corresponden a 150 mg/día de captopril o losartan, 20 mg/día de enalapril o lisinopril, iniciando siempre con dosis bajas (ejemplo: 6.25 mg de captopril 3 veces al día, 2.5 mg de enalapril 2 veces al dia, 5 mg de lisinopril una vez al dia, 12.5 mg de losartan 2 veces al día). Los ajustes de dosis se hacen monitorizando las cifras de presión arterial y los niveles séricos de creatinina y electrolitos.

Como alternativa a los IECA surgieron los ARA. El valsartan y el candesartan son medicamentos de referencia, al tener estudios en donde demuestran reducción del riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por IC en pacientes con fracción de eyección reducida. La combinación de iECA y ARA puede asociarse con aumento de mortalidad.

El aliskireno, un inhibidor de la renina tiene menos evidencia clínica que los iECA y ARA en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Los desenlaces clínicos al usar aliskireno en vez de enalapril

booksmedicos.org

son similares, pero aun no tiene un criterio de no inferioridad; al ser adicionado al tratamiento con enalapril generó más riesgo de daño renal, con valores de creatinina mayores a 2.5, potasio mayor a 5.5 e hipotensión sintomática. Por tanto, no está establecido el papel de aliskireno en el tratamiento de la IC.

Los iECA deben ser admnistrados a todo paciente con disfunción del ventrículo izquierdo, a menos que estén contraindicados, tenga o no síntomas de IC manifiesta. Antes de su prescripción debe evaluarse la tensión arterial, la función renal y el estado de electrolitos. Deben prescribirse con precaución en casos de hiperpotasemia mayor a 5.5 mg/dl, estenosis renal bilateral e hipotensión sintomática con PAS menor a 90 mm/Hg. Están contraindicados en pacientes con angioedema idiopático o hereditario, o antecedentes de angioedema asociado al uso de iECA, pacientes con creatinina mayor a 3.5 mg/dl que no estén en diálisis, o con tasa de filtracion glomerular menor a 20 ml/min/1.73 m^2.

BETA-BLOQUEADORES (BB): METOPROLOL, BISOPROLOL, CARVEDILOL, NEBIVOLOL

Todos los pacientes con falla cardíaca estadío C y NYHA II-IV, así como todos los pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo (estadío B y NYHA I) después de un infarto del miocardio deben ser tratados con BB. Estos han sido subutilizados como primera línea de manejo, debido al temor de que puedan exacerbar una falla cardíaca, dadas sus acciones inotrópicas negativas.

Si bien las catecolaminas (adrenalina y noradrenalida) inicialmente pueden mantener el equilibrio circulatorio, el estímulo adrenérgico crónico es deletéreo. El efecto inotrópico, cronotrópico y lusitrópico de estas catecolaminas aumenta el consumo de energía y el corazón reacciona al estímulo simpático sostenido con re-programación genética a la baja (downregulation) de receptores beta-adrenérgicos, con regulación positiva (up regulation) de proteinas G inhibidoras, disminución de la ATPasa de Ca^{++} en el retículo sarcoplásmico, disminución de la isoforma rápida de la cadena pesada de miosina y repolarización de las corrientes de potasio cardiacas; todo esto se traduce en cambios dinámicos cardíacos favoreciendo las arritmias. De modo que el efecto benéfico de los BB en IC se logra, por un lado, protegiendo al corazón de la sobre estimulación adrenérgica con sus consecuencias (fibrosis, consumo elevado de energía, muerte celular y arritmias), y de otra parte prolongando la diástole y reduciendo la isquemia. Clínicamente mejoran los síntomas y la condición clínica del paciente, reducen la frecuencia y el tiempo de hospitalizaciones y disminuyen la mortalidad cardiovascular.

La terapia debe iniciarse en pacientes en condición estable (sin edemas y sin necesidad de inotrópicos venosos), con dosis muy bajas (1/8 de la dosis inicial) que se van escalando lentamente, para adaptarse a la disminución de la estimulación por catecolaminas, hasta lograr un nuevo equilbrio.

Aún en la fase aguda de la falla cardíaca estos medicamentos son benéficos y la suspensión de ellos durante los períodos de descompensación aguda aumenta el tiempo de hospitalización y la mortalidad. La clave del éxito de los bloqueantes beta en la insuficiencia cardíaca crónica consiste en la iniciación de la terapia a muy bajas dosis (ejemplo: 12.5 a 25 mg/día de metoprolol con una meta de 200 mg/día; 6.25 mg/día de carvedilol en dos dosis con una meta de 50 mg/día), con ajustes cada 1-2 semanas, monitorizando la frecuencia cardíaca y el estado inotrópico.

ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA: ESPIRONOLACTONA, EPLERENONA

En el escenario de insuficiencia cardíaca, la aldosterona promueve la reabsorción de sodio y pérdida de potasio, con retención de líquidos, la activación simpática e inhibición parasimpática, la fibrosis miocárdica y vascular, la disfunción barorreceptora y el daño vascular. Existe pues suficiente evidencia de que el receptor de la aldosterona es mediador de daño en órganos blanco (corazón, vasos, riñón), de ahí que los agentes antagonistas de la aldosterona posean suficientes méritos para dejar de ser considerados simples diuréticos ahorradores de potasio y magnesio, y entrar a formar parte de esa galería de privilegiados que regulan la disfunción neuroendocrina.

Son medicamentos que tienen efectos conocidos en mejorar la sobrevida de los pacientes con falla cardíaca y fracción de eyección reducida. Deben administrarse en dosis bajas en todos los pacientes en falla cardíaca estadío C y clase II-IV de la NYHA, casos en los cuales mejoran la función ventricular y reducen las hospitalizaciones y la mortalidad cardiovascular; adicionalmente, al detener la fibrosis miocárdica y la disfunción vascular tienen potencial antiarrítmico y anti-isquémico.

La combinación de iECA/ARA con estos medicamentos tiene alto riesgo de hiperpotasemia, pero a dosis bajas (por ejemplo 25 mg/día de espironolactona) son seguros.

El tratamiento con eplerenona es más costoso, igualmente efectivo y mejor tolerado que con espironolactona.

booksmedicos.org

DIURÉTICOS DEL ASA Y TIAZÍDAS

Se emplean en la insuficiencia cardíaca porque disminuyen la volemia y la tensión parietal, con lo cual mejoran el gasto cardíaco y el cuadro congestivo.

El objetivo del tratamiento con diuréticos de asa en la IC no es simplemente aumentar la excreción urinaria de sodio, sino más bien lograr un equilibrio negativo de sodio y agua (fenómeno denominado descongestión) y reducir el volumen de líquido extracelular. Dado que inhiben el transporte de solutos solo en un segmento de la nefrona, sus efectos sobre el volumen extracelular son complejos.

La semivida de los diuréticos del asa es más corta que los intervalos de dosificación dos veces al día. De modo que una dosis de diurético de asa aumenta la excreción de sodio y agua durante algunas horas, pero se sigue de un período de muy baja excreción de sodio, denominado "retención pos diurética". En estas circunstancias, y particularmente cuando la ingesta de cloruro de sodio en la dieta es alta, la retención de sodio posdiurética neutralizará la natriuresis inicial. Una baja ingesta de sodio permite que su excreción urinaria exceda su ingesta.

De otra parte, cuando el paciente va perdiendo volumen de líquido extracelular, ocurre una segunda adaptación donde la respuesta natriurética disminuye a cada dosis. Esto se denomina fenómeno de "frenado" y puede implicar la activación del sistema simpático y del sistema RAA, remodelación de la nefrona y agotamiento de volumen de fluido extracelular en sí mismo. Se cree que por estas razones su uso continuo en pacientes euvolémicos empeora el daño cardíaco, por lo que se recomienda su manejo en forma periódica, descontinuándolos en el paciente estable, sin evidencia de retención de líquidos, y reiniciándolos cada vez que reaparece la congestión.

En la insuficiencia cardíaca aguda congestiva parece no haber diferencias entre altas dosis y bajas dosis de furosemida por vía parenteral, ni tampoco parece haber diferencias entre la administración en infusión continua o en dosis intermitentes con respecto a la mejoría global de los síntomas y el cambio en el nivel de creatinina sérica.

Por su menor eficacia diurética y por requerir que la función renal no esté comprometida, las tiazidas son de poco uso en el estado congestivo.

INHIBIDOR DE NEPRILISINA / ARA (ARNI): SACUBITRIL / VALSARTAN

En el manejo de la IC existe un beneficio adicional a través de otra ruta terapéutica consistente en la combinación de medicamentos con inhibición dual de la neprilisina y del receptor de la angiotensina II (ARNI).

La neprilisina (NEP) es una enzima encargada de la degradación de diversos péptidos vasoactivos endógenos, como el péptido natriurético auricular (ANP) y el péptido natriurético cerebral (BNP), los cuales se expresan en las aurículas y ventrículos al ocurrir un aumento de la precarga (estiramiento), causando diuresis, inhibición de liberación de renina, vasodilatación, mejoría de la distensibilidad miocárdica, reversión de la hipertrofia y fibrosis ventricular; al inhibir la neprilisina con sacubitril se conservan estos péptidos. Por otro lado, el valsartan bloquea el receptor AT-1 de la AngII, con los efectos terapéuticos ya mencionados con los ARA.

Antes del inicio de este medicamento se debe garantizar presión arterial sistólica > 100 mmHg y potasio menor a 5.4 meq/L; el paciente no debe estar en diálisis o padecer insuficiencia hepática grave.

El sacubitrilo/valsartan no actúa sobre la bradiquinina y la sustancia P, por esto no está asociado con aumento en la tasa de angioedema.

Esta combinación se recomienda en sustitución de los iECA para pacientes con IC y FEVI reducida, que continúan sintomáticos a pesar de tratamiento óptimo (entendido como el que incluye iECA + bloqueadores beta + ARM), con el fin de reducir el riesgo de muerte y hospitalizacion. Se debe retirar el iECA al menos 36 h antes de iniciar el sacubitril/valsartan.

INOTRÓPICOS Y VASODILATADORES

Durante la despolarización ingresa calcio a la célula miocárdica a través de los canales de calcio tipo L, lo que a su vez provoca la liberación de más calcio desde sus depósitos en el retículo sarcoplásmico (al estimular los receptores de ryanodine, RyR). El calcio difunde al citosol y se une a la troponina C, desatando los eventos que terminan en el deslizamiento de las fibras de actina sobre las de miosina. El ATP proporciona la energía para la formación de puentes cruzados de actina-miosina en una intensidad (estado inotrópico) que depende del calcio disponible. Para que se rompan las uniones de actomiosina y se inicie la relajación debe ser retirado el calcio de la maquinaria contráctil; para ello se activan el intercambiador Na-Ca y la bomba de calcio del retículo sarcoplásmico (llamada SERCA2), la cual recaptura el calcio contra gradiente y lo deposita en el retículo sarcoplásmico para liberarlo de nuevo en el siguiente ciclo de contracción.

booksmedicos.org

Existen cinco grupos de medicamentos que estimulan la contractilidad miocárdica al aumentar el calcio intracelular por diferentes mecanismos de acción:

- Las catecolaminas beta-agonistas (adrenalina, dopamina, dobutamina e ibopamina) aumentan las concentraciones de AMPc y, vía protein quinasa A (PKA), se abren canales de calcio y se bloquea la proteína inhibidora de la SERCA2 (conocida como fosfolamban); de este modo se estimula el ingreso de calcio y la función de la SERCA2, incrementando así la masa de calcio movilizado durante la contracción-relajación.
- La fosfodiesterasa III convierte el AMPc en AMP inactivo y así disminuye la actividad de la PKA. Los inhibidores de la fosfodiesterasa III (milrinona, inamrinona) conservan la vía AMPc-PKA. En forma similar a como lo hacen los agonistas beta adrenérgicos, la PKA fosforila varios sustratos que estimulan la contracción miocárdica calcio-dependiente y aceleran la relajación.
- La ATPasa Na^+-K^+ regula las concentraciones intracelulares de sodio e, indirectamente, de calcio. Los digitálicos (digoxina, metildigoxina) y el istaroxime bloquean esta bomba y aumentan el sodio intracelular, el cual es retirado de la célula por el intercambiador Na^+/Ca^{++}. El resultado final es la acumulación de calcio intracelular.
- El levosimendan mejora la eficacia del Ca^{++} intracelular al estimular su unión a la troponina C.
- El istaroxime, además de inhibir la ATPasa Na^+-K^+, estimula la bomba de calcio del retículo sarcoplásmico (SERCA2), mejorando el flujo del calcio.

CATECOLAMINAS BETA-AGONISTAS

Por su elevada potencia, la dopamina, la dobutamina, la adrenalina y la noradrenalina, se han empleado para dar soporte inotrópico a pacientes en condiciones médicas o quirúrgicas críticas, o en casos de insuficiencia cardíaca refractaria y terminal de pacientes candidatos a trasplante de corazón. En estas condiciones, sin embargo, parecen menos efectivos que los inhibidores de la fosfodisterasa, quizá debido a la reconocida disminución de la densidad de ß-receptores durante la insuficiencia cardíaca. Las características farmacocinéticas de estos agentes permiten su administración en infusión continua y la titulación de sus efectos cardiovasculares a cada momento.

La **dobutamina** es un inotrópico (ß1-agonista) con propiedades vasculares balanceadas (α-1: VC + ß2: VD), es el agonista adrenérgico ß de elección para el manejo de pacientes con IC sistólica agudamente descompensada, por su efecto inotrópico dominante, con poco impacto sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

La **dopamina** tiene efectos agonistas dopaminérgicos (vasodilatador), beta-1 (inotrópico) y alfa1 (vasopresor) típicamente dosis dependientes, que son deseables en el paciente con caída crítica de la presión arterial o falla circulatoria por severa vasodilatación por sepsis o anafilaxia, pero es de beneficio limitado en el paciente con shock cardiogénico primario.

La **ibopamina**, que se convierte en metildopamina después de su absorción oral, se emplea esporádicamente como alternativa de la digital por su actividad ino-dilatadora, aunque algunos autores consideran que el beneficio clínico es marginal y causa exceso de mortalidad en los usuarios.

La **epinefrina** y la **norepinefrina** se emplean en forma creciente debido a que reúnen convenientemente elevada potencia inotrópica y actividad presora. La epinefrina es un agonista adrenérgico con efectos balanceados ß1- ß2 y α-1, traducidos en efectos hemodinámicos similares a la dobutamina, con mayor efecto taquicardizante.

Desafortunadamente todos los medicamentos que incrementan el tono simpático aumentan la tasa de mortalidad cuando se manejan en forma crónica.

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA: MILRINONA, INAMRINONA

Son inodilatadores que aumentan la fuerza y velocidad de contracción miocárdica, tienen actividad lusitrópica (mejoran la relajación) y dilatan la musculatura lisa vascular con disminución de la precarga y la poscarga.

El mecanismo de acción inotrópico positivo está relacionado con aumento en las concentraciones intracelulares de AMPc y de calcio disponible para la contracción, mediante la inhibición de la fosfodiesterasa tipo III; es pues, un mecanismo diferente a la estimulación ß-1 y a la inhibición de la bomba de sodio y potasio. Su efecto inotrópico es aditivo con los digitálicos, con los cuales se pueden combinar. Estos agentes se administran por vía intravenosa para el *tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardíaca.* Se emplean en pacientes con falla cardíaca crítica y terminal (como el shock cardiogénico) o como soporte farmacológico en pacientes programados para trasplante cardíaco. El uso crónico ha resultado frustrante, pues se asocian con aumento en la mortalidad, sobretodo en pacientes con enfermedad coronaria, razón por la cual su uso oral nunca fue aprobado.

La milrinona es el agente de elección del grupo, debido a su mayor selectividad sobre la fosfodiesterasa III, más corto tiempo de vida media y menores efectos indeseables. Su acción empieza en 5-15 min después de su administración IV. Tiene metabolismo hepático parcial y se elimina por orina un 85% en forma inalterada.

Por aplicación endovenosa se presenta con frecuencia vómito, cólicos abdominales, anorexia

booksmedicos.org

e hipotensión. Con la inamrinona puede ocurrir trombocitopenia.

DIGITÁLICOS: DIGOXINA, BETAMETILDIGOXINA

Los efectos hemodinámicos obtenidos tras la administración de digital a pacientes con insuficiencia cardíaca son el resultado de:

1. Inhibición de la enzima ATPasa Na^+-K^+. El bloqueo de la bomba de sodio y potasio en la célula miocárdica aumenta el sodio intracelular, lo cual precipita una serie de eventos que conducen finalmente al aumento del calcio intracelular, con el consiguiente *efecto inotrópico positivo.*
2. Vía inhibición de la ATPasa Na^+-K^+ en las aferencias vagales sensibiliza los barorreceptores y *restituye la respuesta barorrefleja,* con lo cual baja el tono simpático y se incrementa el parasimpático. De este modo el digitálico contribuye a corregir la disfunción neuroendocrina, cuyas consecuencias son devastadoras en pacientes con ICC, lo cual lo convierte en el único agente inotrópico con efectos neurohormonales benéficos.
3. Las consecuencias electroquímicas de la reducción del potasio intracelular (por inhibición de la bomba de sodio y potasio) se conjugan con la actividad simpaticolítica ya mencionada, para provocar los siguientes *efectos de tipo eléctrico* sobre las diferentes estructuras del corazón:
   - Nódulo sinusal: disminuye el automatismo y la frecuencia cardíaca; una exageración de este efecto puede provocar bradicardia y asistolia.
   - Nódulo A-V: disminuye el automatismo, la excitación y la velocidad de conducción y, por tanto, disminuye la frecuencia con la cual los impulsos auriculares se transmiten a los ventrículos; una prolongación de este efecto se traduce en bloqueo auriculo-ventricular.
   - Sistema His-Purkinje y músculos auricular y ventricular: aumenta la excitación y la velocidad de conducción; una exageración de estos efectos conduce a arritmias auriculares y ventriculares.

Cuando se administran por vía oral, bien sea en tabletas o en solución, se absorbe casi el 100% de la metildigoxina y el 70% de la digoxina, sin interferencia con los alimentos. Hay evidencia de que hasta el 10% de las personas son portadoras de la bacteria entérica *Eubacterium lentum,* responsable de la inactivación de hasta el 40% de la digoxina en la luz del intestino. En un paciente no digitalizado, los efectos farmacológicos se inician en promedio 15 minutos después de la administración oral y 5 minutos después de la intravenosa de metildigoxina, mientras con la digoxina se inician aproximadamente 1 hora después de la administración oral y 20 minutos después de la intravenosa. La metildigoxina se desmetila parcialmente a digoxina en el hígado. El t½ de ambos fármacos es de 1.5-2 días. La excreción se lleva a cabo por vía renal, principalmente en forma inalterada, de manera que el funcionamiento del riñón es un factor crítico a considerar en el cálculo de los regímenes posológicos de ambos agentes. Se distribuyen lentamente por todo el organismo y se acumulan en vísceras y en músculo esquelético.

Reacciones adversas

Característicamente los digitálicos tienen un estrecho margen de seguridad, con escasa diferencia entre las dosis terapéuticas y tóxicas. La edad avanzada, el sexo femenino, la baja masa muscular y la insuficiencia renal se asocian con altos niveles séricos y mayor riesgo de intoxicación digitálica; además, algunos factores tales como hipokalemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, acidosis, hipoxemia y daños cardíacos severos, aumentan la susceptibilidad a los efectos tóxicos del fármaco. Nótese que algunos de los factores mencionados están presentes con cierta frecuencia en pacientes que sufren insuficiencia cardíaca. Este hecho dificulta todavía más el manejo del fármaco, aunque el empleo de dosis menores a las tradicionalmente recomendadas ha mejorado los resultados clínicos y disminuido los riesgos de reacciones letales.

El cuadro de intoxicación digitálica comprende un conjunto de manifestaciones extracardíacas y cardíacas: trastornos digestivos (cólicos, anorexia y vómito), trastornos del SNC (visión borrosa, presencia de halos y alteraciones en la percepción de colores; somnolencia, vértigo, desorientación, psicosis y convulsiones) y trastornos cardíacos, que pueden ocurrir con o sin otros signos de toxicidad. Las principales manifestaciones electrocardiográficas de intoxicación digitálica, que pueden presentarse en cualquier orden, son: bradicardia sinusal; infradesnivel ST, aplanamiento o inversión asimétrica de T ("cubeta digitálica"); alargamiento de PR y bloqueos AV de cualquier grado; extrasístoles auriculares y ventriculares; taquicardia y fibrilación ventricular.

En caso de intoxicación por digital la suspensión del medicamento es una medida obvia. Puesto que el potasio es capaz de revertir el bloqueo que hace la digital de la bomba de sodio-potasio, los suplementos de potasio, por vía oral en la medida de lo posible, están indicados en todos los casos, excepto si la intoxicación digitálica cursa con bloqueo AV o con hiperkalemia. Las taquiarritmias ventriculares también responden a lidocaína o fenitoína; esta última es particularmente valiosa en especial en presencia de bloqueo AV. La cardioversión se reserva únicamente para la fibrilación ventricular. Cuando la intoxicación produce bradicardia severa o bloqueo AV de segundo y tercer grado se emplea atropina (0.5-2 mg IV) o un marcapaso provisional. Los anticuerpos antidigoxina constituyen un instrumento salvador en el tratamiento de la intoxicación potencialmente letal.

booksmedicos.org

Precauciones y contraindicaciones

Infarto reciente, síndrome del nódulo sinusal enfermo, hipertiroidismo. Evitar la hipokalemia y su administración intravenosa rápida. Reducir la dosis en ancianos y personas con daño renal. Se contraindica en bloqueo AV de segundo y tercer grado, arritmias supraventriculares causadas por el síndrome de Wolff-Parkinson- White, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica.

Interacciones

Los antiácidos y la metoclopramida reducen la absorción gastrointestinal de los digitálicos. Probablemente las interacciones de mayor ocurrencia clínica se dan con diuréticos tiazídicos y del asa, que producen hipokalemia e hipomagnesemia, las cuales predisponen a toxicidad digitálica. La adición de quinidina, amiodarona, propafenona, verapamilo, antibióticos macrólidos, omeprazol o tetraciclina a un paciente que utiliza digital eleva del 40 al 100% las concentraciones séricas de esta última. Los glucocorticoides causan retención hidrosalina con pérdida de potasio e incremento del riesgo de descompensación cardíaca y de toxicidad digitálica. No deben perderse de vista las interacciones que pueden darse entre digitálicos y fármacos como los beta-bloqueadores y algunos calcioantagonistas, que inhiben la contractilidad miocárdica al tiempo que deprimen los nódulos sinusal y auriculoventricular.

No se han reportado interacciones clínicamente relevantes con: iECA, ARA, anticonvulsivantes, aspirina, anti-H2, beta-lactámicos y calcioantagonistas dihidropiridínicos.

Usos

Insuficiencia cardíaca congestiva. Está probado el beneficio de la digital en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fibrilación auricular. De otra parte, su empleo en la insuficiencia cardíaca con ritmo sinusal normal, en pacientes que no han respondido suficientemente a los agentes que mejoran la expectativa de vida (iECA, ARA, ß-bloqueadores, antagonistas de la aldosterona) mejora la calidad de vida, disminuye la tasa de hospitalizaciones, pero no disminuye la mortalidad. Debe advertirse, sin embargo, que varios estudios muestran aumento de la supervivencia en pacientes tratados con concentraciones séricas entre 0.4-0.8 ng/ml de digoxina. Téngase en mente que la digital es el único agente inotrópico conocido que mejora la disfunción neuroendocrina, y ésta podría ser la razón de que por lo menos no aumente la mortalidad, como lo hacen los demás inotrópicos conocidos.

Actualmente se propone un esquema de dosificación dirigido a alcanzar concentraciones séricas de digoxina entre 0.5-0.8 ng/ml, para lo cual se dispone de nuevos nomogramas de dosificación, que deben ser consultados en las fuentes correspondientes y validados entre nosotros.

Fibrilación auricular. Salvo si la fibrilación auricular coexiste con insuficiencia cardíaca, no son agentes de primera línea en esta condición. En virtud de su acción sobre el nódulo AV, decrece el número de impulsos auriculares que alcanzan el ventrículo, con la consiguiente mejoría hemodinámica, pese a que la arritmia auricular puede empeorar. Por esta misma razón, si existen vías aberrantes, como en el síndrome de Wolff-Parkinson-White, puede precipitarse taquicardia o fibrilación ventricular. En el manejo de la fibrilación atrial la dosis de mantenimiento se determina con la consecución de una frecuencia cardíaca no menor de 60 por minuto.

LEVOSIMENDAN

Es un interesante fármaco también recomendado para el manejo de la insuficiencia cardíaca descompensada que no ha respondido al tratamiento convencional. Pertenece a un nuevo grupo de agentes inotrópicos llamados "sensibilizantes al calcio" porque se unen a la troponina C y aumentan la eficacia del calcio disponible para la contracción del músculo cardíaco, a la vez que causan vasodilatación coronaria y periférica, al parecer por activación de canales de potasio. El levosimendan es, pues, un agente inodilatador que mejora la fracción de eyección y el gasto cardíaco, baja la precarga, la poscarga y la presión arterial diastólica; a dosis usuales no afecta la relajación diastólica, la frecuencia cardíaca y la presión sistólica. En infusión continua el levosimendan causa rápida mejoría y ha mostrado menor mortalidad y mayor eficacia que la dobutamina en pacientes críticamente descompensados con shock cardiogénico. El tratamiento crónico con levosimendan oral ha sido menos explorado, pero la evidencia clínica disponible en pacientes con insuficiencia cardíaca severa muestra que también mejora la función ventricular, sin modificar significativamente la frecuencia cardíaca y la presión sistólica, y con un aceptable índice de tolerabilidad.

Se metaboliza completamente en el hígado, generando un metabolito también activo y de larga vida media, razón por la cual se recomienda no usar el fármaco en infusión por más de un día. Se excreta por orina y heces. Como era de esperarse, sus efectos indeseables más importantes son las arritmias y la hipotensión.

ISTAROXIME

Este es un interesante agente luso-inotrópico de nuevo tipo, con un doble mecanismo de inhibición de la enzima ATPasa Na^+-K^+ en la membrana celular, acoplado a la estimulación de la bomba de Ca del retículo sarcoplásmico (SERCA2). A diferencia de la digital, el hecho de que también active la SERCA2, hace que no se acumule calcio durante la diástole, reduciendo así el riesgo de disfunción diastólica y arritmias; de hecho, a concentraciones inotrópicas equiefectivas el istaroxime es significativamente menos pro-arritmogénico que la digoxina.

booksmedicos.org

Al mejorar el ciclo del calcio entre el citosol y el retículo sarcoplásmico, mejora la contracción (acción inotrópica) y la relajación cardíaca (acción lusitrópica), lo que le da un potencial valor en la disfunción sistólica y diastólica. A diferencia de otros inotrópicos este fármaco eleva la presión sistólica pero baja la frecuencia cardíaca.

ACTIVADORES DE LA GUANIL CICLASA SOLUBLE: CINACIGUAT

La enzima guanil ciclasa soluble (GCs) cataliza la conversión de GTP en GMPc, el cual actúa como segundo mensajero de un importante mecanismo de relajación del músculo liso vascular. En circunstancias normales el óxido nítrico (NO) activa esta enzima, pero bajo las condiciones de estrés oxidativo, generadas durante la insuficiencia cardíaca congestiva, se crea un estado NO-insensible que desactiva este mecanismo vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. Aunque persista el estrés oxidativo, el cinaciguat reactiva la GCs en forma independiente del NO y provoca vasodilatación con reducción de la precarga y la poscarga, elevación del gasto cardíaco, inhibición de la agregación plaquetaria y reducción de la hipertensión pulmonar. Una ventaja adicional con respecto a los nitratos es la ausencia de tolerancia. La evidencia clínica sobre este agente aún es insuficiente para incorporarlo en los protocolos de tratamiento de la insuficiencia cardíaca, pero su relación de seguridad/eficacia lo convierten en un atractivo fármaco.

El **riociguat**, otro representante del grupo, se evalúa actualmente en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

OTROS MEDICAMENTOS ÚTILES EN LA FALLA CARDÍACA

- **Ivabradina**: la evidencia de los efectos beneficiosos de la disminución de la frecuencia cardíaca, condujo al desarrollo de la ivabradina, un inhibidor selectivo de los canales del marcapasos cardíaco. El compuesto está aprobado en Europa para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con ritmo sinusal, que no reducen suficientemente la frecuencia cardiaca (< 75/min). La aprobación se basó en un estudio que muestra disminución en hospitalización y mortalidad por insuficiencia cardíaca.
- La combinación **hidralazina-isosorbide**, una asociación sinérgica de vasodilatadores, ha demostrado mejoría de la sobrevida en pacientes con disfunción sistólica. Se les considera alternativas en los pacientes que no toleran los medicamentos de primera línea (iECA o ARA y ß-bloqueadores).
- Moduladores metabólicos: la excesiva ß-oxidación de ácidos grasos (AG) como fuente energética es un rasgo fisiopatológico clave del corazón en insuficiencia, ya que esta ruta metabólica requiere más oxígeno por molécula de ATP generado, altera la contractilidad y predispone a arritmias. Los moduladores metabólicos controlan la utilización de ácidos grasos y estimulan la oxidación de la glucosa como principal fuente energética, con lo cual mejora la función ventricular, independientes del actual abordaje neurohormonal y hemodinámico. La **trimetazidina** (ver antianginosos) inhibe la ß-oxidación de AG, en tanto que el **péptido-1 tipo glucagón** (GLP-1) estimula la captación miocárdica de glucosa y la fosforilación oxidativa.
- Antagonistas de la hormona antidiurética (**tolvaptan**): bloquean la vasopresina, implicada en la retención hidrosalina del paciente con insuficiencia cardíaca. Aún están en fase de valoración clínica, pero su mayor valor parece centrarse en pacientes descompensados refractarios o intolerantes a los diuréticos.

Presentaciones y dosis

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentaciones	Dosis en adultos	Dosis en niños
Digoxina	DIGICOR, DIGOXINA	tab 0.25 mg; sol. oral 0.75 mg/ml (15 gotas contienen 0.25 mg).	0.0625 a 0.125 mg día.	5-10 mcg/ kg/día
Betametildigoxina	LANITOP, BETAMETILDIGOXINA, ADS MYORITMO	sol iny 0.2 mg/2 ml; tab 0.1 mg; sol oral 0.6 mg/ml (15 gotas contienen 0.2 mg).	0.5-2 mg/día	8-10 mcg/ kg/día
Milrinona	COROTROPE, MILRINONA	sol iny 1 mg/ml (10 mg en 10 ml).	Dosis de carga: 50 ug/kg, para continuar con infusión de 0.25-1 ug/kg/min.	
Levosimendan	DAXIM	vial de 5 ml con 2.5 mg/ ml.	dosis de carga de 12 ug/kg, seguida por infusión de 0.1 ug/kg/ min hasta por 24 horas.	
Sacubitril/valsartan	ENTRESTO	24 y 26 mg/ (dosis bajas). 49 y 51 mg (dosis medias). 97 y 103 mg (dosis óptimas).	Objetivo terapéutico alcanzar la dosis de 97 mg/103 mg/12 h	

booksmedicos.org

ANTIANGINOSOS

Para comprender las acciones de los fármacos utilizados en el manejo de la cardiopatía coronaria conviene tener presentes las principales características morfofisiológicas que determinan el balance adecuado entre oferta y demanda miocárdica de oxígeno. El tono vascular impuesto por el Sistema Nervioso Autónomo y la autorregulación local participan en la regulación del flujo coronario mediante una acción vasodilatadora o vasoconstrictora mediadas por los receptores beta y alfa adrenérgicos y por los factores de relajación y de contracción derivados del endotelio.

Adicionalmente, dado que las arterias intramiocárdicas están sometidas a la tensión intraparietal y las coronarias se llenan en diástole, cualquier factor que reduzca la presión de llenado de las coronarias, eleve la tensión intramiocárdica en diástole, o acorte el tiempo de perfusión diastólica, dificulta la irrigación cardíaca.

Por otro lado, los requerimientos miocárdicos de oxígeno dependen directamente de cuatro factores: el grado de contractilidad, la frecuencia cardíaca, la precarga y la poscarga.

La cardiopatía coronaria, que incluye la angina de pecho estable y los llamados síndromes coronarios agudos, es consecuencia de un desequilibrio entre la oferta y la demanda miocárdica de oxígeno. En la *angina estable* clásica existe un aporte fijo de oxígeno que resulta insuficiente cuando aumentan las demandas del miocardio. Cuando la placa se torna inestable o «vulnerable» fruto de la inflamación, se entra en la categoría de *evento coronario agudo*, que puede manifestarse como angina inestable, infarto no-Q (que generalmente se presenta sin elevación del segmento ST) e infarto Q (que generalmente se presenta con elevación del segmento ST), los cuales representan estadíos de un proceso continuo de agravación, patofisiológicamente ligados a formación de trombos intracoronarios que van desde no oclusivos, transitoriamente oclusivos o completamente oclusivos, respectivamente.

El manejo y el pronóstico de la cardiopatía isquémica cambió radicalmente con el desarrollo de técnicas quirúrgicas y la revascularización percutánea. Aun así, el manejo farmacológico de la angina estable tiene probados beneficios para la mejoría de los síntomas y de la tolerancia al ejercicio. En el síndrome coronario agudo, una vez ha sido superada la crisis con base en el manejo médico-farmacológico, el tratamiento posterior se hace según la estratificación del riesgo, aunque se recurre cada vez más a la estrategia invasiva con las diferentes modalidades de revascularización coronaria (percutánea, quirúrgica o transmiocárdica con laser).

En el manejo farmacológico de la enfermedad coronaria se deben considerar dos grupos de medicamentos.

- Antianginosos (con efectos hemodinámicos, metabólicos y electrofisiológicos).
- Fármacos no clasificados como antianginosos pero que resultan benéficos en el paciente con cardiopatía coronaria y cuyos perfiles farmacológicos se describen con detalle en otras secciones de este libro. Estos dos grupos de medicamentos tratan de impactar en el tratamiento de la angina de pecho a través de la modificación en su fisiopatología.

Medicamentos con inhibición de la agregación plaquetaria y bloqueo en la formación del trombo intracoronario: **antiagregantes plaquetarios y nitro vasodilatadores**.

Medicamentos con cronotropismo negativo, por reducción del consumo de O_2 y aumento del tiempo de perfusión diastólica: **beta bloqueadores**, **calcioantagonistas del tipo del verapamilo**, **ivabradine**.

Medicamentos con descenso de la poscarga, generan disminución de la tensión parietal y por ende del consumo de O_2: **calcioantagonistas** y **nitro vasodilatadores**.

Medicamentos con descenso de la precarga, con baja de la tensión parietal e incremento de la perfusión coronaria, especialmente en las zonas subendocárdicas: **calcioantagonistas** y **nitro vasodilatadores**.

Medicamentos que generan vasodilatación coronaria, con reversión del vasoespasmo o redistribución del flujo en favor del territorio hipóxico: **calcioantagonistas** y **nitro vasodilatadores**.

Medicamentos que generan destrucción del trombo, **trombolíticos**.

Medicamentos que participan en la corrección de la disfunción endotelial, con reducción del riesgo de vasoespasmo y trombogénesis: **nitrovasodilatadores**, **estatinas**, **inhibidores del sistema RAA**.

Medicamentos con mecanismo anti-isquémico metabólico, que protege la célula miocárdica de las consecuencias bioquímicas de la isquemia: **trimetazidina**, **ranolazine**.

booksmedicos.org

Antiagregantes plaquetarios

En la angina de pecho estable, el tratamiento con **aspirina** reduce la morbilidad y la mortalidad. Además, la aspirina reduce el riesgo de muerte de causa cardíaca y de infarto del miocardio fatal y no fatal en el 50-70% de pacientes que se presentan con angina inestable. Su combinación con estatinas es particularmente efectiva en pacientes que requieren prevención secundaria. El **clopidogrel**, otro agente antiplaquetario, también reduce la morbilidad en pacientes con stent coronario.

Estatinas

La disfunción endotelial está presente en pacientes con aterosclerosis, aun en los estadíos tempranos de la enfermedad, antes de la formación de la placa. Las estatinas no sólo mejoran la función endotelial sino que estabilizan la placa aterosclerótica por una acción anti-inflamatoria, que va más alla de su actividad hipolipemiante. Junto con la aspirina, la estatina debe ser considerada en todo paciente con enfermedad coronaria.

iECA/ARA

Tienen efectos cardioprotectores por una doble actividad hemodinámica y neuroendocrina, y propiedades anti-inflamatorias estabilizantes de la placa aterosclerótica.

Trombolíticos

Reducen la mortalidad en el infarto del miocardio con elevación del segmento ST, pero no son beneficiosos o pueden entrañar riesgos en otros síndromes coronarios agudos.

Anticoagulantes

Su beneficio ha quedado demostrado en el manejo de la fase aguda de los síndromes coronarios agudos.

Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa

En pacientes con angina inestable se han logrado sustanciales beneficios con la administración intravenosa de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban).

NITRATOS ORGÁNICOS

Los nitratos y nitritos inorgánicos son producidos endógenamente o provienen de la dieta, mientras los orgánicos son de origen sintético. Aunque el endotelio es la fuente más importante de óxido nítrico (NO), poderoso vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria, la vía nitrato-nitrito-NO, también genera NO en varios tejidos y juega un papel importante en la homeostasis del NO en el cuerpo; al respecto es interesante anotar que aproximadamente el 80% de los nitratos provienen de los vegetales de la dieta, lo que podría explicar en buena medida el papel protector cardiovascular de este tipo de alimentos, al proporcionar una fuente de NO endotelio-independiente, capaz de modificar factores de riesgo cardiovascular.

Los nitratos orgánicos comprenden la **nitroglicerina** (**NTG**), el **dinitrato de isosorbide** (**DNI**) y el **mononitrato de isosorbide** (**MNI**); el **nitroprusiato** se emplea como antihipertensivo. La aldehido deshidrogenasa-2 (ALDH2) cataliza la desnitración de estos fármacos y la consecuente liberación de óxido nítrico (NO), por eso se les conoce como "donadores de óxido nítrico". La relajación de la musculatura lisa vascular es más selectiva sobre el lecho venoso, con menor actividad sobre la resistencia arteriolar; de este modo disminuyen la precarga y, en menor proporción, la poscarga, con reducción de la tensión parietal, mejoría de la perfusión subendocárdica y del consumo miocárdico de oxígeno. A dosis altas estos efectos benéficos pueden ser parcialmente contrarrestados, o aun superados, por los reflejos simpáticos que se desencadenan como consecuencia de la vasodilatación periférica, de modo que, si se llega a incrementar la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción, aumenta el consumo de oxígeno y se merma la eficacia a estos agentes.

La NTG se absorbe bien por mucosa bucal y transdérmica, pero su absorción gastrointestinal sufre metabolismo de primer paso. Es ampliamente distribuida por el organismo y sufre desnitración principalmente en el hígado y glóbulos rojos. Los mononitratos y dinitratos formados se conjugan y excretan por el riñón o son desnitrados completamente hasta glicerol; el t½ de la nitroglicerina es de 1-3 min. El DNI administrado por vía oral tiene biodisponibilidad menor del 50%, comparada con el 100% después de su administración sublingual o bucal en spray; es desnitrado a 2- y 5-mononitra-

booksmedicos.org

to, los cuales son activos y tienen mayor duración de acción. Los productos finales se excretan por orina como conjugados; el t½ del DNI es de 45 min. El MNI es un metabolito activo del DNI que no sufre fenómeno del primer paso y tiene larga duración de acción (t½ = 3 a 5 h).

Reacciones adversas

Las más comunes se conocen como "crisis nitritoides" y consisten en cefalea pulsátil, la cual disminuye rápidamente y desaparece con el uso continuo, hipotensión ortostática (con mareo, náuseas, debilidad e inclusive síncope), taquicardia refleja y rubor. Se ha documentado tolerancia al efecto antianginoso de los nitratos con la exposición crónica continua, comprometiendo su valor con la terapia sostenida. Se postulan como causas de este fenómeno la expansión del volumen plasmático, la activación neurohumoral, la generación de radicales libres que causan disfunción endotelial y el agotamiento de grupos sulfidrilo (necesarios para producir NO). Para superar este problema se recomienda la suspensión del fármaco por un período del día; para ello se recomienda retirar los parches de nitroglicerina por intervalos de 8-10 horas en la noche o en el día, o utilizar un esquema de intervalos irregulares de administración del dinitrato o del mononitrato de isosorbide (estrategia conocida como "dosificación excéntrica"). Esta recomendación de administración intermitente deja, sin embargo, la inquietud de que ocurra angina de rebote durante los intervalos libres de nitratos; en tales casos, el cubrimiento con otros antianginosos es una medida apenas obvia. Debe advertirse que al parecer no todos los nitratos tienen el mismo potencial de tolerancia y ésta no se presenta en todos los pacientes que consumen crónicamente nitratos.

Se sospecha que el tratamiento crónico con estos agentes provoca disfunción endotelial relacionada con estrés oxidativo; estos efectos podrían explicar en gran medida los resultados de estudios epidemiológicos que muestran incremento en la mortalidad de pacientes post-infarto tratados crónicamente con nitratos orgánicos. Otros metaanálisis, sin embargo, muestran beneficios de los nitratos administrados a largo plazo en la profilaxis de la angina de pecho estable.

Precauciones y contraindicaciones

Se contraindican en pacientes con choque hipovolémico, anemia severa e hipersensibilidad a nitrovasodilatadores. El paciente que utiliza nitratos para combatir el ataque agudo de angina debe ser instruido para consultar al médico o a un servicio de urgencias si los síntomas persisten después de 15 minutos, ya que la falta de respuesta puede indicar un infarto del miocardio.

Interacciones

Se potencia el efecto hipotensor al coadministrar nitratos con sildenafil y demás inhibidores de la fosfodiesterasa-5, antihipertensivos, antidepresivos tricíclicos o alcohol. Los nitratos con los betabloqueadores o con verapamilo sinergizan sus efectos antianginosos, a la vez que se contrarrestan mutuamente efectos indeseables de tipo cardíaco (frecuencia e inotropismo).

Usos

En el paciente con *angina estable* los nitratos no parecen disminuir la tasa de eventos coronarios fatales y no fatales, de modo que su empleo tiende a quedar limitado a combatir los síntomas de un ataque agudo o a la profilaxis inmediata en situaciones que usualmente precipitan un ataque (como el aumento de la actividad física o las emociones). Se indican crónicamente sólo como alternativas de combinación con otros medicamentos, en angina refractaria a monoterapia y en pacientes en espera de un procedimiento de revascularización. De la forma sublingual (tab de DNI o spray de NTG) para abortar la crisis no deben utilizarse más de tres dosis en un lapso de 15 minutos, por las razones ya expuestas. Las formas farmacéuticas de liberación regulada proporcionan buen efecto antianginoso y mejor calidad de vida que la administración de múltiples pequeñas dosis diarias.

Los nitratos, vía sublingual o intravenosa, hacen parte del grupo de medicamentos que se emplean en el manejo del *síndrome coronario agudo,* independiente de si se trata de una angina inestable, un infarto no-Q o un infarto Q. En general los pacientes reciben nitroglicerina intravenosa las primeras 48 horas de un evento coronario agudo, a la dosis promedio de 0.5 ug/kg/min, teniendo la precaución de no disminuir la presión arterial sistólica por debajo de 90 mm Hg y de no elevar la frecuencia cardíaca a valores que puedan incrementar el consumo miocárdico de oxígeno.

Los nitratos también se han empleado (solos o asociados) en el tratamiento de la *insuficiencia cardíaca refractaria* y en el control de la *hipertensión sistólica aislada* del anciano.

BLOQUEADORES BETA ADRENÉRGICOS

Los BB son la única clase de fármacos efectivos para reducir la gravedad y frecuencia de los ataques de angina de esfuerzo y mejorar la supervivencia en pacientes que han tenido un infarto de miocardio. Su efecto antianginoso se atribuye a sus propiedades inotrópicas y cronotrópicas negativas (particularmente durante el ejercicio) que disminuyen el consumo de oxígeno y aumentan el tiempo de perfusión diastólica; además reducen la presion arterial (particularmente la sistólica), con disminución de

booksmedicos.org

la postcarga. Al atenuar la respuesta cardíaca a la estimulación simpática, los beta bloqueadores retardan el inicio de la isquemia, es decir, mejoran la tolerancia al ejercicio del paciente con angina. Hay evidencia de que los BB pueden aumentar el flujo sanguíneo hacia las regiones isquémicas al aumentar resistencia colateral coronaria.

A estos efectos benéficos pueden llegar a oponerse el aumento de la resistencia coronaria y una excesiva depresión miocárdica inducidas por estos fármacos.

Puesto que el bloqueo de los receptores beta en forma continua da origen al fenómeno de hiperreactividad ("up regulation"), al aumentar la densidad tisular de receptores beta, la suspensión brusca de tales agentes ha precipitado angina e infarto del miocardio en pacientes con cardiopatía coronaria, particularmente en quienes tienen angina inestable. Se recomiendan como primera línea de tratamiento en pacientes con *angina de pecho estable e inestable, de crisis silentes y en la angina microvascular*, en especial en pacientes que han sufrido previamente un infarto del miocardio. Junto con los nitratos hacen parte del tratamiento inicial de elección en el *síndrome coronario agudo.*

Los beta bloqueantes no son útiles para la angina vasoespástica y, si se usan de forma aislada, pueden empeorar esa condición, pues el bloqueo de los receptores beta deja sin oposición los efectos vasoconstrictores de los receptores alfa adrenérgicos, lo cual predispone a crisis de vasoespasmo.

Todos los BB tienen propiedades antianginosas, pero otras características, como el intervalo de dosificación y el costo, se convierten en consideraciones importantes a la hora de determinar qué BB usar. Generalmente se debe iniciar un agente cardioselectivo (atenolol o metoprolol) pues un agente no selectivo tiene desventajas potenciales en pacientes con ciertas enfermedades tales como enfermedad pulmonar obstructiva, asma, arteriopatía periférica, diabetes y depresión. La dosis adecuada se logra cuando la frecuencia cardíaca en reposo se estabiliza entre 50-60 latidos por minuto y no se incrementa en más de 20 latidos/min con el ejercicio moderado; dosis adicionales sólo incrementan los efectos indeseables, con beneficio marginal.

BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO

Los **calcioantagonistas** en general son poderosos vasodilatadores arteriales y disminuyen la resistencia arteriolar periférica y coronaria, con la consecuente reducción de la poscarga y el aumento del flujo coronario. Los agentes del subgrupo del verapamilo poseen además actividad inotrópica y cronotrópica negativas, y el corazón resulta así beneficiado por mecanismos cardíacos directos y vasculares periféricos.

Por otro lado, los calcioantagonistas dihidropiridínicos, tipo nifedipina, carecen de efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos, pero conservan un importante efecto vasodilatador coronario y disminuyen la poscarga. Con el uso de nifedipina en su forma farmacéutica de liberación regulada, o de los calcioantagonistas de larga duración de acción, se evita la estimulación simpática barorrefleja (efecto rebote) y se consigue adecuada protección, aunque el grupo de las dihidropiridinas es menos efectivo que el verapamilo y el diltiazem como antianginosos.

A diferencia de los beta bloqueadores y de los iECA, los calcioantagonistas no han resultado eficaces en el evento coronario agudo (angina inestable e infarto) y en la prevención de reinfartos; además, si el paciente hace fenómenos de rebote como consecuencia del empleo de formas farmacéuticas que no garantizan la protección del paciente todo el tiempo, los calcioantagonistas parecen elevar el riesgo de insuficiencia cardíaca y la mortalidad.

En la *angina de pecho estable* los calcioantagonistas constituyen una alternativa a los beta-bloqueadores cuando éstos son ineficaces o se contraindican (asma, EPOC, enfermedad arterial periférica), o cuando haya clara justificación de su empleo en razón de la comorbilidad del paciente. El uso de dihidropiridinas de acción corta, como la nifedipina, está limitado por la taquicardia refleja que puede exacerbar la isquemia, lo que impide su uso como monoterapia. El uso combinado de un bloqueador del canal de calcio más un bloqueador beta es más efectivo que la terapia con cualquiera de los medicamentos por sí solo. El amlodipino o la felodipina tienen mejores perfiles de efectos secundarios cuando se usan en combinación con bloqueadores beta.

IVABRADINE

La frecuencia cardíaca es el mayor determinante del gasto cardíaco y, por ende, del consumo miocárdico de oxígeno, y en pacientes con enfermedad cardiovascular (hipertensión, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca) se ha demostrado relación directa entre frecuencia cardíaca y morbi-mortalidad cardiovascular. La frecuencia cardíaca no sólo es un predictor de mortalidad cardiovascular sino que juega un doble papel crítico en la enfermedad coronaria, pues su elevación incrementa el consumo de oxígeno y disminuye el tiempo de perfusión diastólica.

El ivabradine disminuye la frecuencia cardíaca al inhibir selectivamente el canal I(f) ("funny current") en el nódulo sinusal, cuya función consiste en controlar la actividad de marcapasos,

booksmedicos.org

con la consecuente reducción en el consumo de oxígeno miocárdico y en la perfusión coronaria durante la diástole.

El ivabradine representa toda una innovación en el manejo de la enfermedad cardiovascular, ya que es el primer agente que reduce en forma "pura" la frecuencia cardíaca y, a diferencia de otros antianginosos que también tienen actividad cronotrópica negativa, como los beta-bloqueadores y los calcioantagonistas, el ivabradine no es inotrópico negativo, no disminuye la velocidad de conducción, ni la presión arterial, ni afecta el calibre de las coronarias. El efecto antianginoso se explica únicamente por la reducción de la frecuencia cardíaca y, por lo tanto, de la demanda de O_2.

Farmacocinética. Tiene buena absorción por vía oral, alcanzando su concentración plasmática máxima en una hora; su administración con alimentos aumenta las concentraciones plasmáticas en 20 a 30%. Su vida media es de 11 horas y su metabolismo ocurre en hígado e intestino. Su eliminación es fecal y renal.

Precauciones y contraindicaciones

No se recomienda en niños o adolescentes, ya que no se han estudiado sus efectos en estas poblaciones. La reducción de la frecuencia cardíaca se potencia con su asociación con verapamilo, diltiazem o beta bloqueadores, por lo que no se aconseja su uso concomitante con estos fármacos.

Está contraindicado en pacientes con choque cardiogénico, síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto agudo de miocardio), bloqueo AV de tercer grado (con precaución en el bloqueo de segundo grado), hipotensión arterial (< 90/50 mmHg), insuficiencia cardiaca en clase funcional III o IV de la NYHA y arritmias auriculares o ventriculares debido a la falta de datos respecto a su eficacia y seguridad.

Estudios en animales han demostrado concentraciones del fármaco en la leche materna y posibles efectos teratogénicos.

Reacciones adversas

Las más frecuentes son los fosfenos, efecto estroboscópico y visión borrosa, los cuales dependen de la dosis, ocurren en un 2-15% de los pacientes con dosis de 5-20 mg/día y raramente resultan ser tan molestos como para que el paciente abandone el tratamiento. Otro efecto adverso común es la bradicardia (3.3%).

Usos

La indicación de este medicamento es para pacientes con *angina de pecho estable* sin tolerancia o con contraindicación para los medicamentos de primera línea, o combinada con beta bloqueadores si el control sintomático no es óptimo, caso en el cual la ivabradina mejora la tolerancia al ejercicio. En pacientes con enfermedad coronaria y fracción de eyección menor al 40% no se ha demostrado mejoría en mortalidad cardiovascular, ingreso hospitalario y revascularización coronaria.

RANOLAZINE

Es un fármaco antianginoso y anti-isquémico, presenta un mecanismo de acción novedoso, que consiste en la inhibición de la corriente tardía de ingreso de sodio en células cardíacas I(NaL) y el componente rápido de la corriente de salida del potasio IKr (encargada de la repolarización celular en la fase 3 del potencial de acción), pero la inhibición preferencial del I(NaL) puede explicar sus efectos cardíacos. Al reducir la acumulación intracelular de sodio y disminuir la sobrecarga de calcio intracelular se reducen los desequilibrios iónicos intracelulares durante la isquemia, pudiendo favorecer la relajación miocárdica, aumentando la distensibilidad ventricular y reduciendo la rigidez diastólica de la cavidad ventricular izquierda.

Tiene baja afinidad por los receptores ß1 y ß2 adrenérgicos; por esto no afecta la frecuencia cardíaca ni la presión arterial. Sus propiedades electrofisiológicas se traducen en reducción del consumo de oxígeno, mejoría de la función ventricular sistólica y diastólica y de la microcirculación miocárdica en la disfunción cardíaca isquémica.

Paralelamente se han reportado efectos glicometabólicos con ranolozina, con reducción significativa de 0.3% en la hemoglobina glicosilada.

Su absorción es parcial pero adecuada y no se afecta por los alimentos, alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 2-6 horas, sufre extenso metabolismo hepático y sus metabolitos se excretan por orina principalmente.

Entre sus reacciones adversas se han reportado mareos, cefalea, estreñimiento y náuseas, pero es en general bien tolerado y no tiene efectos hemodinámicos, aunque puede llegar a prolongar ligeramente el intervalo QT, por lo que no debe usarse en personas con síndrome de QT largo o que tomen medicamentos capaces de prolongar el intervalo QT.

Tiene alto riesgo de interacciones farmacológicas porque, por un lado, es sustrato e inhibe la glicoproteína P y, por otro lado, es sustrato de la isoenzima CYP3A4, (ver tabla 1.1).

Ha sido aprobado para usar, solo o en combinación, en el tratamiento crónico de la *angina estable*, cuando ésta no ha sido controlada adecuadamente con otros agentes, aunque podría llegar a tener algún papel en el manejo del *síndrome coronario agudo*. Puesto que evita la acumulación intracelular de sodio y calcio durante la isquemia, se ha utilizado preoperatoriamente (1 g/día por 7 días)

booksmedicos.org

para reducir la injuria miocárdica durante la intervención coronaria percutánea (PCI). Finalmente, dado que la sobreactivación I(NaL) está implicada en varios síndromes, tales como isquemia miocárdica, hipertrofia cardíaca, falla cardíaca, estrés oxidativo y fibrilación auricular, el ranolazine representa una opción promisoria en el manejo farmacológico de algunas de estas condiciones.

TRIMETAZIDINA

La trimetazidina es un compuesto anti-isquémico con un peculiar mecanismo de acción: en condiciones de isquemia celular se bloquea la fosforilación oxidativa; se disminuye la producción de ATP; se sobreutilizan los ácidos grasos como fuente energética y se aumenta la generación de radicales libres, dando como resultado acidosis intracelular, pérdida de la eficiencia mecánica de la célula contráctil y alteraciones del intercambio iónico transmembrana.

La trimetazidina inhibe la 3-cetoacil CoA tiolasa, enzima localizada en la matriz de la mitocondria, encargada de catabolizar los ácidos grasos en acetil Co-A (beta oxidación) para su ingreso en el ciclo de Krebs y como resultado final la producción de ATP. Al inhibir esta enzima y bloquear la beta-oxidación, se activa la oxidación de los hidratos de carbono y la resíntesis de ATP. La trimetazidina revierte los procesos metabólicos que tienen lugar en el miocito isquémico, disminuyendo la glicólisis anaeróbica y la acidosis celular. Se incrementa pues la tolerancia de la célula miocárdica a la isquemia, sin provocar cambios hemodinámicos (frecuencia cardíaca, inotropismo, presión arterial). Por otro lado, el mejoramiento del metabolismo energético cardíaco se traduce en aumento de la eficiencia mecánica, por lo que ha sido evaluada en pacientes con disfunción ventricular izquierda, mejorando su fracción de eyección.

Tras su admnistración oral tiene absorción rápida y sin interferencias; tiene una vida media de 6,5 horas, con concentraciones plasmáticas máximas en 2 a 3 horas. Se metaboliza parcialmente en el hígado y se elimina en orina como fármaco inalterado más varios metabolitos. No requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos ni en insuficiencia renal.

Desafortunadamente algunos pacientes desarrollan desórdenes motores de tipo extrapiramidal, en particular parkinsonismo, temblor, inestabilidad en la marcha y síndrome de piernas inquietas, efectos que desaparecen con la suspensión del medicamento. En raras ocasiones se ha asociado con trombocitopenia, agranulocitosis y disfunción hepática.

La trimetazidina es un cardioprotector miocárdico que, cuando se agrega a la terapia convencional de la *angina de pecho estable*, reduce el número de crisis en un 40% y reduce la necesidad de dosis altas de nitratos. También ha sido evaluada como monoterapia en la angina de pecho, mostrando resultados clínicos y paraclínicos equiparables a los agentes de primera línea. Se indica en el tratamiento de la angina de pecho estable como monoterapia, en quienes no toleren o tengan contrainidicación para los BB o calcio antagonitas; también en combinación con antianginosos de primera línea en pacientes sintomáticos con tratamiento médico pleno.

De otra parte, la adición de trimetazidina al tratamiento de pacientes con *falla cardíaca* disminuye las hospitalizaciones de causa cardíaca, mejora los síntomas y controla la remodelación ventricular. Por ejemplo, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica la adición de trimetazidina al tratamiento convencional incrementa la fracción de eyección y mejora la calidad de vida y la clasificación funcional de la NYHA.

Finalmente, se ha visto que también en el músculo esquelético se producen las acciones metabólicas de la trimetazidina de inhibir la oxidación de ácidos grasos y mejorar la utilización de glucosa en la producción de energía, con el consecuente efecto anti-isquémico. Al investigar la efectividad de la trimetazidina en el desempeño de pacientes con *enfermedad arterial periférica y claudicación*, se demostró que el fármaco mejora la máxima distancia de caminado, efecto que se sinergiza con el entrenamiento físico.

NICORANDIL

Es un fármaco derivado de la nicotinamida, cuenta en su estructura con un grupo nitrato, lo que le brinda la característica de presentar un mecanismo de acción dual. Precisamente tiene efecto de tipo nitrato (genera óxido nítrico), activa la guanilato ciclasa y aumenta la producción de GMPc, así disminuye la concentración citosólica de $Ca2^{+}$ con lo que relaja el músculo venoso, y por la apertura de canales de K^{+} dependiente de ATP aumenta la conductancia transmembranal del K^{+}, produciendo un eflujo del mismo e hiperpolarización de la membrana celular, lo que inhibe el influjo de $Ca2^{+}$ hacia la célula y disminuye la duración del potencial de acción; de esta manera produce relajación del músculo liso vascular (efecto Ca antagonista). Gracias a este doble mecanismo de acción actúa como vasodilatador balanceado coronario y periférico y reduce tanto la pre como la poscarga.

El nicorandil puede preacondicionar el miocardio y prevenir la ocurrencia de arritmias ventriculares después de reperfusión coronaria; también tiene efectos cardioprotectores anti-isquémicos y mejora la tolerancia al ejercicio en pacientes con angina.

booksmedicos.org

Se absorbe rápidamente desde el TGI, dando concentraciones pico en media a una hora. Su metabolismo es por desnitración y se excreta por orina.

El uso de este medicamento se ha visto limitado por su asociación con ulceraciones a lo largo del tracto digestivo (orales, ileales y anales), vulvares y cutáneas resistentes al tratamiento, pero que curan con la suspensión del fármaco, aunque no siempre en forma rápida. Puede provocar crisis nitritoides con cefalea, rubor, taquicardia e hipotensión.

Como la nitroglicerina, tiene efecto protector en pacientes con infarto del miocardio agudo a la dosis intravenosa de 4 mg en 5 minutos, seguidos por 6 mg/h en las siguientes 24 horas. Su administración en infusión por cortos periodos mejora el pronóstico de pacientes con falla cardíaca aguda. También el fármaco se ha indicado antes de la intervención coronaria, como agente protector de la llamada injuria isquemia/reperfusión (pérdida adicional de cardiomiocitos del área isquémica, aún después de la reperfusión exitosa).

ALOPURINOL

Se ha demostrado que este inhibidor de la xantina oxidasa, utilizado en el tratamieto de la gota, disminuye la demanda de oxígeno del miocardio en pacientes con insuficiencia cardíaca. Se demostró que mejora la vasodilatación dependiente del endotelio y puede abolir el estrés oxidativo. Raramente debería ser usado para tratar angina y se necesita una evaluación adicional antes de recomendarlo como agente antianginoso.

Presentaciones y dosis

Nombre en denominación común internacional	Nombres comerciales	Presentaciones	Dosis en adultos
Nitroglicerina	NITROGLICERINA, MYONIT ENETEGE, NITRODISC, NITROGLICERINA SPRAY SUBLINGUAL	Fco amp 50 mg/10 ml. Parches trandérmicos que liberan: 5 mg ó 10 mg/24 horas. Spray sublingual 400 mcg/dosis	IV: 20 mcg/min e incrementar 10-20 mcg/min c/3-5 min, hasta DM de 400 mcg/min. Los parches se usan por 12-14 h y se retiran por 10-12 h. 1-2 aplicaciones sublinguales.
Dinitrato de isosorbide	ISORDIL, ISORDIL TEMBIDS, ISOCORD, ISOSORBIDE	tab 10 y 40 mg. sublingual 5 mg.	Sublingual: 5 mg c/5 min hasta máximo 3 dosis. Oral: 40 mg en la mañana y 40 mg en la tarde.
Mononitrato de isosorbide	MONIS CARDALOL, CINCORDIL. CARDALOL SR	tab 20 mg; tab 50 mg de liberación regulada.	Oral: 20 mg en la mañana y 20 mg en la tarde, o 50 mg/día.
Ivabradina	PROCORALAN	tab 5 y 7.5 mg	2.5-7.5 mg dos veces al día
Ranolazine	RANEXA	tab 0.5 y 1 g	0.5-1.5 g dos veces al día
Trimetazidina	VASTAREL	tab 20 mg; lib regulada de 35 mg	20 c/8 h; 35 mg c/12 h.
Nicorandil	CANERVIL, NIXORAN	tab 10 mg	10-20 mg dos veces al día.

ANTIARRÍTMICOS

Electrofisiología cardíaca

En condiciones fisiológicas, el impulso cardíaco se genera en el nodo sinoauricular (SA), que genera en reposo alrededor de 60-90 potenciales de acción (PA). Los impulsos que parten del nodo SA se propagan a las aurículas, llegan al nodo auriculoventricular (AV) y, mediante el sistema especializado de conducción de His-Purkinje, invaden ambos ventrículos, los cuales se contraen de forma sincrónica. El hecho de que el nodo SA tenga mayor frecuencia de disparo impide que otras células automáticas (marcapasos subsidiarios) dirijan el ritmo cardíaco.

Las especies iónicas responsables del potencial de acción (PA) varían entre las diferentes zonas del corazón, dando las distintas configuraciones de los mismos. La configuración de los PA de las fibras musculares auriculares y ventriculares y del sistema His-Purkinje son esencialmente similares y constan de 5 fases, figura 6.3. Una fase inicial de elevación rápida del PA (fase 0) atribuida principalmente a la apertura de los canales rápidos del sodio sensibles a voltaje. Esto permite

booksmedicos.org

la entrada de iones Na^+ a la célula y, por lo tanto, la despolarización del potencial de membrana hacia valores positivos. La apertura de los canales de Na^+ es un proceso muy rápido (~1 mseg) tras el cual el canal pasa a un estado no conductivo impidiendo la entrada de más iones Na^+. A continuación, la membrana inicia su repolarización en la que se distinguen la fase 1 de rápida re-polarización, explicada por la inactivación de los canales de Na^+ y la activación de canales corriente afuera del K^+. Durante la fase 2 de meseta se generan dos corrientes eléctricas diferente, una hacia el interior de la célula a través de canales de calcio y otra hacia el exterior a través de canales K^+; al final de esta fase de meseta, los canales de Ca^{++} se inactivan y la membrana completa su repolarización porque aumenta la permeabilidad al potasio, que sale en avalancha dando lugar a la fase 3 del PA; enseguida se produce una rápida y completa re-polarización del potencial de membrana, gracias a la activación de diversas corrientes iónicas de salida de K^+. La fase 4 del potencial de acción se inicia una vez que el potencial de reposo de la célula alcanza de nuevo un valor de -85 mV y finaliza al comienzo del siguiente PA.

Los PA de los nódulos sinusal y AV presentan un potencial de reposo más positivo que el resto de células cardíacas, ya que la fase 0 del PA se debe a la entrada de Ca^{++}, generando un ascenso muy lento, pues los canales de calcio, a diferencia de los de Na^+, presentan menor amplitud y se propagan muy lentamente; con esto las fases 1, 2 y 3 prácticamente se fusionan. La fase 4 es de lenta despolarización diastólica por múltiples mecanismos iónicos, con corrientes de entrada de Ca^{++}, corriente de salida de K^+, más un intercambiador Na^+/Ca^{++}.

Sobre la base de esta explicación se han dividido los PA en respuestas rápidas y lentas. Los PA normales de las aurículas, ventrículos y sistema His-Purkinje son considerados respuestas rápidas con una fase 0 amplia y de ascenso rápido, que se propaga con gran velocidad. Por el contrario, los PA de las células de los nódulos sinusal y AV son respuestas lentas con una fase 0 de ascenso que se propaga lentamente.

Puesto que los trastornos del ritmo resultan de alteraciones en la excitabilidad, el automatismo y la conducción, describiremos brevemente estas propiedades de las células cardíacas.

Excitabilidad

Es la propiedad que tienen las células en reposo de responder con un PA a un estímulo apropiado. La intensidad del estímulo necesario para producir un PA se conoce como umbral de excitabilidad; en reposo este umbral es bajo, pero durante la mayor parte del PA la célula es total o parcialmente inexcitable. El período durante el cual la célula no puede responder a un estímulo prematuro con un potencial de acción propagable se denomina *período refractario efectivo (PRE).*

Automatismo

Es la capacidad de la célula de despolarizarse a sí misma en forma espontánea y rítmica. Esta propiedad la poseen las células del nódulo sinusal, las células auriculares especializadas, las del nódulo AV y las del sistema His-Purkinje. Normalmente las células del nódulo sinusal tienen el comando del ritmo cardíaco.

Conducción

El PA de las células del nódulo sinusal es estímulo de intensidad suficiente para despolarizar las células auriculares próximas, las cuales, a su vez, causan la despolarización de las células vecinas. De este modo la onda de despolarización invade las aurículas hasta canalizarse por ciertas vías específicas de conducción (vías internodales). Cuando la onda de despolarización llega al nódulo AV, sufre un ligero retardo antes de pasar por el tronco del haz de His a las ramas ventriculares y de ahí a las ramificaciones subendocárdicas que forman la red de Purkinje. La actividad del músculo ventricular se produce a partir de las fibras de Purkinje y, por tanto, va del endocardio al epicardio.

Mecanismos responsables de las arritmias

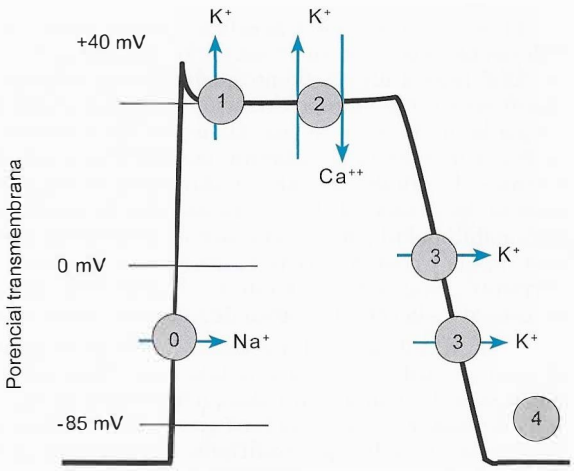
Las taquiarritmias pueden producirse por trastornos de la conducción del impulso (reentradas), en la formación del impulso o por la combinación de ambos. Las primeras son las más comunes y se producen gracias a que el tejido cardíaco es una verdadera maraña de fibras bifurcadas y anastomosadas, de modo que dos o más regiones conectadas entre sí deben tener una velocidad de conducción y unos períodos refractarios sincronizados, a fin de que sus respectivos impulsos se anulen recíprocamente. Si una de las dos regiones tiene un período refractario anormalmente corto o una velocidad de conducción disminuida es posible la «reentrada» del impulso a la otra región, cerrando un circuito que puede hacerse repetitivo.

Los trastornos en la formación del impulso pueden deberse a un aumento del automatismo en zonas que tienen actividad de marcapasos latentes o a la formación de un foco ectópico. Las bradia-

booksmedicos.org

rritmias (bloqueos y disfunción del nódulo sinusal con bradicardia extrema) se tratan con marcapasos provisionalmente o con fármacos anticolinérgicos (atropina) o con estimulantes beta cardíacos. Estos agentes se revisan en el capítulo 5.

Los medicamentos antiarrítmicos controlan las arritmias por bloquear el flujo a través de canales iónicos o por modificar el tono del Sistema Nervioso Autónomo. Tradicionalmente estos fármacos se han clasificado de acuerdo con sus propiedades electrofisiológicas (clasificación de Vaughan Williams), pero ésta resulta de poco valor médico, porque es frecuente encontrar fármacos que interaccionan con diferentes corrientes iónicas, de modo que la relación entre el mecanismo de acción y los efectos terapéuticos o tóxicos no es clara, figura 6.3.



Fase	Medicamento
0	Quinidina, procainamida, desipiramida lidocaina, propafenona, flecainida, amiodarona, dronaderona
1	Amiodarona, dronadarona, sotalol, propafenona, flecainida
2	Beta bloqueantes, amiodarona,dronadaron, propafenona, verapamilo, dilltiazem
3	Amiodarona, dronadarona , sotalol
4	Beta bloquetantes

Figura 6.3.

Potencial de acción de una célula cardíaca y corrientes iónicas con las cuales interactúan algunos fármacos.

Los fármacos antiarrítmicos siguen jugando un papel destacado en el manejo de las arritmias supraventriculares, mientras su beneficio en el manejo crónico de las arritmias ventriculares (sostenidas y no sostenidas) no parece ir más allá de la mejoría de los síntomas (palpitaciones, síncope). En efecto, cada vez se reúne mayor evidencia de que varios agentes antiarrítmicos ventriculares están en desventaja con respecto a estrategias no farmacológicas, tales como la ablación, la resección quirúrgica del foco o el desfibrilador automático implantable, que han demostrado mejores resultados, inclusive en los pacientes clasificados como de alto riesgo.

Debe destacarse también el uso de medicamentos no antiarrítmicos para disminuir el riesgo en arritmias. La evidencia clínica y experimental muestra el papel pro-arritmógeno del sistema renina- angiotensina- aldosterona (RAA), de la inflamación y del estrés oxidativo; de ahí los potenciales efectos benéficos de medicamentos como los inhibidores del sistema RAA, los inhibidores de la aldosterona, las estatinas y los ácidos grasos omega-3 (con comprobadas propiedades antiarrítmicas en casos de fibrilación auricular). El clínico debe entonces hacer una valoración muy juiciosa de las opciones terapéuticas, sin perder de vista que el empleo de algunos antiarrítmicos en arritmias ventriculares se ha convertido en un auténtico dilema bioético.

AMIODARONA

Tiene un mecanismo antiarrítmico amplio. En el corazón bloquea canales de sodio, de calcio y de potasio e inhibe los adrenorreceptores beta en forma no competitiva; el bloqueo de los canales de Na^+ genera hiperpolarización del nodo sinusal y del nodo AV (prolongando el período refractario relativo y el PA); al bloquear los canales de K^+ aumenta la refractariedad y la duración del PA en los marcapasos cardiacos y demás estructuras cardíacas. La inhibición de los receptores beta tiene un efecto cronotrópico negativo en el nodo sinusal, reforzado por el bloqueo de los canales Ca^{++}. Es difícil precisar el aporte de cada una de estas acciones a los efectos farmacológicos.

Por otro lado, los efectos antiarrítmicos de la amiodarona dependen de si se emplea en dosis bolo intravenoso o crónicamente por vía oral. Por esta última vía prolonga la duración del PA y el período refractario del tejido auricular y ventricular, efecto mediado principalmente por el bloqueo de la corriente de salida del K^+ en la fase 3 del PA; además, disminuye el automatismo y la velocidad de conducción (prolonga los intervalos QT, QRS y PR). Tras su administración venosa tiene efectos en el nodo AV y demás vías cardíacas, donde disminuye su velocidad de conducción e incrementa su refractariedad (evidenciado en el intervalo PR). Gracias a sus acciones adrenérgicas y sobre los canales calcio,

booksmedicos.org

el fármaco tiene efectos periféricos: reduce la resistencia vascular sistémica y dilata el lecho vascular coronario, disminuye el consumo miocárdico de oxígeno y tiene una actividad antioxidante promisoria, pero cuyo significado clínico aún se ignora.

Farmacocinética. La absorción oral corresponde al 30-50% de la dosis administrada, pero hay gran variabilidad interindividual y los alimentos aumentan la velocidad y la magnitud de la absorción. El fármaco se acumula en músculo y grasa, y sólo cuando la impregnación tisular ha alcanzado cierto grado de saturación empieza a manifestarse el efecto terapéutico, de modo que después de la administración oral la respuesta terapéutica se inicia en 1-2 semanas, el efecto antiarrítmico es máximo entre 1-5 meses y puede perdurar por varios meses después de la suspensión de un tratamiento crónico. Con una dosis de carga intravenosa empieza a aparecer el efecto en unos 15 min y persiste más o menos por 2 h.

Tanto la amiodarona como su principal metabolito activo, la desetilamiodarona, se distribuyen ampliamente por el organismo y se depositan en casi todos los tejidos a concentraciones inclusive superiores a las del plasma. El metabolismo se efectúa en hígado y probablemente también en la mucosa gastrointestinal. La amiodarona y su principal metabolito poseen estructura análoga a la hormona tiroidea y sufren posterior deyodinación con formación de yoduros. La excreción del principio activo y sus metabolitos se lleva a cabo principalmente por heces, a partir de la circulación enterohepática. La excreción renal es despreciable. No requiere ajustes de dosis en disfunción hepática o renal.

Reacciones adversas

El empleo de amiodarona debe estar claramente justificado, ya que se trata de un fármaco con alta toxicidad en muchos órganos y sistemas, al parecer porque está relacionada con alteraciones en la composición membranal de fosfolípidos o con la formación de complejos amiodarona-fosfolípidos probablemente inmunogénicos. Por vía IV provoca con frecuencia hipotensión y depresión miocárdica. Como ocurre con los demás antiarrítmicos, la amiodarona puede empeorar una arritmia ya existente o causar nuevas arritmias. La neumonitis intersticial y la fibrosis pulmonar potencialmente fatal representan la toxicidad más frecuente entre las graves. Son comunes los trastornos neurológicos que incluyen tremor, ataxia, nistagmo, movimientos involuntarios, francos cuadros extrapiramidales y neuropatía periférica con parestesias; también son muy comunes las reacciones de fotosensibilidad y pigmentación de la piel. Durante el tratamiento a largo plazo se forman microdepósitos corneanos en virtualmente todos los pacientes que la consumen, pero al parecer no interfieren con la visión. La neuropatía óptica es otra reacción adversa que limita el uso de la amiodarona, aunque es de rara presentación; la suspensión del fármaco revierte el daño en la mitad de los eventos, pero puede provocar daño irreversible hasta en el 20% de los casos. La amiodarona inhibe la 5-deyodinasa, con lo cual disminuye la formación de T3 a partir de T4 y, por mecanismos fisiopatológicos que deben ser consultados en otras fuentes, induce tirotoxicosis (hasta el 20% de los usuarios de regiones deficientes en yodo) o hipotiroidismo (hasta el 20% de los usuarios de regiones con consumo normal de yodo).

Precauciones y contraindicaciones

Los pacientes deben ser cuidadosamente vigilados en su función cardíaca, pulmonar, oftálmica, tiroidea y hepática. Si ocurre toxicidad pulmonar debe suspenderse el medicamento e instaurarse tratamiento con corticosteroides. Las dosis altas (400 mg/día o más) y los antecedentes o presencia de enfermedad pulmonar, constituyen factores de riesgo para la fibrosis pulmonar grave. Debe evitarse la exposición a los rayos solares o usar protectores solares fuertes. La amiodarona cruza la placenta y se elimina en la leche materna. El fármaco debe evitarse o administrarse con precaución en caso de disfunción del nódulo sinusal o del auriculo-ventricular.

Interacciones

La amiodarona está involucrada en un gran número de interacciones puesto que es un potente inhibidor de varias isoenzimas del citocromo P-450 (CYP3A4 y CYP2C9), así como del transportador glicoproteína P; también altera la eliminación renal de varios fármacos. Puede presentar efectos aditivos o antagónicos con otros antiarrítmicos. Su empleo simultáneo con digoxina puede llegar a doblar las concentraciones séricas de esta última, de tal modo que si es indispensable la coadministración debe rebajarse la dosis de digoxina por lo menos en un 50%. También es importante recordar la inhibición del metabolismo de la warfarina, dado que los dos medicamentos con frecuencia se usan juntos. Con beta bloqueadores o algunos bloqueantes del calcio se puede incrementar el efecto depresor en nódulos sinusal y AV.

Usos

Arritmias ventriculares y supraventriculares. Pese a ser la amiodarona un medicamento más efectivo y mejor tolerado que otros agentes para la supresión y prevención de taquiarritmias ventriculares, supraventriculares (taquicardia paroxística, flutter y fibrilación) y el síndrome de Wolf-Parkinson-White, debido al riesgo que entraña el manejo de reacciones adversas de un medicamento con efectos serios y duraderos, debe sopesarse bien su empleo de acuerdo con la relación riesgo/beneficio. Sin embargo, del espectro de agentes útiles para el control de los trastornos del ritmo, la amiodarona se ha ido imponiendo como un valioso antiarrítmico de amplio espectro. La amiodarona intravenosa es el antiarrítmico más usado y efectivo para el manejo de

booksmedicos.org

las arritmias ventriculares que amenazan la vida, aunque su administración se asocia con importantes efectos adversos, siendo el más común la hipotensión. A largo plazo, sus propiedades antianginosas y su carencia de efectos inotrópicos negativos le dan ventaja sobre otros antiarrítmicos, cuando coexiste la arritmia con angina de pecho o deterioro de la contractilidad miocárdica. Se considera pues el antiarrítmico de elección en pacientes con falla cardíaca o angina de pecho y arritmias ventriculares sintomáticas.

DRONEDARONA

Como ya se dijo, la amiodarona es el más efectivo agente antiarrítmico existente, pero su alta incidencia de efectos indeseables, junto con su largo tiempo de vida media de eliminación ha estimulado la búsqueda de agentes similares con un mejor perfil de riesgo/beneficio. La dronedarona es un derivado no yodado de la amiodarona, con propiedades farmacológicas similares, pero sin interferencias con la función tiroidea, menos riesgo de lesiones en pulmones y en piel. Su seguridad y eficacia se ha establecido en varios ensayos clínicos, principalmente en pacientes con fibrilación auricular (FA) o aleteo auricular.

Se recomienda para mantener el ritmo sinusal en pacientes con FA paroxística o persistente, si no tienen o tienen mínima enfermedad cardíaca, o en pacientes con cardiopatía hipertensiva sin hipertrofia ventricular izquierda, o en FA paroxística o persistente y enfermedad coronaria asociada. Se contraindica en pacientes con insuficiencia cardíaca clase IV o en pacientes con ICC y fracción de eyección reducida.

Los estudios clínicos demuestran que es más efectiva que el placebo, pero menos que la amiodarona para mantener el ritmo sinusal en pacientes con FA. Ha mostrado que controla el ritmo y la tasa ventricular y reduce la morbimortalidad en FA no permanente, pero en los pacientes con fibrilación auricular permanente y falla cardíaca, este fármaco incrementa la morbimortalidad. No requiere ajustes en pacientes con daño renal pero, por el riesgo de hepatopatía de tipo idiosincrático, y por lo mismo impredecible, los pacientes deben ser controlados periódicamente con pruebas de función hepática. También inhibe enzimas CYP y la GpP, pero con menor potencia que la amiodarona.

BETA BLOQUEADORES Y SOTALOL

La estimulación beta-adrenérgica aumenta la magnitud de las corrientes del Ca^{++} (fase 2), aumenta la magnitud de la corriente repolarizante del K^+ y aumenta la corriente iónica del marcapasos cardíaco, todo lo cual se traduce en aumento de la excitabilidad, de la velocidad de conducción y del automatismo. Por tanto, el mecanismo básico responsable de la actividad antiarrítmica de los beta bloqueadores es la disminución del Ca^{++} intracelular, el aumento de la refractariedad en el nodo AV y la disminución del automatismo.

La principal indicación de los bloqueantes beta es el control de la tasa ventricular en las *taquiarritmias supraventriculares* (*TPSV, flutter y fibrilación*). La mejoría hemodinámica del paciente se debe, más que a reversión a ritmo sinusal normal, a disminución de la frecuencia ventricular por aumento de la refractariedad en el nódulo AV. El propranolol ha resultado superior a otros beta-bloqueadores para acortar el intervalo QT en pacientes con síndrome de QT largo congénito.

El **esmolol** es un antagonista beta-1 selectivo, con vida media de eliminación muy corta (9 min). Por vía intravenosa es el antagonista beta preferido en situaciones clínicas donde se necesite un bloqueo beta-1 inmediato, como cuando se requiere controlar la respuesta ventricular en casos de fibrilación auricular inestable. Dada su rápida eliminación, muchas RAM se corregirán con solo suspender el medicamento.

Los beta bloqueadores pueden suprimir algunas arritmias ventriculares inducidas por catecolaminas, como las desencadenadas por ejercicio, emoción o hipertiroidismo. Aunque estos fármacos poseen propiedades antifibrilatorias, se requieren dosis muy altas, y usualmente se prefieren otros agentes, para el control de las arritmias ventriculares que ponen en peligro la vida; de hecho, los estudios muestran que los agentes controladores del ritmo (amiodarona, propafenona) son más efectivos que los agentes controladores de la tasa ventricular (beta-bloqueadores, verapamilo, digital) para prevenir el accidente cerebro-vascular en casos de fibrilación auricular.

En pacientes con exceso de estímulo simpático, como en feocromocitoma o en supresión de clonidina, los beta bloqueadores liberan un estímulo alfa adrenérgico con hipertensión arterial severa o arritmias. En tales casos, las arritmias deberían ser tratadas con bloqueadores α y β o con un medicamento como labetalol que combina propiedades de bloqueo α y β.

El **sotalol** es un bloqueante beta no selectivo con algunas propiedades electrofisiológicas adicionales, como el bloqueo de los canales de potasio, responsables del aumento de la refractariedad en los músculos auricular y ventricular y del sistema His-Purkinje. Su absorción es rápida y completa en el TGI, pero se reduce en presencia de alimentos o antiácidos.

booksmedicos.org

Está aprobado para ser usado en pacientes con taquiarritmias ventriculares y fibrilación o aleteo auricular; en estas *arritmias supraventriculares* el sotalol no sólo controla la respuesta del ventrículo sino que revierte la arritmia a ritmo sinusal normal. Los ensayos sugieren que es al menos tan eficaz como la mayoría de los bloqueadores de los canales de Na^+ en *arritmias ventriculares* potencialmente letales, en particular si coexisten con cardiopatía isquémica, por sus propiedades antianginosas.

Comparte con los bloqueantes beta no selectivos las mismas reacciones adversas, precauciones, contraindicaciones e interacciones medicamentosas, pero tiene un potencial arritmogénico mucho mayor (sobretodo *torsades de pointes*), en especial si la concentración sérica de potasio está baja, o hay daño renal, debido a que el fármaco se elimina por riñón en forma inalterada. Por tanto, el paciente debe ser controlado, más por recibir un antiarrítmico que un simple beta bloqueante, como queda demostrado en estudios de prevención de arritmias en personas con enfermedad cardíaca isquémica, o con insuficiencia cardíaca, donde los beta bloqueadores redujeron tanto la mortalidad total como la muerte cardíaca súbita, mientras el sotalol tuvo un efecto neutral o incrementó la mortalidad.

BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO

Igual que ocurre con los beta bloqueadores, aunque por un mecanismo diferente, los calcioantagonistas tipo verapamilo y diltiazem bloquean los canales de Ca^{++} en las células cardíacas, disminuyen la frecuencia cardíaca, deprimen el sistema especializado de conducción, deprimen el automatismo del nódulo sinusal y reducen la velocidad de conducción en el nódulo AV. Estos efectos son la base del tratamiento en las arritmias por reentrada, cuyo circuito involucra el nodo AV.

El verapamilo intravenoso se ha usado en la supresión de los episodios agudos de *taquicardia paroxística supraventricular* (TPSV), aunque ha sido suplantado en gran medida por la adenosina. También está aprobado para bloquear rápidamente la respuesta ventricular en casos de *flutter o fibrilación auricular,* donde puede inclusive llegar a convertir la arritmia en ritmo sinusal. En estos casos se emplea el verapamilo a la dosis de 5-10 mg IV para pasar en 2-5 min y repetir en 30 min, si es necesario. La hipotensión, la bradicardia y el bloqueo AV son los principales riesgos en esta forma de empleo. En la prevención de recurrencias se utilizan los calcioantagonistas a las mismas dosis orales empleadas en el tratamiento de la hipertensión.

ADENOSINA

Es un nucleósido ligando de los receptores A-1 y A-2 de la adenosina. En una respuesta mediada por receptores A-1 bloquea canales de calcio (aumentando la refractariedad del nodo AV) y activa canales de potasio, lo cual disminuye el automatismo del nódulo sinusal y aumenta la refractariedad del nódulo AV, provocando bloqueo AV transitorio. A través de receptores A-2 causa vasodilatación. Esta también inhibe el efecto electrofisiológico del AMP_C durante la estimulación simpática. Como tiene t½ de unos pocos segundos, se utiliza en dosis bolo intravenoso rápida para el control inmediato (en 10 a 30 segundos) del episodio agudo de arritmias supraventriculares, en particular de la *taquicardia supraventricular paroxística.* De modo que la adenosina y el verapamilo son los dos fármacos de elección en el tratamiento de pacientes con taquicardia paroxística supraventricular; la adenosina tiene incidencia mayor de efectos indeseables menores, pero el verapamilo se asocia con alta frecuencia de hipotensión. Debe advertirse que la adenosina no revierte a ritmo normal ningún otro tipo de arritmia. Administrada en infusión lenta carece de efectos antiarrítmicos (se elimina antes de alcanzar el corazón), pero causa *hipotensión controlada,* útil en algunos procedimientos quirúrgicos. Puesto que la adenosina es un mediador del pre- y del post-acondicionamiento isquémico se ha empleado, aparentemente con buenos resultados, la infusión intracoronaria en pacientes sometidos a intervención coronaria percutanea. Se encuentra entre los agentes cardioprotectores más promisorios durante el infarto agudo del miocardio.

Aparte de los riesgos pro-arritmogénicos, que incluyen asistolia y bloqueo A-V pasajeros, entre los efectos indeseables más frecuentes están los secundarios a vasodilatación (rubor, hipotensión) y broncoespasmo.

Sus efectos se sinergizan con dipiridamol y se antagonizan con xantinas (teofilina, aminofilina, cafeína), las cuales bloquean el receptor de adenosina.

PROPAFENONA

Estabiliza las membranas al bloquear canales de sodio, de potasio y receptores beta. Retarda la velocidad de conducción en aurículas, nódulo AV, ventrículos y sistema His-Purkinje (prolonga PR y QRS). Tiene efecto inotrópico negativo.

La absorción oral es rápida y adecuada, dando concentraciones terapéuticas a partir de los 30

booksmedicos.org

min; su administración con los alimentos mejora la absorción. Se metaboliza en hígado y se elimina por orina y bilis.

La incidencia de efectos indeseables es considerablemente superior en quienes poseen el fenotipo metabolizador lento de la isoenzima CYP2D6 (6.6% de la población mestiza colombiana): trastornos gastrointestinales (vómito, anorexia, mal sabor en la boca), visión borrosa, vértigo, tremor y cefalea son frecuentes, aunque ceden con la disminución de las dosis o el tratamiento crónico. También se han registrado títulos positivos de anticuerpos antinucleares (ANA) y rash. Trastornos cardiovasculares: hipotensión, trastornos de la conducción, insuficiencia cardíaca, agravamiento de arritmias o aparición de nuevas, sobre todo taquiarritmias ventriculares.

En razón de su estrecho margen de seguridad, se aconseja ser prudentes en el manejo de este fármaco, y monitoreo cuidadoso del paciente. En arritmias ventriculares se debe restringir su empleo sólo a aquellos casos que pongan en peligro la vida del paciente. Debe reducirse la dosis si el intervalo PR excede los 300 ms, o la duración del complejo QRS se hace igual o superior a 180 ms. Por su efecto bloqueante beta debe utilizarse con precaución en pacientes asmáticos, con EPOC, disfunción ventricular o bloqueos.

Como su metabolismo y el de sus dos metabolitos activos está a cargo de isoenzimas del citocromo P-450, fácilmente inducibles e inhibibles, las interacciones farmacocinéticas son numerosas. La propafenona tiene efectos aditivos con otros antiarrítmicos. El uso simultáneo con digoxina y warfarina incrementa las concentraciones séricas de estas últimas. Las formas de liberación regulada evitan las grandes fluctuaciones séricas de las formas convencionales, simplificando el régimen de dosificación y mejorando la adherencia al tratamiento.

El tratamiento crónico con propafenona oral se emplea para mantener el ritmo sinusal en *arritmias supraventriculares incluyendo la fibrilación auricular*. Como tiene efecto en canales de Na^+ se puede emplear en *arritmias ventriculares* con una eficacia modesta. La actividad bloqueante beta le confiere particular utilidad en el control del componente adrenérgico (emociones, ejercicio) de algunas arritmias supraventriculares. Por otro lado, al asociar el bloqueo A-V con una marcada reducción de la conducción intra-auricular, resulta más eficaz que los bloqueantes beta y que los bloqueantes de los canales de calcio en arritmias supraventriculares como el síndrome de Wolf-Parkinson-White. En cambio, su efecto en las arritmias ventriculares es modesto y, en no pocos casos, más peligroso que benéfico.

FLECAINIDA

Bloquea los canales de sodio y potasio, prolonga los intervalos PR, QRS y QT porque deprime el automatismo del nódulo sinusal y retarda la velocidad de conducción en aurículas, nódulo AV, ventrículos y sistema His-Purkinje. En menor intensidad incrementa la refractariedad de los músculos auricular y ventricular; además tiene ligero efecto inotrópico negativo.

Se absorbe bien en el TGI, se metaboliza en el hígado y se excreta por orina; por estas razones se debe manejar con precaución en disfunción renal.

En relación con las dosis pueden presentarse o empeorarse trastornos de la conducción, insuficiencia cardíaca o arritmias ventriculares, semejantes a las observadas con otros antiarrítmicos. Su uso se ha evaluado en algunos estudios, en los cuales se ha demostrado que tiene potencial arritmogénico en pacientes ya con arritmias ventriculares. Por el potencial cardiotóxico a largo plazo debe reservarse este agente para *arritmias ventriculares* que amenacen la vida y para mantener el ritmo sinusal en pacientes sin patología cardíaca estructural (sin disfunción ventricular o cardiopatía isquémica) con *arritmias supraventriculares*.

LIDOCAINA

Es un anestésico local bloqueante de los canales de sodio. Suprime selectivamente el automatismo en el sistema His-Purkinje y prolonga la refractariedad en el músculo ventricular. El nódulo sinusal, el músculo auricular y el nódulo AV son menos sensibles a la lidocaína. Con la administración de una dosis bolo intravenosa los efectos se inician alrededor de 1 min y duran 10-20 min. Si se inicia una infusión continua sin dosis bolo inicial la concentración terapéutica se alcanza más lentamente, en media a una hora.

Los trastornos del SNC son los más comunes y consisten en hipoacusia, somnolencia, desorientación, confusión o ansiedad, agitación, tremor, disartria, nistagmo y convulsiones. Entre las reacciones adversas se encuentran los bloqueos y la depresión miocárdica. El fármaco debe manejarse con precaución o está contraindicado en personas con trastornos de la conducción, insuficiencia cardíaca congestiva, hepatopatías, bradicardia sinusal, hipoxia o depresión respiratoria.

Este agente ha sido desplazado por otros antiarrítmicos más efectivos y seguros, aunque continúa ocupando un puesto en el tratamiento de *arritmias ventriculares* secundarias a infarto del miocardio, cirugía o cateterización cardíaca, cardioversión y toxicidad digitálica. La principal ventaja para el uso intravenoso en emergencias es que su acción antiarrítmica se instaura rápidamente y sus efectos indeseables desaparecen con igual celeridad una vez se ajusta el goteo. Sin embargo, cuando se administra a pacientes con infarto del miocardio reduce la incidencia de fibrilación ventricular, pero incrementa el riesgo de bloqueo AV o ICC; por tanto, ya no se recomienda más su uso profiláctico o rutinario en estos casos.

booksmedicos.org

IBUTILIDE

Es un bloqueante de los canales de K^+, en algunos sistemas también activa una corriente de entrada de Na^+; por cualquiera de estos mecanismos prolonga el PA y el intervalo QT, aunque no tiene efectos en la frecuencia cardíaca, el intervalo PR o la duración del QRS.

La mayor toxicidad con este medicamento es la torsida de puntas (6% de pacientes).

Se administra en infusión rápida (1 mg durante 10 min) en la conversión inmediata de *fibrilación auricular o aleteo auricular* a ritmo sinusal.

DOFETILIDE

Bloquea el canal de K^+, aumenta la corriente tardía de Na^+ y prolonga el PA y el intervalo QT de forma potente. Prácticamente carece de efectos extracardíacos.

Es útil en mantener el ritmo sinusal de pacientes que ya tienen FA, sin impacto en la mortalidad de pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada o en pacientes con síndrome coronario agudo reciente. Su uso es solo hospitalario.

VERNAKALANT

Es un inhibidor de múltiples canales iónicos y prolonga el período refractario auricular, sin afectar la refractariedad ventricular. Tiene eficacia moderada en la terminación de la fibrilación auricular.

Sus efectos colaterales más frecuentes son disgeusia, estornudos y parestesias, hipotensión principalmente en pacientes con fracción de eyección menor al 35%. Se contraindica en disfunción ventricular con fracción de eyección menor al 35% y en estenosis aórtica severa.

Otros antiarrítmicos

Las propiedades antiarrítmicas de la quinidina, procainamida, mexiletina, tocainida, fenitoina y bretilio deben ser consultadas en ediciones anteriores de este libro o en textos especializados.

Presentaciones y dosis

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentaciones	Dosis en adultos	Dosis en niños
Adenosina	ADENOCOR, ADENOSINE PISDENO	Sol iny 6 mg/2 ml	Dosis bolo intravenosa rápida de 3-6 mg. Se puede repetir una segunda y hasta una tercera dosis a intervalos de 2 minutos, si es necesario (máximo 12 mg).	0.05-0.1 mg/kg por dosis bolo, para repetir, si es necesario, cada 1-2 min hasta 0.3 mg/kg o 12 mg
Sotalol	DAROB, SOTACOR, SOTALOL	Tab 160 mg.	160-320 mg/día repartidos en dos tomas.	Seguridad y eficacia en niños no establecida
Amiodarona	AMIODARONA, AMIORIT, AMIORIT (E), ARYCOR, CORDARONE, DARONAL DARONAL (E)	Sol iny 150 mg. Tab 200 mg	Oral: 10 g en 7-10 dias (cada 8 h), luego 400 mg por 3 semanas y luego 200-400 mg/día. IV: 150-300 mg, para pasar en 1-2 minutos, luego 1 mg/min por 6 h, seguidos de 0.5 mg/min.	Oral: 10-20 mg/kg/día por 4-14 días. La dosis de mantenimiento es 2.5-5 mg/kg/día.
Dronedarona	MULTAQ	Tab 400 mg.	400 mg dos veces al día.	
Propafenona	RYTMONORM, PROPAFEN, PEOPAFENONA	Tab 150 y 300 mg. Cap lib regulada 225, 325 y 425 mg.	150-300 mg cada 8 h, o 225-425 mg dos veces al dia en liberación regulada	Seguridad y eficacia en niños no establecida
Flecainida	TAMBOCOR FLECAINIDE	Tab 50 y 100 mg.	50-100 mg dos veces al día. Máximo 400 mg/d	3-6 mg/kg/d divididos en 3 dosis (Máx: 11 mg/kg/d)
Lidocaina	XILOCARD, ROXICARD	Sol iny 100 y 200 mg.	3-4 mg/kg en 20-30 min, para continuar con infusión de de 1-4 mg/min	1 mg/kg, para continuar con infusión de 20-50 mcg/kg/min
Vernakalant	BRINAVESS	Sol iny 20 mg/ml/ 10 cc	3-mg/kg en 10 min, en ptes con más de 113 kg dosis máxima de 339 mg. Se puede repetir una segunda dosis a 2-mg/kg, maximo 226 mg en ptes con más de 113 kg. No dar dosis acumulada mayor a 5mg/kg en 24h	No existe una recomendación específica de su uso, no se recomienda usar.

booksmedicos.org

HIPOLIPEMIANTES

Las dislipidemias constituyen factores de riesgo primario de enfermedad vascular aterosclerótica (enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica). Su abordaje terapéutico consiste en la adopción de hábitos higiénico-dietéticos saludables, la eliminación de factores agravantes (tabaquismo, hipertensión arterial, obesidad, sedentarismo) o productores de hiperlipoproteinemia secundaria (diabetes, hipotiroidismo, alcoholismo, obesidad, ingestión de medicamentos como tiazidas, anticonceptivos orales y algunos beta bloqueadores) y, si es el caso, en la utilización de agentes hipolipemiantes, dirigidos contra una o varias de las condiciones aterogénicas: cLDL alta, triglicéridos altos, HDL baja.

Metabolismo de las lipoproteínas y aterogénesis

Para comprender el mecanismo y el sitio de acción de los medicamentos útiles en el tratamiento de las dislipidemias es indispensable revisar las diferentes vías metabólicas de las lipoproteínas (LPT), quedesempeñan un papel clave en la absorción y transporte de lípidos en la dieta, así como el modelo actual de aterogénesis.

Una vez en el intestino, el colesterol y otros lípidos en forma de micelios biliares son transportados al enterocito por la proteína NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like 1). Ya en la sangre el colesterol y los triglicéridos se movilizan empacados en complejos lipoproteicos, constituidos por un núcleo central de triglicéridos (TG) y ésteres de colesterol y una cubierta de colesterol no esterificado, fosfolípidos y apoproteínas. Cada una de estas LPT tiene sitios específicos de origen y degradación y desempeña un papel definido en el transporte de lípidos:

Quilomicrones: se forman en el intestino, son el tipo de lipoproteínas de mayor tamaño, transportan los triglicéridos y el colesterol de la dieta, su composición es en un 90% triglicéridos y el resto fosfolípidos y colesterol. La lipoproteínlipasa (LpL), enzima responsable del procesamiento lipolítico, hidroliza estos triglicéridos generando quilomicrones remanentes, que continúan el transporte del colesterol, para luego ser captados en el hígado por receptores específicos.

VLDL: se sintetizan en el hígado y en el intestino, están involucradas en el transporte de lípidos desde el hígado a los tejios periféricos. Los triglicéridos endógenos y los de la dieta pueden ser vertidos a la circulación dentro de las VLDL, su porción lipídica contiene 60% triglicéridos, 20% colesterol y el resto son fosfolípidos. En un proceso similar a lo que ocurre con los quilomicrones, la LpL hidroliza los triglicéridos de las VLDL, dando origen a las lipoproteinas de densidad intermedia (IDL).

IDL: son el producto del catabolismo parcial de las VLDL, tienen igual proporción de colesterol y triglicéridos. Su contenido apoproteico consiste en apo B100 y E.

LDL: se origina de las IDL, tiene un contenido apoproteico exclusivo de apo B100, es rica en colesterol esterificado, al cual transporta desde el hígado a los tejios periféricos; al unirse a su receptor es internalizada por el mecanismo de endocitosis.

HDL: el hígado y el intestino delgado sintetizan las apoproteínas de las HDL nacientes (HDL_3), las cuales se convierten en HDL "maduras" (HDL_2) por acción de la lecitina:colesterol aciltransferasa (LCAT), enzima responsable de tomar el colesterol que proviene de la muerte celular y del recambio de membranas, esterificarlo y almacenarlo en las HDL, mejorando así la capacidad de transportar colesterol de regreso desde los tejidos periféricos al hígado y otros tejidos que realizan síntesis de hormonas esteroidales (transporte reverso de colesterol). De otra parte, el colesterol incorporado en las HDL_2 también puede intercambiarse por triglicéridos de los quilomicrones y de las VLDL, en un proceso catalizado por la "proteína de transferencia de ésteres de colesterol" (CETP). Este intercambio de fracciones lipídicas entre diferentes LPT parece ser la base de dos importantes hallazgos clínicos:

- Individuos con hipertrigliceridemia tienen disminuidos los niveles de HDL_2 porque la transferencia de TG a la HDL_2 acelera la reconversión de ésta en HDL_3, cerrando de nuevo el ciclo de las HDL.
- El potencial aterogénico de las LPT ricas en triglicéridos se debe a que colesterol "bueno" (unido a HDL) es convertido en "malo" (unido a quilomicrones y VLDL), gracias a la CETP.

Por último, debe destacarse el hecho de que las apoproteínas no sólo hacen parte del vehículo hidrosoluble en el cual se transportan los lípidos, sino que también juegan un papel como ligandos de receptores específicos y en la activación o inhibición de enzimas que participan en el metabolismo de las LPT.

booksmedicos.org

Modelo de aterogénesis

La hipótesis con mayor soporte clínico y experimental puede resumirse en los siguientes términos: cuando las LDL se encuentran en exceso difunden pasivamente por las uniones intercelulares del endotelio vascular y quedan retenidas en la matriz subendotelial, donde son sometidas a procesos de «modificación» (oxidación, lipólisis, proteólisis y agregación) para dar especies de LDL con actividad pro-inflamatoria. En efecto, la acumulación de LDL oxidada incita a las células endoteliales a producir factores quimiotácticos, moléculas de adhesión y mediadores de la inflamación, iniciando de este modo el ataque al endotelio y posterior reclutamiento de monocitos y linfocitos en la capa íntima del vaso. Las LDL oxidadas también tienen la propiedad de ser deglutidas sin control por los macrófagos hasta convertirse en las clásicas "células espumosas" que caracterizan la estría grasa. A medida que el proceso avanza se forma la placa fibrosa con un núcleo de cristales de colesterol y células necróticas, recubierto por una gruesa capa fibromuscular cargada de macrófagos y linfocitos T. En la placa estable, las células de músculo liso producen matriz extracelular, es decir, colágeno y elastina que fortalecen la cápsula. Pero, por el estímulo inflamatorio de las LDL oxidadas, los linfocitos T activan a los macrófagos y a las células del músculo liso a secretar citoquinas y enzimas proteolíticas que pueden debilitar la matriz extracelular y romper la cápsula fibrosa. De este modo la placa se vuelve inestable ("placa vulnerable"), se fisura y da inicio al mecanismo de trombosis que se puede propagar al lumen de la arteria, con oclusión total.

Según el impacto que los diferentes fármacos normolipemiantes tengan sobre el perfil lipídico, ellos pueden retardar, detener e inclusive revertir tanto el *componente funcional* (la inflamación y la disfunción endotelial) como el *morfológico* (la placa ateromatosa) del proceso aterogénico. El resultado final se refleja en la disminución de las tasas de morbilidad y mortalidad atribuibles a enfermedad vascular aterosclerótica.

ESTATINAS

Inhiben la Hidroximetil Glutaril Coenzima A reductasa (HMGCoA reductasa), enzima que cataliza la reacción de HMGCoA a ácido mevalónico, paso limitante en la velocidad de síntesis del colesterol. Algunos estudios han sugerido que las estatinas también pueden reducir los niveles de LDL mejorando la eliminación de precursores de LDL (VLDL e IDL) y disminuyendo la producción hepática de VLDL.

Este grupo es de primera elección en el manejo de la hipercolesterolemia aislada, de la hiperlipidemia mixta y de la hipertrigliceridemia moderada. Sin embargo, sus propiedades terapéuticas tienen un alcance mayor, pues están entre los agentes más efectivos para disminuir el riesgo cardiovascular asociado a enfermedades como la hipertensión, la falla cardíaca, el tabaquismo, la diabetes y el síndrome metabólico. Por estas razones, las estatinas se consideran entre los más exitosos medicamentos cardiovasculares. Actualmente se comercializan la **atorvastatina**, **fluvastatina**, **lovastatina**, **mevastatina**, **pitavastatina**, **pravastatina**, **rosuvastatina** y **simvastatina**.

Efectos antilipémicos. Al inhibir la reductasa, enzima clave en la síntesis endógena de colesterol, se reducen los niveles intracelulares de colesterol, razón por la cual se activa la SREBP (sterol regulatory element-binding protein), un factor de transcripción que entra al núcleo y activa el gen del receptor de LDL. De este modo se aumenta la densidad de receptores y la captación celular de LDL y de sus precursores (VLDL e IDL). Junto con la inhibición de la síntesis de colesterol, también se reduce la producción hepática de VLDL; el efecto final es la disminución de LDL-C y TG y la elevación de la HDL-C.

En forma dosis-dependiente estos agentes reducen la LDL entre 30-60% y aumentan la HDL del 5 al 15%, de tal forma que la relación CT:HDL puede disminuir sustancialmente. También disminuyen los TG en 10 a 40% por el mecanismo relacionado con producción disminuida de VLDL. Los niveles de Lp(a) permanecen inalterados.

Efectos pleiotrópicos o "**no-lipídicos**". Casi en la mitad de los pacientes que sufren infarto del miocardio no se encuentran los factores de riesgo "clásicos"; placas ateroginicas con estrechamiento escaso del diámetro de las arterias coronarias son la causa del 60-80% de todos los síndromes coronarios agudos; el 80% de los pacientes con cardiopatía coronaria tienen niveles de colesterol por debajo de 300 mg/dl. Estas observaciones, que no encajan en los conceptos convencionales de la patogénesis de la enfermedad coronaria, han estimulado la búsqueda de otros factores de riesgo que puedan mejorar el poder predictivo, así como la búsqueda de marcadores que ayuden a predecir qué pacientes están en mayor riesgo. Se sabe que las lesiones de alto riesgo no son necesariamente las angiográficamente "muy" estenosadas, sino aquellas que desarrollan un fenómeno de inflamación local que hace inestable a la placa ateromatosa. El síndrome coronario agudo resulta de ruptura de una placa aterosclerótica "vulnerable", de ahí que la estabilización de las lesiones mediante el control

booksmedicos.org

del proceso inflamatorio, más que la simple mejoría del diámetro luminal, proporciona el nuevo objetivo de la profilaxis farmacológica.

Las estatinas son capaces de inhibir la respuesta inflamatoria, estabilizar y revertir la placa ateromatosa, disminuir los niveles de fibrinógeno y de proteína C reactiva, aumentar la producción endotelial de óxido nítrico y restaurar la función endotelial y plaquetaria. Estos son los llamados "efectos pleiotrópicos" de las estatinas, los cuales parecen ser independientes del beneficio proporcionado sobre el perfil lipídico y, en buena medida, parecen ser los responsables de mejorar el pronóstico del paciente con riesgo coronario.

Entre las estatinas existen diferencias en propiedades como lipofilicidad, potencia para reducir las LDL-C y los triglicéridos y para elevar las HDL-C, pero no es claro si tales diferencias son clínicamente relevantes y debe preferirse una estatina sobre las demás; mencionaremos algunos rasgos característicos de cada uno de los representantes del grupo:

La **rosuvastatina** es la más potente del grupo, se une ampliamente a las proteínas del plasma (>95%), es captada en forma activa por el hígado mediante el "transportador de aniones orgánicos" (OATP2), sufre mínimo metabolismo hepático y tiene t½ largo (~20 horas), lo que parece contribuir a su alta eficacia antilipémica. Se elimina por bilis y es una opción a considerar en pacientes con antecedentes de mialgias inducidas por otras estatinas.

La **atorvastatina** es la segunda más potente del grupo, se absorbe rápidamente, se une ampliamente a las proteínas del plasma (>95%), es captada en forma activa por el hígado mediante el "transportador de aniones orgánicos" (OATP1B1), sufre metabolismo de primer paso con formación de metabolitos activos, su biodisponibilidad es cercana al 30% y tiene un t½ largo (~20 horas), lo que parece contribuir a su alta eficacia antilipémica. El fármaco original y sus metabolitos son eliminados casi exclusivamente por bilis. Entre las estatinas más potentes (atorvastatina y rosuvastatina) parece que la atorvastatina es ventajosa en pacientes con daño renal y falla cardíaca secundaria a enfermedad coronaria.

La **fluvastatina** se absorbe casi totalmente en el tracto gastrointestinal pero sufre extracción y metabolismo hepático de primer paso, así que sólo alrededor del 20% alcanza la circulación sistémica; más del 90% del fármaco o sus metabolitos son excretados por bilis.

La **lovastatina** es una prodroga que se absorbe sólo un 30% y entra al hígado por simple difusión, donde es transformada en la sustancia activa; menos del 5% del fármaco alcanza la circulación sistémica, se une ampliamente a las proteínas del plasma (>95%) y tiene t½ corto (1-4 horas). La ruta principal de excreción del principio activo y sus metabolitos es la bilis.

La **pravastatina** tiene características farmacocinéticas únicas entre las estatinas porque está sujeta a mecanismos de transporte activo durante su recorrido por el organismo (OATP1B1); los metabolitos mayores son producidos por degradación química en el estómago y no tiene metabolismo hepático CYP-dependiente, es la que menos se une a proteínas plasmáticas (~50%) y se elimina por bilis y orina, lo cual reduce la posibilidad de interacciones farmacológicas y la necesidad de ajustes en casos de alteración de la función hepática o renal. Tiene mejor tolerabilidad que otras estatinas y, al igual que la rosuvastatina, debe considerarse en pacientes con antecedentes de mialgias inducidas por otras estatinas.

La **simvastatina** se absorbe bien por vía oral, pero es interferida por alimentos; como la lovastatina es una prodroga que se activa y concentra en el hígado, a donde llega por simple difusión; se une ampliamente a las proteínas del plasma (>95%), pero alcanza concentraciones mínimas en otros tejidos diferentes al hepático. Tiene t½ de 12 h y su eliminación tiene lugar principalmente por bilis. No debe usarse en combinación con ciclosporina, inhibidores de la proteasa, eritromicina o gemfibrozil.

Como la síntesis de colesterol hepático es máxima entre la medianoche y las 2 AM, las estatinas con vida media corta deben tomarse por la noche. La atorvastatina y la rosuvastatina tienen vida media de 20 h, y la simvastatina de 12 h, razón por la cual pueden tomarse en otros momentos del día para optimizar la adherencia terapéutica.

Reacciones adversas

Si bien cerca del 17% de los pacientes que usan estatinas hacen reacciones adversas, 9 de cada 10 pacientes que suspendieron el consumo por efectos indeseables pudieron reiniciar el consumo a menores dosis del mismo fármaco o toleraron otra estatina. La hepatotoxiciad es rara e impredecible, con una incidencia de 1 caso x millón de personas año. Entre las reacciones adversas más frecuentes se incluyen trastornos gastrointestinales (náuseas, dispepsia, diarrea, estreñimiento, cólicos), cefalea, fatiga, insomnio, parestesias, dermatitis y elevación reversible de las enzimas hepáticas. El riesgo de insuficiencia renal aguda es mayor con las de alta potencia, como rosuvastatina (≥10 mg/día) y atorvastatina (≥ 20 mg/día).

El incremento mínimo en el riesgo de diabetes por el uso de estatinas ha generado mucha controversia, dados los amplios beneficios demostrados con este grupo de medicamentos. En grupos de alto riesgo, como pacientes con síndrome metabólico, se recomienda intensificar las intervenciones higienicodietéticas, antes que retirar la estatina. La capacidad para aumentar la incidencia de diabetes varía entre las estatinas, siendo la rosuvastatina la más implicada en el incremento del riesgo, y la pravastatina la de menor riesgo.

El efecto indeseable más frecuente e importante es la llamada miopatía por estatinas. Se re-

booksmedicos.org

fiere a trastornos del músculo esquelético, que van desde simples mialgias y dolores articulares, hasta miositis (con elevación de la creatinin quinasa) y rabdomiolisis. El riesgo de miopatía aumenta al asociarse con medicamentos que disminuyen su catabolismo, con los que alteren su captación hepática (fibratos; ciclosporina, digoxina, warfarina, macrólidos, antifúngicos y algunos antirretrovirales), en proporción a la dosis y a sus concentraciones plasmáticas. Otros factores asociados a miopatía son la edad avanzada (más 80 años), el daño renal o hepático, el bajo peso y el hipotiroidismo.

Precauciones y contraindicaciones

Se aconseja vigilar la función hepática (aminotransferasas) y muscular, aunque no se recomienda de rutina medir niveles de CPK, excepto cuando existen factores que aumentan el riesgo de miopatía. Su uso en el embarazo se asocia con displasia esquelética y otras malformaciones (categoría X de riesgo fetal). Tampoco se deben utilizar en la madre lactante.

Interacciones

A pesar del excelente perfil de seguridad del grupo, las estatinas metabolizadas vía CYP3A4 (lovastatina, simvastatina, atorvastatina), tomadas concomitantemente con inhibidores de esta isoenzima, pueden incrementar el riesgo de miopatía y rabdomiolisis); recuérdese que la CYP3A4 metaboliza casi el 50% de los medicamentos actualmente usados en clínica. La lovastatina y la simvastatina potencian los efectos de la warfarina.

La combinación con ezetimiba es sinérgica desde el punto de vista antilipémico (bajar las LDL-C).

Su asociación con ácidos grasos omega-3, para el tratamiento de dislipidemia mixta, es efectiva, segura y bien tolerada.

La combinación de estatinas con fibratos o ácido nicotínico también predispone al paciente a miopatía y rabdomiolisis; el gemfibrozil es tal vez el fibrato más peligroso para asociar a estatinas porque, además de inhibir varias enzimas metabolizadoras de fármacos, también inhibe el "transportador de aniones orgánicos" y altera la disposición de varias estatinas. Sin embargo, tales combinaciones no están contraindicadas, ya que el riesgo de no lograr el objetivo terapéutico es mayor que el potencial daño de la asociación.

Usos

Se acepta el uso de las estatinas en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares de pacientes con riesgo. Se indican en la *hipercolesterolemia aislada,* en la *dislipidemia mixta* y en la *hipertrigliceridemia moderada.* Como ocurre con los demás agentes hipolipemiantes, el perfil lipídico regresa lentamente al estado pretratamiento cuando se suspende su empleo.

Las estatinas se han ganado un puesto en el armamentario para el manejo del *evento coronario agudo,* ya que contribuyen a controlar el estado inflamatorio, que hace a la placa "vulnerable", y a corregir la disfunción endotelial. Quizás por las mismas razones, las estatinas también disminuyen la incidencia de reestenosis después de *angioplastia o implantación de stent coronarios.* En personas sin historia de enfermedad cardiovascular, las estatinas redujeron la mortalidad por todas las causas, los eventos cardiovasculares mayores y las revascularizaciones, lo que sugiere que se debe ser más estricto en los niveles de LDL-C aceptados actualmente.

No ha sido demostrada la superioridad de alguna estatina sobre las otras, en términos de resultados cardiovasculares, probablemente porque los beneficios de estos agentes se deben tanto a sus efectos antilipémicos como a sus efectos cardioprotectores. El objetivo terapéutico mínimo consiste en hallar para cada paciente su "dosis estándar" (la dosis suficiente para disminuir las LDL en no menos del 30%). De acuerdo con los diferentes estudios las dosis diarias requeridas para alcanzar una reducción cercana al 40% en las LDL son: lovastatina y pravastatina 80 mg; simvastatina 40 mg; atorvastatina 20 mg; rosuvastatina 5 mg. Los ajustes de las dosis deben hacerse a intervalos no menores de 4 semanas. Resulta interesante reconocer que el efecto hipolipemiante de las estatinas es de mayor duración que sus respectivas vidas medias; este hecho abre la posibilidad de usar tales agentes en un esquema interdiario, sin sacrificar efectividad, pero a menores costos y mejor tolerabilidad, como lo han confirmado algunos estudios clínicos.

En resumen, la elección de la estatina debe basarse en factores tales como costo, interacciones medicamentosas, posibles efectos adversos e intensidad deseada. Las dosis de estatinas se caracterizan por ser de intensidad baja, moderada o alta, basadas en el grado de reducción de LDL-C esperado (rango 30%-60%).

La atorvastatina es a menudo la estatina de elección en pacientes con disfunción renal severa, dado que no requiere ajuste de dosis. Algunas estatinas han sido aprobadas para su uso en niños (atorvastatina, lovastatina y simvastatina); la pravastatina está aprobada para niños de 8 años en adelante.

FIBRATOS

Los fibratos ocupan un lugar destacado dentro del manejo farmacológico de algunas dislipidemias. Se les considera agentes de elección en la hipertrigliceridemia aislada severa y en la hiperlipidemia mixta, cuando se acompaña de HDL baja o relación CT/ HDL>4.5. También tienen efectos

booksmedicos.org

"no-lipídicos" que resultan de gran valor en algunas condiciones de alto riesgo cardiovascular, en particular en el síndrome metabólico y la diabetes.

Actualmente se comercializan el **bezafibrato**, el **ciprofibrato**, el **etofibrato**, el **fenofibrato** y el **gemfibrozil**. Entre este último y los que conforman la llamada segunda generación de fibratos (bezafibrato, ciprofibrato y fenofibrato) existen algunas diferencias que son clínicamente importantes:

- La segunda generación es más efectiva para elevar las HDL.
- La segunda generación es más efectiva para reducir las LDL en la hiperlipidemia mixta.
- La segunda generación presenta menos riesgo de elevar los niveles de LDL en la hipertrigliceridemia pura.
- La segunda generación tiene menos riesgo de interacciones farmacológicas peligrosas, en particular con estatinas.

Efectos lipídicos. Los fibratos son agonistas del receptor PPARα (receptor activado por factores de proliferación peroxisomal alfa), representante de una familia de receptores nucleares que actúan como factores de transcripción y regulan el metabolismo de los lípidos, la homeostasis de la glucosa y median respuestas antiinflamatorias y antioxidantes en diferentes órganos. La activación PPAR-alfa estimula la beta-oxidación de ácidos grasos, la síntesis de apolipoproteína (apo AI y apo AII), provocando incremento en la producción de HDL y mayor transporte reverso del colesterol. Los fibratos disminuyen la producción hepática de apo CIII, que sirve como un inhibidor de la lipólisis y se cree inhibe la captación hepática de las partículas ricas en triglicéridos; el bloqueo del apo CIII permite además aumentar la síntesis de lipoprotein lipasa (LPL), enzima que mejora la eliminación de las VLDL (ricas en triglicéridos) y da lugar a la generación de partículas LDL con mayor flotabilidad. Por último los fibratos potencian la expresión de acil-CoA sintetasa, enzima que cataliza la conversión de ácidos grasos libres (AGL) a acetil CoA. Al reducir los valores de AGL se reduce la producción de triglicéridos y de VLDL a nivel hepático. Sin embargo, el mecanismo por el cual los fibratos disminuyen los niveles de LDL o aumentan la HDL no está claro.

Estos agentes disminuyen los triglicéridos en 40 a 50% y elevan las HDL en 10 a 25%, según la dosis. Los efectos sobre la LDL dependen del tipo de dislipidemia: en pacientes con hipertrigliceridemia aislada pueden no tener efecto o aumentarla, mientras en pacientes con hiperlipidemia mixta la disminuye.

Efectos no lipídicos (pleiotrópicos). Numerosos estudios sugieren la presencia de un estado trombogénico y de endoteliopatía asociado con baja actividad fibrinolítica en algunos tipos de dislipidemias; los fibratos ayudan a corregir este imbalance por mecanismos profibrinolíticos independientes del antilipémico. Adicionalmente se ha demostrado que el PPAR-alfa inhibe la producción de mediadores de la inflamación (interleuquinas, TNF alfa, proteína C reactiva) así como de proteínas relacionadas con el ataque de monocitos al endotelio (como VCAM: vascular cell adhesion molecule). La suma de todas estas acciones podría contribuir al control de la inflamación vascular, la estabilización de la placa aterosclerótica y la actividad anti-trombogénica demostrada con los fibratos.

Por otro lado, el receptor PPAR-gamma participa en la homeostasis de la glucosa y mejora la sensibilidad periférica a la insulina; quizás en parte por la familiaridad de los dos tipos de receptores PPAR, los fibratos también aumentan la secreción de adiponectina, una hormona de los adipocitos con propiedades antidiabéticas y antiaterogénicas. Esta acción "no lipídica" de los fibratos parece influir en la disminución de eventos cardiovasculares, cuando se manejan en el tratamiento de la dislipidemia aterogénica del síndrome metabólico y la diabetes.

Para todos los fibratos la absorción por vía oral es rápida y buena, sobretodo encima de las comidas; se distribuyen ampliamente, unidos en más del 95% a la albúmina sérica, se metabolizan parcialmente en el hígado y se excretan principalmente por orina.

Reacciones adversas

Los trastornos gastrointestinales (náuseas, cólico, diarrea) constituyen los efectos indeseables más frecuentes; también se reportan reacciones alérgicas, mialgias, cefalea, mareos, fatiga e impotencia.

Los fibratos incrementan la excreción biliar de colesterol, aumentando el índice litogénico y predisponiendo a la formación de cálculos vesiculares.

La elevación en los niveles de homocisteína (factor de riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica) se ha encontrado durante el tratamiento con algunos fibratos (fenofibrato, bezafibrato), sin que se conozca el impacto clínico ni el mecanismo específico de tal efecto. Esta alteración no ha sido vinculada con el uso del gemfibrozil, lo cual apunta a que no es un efecto de clase.

Otro efecto no suficientemente reconocido es el deterioro reversible de la función renal. El mecanismo involucrado en este daño no es claro, pero probablemente sea de tipo hemodinámico, dada la rápida y completa reversibilidad del daño al suspender la medicación.

Precauciones y contraindicaciones

Cuando se utilizan los fibratos, sobretodo el gemfibro-

booksmedicos.org

zil, en la hipertrigliceridemia pura deben monitorizarse los niveles de LDL. No deben administrarse en personas con colelitiasis o enfermedad hepática; debe vigilarse el descenso de la glicemia cuando se adicionan fibratos a pacientes con diabetes tipo 2 controlada. En insuficiencia renal se recomienda ajustar las dosis de acuerdo con la creatinina. No ha sido establecida la eficacia y la seguridad en menores ni embarazadas.

Interacciones

El gemfibrozil es inhibidor de varias enzimas metabolizadoras de fármacos (CYP3A4, CYP2C9, glucuroniltransferasa) y del "transportador de aniones orgánicos" (OATP2), por lo que tiene un importante potencial de interaccionar con otros fármacos,ver tabla 1.1. La combinación de fibratos con estatinas predispone al paciente a miopatía y rabdomiolisis; sin embargo, la combinación no está contraindicada, ya que el riesgo de no lograr el objetivo terapéutico es mayor que el potencial daño de la asociación.

Usos

Los fibratos generalmente son los medicamentos de elección para tratar pacientes con *hipertrigliceridemia grave* (triglicéridos > 1 g/dL), quienes están en riesgo de pancreatitis; en pacientes con *síndrome de quilomicronemia* (por déficit de LPL), asociados a dieta baja en grasas, para mantener niveles de TG < 1 g/dL. También se indican en pacientes con *hiperlipoproteinemia tipo* III (disbetalipoproteinemia), en donde los niveles de triglicéridos y colesterol se reducen drásticamente, incluso con retroceso completo de los xantomas. En pacientes con hipertrigliceridemia leve (TG < 400 mg/dL) los fibratos reducen los niveles de triglicéridos hasta en un 50% y aumentan el HDL-C un 15%; mientras que los niveles de LDL-C pueden no cambiar.

Los fibratos tienen evidencias en la reducción de la enfermedad cardiovascular al ser comparados con placebo, pero en menor medida que las estatinas. En prevención primaria se demostró que el tratamiento con fibratos disminuye en 10% el riesgo de eventos cardiovasculares mayores principalmente con disminución en el riesgo coronario, demostrando bajo impacto sobre mortalidad por todas las causas, pero sí frente a la necesidad de revascularización coronaria. A diferencia de las estatinas, los fibratos han demostrado reducciones en eventos cardiovasculares solo en pacientes con altos valores de trigliceridos, o bajo LDL-C y multiples caracteristicas de síndrome metabólico. Se pueden entonces considerar los fibratos para la prevención primaria en pacientes con alto riesgo cardiovascular con dislipidemia aterogénica, en quienes permanece la LDL-C o la HDL-C fuera de metas tras el tratamiento con estatinas.

La respuesta en el perfil lipídico es máxima a partir de los 3 meses y se conserva durante todo el período de tratamiento. Cuando el fármaco es descontinuado, los lípidos retornan a los niveles pretratamiento en 1 a 2 meses.

EZETIMIBA

Inhibe la absorción de colesterol total en los enterocitos, al unirse al transportador del colesterol denominado NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like 1); la consecuencia es una reducción en la incorporación de colesterol en quilomicrones, lo que disminuye la entrega de colesterol al hígado. Al bloquear la absorción intestinal de colesterol se aumenta en forma compensatoria la síntesis endógena del mismo; por esta razón, cuando se emplea solo no baja las LDL-C más allá del 15 al 20%, pero cuando se combina con estatinas se puede doblar o triplicar la eficacia antilipémica, ya que la combinación bloquea las dos fuentes del colesterol: la absorción y la síntesis endógena. Nótese que la estatina evita el aumento de la síntesis endógena inducida por ezetimiba, y éste evita el aumento compensatorio de la absorción de colesterol provocado por la estatina. Otro hallazgo interesante consiste en que la respuesta al azetimibe está inversamente relacionada con la respuesta a las estatinas, lo que da soporte a la hipótesis de que existen pacientes "hiperabsorbedores" y pacientes "hiperproductores" de colesterol, y que probablemente sea mejor asociar ezetimibe cuando la respuesta a las estatinas es subóptima, antes que llegar a dosis máximas de éstas. En pacientes con síndrome metabólico tiene efectos benéficos sobre la adiponectina y la resistencia a la insulina y reduce la grasa visceral, lo que abre las puertas a un nuevo abordaje farmacológico de tales pacientes. No tiene impacto sobre otras fracciones lipídicas.

Además de su efecto antilipémico la ezetimiba también ha mostrado que previene eventos relacionados con enfermedad aterosclerótica (vascular coronaria, cerebral y periférica) en una magnitud similar a las estatinas.

Tras su administración oral sufre glucuronidación en el epitelio intestinal y es sometida a recirculación enterohepática. Finalmente se excreta principalmente por heces

Reacciones adversas

En general es un medicamento bien tolerado. En raras ocasiones se ha relacionado con elevación de las transaminasas y hepatotoxicidad (colestasis y hepatitis). También se ha reportado miopatía, reversible con la descontinuación del fármaco. Este último efecto debe tenerse en mente cuando se va a asociar ezetimiba con estatina. A dosis supraterapéuticas es teratogénico en animales.

Las sustancias secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina) bloquean su absorción y no se deben combinar.

booksmedicos.org

Usos

En general, las estatinas constituyen la piedra angular en el tratamiento de las dislipemias, siendo los otros fármacos hipolipemiantes relegados a la aparición de intolerancia a éstas o usados en combinación. La ezetemiba se puede utilizar como monoterapia en pacientes con *hipercolesterolemia* que no deben recibir estatinas. En un estudio donde se adicionó ezetimiba a estatinas, concretamente simvastatina, a pacientes después de un síndrome coronario agudo, se obtuvieron beneficios adicionales, reduciendo la muerte cardiovascular, el infarto de miocardio, la angina inestable, la revascularización coronaria y el ictus; el mayor beneficio lo obtuvieron pacientes diabéticos o con muy alto riesgo cardiovascular. Por lo anterior, su mayor valor radica en pacientes que sufren hipercolesterolemia de difícil manejo, en quienes no es posible lograr con monoterapia el objetivo terapéutico de niveles de LDL-C por debajo de 100 y de 70 mg/dL, respectivamente.

ÁCIDO NICOTÍNICO –NIACINA–

El mecanismo de acción antilipémico de la niacina es independiente de su papel como vitamina y la nicotinamida carece de propiedades antilipémicas. El fármaco actúa en múltiples lugares:

- Inhibe la lipólisis en el tejido adiposo, lo cual reduce los ácidos grasos libres que sirven de sustrato a la formación de triglicéridos en el hígado.
- Inhibe la síntesis de TG y la esterificación de ácidos grasos en el hígado.
- Inhibe la síntesis hepática de CETP e incrementa la HDL-C.
- Bloquea la remoción de apoproteínas de HDL.

Estos mecanismos explican por qué la niacina modifica favorablemente todas las fracciones lipídicas: incrementa los niveles de HDL-C (hasta un 25-35%), a la vez que disminuye los de LDL-C, los TG, el fibrinógeno y la Lp(a).

Se absorbe bien tras la administración oral. A dosis fisiológicas tiene metabolismo hepático, pero a las grandes dosis antilipémicas el metabolismo se satura y se excreta casi todo inalterada por la orina.

Reacciones adversas

Lamentablemente los efectos indeseables del ácido nicotínico han limitado su utilidad clínica. Los más comunes son los fogajes, los trastornos gastrointestinales (náusea, vómito dispepsia, diarrea, cefalea, prurito, hipotensión y taquicardia). Con los días de uso se presenta tolerancia a los efectos vasomotores. La reacción adversa más peligrosa es la hepatotoxicidad, con casos documentados de falla hepática fulminante. Otros efectos son la hiperglicemia y la hiperuricemia. La forma farmacéutica de liberación regulada conserva la efectividad y mejora la tolerabilidad en comparación con las formas convencionales, que no deberían usarse. La administración de un AINE (aspirina, ibuprofen) unos 30 minutos antes disminuye los fogajes.

Precauciones y contraindicaciones

Pacientes con historia o evidencia clínica o paraclínica de colelitiasis, enfermedad hepática, diabetes mellitus, gota o úlcera péptica. Las dosis farmacológicas de niacina son teratógenas en animales.

Interacciones

Su asociación con estatinas incrementa el riesgo de miositis; sin embargo, la combinación no está contraindicada, ya que el riesgo de no lograr el objetivo terapéutico es mayor que el potencial daño de la asociación.

Usos

Pese a que la niacina tiene efectos benéficos sobre una varidad de factores de riesgo cardiovascular (perfil lipídico, lipoproteina(a), proteína C-reactiva, activación plaquetaria, disfunción endotelial) los resultados de los estudios son contradictorios con respecto a si este fármaco modifica o no algunos eventos cardiovasculares y cuáles son los pacientes que se beneficiarían de él. Así que, aunque podría ser el fármaco de elección en las dislipidemias mixtas, su empleo está limitado por sus efectos indeseables y ocasionalmente se reserva para combinar con estatinas o fibratos, cuando no ha habido respuesta adecuada a éstos.

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Los ácidos eicosapentaenoico (EPA, C20:5) y docosahexaenoico (DHA, C22:6) son ácidos grasos poliinsaturados que tienen su primer doble enlace en el tercer carbono (omega-3 o n-3), a diferencia del ácido araquidónico que presenta su primera insaturación a nivel del carbono 6 (n-6). Dichos ácidos grasos afectan numerosas funciones, rutas y moléculas, entre las cuales se incluyen cambios en las propiedades físico-químicas de las membranas, modulación de receptores y canales de membrana, regulación de factores de transcripción y cambios en las clases de eicosanoides. En efecto, los eicosanoides (PGs, LTs, TXs) tienen como precursores al ácido araquidónico o al EPA, los cuales compiten por la cicloxigenasa y la lipoxigenasa. Cuando en la dieta se incorpora EPA (proveniente de peces,

booksmedicos.org

principalmente de aguas frías) se bloquea la vía del ácido araquidónico y se sintetizan eicosanoides de la vía EPA, los cuales resultan menos activos. Como consecuencias del desplazamiento de una vía metabólica intensamente activa hacia la síntesis de metabolitos poco activos se tienen:

- En lugar de TXA_2 se genera TXA_3 inactivo, resultando en un cambio del equilibrio hemostático hacia un estado vasodiltador y antiagregante. A las dosis de 2 g/día los ácidos grasos ω-3 liberan t-PA y mejoran la función endotelial y plaquetaria; éste podría ser el mecanismo por el cual los ácidos grasos ω-3 confieren beneficios cardiovasculares, sobretodo en pacientes con previo infarto del miocardio o falla cardíaca.
- Los leucotrienos de la serie 4 (derivados del ácido araquidónico) participan en una gama de respuestas inflamatorias y alérgicas, en contraste con los leucotrienos de la vía EPA que son prácticamente inactivos.
- El cambio de ácidos grasos n-6 por ácidos grasos n-3 en los fosfolípidos de la membrana celular cambia sus propiedades físico-químicas; este «efecto de membrana» de los ácidos grasos n-3 podría explicar, entre otros, el aumento de la deformabilidad de los eritrocitos.
- Por último, el efecto antilipémico de los n-3 se debe a que ellos son agonistas del receptor PPAR-alfa (peroxisome proliferator-activated receptor), mecanismo de acción que comparten con los fibratos.

Usos

Los ácidos grasos omega-3 se han convertido en un valioso recurso para el manejo de las *hipertrigliceridemias*. Su asociación con estatinas para el tratamiento de *dislipidemias mixtas* es efectiva, segura y bien tolerada; los cambios en las HDL y en las LDL son modestos.

Aunque teóricamente estas sustancias tienen un potencial de explotación terapéutica en trastornos como la hipertensión arterial, la aterosclerosis, la disfunción endotelial, las arritmias y algunas enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas, los resultados de los estudios clínicos son contradictorios y cada vez más autores concluyen que los suplementos de ácidos omega 3 no reducen la mortalidad de causa cardiovascular, ni las hospitalizaciones por causas cardiovasculares. En un metanálisis de 20 ensayos clínicos, con casi 69.000 pacientes, los suplementos de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 no redujeron la mortalidad, ni el infarto, ni el ictus, durante un seguimiento de 1 a 6 años.

La suplencia de ácidos grasos n-3 poliinsaturados de cadena larga (600 mg/día de DHA) durante la segunda mitad de la gestación se asocia con mayor duración del embarazo, mayor peso del recién nacido y, al parecer, menor incidencia de preeclampsia.

SECUESTRANTES DE ÁCIDOS BILIARES: COLESTIRAMINA

La colestiramina es una resina que intercambia aniones en la luz del intestino. Tras la administración oral, libera iones cloruro y adsorbe ácidos biliares, con los cuales forma complejos no absorbibles, bloqueando, en consecuencia, la circulación enterohepática de los ácidos taurocólico y glicocólico. El hígado queda así forzado a oxidar más colesterol para reponer los ácidos biliares que no pudieron ser reciclados, para ello el hapatocito aumenta la densidad de receptores de LDL con el consecuente descenso de los niveles de LDL-C. El tratamiento prolongado eleva modestamente las HDL, pero puede aumentar también las VLDL y exacerbar una hipertrigliceridemia; por esta causa debe reservarse para la hipercolesterolemia aislada. El **colesevelam**, otro secuestrante de ácidos biliares, tiene además potencial uso en diabetes mellitus, al incrementar las concentraciones de incretinas y mejorar la función de las células beta pancreáticas, por mecanismos que aun no se conocen pero que probablemente tengan que ver con incremento en la secreción de GLP-1 (péptido-1 tipo glucagón), una incretina producida por las células L intestinales.

Sus efectos indeseables más frecuentes son de tipo gastrointestinal, especialmente estreñimiento, cólico y distensión. A dosis altas pueden producir esteatorrea, y la sobredosis aguda puede asociarse con obstrucción intestinal.

La colestiramina antagoniza a la ezetimiba y puede inhibir la absorción de una gran cantidad de sustancias en el tracto gastrointestinal. Los demás medicamentos que el paciente utilice deberían tomarse una hora antes, o 4-6 horas después de la colestiramina, para minimizar la posible interferencia en su absorción. Debe ser consumida con abundante líquido y separada tanto como sea posible de otros fármacos y alimentos.

Usos

Este agente es una alternativa en la *hipercolesterolemia aislada*. Se considera una opción a combinar con estatinas, si el paciente no responde a monoterapia. Puesto que no se absorbe, su empleo se considera seguro en niños.

También se ha utilizado la colestiramina para el tratamiento del *prurito* debido a retención de ácidos biliares en la piel, en pacientes con colestasis parcial. Otros usos comprenden la *diarrea* asociada con exceso de ácidos biliares fecales y la colitis pseudomembranosa, para adsorber la toxina responsable.

booksmedicos.org

INHIBIDORES DE LA CETP

La inhibición de la CETP ha sido una de las alternativas más exploradas y promisorias en el propósito de elevar los niveles de HDL-C, pese a que el **torcetrapib**, el primer representante del grupo de inhibidores CETP, se asoció con aumento de eventos cardiovasculares mayores y de mortalidad cardiovascular. Posteriormente se demostró que tales efectos adversos eran específicos de la molécula y no comprometían el mecanismo de inhibir la CETP. El **anacetrapib** ha mostrado que no sólo carece de los efectos indeseables reportados con el torcetrapib, sino que además de elevar la HDL-C también reduce los niveles de LDL-C.

INHIBIDOR DE LA TRANSFERENCIA DE TRIGLICÉRIDOS MICROSÓMICOS

La proteína de transferencia microsomal (PTM) tiene la función de unir y transportar moléculas lipídicas entre membranas y desempeña una función clave en el ensamblaje de las lipoproteínas que contienen apo B en el hígado e intestino. La **lomitapida** inhibe la PTM, limitando la transferencia de triglicéridos microsómicos, paso esencial para la formación de VLDL, con lo cual reduce las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos.

Se debe administrar con agua y con el estómago vacío, pues la presencia de alimentos incrementa el riesgo de efectos adversos gastro intestinales. Se metaboliza por la CYP3A4 y se contraindica con otros medicamentos inhibidores de esta isoenzima.

Sus efectos cardiovasculares a largo plazo son desconocidos. Entre las RAM incluyen diarrea, vómito y dolor abdominal en la mayoría de los pacientes. Eleva las enzimas hepáticas y existen serias preocupaciones con respecto a su seguridad hepática y riesgo de generar esteatosis hepática. Puede ser embriotóxica y no se recomienda en mujeres de edad fértil o en embarazadas.

Está aprobada por la FDA como complemento de la dieta, para reducir las LDL-C, el colesterol total, la apo B y el colesterol no HDL, en pacientes con hipertrigliceridemia familiar heterozigota. Su dosis oral inicial es de 5 mg/día y se ajusta en intervalos de 4 semanas, hasta una dosis máxima de 60 mg/día.

INHIBIDOR DE LA SÍNTESIS DE APOLIPOROTEINA B-100

El **mipomersen** es un oligonucleótido "antisentido" inhibidor de la síntesis de apolipoproteína B-100 (ApoB-100), componente principal de las LDL y de sus precursores metabólicos, las VLDL. Al unirse al ARN mensajero que codifica la ApoB-100 impide su traducción.

Sus RAM más comunes son prurito, hematoma y eritema en el sitio de inyección. Otros efectos son síntomas similares a gripa, fatiga y cefalea. Se contraindica en pacientes con patología hepática.

Ha sido aprobado para pacientes con *hipercolesterolemia familiar homocigota*. La dosis recomendada es de 1 ml subcutáneo, de una solución de 200 mg/ml, una vez a la semana. La actividad máxima sobre LDL-C se observa después de 6 meses de tratamiento, con reducciones de 30%-50%.

INHIBIDORES DE LA PCSK9 (ANTICUERPOS MONOCLONALES)

Fruto de la investigación encaminada a develar la estructura y función de la familia de las proteín-serinas (proteín-convertasas) y de las variables genéticas de la hipercolesterolemia familiar, surge una nueva clase de fármacos para reducir LDL-C, conocidos como inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9). La PCSK9 se expresa en el SNC, hígado, intestino y riñón. A nivel hepático, el LDL-C se elimina por endocitosis, proceso mediado por la unión del LDL-C al receptor LDL (rLDL) en la membrana celular de los hepatocitos. Este rLDL puede reutilizarse y ser reciclado a la superficie celular unas 150 veces, captando y eliminando más LDL-C. La PCSK9 se une al rLDL, impide su reciclado y lo acompaña a su destrucción dentro de los lisosomas, hecho que se traduce en disminución de rLDL. Su importante rol en el metabolismo del C-LDL se asumió luego de la identificación de dos familias con hipercolesterolemia familiar originada por mutaciones que aumentan la función de la PCSK9. Las mutaciones que exacerban la función de PCSK9 dan lugar a un incremento en el C-LDL y consecuentemente a la enfermedad cardiovascular, mientras que las mutaciones que causan la pérdida de función de PCSK9 se acompañan de una marcada hipocolesterolemia y niveles muy bajos de LDL. Por ende, la inhibición de la actividad PCSK9 ha sido identificada como un prometedor blanco para el desarrollo de drogas antiateroscleróticas.

Existen dos inhibidores de la PCSK9, el **alirocumab** y el **evolocumab**, estos son anticuerpos monoclonales totalmente humanizados contra la PCSK9, interfieriendo con su unión al receptor de LDL, hecho que conduce a aumento de la depuración hepática de LDL y a menores niveles séricos de LDL.

booksmedicos.org

Reacciones adversas

Las RAM notificadas con mayor frecuencia fueron infecciosas (nasofaringitis e infección del tracto respiratorio superior), dolor de espalda, artralgia y reacciones en el lugar de la aplicación.

Los datos son muy limitados en personas con insuficiencia renal o hepática, aunque parece no ser necesarios los ajustes de dosis. No deben usarse en embarazo, porque se espera transmisión a través de la placenta, y no se sabe hasta qué punto están presentes en la leche materna.

Usos

Están aprobados como terapia adjunta a dieta y estatinas en pacientes adultos con *hipercolesterolemia homocigota o heterocigota familiar*, también en enfermedad cardiovascular ateroesclerótica establecida, cuando se necesitan de reducciones adicionales del c-LDL. En monoterapia, reducen el LDL-C hasta en un 70%, o hasta en un 60% en pacientes que ya están en tratamiento con estatinas.

Se administran como inyecciones subcutáneas cada 2 semanas o una vez al mes, dependiendo de la dosis y la indicación. Los niveles de LDL-C deben medirse de 4 a 8 semanas después de iniciar la terapia o al cambiar la dosis.

Presentaciones y dosis

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentaciones	Dosis en adultos
Atorvastatina	LIPITOR, ATORLIP, ATOVAROL, ATORSYN, ATORVASTATINA, AXO, FARMALIP, LIPOSTAN, LIPOSTANIR, NIVECOL, ESTATLEN, CARDIOSTATINA, EXPOSETIN	Tab o cap 10, 20, 40 y 80 mg	10 a 80 mg/día
Fluvastatina	LESCOL XL	Cap liberación regulada 80 mg	80 mg en la noche
Lovastatina	MEVACOR, LOVASTAN, LOVASTATINA, LOVASTEROL	Tab 10 y 20 mg	20-80 mg en la noche
Pitavastatina	REDEVANT	Tab 1, 2 y 4 mg	1-4 mg en la noche
Pravastatina	PRAVACOL, PRAVAX, PRAVASTATINA, PRAVYL, PRANVALOTIN	Tab. 10, 20 Y 40 mg	10-80 mg/día en la noche
Rosuvastatina	CRESTOR, ROSUVAX ROSUVASTATINA, CARDIOMAX, ROSUCOL, DISMIGRAS, XUNIRO, VASTORFIT, ROVARTAL, BIOTOR, LITORVAS	Tab o cap 5, 10, 20 y 40 mg	5-40 mg/día
Simvastatina	SIMPLAGOR, STATIN SIMVASTAN, SIMVASTATINA, ZOCOR, SOTIMAX 80.	Tab 10, 20. 40 Y 80 mg	10-80 mg/día en la noche
Bezafibrato	BEZALIP, BEZAFIBRATO, BEZALIP RETARD	Tab 200 mg; Lib regulada 400 mg	200-400 mg/día
Fenofibrato	PROMERAL, NORMOLIP FENOFIBRATO, NORTRICOL FENOFIBRATO + ROSUVASTATINA: STAFEN, FENOBAS	Cap 100, 200 y 250 mg Tab 135 de fenofibrato más 5 o 20mg de rosuvastatina	1 cap. con cada comida
Gemfibrozil	LOPID, SINLIP, GEMFIBROZILO, TRIGLIZIL, STOLIP	Tab o cap 300, 600 y 900 mg	600 a 1200 mg/día
Niacina	NIASPAN	Tab. 500, 750 Y 1000 mg de liberación regulada	0.5 y 2 g/día, al acostarse
Ezetimiba	EZETROL, EZETIMIBA, ZETIA EZETIMIBA + SIMVASTATINA: DUOLIP, VYTORIN, ZINTREPID EZETIMIBA+ATORVASTATINA: EZATOR, TIAZOMET, COLMIBE, ALPEX COLESTIR EZETIMIBA + ROSUVASTATINA: CARDIOMAX, ROSUVAX E, ROSUVINA E	Tab 10 mg. Tab 10 mg de ezetimiba más 20 mg de simvastatina. Tab 10 mg de ezetimiba más 10, 20 ó 40 mg de atorvastatina. Tab 10 mg de ezetimiba más 10, 20 de rosuvastatina	10 mg/día
Ácidos omega-3 (EPA y DHA)	EPACOR, FISH OIL, ÁCIDOS OMEGA-3. EPA+DHA + AC. FÓLICO: VIPLENA	Cap. Blandas con 200, 300, 720 y 1000 mg. Epa 25 mg + DHA 300 mg+ ac. Fólico 1 mg	1-4 g/día
Colestiramina	QUESTRAN, COLESTEPRIL	Papeletas de 4 g	3 sobres al día
Evolocumab	REPATHA	Inyecc de 140 mg o 420 mg.	140 mg/sc cada dos semanas o 420 mg una vez al mes
Alirocumab	PRALUENT	Inyección de 75 mg o 150 mg.	75mg/sc cada 2 semanas
mesilato de Lomitapida	JUXTAPID	Cap 20 mg.	20 mg/día

booksmedicos.org

FÁRMACOS UTILIZADOS EN VASCULOPATÍAS PERIFÉRICAS

Las enfermedades vasculares pueden localizarse en arterias, venas o vasos linfáticos. La literatura es amplia al momento de referirse a la patología arterial; si ésta se asocia con aterosclerosis, se denomina como enfermedad arterial periférica (EAP), la cual abarca las entidades arteriales no coronarias, no intracraneales y se distingue de otros procesos no ateroescleróticos, como son los trastornos inflamatorios de la pared arterial (vasculitis) o como la tromboangiitis obliterante (enfermedad de Buerger) y de patologías no inflamatorias de las arterias, como la displasia fibro-muscular.

Clasificaremos las patologías vasculares y sus medicamentos de la siguiente manera: enfermedad arterial obstructiva crónica (EAOC) y enfermedad carotídea, trastornos inflamatorios de la pared arterial, enfermedad vascular intracraneana y enfermedad venosa.

ENFERMEDAD ARTERIAL OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EAOC)

La EAOC es atribuida a la formación y progresión de la placa aterosclerótica en las arterias de los miembros inferiores y una de sus complicaciones, la aterotrombosis, resulta en isquemia crónica.

La disfunción endotelial es el evento inicial en la fisiopatología de la ateroesclerosis, atribuible a la poca producción de óxido nítrico (NO) desde la ON sintasa. El NO inhibe la agregación plaquetaria, la proliferación, adhesión y angiogénesis de las células inflamatorias. En presencia de DM2, tabaquismo, HTA y dislipidemia, las células endoteliales y musculares son expuestas a moléculas de LDL ya previamente oxidadas por el estrés fisiológico (LDLox), la cual actúa como quimio-atrayente y estimula la adhesión de células del sistema inmune innato (monocitos, mastocitos neutrófilos, células dendríticas-Th1, Th2 y células natural killer). Ya en el endotelio los macrófagos toman el LDLox y se transforman en células espumosas con alta capacidad de producir citocinas; su migración de la túnica media a la íntima con producción de sustancias de la matriz extracelular (colágeno) forma la capa fibrosa de la lesión ateromatosa, que evoluciona desde el fibroateroma hasta el nódulo calcificado y finalmente a la placa fibrocalcificada. En momentos de estrés oxidativo se generan metaloproteinasas las cuales digieren la capa fibrosa, resultando en aterotrombosis (adhesión de plaquetas).

Sus síntomas son variables, los pacientes pueden tener los clásicos de claudicación intermitente (dolor en grupos musculares distales al nivel de la oclusión arterial, que mejora con el reposo) o síntomas atípicos de obstrucción en las piernas. Un subgrupo de pacientes puede presentar isquemia crítica aguda o crónica con gangrena y pérdida tisular, lo que amerita manejo quirúrgico o endovascular. Las bases del tratamiento médico en la EAOC están bien definidas: las estatinas se recomiendan en todos los pacientes con EAOC, tratando de reducir el C-LDL < 70 mg/dL, o ≥ 50% si los valores iniciales son de 70-135 mg/dL. En pacientes diabéticos con EAOC, se recomienda un control glicémico estricto. La terapia antiplaquetaria se recomienda en pacientes con EAOC sintomática. Se recomiendan los iECA o ARA como primera línea de tratamiento en pacientes que además son hipertensos, aunque en negros los calcio-antagonistas pueden ser la primera opción. Se debe tratar también la hiperhomocisteinemia, el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo e instaurar cuidados higiénicos de la piel.

Los medicamentos a utilizar en EAOC pueden agruparse en:

- Antiagregantes plaquetarios (ASA, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, cilostazol).
- Anticoagulantes (heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, warfarina y anticoagulantes directos o no antagonistas de la vitamina k).
- Trombolíticos (estreptoquinasa, alteplasa y tenecteplasa).
- Vasodilatadores y hemorreológicos.

Antiagregantes plaquetarios: con el daño endotelial se desarrolla aterosclerosis o aterotrombosis por activación plaquetaria, con expresión de moléculas de adhesión como P selectina y glicoproteína IIb/IIIa, que promueven su adhesión al endotelio. La PGI_2 o prostaciclina, producida en las células endoteliales, es un potente vasodilatador que inhibe la agregación plaquetaria. Por el contrario, en condiciones que lesionan el endotelio (placa ateromatosa, disfunción endotelial, catéteres intraluminales, etc.) se libera ácido araquidónico (AA), a partir del cual se genera TXA_2, potente vasoconstrictor y promotor de la agregación plaquetaria. En la EAOC predomina la formación del TXA_2 sobre PGI2, lo cual se traduce en aumento de la actividad trombogénica.

La **aspirina** inhibe la síntesis de TXA_2 al unirse irreversiblemente a la COX-1. Hasta ahora no se ha encontrado ningún beneficio de la aspirina en EAOC subclínica, pero sí se recomienda en pacientes sintomáticos en prevención primaria de eventos trombóticos y en prevención secundaria de pacientes con un IAM previo, o ECV isquémico.

Otra opción importante en el tratamiento de la EAOC es el bloqueo del receptor P2Y12 en la superficie de las plaquetas. Los medicamentos de este tipo son **clopidogrel** (en la EAOC algunos estudios

booksmedicos.org

muestran que es superior al ASA), **prasugrel** (aun bajo investigación) y **ticagrelor** (benéfico sólo si el paciente tiene otra indicación, como la enfermedad coronaria).

Los resultados de ensayos clínicos indican que la terapia antiplaquetaria doble con aspirina más clopidogrel no tiene ningún beneficio adicional para prevención de eventos cardiovasculares, excepto en pacientes con altísimo riesgo CV (diabéticos con enfermedad coronaria multivaso y revascularización cardíaca incompleta) y en aquellos sometidos a implante de stent percutáneo en donde se recomiendan al menos por 1 mes.

Otro agente antiplaquetario prescrito con menos frecuencia es la **picotamida**, que inhibe el receptor TXA_2 sin inhibir la COX. Los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa como el **abciximab**, **eptifibatide** y **tirofiban**, que dificultan la agregación plaquetaria por inhibición del fibrinógeno, no han sido estudiados en ensayos clínicos para el tratamiento de la EAOC. Por último, pero no menos importante, el **vorapaxar**, un nuevo medicamento que inhibe los receptores activados por proteasas (RAP), los cuales regulan la agregación plaquetaria mediada por trombina en el sitio de daño vascular. Este agente reduce el riesgo de eventos cardiovasculares o muerte en pacientes con EAOC, con aumento del riesgo hemorrágico, incluyendo la hemorragia intracraneal.

Anticoagulantes: la anticoagulación crónica debe usarse, sumada a un antiagregante, solo si existe indicación de su uso. En pacientes sometidos a stent, el inicio y duración de la terapia combinada debe ser evaluada según el riesgo de sangrado (alto o bajo). En bajo riesgo limitar la terapia dual a un mes y continuar con anticoagulación oral, pudiendo extenderse a 12 meses si es bien tolerada. Por lo contrario, en pacientes con alto riesgo de sangrado, se recomienda solo anticoagulación oral. La terapia triple (antiagregación dual y anticoagulación) no se recomiendan.

En pacientes tratados con warfarina, la intensidad de la anticoagulación oral debe ser monitorizada con INR objetivo de 2.0-2.5 (excepto en prótesis valvulares mecánicas en posición mitral). Para el uso de anticoagulantes directos con antiagregantes, los primeros se deben emplear a la dosis más baja aprobada en los estudios de prevención de accidente cerebrovascular.

La PGE1 intraarterial o intravenosa es un pilar de la terapia médica en Europa, donde ha demostrado mejoría sintomática, curación de la úlcera y reducción en las tasas de amputación.

Los llamados *"vasodilatadores periféricos"* se han utilizado en EAOC en un intento por mejorar el aporte sanguíneo a los tejidos. Su utilidad parece limitarse a los fenómenos vasoespásticos, pero en EAOC de origen arterioscleróticosu beneficio es muy dudoso; además, muchos autores han mencionado la posibilidad de que con su uso se produzca fenómeno de robo al dilatar algunos vasos muy superficiales, antes que arterias rígidas por aterosclerosis. Dentro de este grupo se encuentran el ácido nicotínico, buflomedil, calcioantagonistas, papaverina, pentoxifilina, cinarizina y cilostazol.

Cabe destacar la utilidad de la **papaverina** en el espasmo arterial inducido por trauma, como el trauma cerrado, o en exploraciones quirúrgicas y terapia endovascular. En forma inyectable -para esta indicación- solo se obtiene en el mercado nuestro como "medicamento vital no disponible".

Buflomedil aumenta la perfusión arteriolar y produce vasodilatación; tiene entre sus reacciones adversas: enrojecimiento facial, cefalea, mareo, hipotensión y somnolencia. Se contraindica en hemorragias severas, insuficiencia hepática y embarazo.

Cinarizina es un calcioantagonista que relaja la musculatura lisa vascular. Se indica para el tratamiento sintomático de trastornos circulatorios periféricos, tinitus y vértigo de origen cerebrovascular. Tiene efectos antihistamínicos. Sus reacciones adversas son somnolencia, gastritis, depresión mental, reacciones extrapiramidales, cefalea, aumento de peso y reacciones alérgicas. Sus contraindicaciones e interacciones son similares a las que se describen para antihistamínicos sedantes.

Acido nicotínico se usa poco como vasodilatador, pero tiene un lugar en el tratamiento de las dislipidemias.

Cilostazol es inhibidor de la fosfodiesterasa-3, lo cual aumenta las concentraciones del AMPc, tiene propiedades vasodilatadoras y antiagregantes plaquetarios. Ha demostrado su eficacia al aumentar aproximadamente el 25% la distancia máxima caminada y la distancia libre de dolor.

Sus efectos secundarios incluyen cefalea, mareo, diarrea, edema y palpitaciones; también se pueden presentar fibrilación auricular, prolongación del QT, hemorragias, disfunción hepática, ictericia, reacciones de hipersensibilidad, trombocitopenia y leucopenia. Debido a que los inhibidores de la fosfodiesterasa-3 del tipo de inamrinona y milrinona aumentaron la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca, se contraindica formalmente el cilostazol en pacientes con ICC. Además, se contraindica en falla renal, predisposición a hemorragias y coadministración de inhibidores del CYP3A4 o CYP2C19, ver tabla 1.1. Los beneficios se observan a partir de las cuatro semanas del inicio del medicamento y debe tomarse media hora antes o dos horas después de comer, porque las comidas aumentan notablemente su absorción. Este puede tomarse con seguridad asociado al ASA y/o clopidrogrel sin un aumento adicional en el sangrado.

Pentoxifilina, derivado de las xantinas, es un modificador "reológico", afecta la elasticidad del eritrocito mediante inhibición de la fosfodiesterasa eritrocítica, aumentando su deformabilidad y mejorando el paso por los capilares arteriales, fenómeno de especial importancia en los diabéticos; también disminuye la agregación plaquetaria y las concen-

booksmedicos.org

traciones de fibrinógeno, con aumento de la actividad fibrinolítica. El beneficio clínico de la pentoxifilina se traduce en mejorar la distancia recorrida, comparada con placebo. Dentro de sus reacciones adversas están náusea, mareo, cefalea, insomnio, ansiedad y, rara vez, hipotensión, dolor anginoso y arritmias. Se contraindica en hemorragias retinianas, cerebrales y masivas, infarto del miocardio. Debe manejarse con precaución en pacientes hipotensos, con taquiarritmias, diabéticos y con enfermedad renal o hepática.

Ginkgo biloba: los ginkgólidos son productos químicos que se encuentran en los extractos del árbol Ginkgo biloba, tradicional de Corea, China y otros países asiáticos. El mecanismo por el cual funciona no está claro, pero parece tener un efecto antioxidante, con inhibición de la lesión vascular y efectos antitrombóticos mediados por glucósidos flavónicos, que inhiben el factor activante plaquetario (PAF). En un metanálisis de 11 ensayos, en pacientes tratados con extracto de Ginkgo biloba, no hubo diferencias significativas en la distancia de claudicación. Su indicación es como coadyuvante en el tratamiento sintomático de patologías que cursen con vasoconstricción periférica: úlceras varicosas, angiopatías diabéticas, flebitis y hemorroides, alteraciones cócleo-vestibulares como vértigo y acúfenos. Se describen como reacciones adversas cefalea, alergias, intolerancia digestiva, hematomas y hemorragias. Para otros aspectos farmacológicos véase el capítulo de Plantas Medicinales.

ENFERMEDAD CAROTÍDEA

Se define estenosis a una obstrucción ≥ 50% de la arteria carótida interna extracraneal, siendo sintomática si ha tenido manifestaciones en los últimos 6 meses. La modulación farmacológica está dirigida a la prevención de eventos trombóticos o embólicos que puedan llevar a fenómenos isquémicos cerebrales transitorios o permanentes.

Se recomienda la terapia antiagregante en todos los pacientes independientemente de los síntomas. El ASA debe ser la primera línea de tratamiento y el clopidogrel es una terapia alterna si hay contraindicaciones para el ASA. Varios estudios han demostrado que la combinación de ASA y clopidogrel no es superior a la monoterapia en la prevención de accidente vascular.

TRASTORNOS INFLAMATORIOS DE LA PARED ARTERIAL

Se agrupan aquí enfermedades relacionadas con alteraciones del colágeno, como enfermedades reumáticas y procesos inflamatorios de la pared arterial, cuyo tratamiento fundamental está dirigido hacia la enfermedad de base.

En el manejo de trastornos *vasoespásticos* como el fenómeno de Raynaud (primario o secundario) conviene mencionar el efecto benéfico de algunos vasodilatadores, especialmente bloqueadores de los canales del calcio dihidropiridínicos como la **nifedipina**, asociada con reducción en la frecuencia de ataques y en la gravedad de los mismos. La dosis efectiva varía entre 30-180 mg/día. Se puede considerar el tratamiento con diltiazem si el paciente es intolerante a la dihidropiridina, o en el caso de otra indicación específica (por ejemplo, arritmia cardíaca). El verapamilo no ha sido útil en mejorar la intensidad o la frecuencia de los ataques

Los prostanoides intravenosos (prostaciclinas y análogos) están indicados en pacientes con fenómeno de Raynaud "grave" (ulceración e isquemia crítica) y ocasionalmente en pacientes refractarios a las medidas descritas anteriormente. Los prostanoides venosos incluyen el **iloprost** y **epoprostenol**.

Se ha evaluado el **sildenafil** en el fenómeno de Raynaud grave, especialmente asociado con esclerodermia, demostrando disminución en la frecuencia y gravedad de los episodios y mayor probabilidad de curación de las úlceras digitales en comparación con el placebo. Puede adicionarse a la terapia con calcioantagonistas, en pacientes que no tienen respuesta y toleran la mezcla, o sustituir el calcioantagonista si hay poca respuesta. Se debe evaluar la respuesta por un tiempo de 4-6 semanas.

La evidencia para apoyar el uso de fármacos bloqueantes alfa-adrenérgicos en el fenómeno de Raynaud es limitada. En una revisión Cochrane, el tratamiento con **prazosin** durante 6 semanas fue bastante más efectivo que el placebo.

La serotonina plaquetaria (5-hidroxitriptamina) ha sido implicada en la patogenia del fenómeno de Raynaud. La **fluoxetina** se prescribe para pacientes que son particularmente propensos a los efectos adversos de los vasodilatadores sistémicos.

La evidencia de los antagonistas del receptor endotelial tipo **bosentan** para el tratamiento del fenómeno de Raynaud es deficiente.

El tratamiento farmacológico de tromboangeítis obliterante o enfermedad de Buerguer, directamente relacionada con tabaquismo, no ha probado ser útil; la base de su manejo la constituye la supresión total del cigarrillo. En una revisión sistemática se encontró que el **iloprost** era más eficaz en comparación con el ASA en mejorar el dolor en reposo y curar las úlceras isquémicas. Otros tratamientos incluyen simpatectomía, administración de factores de crecimiento y estimulación medular.

booksmedicos.org

ENFERMEDAD VASCULAR INTRACRANEANA

El **nimodipino** es un calcioantagonista vasodilatador que tiene como indicación principal eliminar el vasoespasmo cerebral, después de hemorragia subaracnoidea a causa de un aneurisma y, en consecuencia, en el déficit neurológico secundario a la isquemia; también se ha usado en la migraña, en el vértigo de origen vestibular y en el tratamiento de la función cerebral alterada, en ancianos con síntomas pronunciados de pérdida de memoria, marcha y concentración alteradas y labilidad emocional. Su utilidad parece deberse no sólo a que suprime la vasoconstricción cerebral desencadenada por productos de degradación de la sangre o por sustancias vasoactivas, sino también a bloqueo de la cascada bioquímica calcio-dependiente que conduce al daño neuronal, así como a un papel protector de las membranas celulares. Los estudios sugieren reducción de las lesiones neurológicas isquémicas y aumento de la sobrevida en pacientes después de la resucitación cerebro-cardio-pulmonar. Se debe tener precaución en daño hepático severo, infarto reciente, hipotensión, edema cerebral y presión intracraneana aumentada. Sus reacciones adversas más frecuentes son el edema periférico, hipotensión, cefalea, diarrea; también se han relatado bradicardia, hemorragias, íleo y hepatitis. Sus interacciones son las comunes a las de los calcioantagonistas y las asociadas al hecho de que este fármaco se metaboliza vía CYP3A4, ver tabla 1.1.

La **memantina** es un fármaco con actividad antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutamato, lo que bloquea la entrada del calcio en la célula. Se indica como coadyuvante en el manejo de afecciones degenerativas cerebrales determinadas por la edad, tales como el tratamiento sintomático de los trastornos cognitivos en pacientes con demencia senil tipo Alzheimer de estadío moderado a severo. Sus reacciones adversas son hipertensión o hipotensión, falla cardíaca, ACV, síncope, vértigo, confusión, cefalea, depresión, alucinaciones, constipación o diarrea y cólicos abdominales. Sus contraindicaciones y precauciones incluyen enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal y hepática, epilepsia. Puede potenciar los efectos de L-dopa, amantadina y anticolinérgicos.

Los vasodilatadores cerebrales se utilizaron por mucho tiempo en afecciones demenciales y en enfermedad de Alzheimer, con resultados francamente desalentadores, ya que la disminución del flujo sanguíneo no es un factor determinante en su patogenia. Hoy en día se considera que lo primordial no es el efecto dilatador de la vasculatura cerebral sino el mejoramiento neuronal con una más adecuada utilización de oxígeno, glucosa, aminoácidos y electrolitos, lo que posiblemente incida en una mejoría en la liberación de neurotransmisores y su interacción con sus receptores. Ciertos medicamentos intervienen en estos procesos metabólicos, en especial en la captación de oxígeno y glucosa por la neurona. Son los llamados "nootrópicos", término acuñado para designar los medicamentos que comparten estas características y se supone deberían mejorar el aprendizaje, la memoria, la concentración y la orientación. Entre ellos tenemos el piracetam, la piritioxina (o piritinol) y los alcaloides del ergot, como la dihidroergotoxina. Numerosos estudios bien controlados dejan serias dudas acerca de la eficacia de todos estos nootrópicos en los trastornos para los que son promocionados por la industria farmacéutica, como la demencia, cansancio mental, estrés, perturbaciones de memoria, cambios de comportamiento, apatía y otros síntomas que se presentan en la senilidad, la enfermedad de Alzheimer y la aterosclerosis cerebral.

Por las anteriores razones se debe combatir el uso rutinario de estos medicamentos en el anciano, pues además de sobrecargarlo de fármacos, le generan reacciones adversas: todos pueden producir trastornos psicoafectivos adicionales a los que probablemente tiene el paciente. El **piracetam** y el **piritinol** han sido registrados con la siguiente indicación: "coadyuvante en el tratamiento de enfermedades degenerativas y anóxicas cerebrales", se deben descartar en el paciente enfermedades psiquiátricas o neurológicas. La dihidroergotoxina se usa, con beneficios muy modestos.

El piritinol no debe usarse en pacientes con antecedentes epilépticos, enfermedades autoinmunes y leucopenia. Sus reacciones adversas incluyen insomnio, cefalea, anorexia e hiperexcitabilidad nerviosa. Las reacciones adversas del piracetam son insomnio, hiperexcitabilidad, hiperquinesia, depresión, ataxia, vértigos, confusión mental, somnolencia, alucinaciones, vómitos, diarrea y alergias. Se contraindica en insuficiencia renal o hepática.

ENFERMEDAD VENOSA

El término clásico de flebotónicos está siendo desplazado por la adopción de la terminología anglosajona (venoactive drugs o medicamentos venoactivos) pues es más precisa en la sugerencia del mecanismo de acción.

Con relación a la terapia farmacológica de la enfermedad venosa, es necesario hacer precisiones sobre conceptos que han perdurado por años en el ejercicio de la medicina y que constituyen errores conceptuales. No es igual hablar de várices de los miembros inferiores, que hablar de Insuficiencia Venosa Crónica (IVC).

Los elementos fundamentales en el manejo de la IVC se dirigen a disminuir la hipertensión venosa por medio de ejercicio, compresión elástica, control del sobrepeso, descanso con los miembros

booksmedicos.org

inferiores elevados y modificación de los factores de riesgo mecánicos como la bipedestación prolongada. No es posible hacer tratamiento farmacológico para las várices, salvo por el uso de sustancias esclerosantes que, aplicadas intraluminalmente, producen una irritación química que lleva a trombosis localizada y esclerosis. Esta terapia debe ser manejada por el especialista, y su función es principalmente cosmética para el manejo de varículas, vénulas y telangiectasias, aunque algunos la utilizan para la esclerosis de várices grandes y en las tronculares. No se tratarán en esta revisión.

El papel de los fármacos en el manejo de la insuficiencia venosa parece estar confinado al manejo de su sintomatología. Son efectivos en el manejo sintomático del edema, prurito, sensación de pesadez en miembros inferiores, cansancio y dolor; su acción está limitada al bloqueo de la liberación de mediadores álgicos en la IVC, en el mejor manejo de los líquidos intersticiales por los linfáticos, y en la mejoría del tono venoso, lo que ha servido para darles el nombre genérico de flebotónicos. Su eficacia terapéutica está condicionada a la capacidad funcional vascular del paciente. Mencionaremos algunos medicamentos que tienen cierto soporte científico como coadyuvantes.

La **dihidroergotoxina** (codergocrina) tiene indicación de vasodilatador periférico. Entre sus reacciones adversas están bradicardia, náusea, vómito, cefalea, visión borrosa, hipotensión ortostática. Se contraindica en pacientes con bradicardia acentuada, daño renal y hepático.

El **dobesilato de calcio** incrementa el tono venoso y disminuye la permeabilidad capilar, se indica en el tratamiento sintomático de la insuficiencia venosa crónica. Las reacciones adversas incluyen gastritis, náusea y diarrea, artralgias, reacciones de hipersensibilidad y agranulocitosis. Se contraindica en el primer trimestre del embarazo. No se han reportado interacciones clínicamente relevantes.

Los **flavonoides** (o bioflavonoides) son metabolitos secundarios que se encuentran en algas y plantas. Se han aislado centenares de ellos, caracterizados químicamente y evaluada su actividad biológica en farmacología experimental. El rutósido, diosmina, hesperidina, catequina, proantocianidinas son algunos de los múltiples flavonoides extraídos de plantas y a los cuales se les suele atribuir beneficios terapéuticos como antioxidantes, anticancerosos, protectores cardíacos, antilipémicos, antienvejecimiento, anti-Alzheimer, etc. No hay evidencia clínica de su eficacia en estas patologías y solo se acepta su utilidad en el manejo sintomático de la insuficiencia venosa. Entre los flavonoides comercializados en el país y aceptados solo con la indicación mencionada:

- Mezcla de **diosmina** 450 mg y **hesperidina** 50 mg, cuya acción es aumentar el tono venoso por interacción con varios neurotransmisores como la noradrenalina. Se contraindica en el primer trimestre del embarazo y la lactancia. Los antiácidos disminuyen su absorción. Náuseas, diarrea y otras molestias gastrointestinales son sus principales reacciones adversas.
- **Glucofuranósido** (**tribenósido**), con acciones, indicaciones y contraindicaciones similares al fármaco anterior; se le describe un moderado efecto antiinflamatorio a causa de la disminución en la permeabilidad capilar. Sus reacciones adversas más comunes son erupciones cutáneas y trastornos gastrointestinales; no debe sobrepasarse la dosis diaria de 800 mg, pues no aumenta el efecto y sí las reacciones adversas.
- **Rutósido**, con acciones, indicaciones y contraindicaciones similares a los dos productos anteriores; sus reacciones adversas son alergias cutáneas, trastornos gastrointestinales y cefalea.
- Otros como **castaño de indias** (Aesculus hippocastanum L.), **Gotu kola** (Centella asiática L.), hojas de **Ginkgo biloba** y la **vid** (Vitis vinífera) también se les acepta la indicación en la insuficiencia venosa; para las contraindicaciones, advertencias, interacciones, dosis y formas farmacéuticas, véase el capítulo de Plantas Medicinales.

DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Otros medicamentos de interés por su efecto relacionado con vasodilatación son los empleados en la disfunción eréctil. En el pasado han quedado la apomorfina, la fentolamina y el alprostadil, y solo se usan en la actualidad los inhibidores de la fosfodiestearasa-5 (PDE-5), tales como **sildenafilo**, **vardenafilo**, **tadalafilo** y **avanafilo**, que inhiben esta enzima en especial en los cuerpos cavernosos.

Estos no funcionan sin un ambiente psicológico y de estimulación sexual suficiente para iniciar los cambios fisiológicos del pene, teniendo en cuenta que se debe evaluar si existe una causa subyacente que explique la disfunción sexual.

En la erección del pene interviene el óxido nítrico (NO) –que se libera durante la estimulación sexual– que aumenta las concentraciones de GMPc, relajando el músculo liso vascular y aumentando el flujo de sangre a los cuerpos cavernosos. La inhibición de la PDE-5 –que degrada el GMPc– incrementa los niveles de NO.

Este mismo efecto inhibitorio de la PDE-5 se produce en retina, pulmón y otros sitios, lo que podría explicar sus trastornos visuales y acústicos, y su uso en hipertensión pulmonar. El tadalafilo se indica además en el tratamiento sintomático de la hiperplasia prostática benigna (HPB), con o sin disfunción eréctil.

Tienen rápida absorción oral, sin interferen-

booksmedicos.org

cias con alimentos; se unen extensamente a proteínas séricas y se metabolizan totalmente en el CYP3A4. Por lo tanto, los inhibidores de esta isoenzima pueden reducir la depuración de estos fármacos y los inductores aumentar su depuración.

Se han descrito como reacciones adversas cefalea, sensación de sofoco, dispepsia con reflujo gastroesofágico, congestión nasal, insomnio, eritemas, diarrea, alteraciones de la visión (borrosa, cambios en los colores) y aumento de la presión intraocular, existen reporte de casos de aumento de la síntesis de melanina y melanoma, pero estos datos aún no están investigados. La neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica y disminución o pérdida auditiva se han presentado en algunos pacientes que toman inhibidores de la PDE-5; no se ha establecido una relación concluyente, pero se aconseja precaución en pacientes con antecedentes de trastornos retinianos o auditivos.

Se contraindican en personas que reciben nitratos o nitritos, y deben manejarse con precaución (disminución de la dosis) en los que usan vasodilatadores, en pacientes hemodinámicamente inestables, con infarto cardíaco o ACV, hipotensos, hipertensos y en pacientes con insuficiencias hepática o renal. El consumo simultáneo de dosis altas y sostenidas de etanol puede incrementar el riesgo de hipotensión. El vardenafilo se contraindica en sujetos con prolongación congénita del intervalo QT o que ingieren fármacos que prolongan este intervalo.

Se recomiendan en pacientes con diagnóstico de *disfunción eréctil* de origen orgánico, psicógeno o mixta. El sildenafilo además en *hipertensión pulmonar* y el tadalafilo en la *hiperplasia prostática benigna*.

Presentaciones y dosis

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentaciones	Dosis en adultos
Acido nicotínico	GENÉRICO	Tab. 50 y 100 mg.	25 mg cada 8 horas como vasodilatador
Buflomedil	LOFTYL	Tab. 50 y 300 mg	450 a 600 mg/ día, repartidas en el día.
Cilostazol	GENÉRICOS,CILOSTAL, ANGIOVAN	Tab. 50 y 100 mg.	50-100 mg, dos veces al día.
Cinarizina	STUGERON	Tab.25 mg y 75 mg; solución oral 75 mg/mL.	75-200 mg repartidos en el día.
Dihidroergotoxina	GENERICOS, ERGOTOP	Tab. 4.5 mg	1 tab/dia
Dobesilato de calcio	DOXIUM	Tab. 500 mg.	0.5 a 1 g en una o dos tomas.
Flavonoides	DAFLON (diosmina 450 mg y hesperidina 50 mg)	Tab 500 mg	2 comprimidos diarios como dosis de mantenimiento.
Ginkgo biloba	GENÉRICOS TANAKEN TEBONIN	Tab de 40 y 80 mg Tab de 80 y 120 mg, soln. Oral De 40 mg/ml. Tab de 80 mg. Para otras presentaciones, véase el Capítulo "Plantas medicinales".	Para dosificación véase el capitulo Plantas Medicinales
Glucofuranósido (Tribenósido)	GLYVENOL	Cap. 400 mg y supositorios con 400 mg de tribenósido y 40 mg de lidocaína.	Una cápsula de 400 mg dos veces al día.
Memantina	GENÉRICOS, VALCOX AKATINOL, ZEIMER	Tab de 10 mg Tab. 10 y 20 mg, soln oral de 5 y 10 mg/mL.	Hasta 30 mg/ día, dividida en varias tomas.
Nimodipino	GENÉRICOS, NIMOTOP	Tab 30 mg, soln para infusion 10 mg/50 ml	A criterio del especialista
Pentoxifilina	GENÉRICOS, TRENTAL	Tab. 400 mg, Tab. 400 mg y amp.de 100mg/5 mL.	400 mg cada 8 horas, después de las comidas.
Piracetam:	GENÉRICOS, ANOXOM, NOOTROPIL NEUROBASAL	Tab. 800 mg; Tab. 800 mg y soln oral 400 mg/5ml.	2.4 g/día, dividida en 2 o 3 dosis
Piritinol:	ENCEFABOL	Grag 100, 200 y 600 mg y susp 200 mg/5 ml.	600 mg/dia, divididos en 3 dosis.
Rutósidos	VENORUTON-F	Tab de 500 mg.	

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentaciones	Dosis en adultos
Extracto de castaño de indias	VENOSTASIN	Grag. 15 mg(de escina), cáps. Retard 50 mg(de escina). Para más presentaciones de escina ver el capítulo de Plantas medicinales.	Ver capitulo de Plantas medicinales
Sildenafilo	GENÉRICOS VIAGRA ERILIN, EJERTOL, EROXIM	Tab de 25 y 50 mg; Tab. 50 Y 100 mg; Tab 50 mg.	Usual: 50 mg, limites: 25 a 100 mg, una hora antes de la relación sexualy una vez por dia.
Tadalafilo	GENÉRICOS, EXPOBLANCH VERELIS CIALIS	Tab 20 mg, Tab de 5 y 20 mg, Tab 5, 10 y 20 mg.	10 - 20 Mg una vez al dia; 30-60 Min antes de la relación sexual. Para HPB 5 mg/dia
Vardenafilo	LEVITRA	Tab 5, 10 y 20 mg.	10 Mg, limites: 5-20 mg, una Al dia, 30-60 minutos antes de la relación sexual.
Udenafilo	ALIAR	Tab de 100 y 200 mg	Tab 100 y 200 mg, dosis: 100 mg . una vez al día. 30-60 minutos antes de la relación sexual.

BIBLIOGRAFÍA

American Pharmacists Association (APhA). Drug Information Handbook. 21 ed. Lexicomp; 2012.

Alabed S, Sabouni A, Providencia R, Atallah E, Qintar M, Chico TJA. Adenosine versus intravenous calcium channel antagonists for supraventricular tachycardia. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 1(10):1-39.

Ardehali H, Sabbah HN, Burke MA, Sarma S, Liu PP, Cleland JG, et al. Targeting myocardial substrate metabolism in heart failure: potential for new therapies. Eur J Heart Fail. 2012; 14(2):120-9.

Arun T, Tomassini V, Sbardella E, de Ruiter MB, Matthews L, Leite MI, et al. Targeting ASIC1 in primary progressive multiple sclerosis: evidence of neuroprotection with amiloride. Brain. 2013; 136(1):106-15.

Benardete EA. Hyperosmolar therapy for raised intracranial pressure. N Engl J Med. 2012; 367(26):2556.

Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, García FAR, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA. 2016; 316(19):1997-2007.

Bikdeli B, Strait KM, Dharmarajan K, Partovian C, Coca SG, Kim N, et al. Dominance of furosemide for loop diuretic therapy in heart failure: time to revisit the alternatives? J Am Coll Cardiol. 2013; 61(14):1549-50.

Böhm M, Link A, Cai D, Nieminen MS, Filippatos GS, Salem R, et al. Beneficial association of ß-blocker therapy on recovery from severe acute heart failure treatment: data from the Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support trial. Crit Care Med. 2011; 39(5):940-4.

Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, Olin J, Bounameaux H, Dellborg M, et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2°P-TIMI 50. Circulation. 2013; 127(14): 1522-9.

Brater DC. Diuretic therapy. N Engl J Med. 1998; 339(6): 387-95.

Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 185(9):924-32.

Bronner F. Renal calcium transport: mechanisms and regulationan overview. Am J Physiol. 1989; 257(5):F707-11.

Butler J, Anand IS, Kuskowski MA, Rector T, Carson P, Cohn JN. Digoxin use and heart failure outcomes: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Congest Heart Fail. 2010; 16(5):191-5.

Cacione DG, Macedo CR, Baptista-Silva JC. Pharmacological treatment for Buerger's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 1(2):1-55.

Campbell PT, Ryan J. Diuretic dosing in acute decompensated heart failure: lessons from DOSE. Curr Heart Fail Rep. 2012; 9(3):260-5.

Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015; 372(25):2387-9.

Carlson SE, Colombo J, Gajewski BJ, Gustafson KM, Mundy D, Yeast J, et al. DHA supplementation and pregnancy outcomes. Am J Clin Nutr. 2013; 97(4):808-15.

Carta F, Supuran CT. Diuretics with carbonic anhydrase inhibitory action: a patent and literature review (2005 - 2013). Expert Opin Ther Pat. 2013; 23(6):681-91.

booksmedicos.org

The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med. 1989;321(1):406-12.

Castrop H, Lorenz JN, Hansen PB, Friis U, Mizel D, Oppermann M, et al. Contribution of the basolateral isoform of the Na-K-2Cl- cotransporter (NKCC1/BSC2) to renin secretion. Am J Physiol Renal Physiol. 2005; 289(6):F1185-92.

Chen XW, Wang H, Bajaj K, Zhang P, Meng ZX, Ma D, et al. SEC24A deficiency lowers plasma cholesterol through reduced PCSK9 secretion. Elife. 2013; 2(1):e00444.

Chenoweth J, Diercks DB. Management of atrial fibrillation in the acute setting. CurrOpinCrit Care. 2012; 18(4):333-40.

Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 1(4):1-54.

Cleland JG, Pellicori P. Defining diastolic heart failure and identifying effective therapies. JAMA. 2013; 309(8):825-6.

Costanzo LS. Localization of diuretic action in microperfused rat distal tubules: Ca and Na transport. Am J Physiol. 1985; 248(4):F527-35.

Creatzig A, Lehmacher W, Elze M. Meta-analysis of randomized controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV. Vasa. 2004; 33(3):137-44.

Cushman WC. Module 2: Rethinking the role of thiazide-type diuretics in the management of hypertension: which diuretic is best? J Fam Pract. 2012; 61(8):S15-9.

D'Elia E, Krum H. Mineralcorticoid antagonists in heart failure. Heart Fail Clin. 2014; 10(4):559-64.

Dąbrowski R, Szwed H. Antiarrhythmic potential of aldosterone antagonists in atrial fibrillation. Cardiol J. 2012; 19(3):223-9.

Danchin N, Marzilli M, Parkhomenko A, Ribeiro JP. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. Cardiology. 2011; 120(2):59-72.

Dhalla IA, Gomes T, Yao Z, Nagge J, Persaud N, Hellings C, et al. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in older adults: a population-based cohort study. Ann Intern Med. 2013; 158(6):447-55.

Di Santo SG, Prinelli F, Adorni F, Caltagirone C, Musicco M. A. meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2013; 35(2):349-61.

Din JN, Archer RM, Harding SA, Sarma J, Lyall K, Flapan AD, Newby DE. Effect of ω-3 fatty acid supplementation on endothelial function, endogenous fibrinolysis and platelet activation in male cigarette smokers. Heart. 2013; 99(3):168-74.

DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH. Meta-analysis of carvedilol versus beta 1 selective beta-blockers (atenolol, bisoprolol, metoprolol, and nebivolol). Am J Cardiol. 2013; 111(5):765-9.

Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG, Costa P, Garza MS, Esler AL, et al. Tadalafil 2.5 or 5 mg administered once daily for 12 weeks in men with both erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. J Sex Med. 2012; 9(1):271-81.

Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. N Engl J Med. 2017; 377(20):1964-75.

Eschenhagen T. Therapy of heart failure. En Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R (editors). Goodman and Gilman´s. The Pharmacological Basis of Therapeutics.13 ed. McGraw Hill; 2018. p 528-46.

Eschenhagen T. Treatment of Ischemic Heart Disease. En Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R (editors). Goodman and Gilman´s. The Pharmacological Basis of Therapeutics.13 ed. McGraw Hill; 2018. p 489-506.

Eschenhagen T. Treatment of Hypertension. En Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R (editors). Goodman and Gilman´s. The Pharmacological Basis of Therapeutics.13 ed. McGraw Hill; 2018. p 507-526.

European Medicines Agency. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution). European Medicines Agency. 2012. Disponible en: http://www.ema. europa. eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/ Trimetazidine_31/WC500129195.pdf.

Fang JC. Heart failure therapy: what should clinicians believe? JAMA. 2012; 308(20):2144-6.

Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 1(2):1-45.

Feola M, Lombardo E, Taglieri C, Vallauri P, Piccolo S, Valle R. Effects of levosimendan/furosemide infusion on plasma brain natriuretic peptide, echocardiographic parameters and cardiac output in end-stage heart failure patients. Med SciMonit. 2011; 17(3):PI7-13.

Figueredo VM, Pressman GS, Romero-Corral A, Murdock E, Holderbach P, Morris DL. Improvement in left ventricular systolic and diastolic performance during ranolazine treatment in patients with stable angina. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2011; 16(2):168-72.

Fraccarollo D, Galuppo P, Bauersachs J. Novel therapeutic approaches to post-infarction remodelling. Cardiovasc Res. 2012; 94(2):293-303.

Fragasso G, Salerno A, Lattuada G, Cuko A, Calori G, Scollo A, et al. Effect of partial inhibition of fatty acid oxidation by trimetazidine on whole body energy metabolism in patients with chronic heart failure. Heart. 2011; 97(18):1495-500.

Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with α-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol. 2012; 61(5):994-1003.

Gardner DG, Chen S, Glenn DJ, Grigsby CL. Molecular biology of the natriuretic peptide system: implications for physiology and hypertension. Hypertension. 2007; 49(3):419-26.

Garg R, Adler GK. Role of mineralocorticoid receptor in insulin resistance.CurrOpinEndocrinol Diabetes Obes. 2012; 19(3):168-75.

Gebril A, Hawes S. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 1: is intravenous adenosine effective and safe in patients presenting with unstable paroxysmal supraventricular tachycardia? Emerg Med J. 2012; 29(3):251-4.

Gerczuk PZ, Kloner RA. An update on cardioprotection: a review of the latest adjunctive therapies to limit myocardial infarction size in clinical trials. J Am Coll Cardiol. 2012; 59(11):969-78.

Germino FW. Which diuretic is the preferred agent for treating essential hypertension: hydrochlorothiazide or chlorthalidone? Curr Cardiol Rep. 2012; 14(6):673-7.

booksmedicos.org

Gheorghiade M, Ambrosy AP, Ferrandi M, Ferrari P. Combining SERCA2a activation and Na-K ATPase inhibition: a promising new approach to managing acute heart failure syndromes with low cardiac output. Discov Med. 2011; 12(63):141-51.

Giugliano RP, Sabatine MS. Are PCSK9 inhibitors the next breakthrough in the cardiovascular field? J Am Coll Cardiol. 2015; 65(24):2638-51.

Giuseppe Mancia, Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz, Josep Redon, Alberto Zanchetti, Michael Bo¨hm, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013; 34(1):2159-2219.

Gonzalez RE, Hernandez A, Dibner C, Koehler BB, Pechère-Bertschi A. Arterial blood pressure circadian rhythm: significance and clinical implications. Rev Med Suisse. 2012; 8(353):1709-12.

Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 13 ed. McGraw Hill Medical. 2018.

Gresele P, Momi S, Falcinelli E. Anti-platelet therapy: phosphodiesterase inhibitors. Br J Clin Pharmacol. 2011, 72(4):634-46.

Grozdanov PN, Petkov PM, Karagyozov LK, Dabeva MD. Expression and localization of PCSK9 in rat hepatic cells. Biochem Cell Biol. 2006; 84 (1):80-92.

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. J Am Coll Cardiol, 2004; 44(3):720-32.

Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Ligueros-Saylan M, Sarangapani R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). J Clin Pharmacol. 2010; 50(4):401-14.

Gurgle HE, Blument DK. Drug Therapy for Dyslipidemias. En: Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R (editors). Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13 ed. McGraw Hill; 2018. p 605-618.

Haddad H, Mielniczuk L, Davies RA. Recent advances in the management of chronic heart failure. Curr Opin Cardiol. 2012; 27(2):161-8.

Hamdan A. Management of varicose veins and venous insufficiency. JAMA. 2012; 308(24):2612-21.

Hammarlund MM, Paalzow LK, Odlind B. Pharmacokinetics of furosemide in man after intravenous and oral administration: application of moment analysis. Eur J Clin Pharmacol. 1984; 26(2): 197-207.

Hasenfuss G, Maier LS. Mechanism of action of the new anti-ischemia drug ranolazine. Clin Res Cardiol. 2008; 97(4):222-6.

Hasenfuss G, Teerlink JR. Cardiac inotropes: current agents and future directions. Eur Heart J. 2011; 32(15):1838-45.

Havranek EP, Abrams F, Stevens E, Parker K. Determinants of mortality in elderly patients with heart failure: the role of angiotensinconverting enzyme inhibitors. Arch Intern Med. 1998; 158(18):2024-28.

Heran BS, Chen JM, Wang JJ, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of potassium-sparing diuretics (that block the epithelial sodium channel) for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 1(11):1-34.

Heusch G, Schulz R. Pleiotropic effects of dronedarone on ischemia/reperfusion injury in heart and brain. Cardiovasc Drugs Ther. 2012; 26(3):257-63.

Hilal-Dandan R. Renin and Angiotensin. En: Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R (editors). Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13 ed. McGraw Hill; 2018. P 471-488.

Hood SC, Moher D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: metaanalysis of randomized controlled trials. CMAJ. 1996; 155(8):1053.

Hu B, Li W, Xu T, Chen T, Guo J. Evaluation of trimetazidine in angina pectoris by echocardiography and radionuclide angiography: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Clin Cardiol. 2011; 34(6):395-400.

Huang CM, Atkinson AJ Jr, Levin M, Levin NW, Quintanilla A. Pharmacokinetics of furosemide in advanced renal failure. Clin Pharmacol Ther. 1974; 16(4): 659-66.

Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition. Circulation. 2016, 133(11):1115-24.

Iacovidou N, Syggelou A, Fanos V, Xanthos T. The use of sildenafil in the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a review of the literature. Curr Pharm Des. 2012; 18(21):3034-45.

Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia—full report. J Clin Lipidol. 2015, 9(2):129-69.

Jalanko M, Kivikko M, Harjola VP, Nieminen MS, Laine M. Oral levosimendan improves filling pressure and systolic function during long-term treatment. Scand Cardiovasc J. 2011; 45(2):91-7.

January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Conti JB, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2014; 64(1):e1-76.

John RM, Tedrow UB, Koplan BA, Albert CM, Epstein LM, Sweeney MO, et al. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Lancet. 2012; 380(9852):1520-9.

Jull AB, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 1(12):1-53.

Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and metaanalysis. Lancet. 2010; 375(9729):1875-84.

Kano O, Ito H, Takazawa T, Kawase Y, Murata K, Iwamoto K, et al. Clinically meaningful treatment responses after switching to galantamine and with addition of memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013; 9(1):259-65.

Karadsheh F, Weir MR. Thiazide and thiazide-like diuretics: an opportunity to reduce blood pressure in patients with advanced kidney disease. Curr Hypertens Rep. 2012;14(5):416-20.

Kinney E, Nicholas G, Gallo J, Pontoriero C, Zelis R. The treatment of severe Raynaud's phenomenon with verapamil. J Clin Pharmacol. 1982; 22(1):74-6.

Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016; 37(38):2893-2962.

booksmedicos.org

Kortenoeven MLA, Li Y, Shaw Stephen, Gaeggeler HP, Rossier BC, Wetzels JFM, et al. Amiloride blocks lithium entry through the sodium channel thereby attenuating the resultant nephrogenic diabetes insipidus. Kidney Int. 2009; 76(1):4-53.

Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). Ann Rheum Dis. 2009; 68(5):620-8.

Kurogi K, Sugiyama S, Sakamoto K, Tayama S, Nakamura S, Biwa T, et al. Comparison of pitavastatin with atorvastatin in increasing HDL-cholesterol and adiponectin in patients with dyslipidemia and coronary artery disease: The COMPACT-CAD study. J Cardiol. 2013; 62(2):87-94.

Kuyper LM, Khan NA. Atenolol vs nonatenolol beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. Can J Cardiol. 2014; 30(5):S47-53.

Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 1(3):1-190.

Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. J Cardiovasc Electrophysiol. 2010; 21(6):597-605.

Leviel F, Hübner CA, Houillier P, Morla L, El Moghrabi S, Brideau G, et al. The Na+dependent chloridebicarbonate exchanger SLC4A8 mediates an electroneutral Na+ reabsorption process in the renal cortical collecting ducts of mice. J Clin Invest. 2010; 120(5):1627-35.

Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. N Engl J Med. 1998; 339(5):321-8

Lima MV, Cardoso JN, Ochiai ME, Grativvol KM, Grativvol PS, Brancalhão EC, et al. Is it necessary to suspend betablockers in decompensated heart failure with low output? Arq Bras Cardiol. 2010; 95(4):530-5.

Limapichat W, Yu WY, Branigan E, Lester HA, Dougherty DA. Key Binding Interactions for Memantine in the NMDA Receptor. ACS Chem Neurosci. 2013; 24(2):255-60.

Lin CS, Albersen M, Xin Z, Namiki M, Muller D, Lue TF. Phosphodiesterase-5 expression and function in the lower urinary tract: a critical review. Urology. 2013; 81(3):480-7.

Link MS. Clinical practice. Evaluation and initial treatment of supraventricular tachycardia. N Engl J Med. 2012; 367(15):1438-48.

Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, DePalma SM, et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk. J Am Coll Cardiol. 2016; 68(1):92-125.

Looi KL, Grace A, Agarwal S. Coronary artery spasm and ventricular arrhythmias. Postgrad Med J. 2012; 88(1042):465-71.

Low EV, Avery AJ, Gupta V, Schedlbauer A, Grocott MP. Identifying the lowest effective dose of acetazolamide for the prophylaxis of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012; 345(1):e6779.

Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GF. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 1(12):1-92.

Machha A, Schechter AN. Inorganic nitrate: a major player in the cardiovascular health benefits of vegetables? Nutr Rev. 2012; 70(6):367-72.

Magee LA, CHIPS Study Group, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, et al. Do labetalol and methyldopa have different effects on pregnancy outcome? Analysis of data from the Control of Hypertension In Pregnancy Study (CHIPS) trial. BJOG. 2016; 123(7):1143-51.

Maille N, Gokina N, Mandalà M, Colton I, Osol G. Mechanism of hydralazine-induced relaxation in resistance arteries during pregnancy: hydralazine induces vasodilation via a prostacyclin pathway. Vascul Pharmacol. 2016; 78(1):36-42.

Manchanda A, Aggarwal A, Aggarwal N, Soran O. Management of refractory angina pectoris. Cardiol J. 2011; 18(4):343-51.

Mann DL. Heart Failure and Cor Pulmonale. En: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J (editors). Harrison´s. Principles of Internal Medicine.17 ed. McGraw Hill; 2008. p 1443-53.

Marcus FI, Baumgarten AJ, Fritz WL, Nolan PE Jr. Alternate-day dosing with statins. Am J Med. 2013; 126(2):99-104.

Masoudi FA, Rathore SS, Wang Y, Havranek EP, Curtis JP, Foody JM, et al. National patterns of use and effectiveness of angiotensinconverting enzyme inhibitors in older patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. Circulation. 2004; 110(6):724-31.

McKenna C, Walker S, Lorgelly P, Fenwick E, Burch J, Suekarran S, et al. Cost-effectiveness of aldosterone antagonists for the treatment of post-myocardial infarction heart failure. Value Health. 2012; 15(3):420-8.

McMurray JJV, Abraham WT, Dickstein K, Køber L, Massie BM, Krum H. Aliskiren, ALTITUDE, and the implications for ATMOSPHERE. Eur J Heart Fail. 2012; 14(4):341-343.

McMurray JJV, Krum H, Abraham WT, Dickstein K, Køber LV, Desai AS, et al. Aliskiren, Enalapril, or Aliskiren and Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med. 2016; 374(16):1521-32.

Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. Am J Physiol Cell Physiol. 2007; 292(1):C82-97.

Michel MC, Foster C, Brunner HR, Liu L. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. Pharmacol Rev. 2013; 65(2):809-48.

Miller MS. Role of phosphodiesterase type 5 inhibitors for lower urinary tract symptoms. Ann Pharmacother. 2013; 47(2):278-83.

Milnes JT, Madge DJ, Ford JW. New pharmacological approaches to atrial fibrillation. Drug Discov Today. 2012; 17(13-14): 654-9.

Molinuevo JL. Memantine: the value of combined therapy. Rev Neurol. 2012; 52(2):95-100.

Mori Y, Nishikawa Y, Kobayashi F, Hiramatsu K. Clinical status and outcome of Japanese heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction treated with carvedilol. Int Heart J. 2013; 54(1):15-22.

Morling JR, Yeoh SE, Kolbach DN. Rutosides for treatment of post-thrombotic syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 1(9):1-36.

booksmedicos.org

Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2012; 366 (15):1404-13.

Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, McGuire DK, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN TIMI 36 randomized controlled trial. Circulation. 2009; 119(15):2032-39.

Moukarbel GV, Weinrauch LA. Disruption of coronary vasomotor function: the coronary spasm syndrome. Cardiovasc Ther. 2012; 30(2):e66-73.

Muñiz-Lozano A, Rollini F, Franchi F, Angiolillo DJ. Update on platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: recommendations for clinical practice. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2013; 7(4):197-213.

Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 1(5):1-251.

Musini VM, Rezapour P, Wright JM, Bassett K, Jauca CD. Blood pressure lowering efficacy of loop diuretics for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2012;1(5):1-58.

Nash DT, Nash SD. Ranolazine for chronic stable angina. Lancet. 2008;372(9646):1335-41.

Nicolaï SPA, Kruidenier LM, Bendermacher BLW, Prins MH, Stokmans RA, Broos PPHL, et al. Ginkgo biloba for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 1(6):1-50.

Nodari S, Triggiani M, Manerba A, Milesi G, Dei Cas L. Effects of supplementation with polyunsaturated fatty acids in patients with heart failure. Intern Emerg Med. 2011; 6(1):37-44.

Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2014; 54(1):273-93.

Oelze M, Knorr M, Kröller-Schön S, Kossmann S, Gottschlich A, Rümmler R, et al. Chronic therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction, oxidative stress, and a marked increase in vascular endothelin-1 expression. Eur Heart J. 2012; 34(41):3206-16.

Orso F, Baldasseroni S, Fabbri G, Gonzini L, Lucci D, D'Ambrosi C, et al. Role of beta-blockers in patients admitted forworsening heart failure in a real world setting: data from the Italian Survey on Acute Heart Failure. Eur J Heart Fail. 2009; 11(1):77-84.

Parker JD, Parker JO. Stable angina pectoris: the medical management of symptomatic myocardial ischemia. Can J Cardiol. 2012; 28(2):S70-80.

Pelliccia F, Pasceri V, Marazzi G, Rosano G, Greco C, Gaudio C. A pilot randomized study of ranolazine for reduction of myocardial damage during elective percutaneous coronary intervention. Am Heart J. 2012; 163(6):1019-23.

Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fang D, Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Cardiol. 2014; 177(3):780-5.

Phelan D, Thavendiranathan P, Collier P, Marwick TH. Aldosterone antagonists improve ejection fraction and functional capacity independently of functional class: a meta-analysis of randomized controlled trials. Heart. 2012; 98(23):1693-700.

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med. 1999; 341(1):709-717.

Rau T, Wuttke H, Michels LM, Werner U, Bergmann K, Kreft M, et al. Impact of the CYP2D6 genotype on the clinical effects of metoprolol: a prospective longitudinal study. Clin Pharmacol Ther. 2009; 85(3):269-272.

Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. N Engl J Med. 2017; 376(15):1430-40.

Reilly RF, Jackson EK. Regulation of Renal Function And Vascular Volume. En: Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC (editors). Goodman and Gilman´s. The Pharmacological Basis of Therapeutics.12 ed. McGraw Hill; 2011. p 671-701.

Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus. Circulation. 2018; 137(1):1571-82.

Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol for peripheral arterial disease. Cochrane Database Syst Rev. 2008; 1(10):1-80.

Rogers KC, Oliphant CS, Finks SW. Clinical efficacy and safety of cilostazol: a critical review of the literature. Drugs. 2015; 75(4):377-95.

Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Kaur R, Sica DA. Not just chlorthalidone: evidence-based, single tablet, diuretic alternatives to hydrochlorothiazide for hypertension. Curr Hypertens Rep. 2015; 17(4):1-11.

Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Yeasmin S, Sica DA. Dose doubling, relative potency, and dose equivalence of potassium-sparing diuretics affecting blood pressure and serum potassium: systematic review and meta-analyses. J Hypertens. 2016; 34(1):11-19.

Roush GC, R Kaur, ME Ernst. Diuretics: a review and update. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2014; 19(1):5-13.

Roush GC, ME Ernst, JB Kostis, S Tandon, DA Sica. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. Hypertension. 2015; 65(5):1041-46.

Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. Hypertension. 2012; 59(6):1110-7.

Roustit M, Blaise S, Allanore Y, Carpentier PH, Caglayan E, Cracowski JL. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. Ann Rheum Dis. 2013; 72(1):1696-99.

Rubins, HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of highdensity lipoprotein cholesterol. N Engl J Med. 1999; 341(6):410-18.

Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017; 376(18):1713-22.

Salhiyyah K, Forster R, Senanayake E, Abdel-Hadi M, Booth A, Michaels JA. Pentoxifylline for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 1(9):1-70.

booksmedicos.org

Knollmann BC, Roden DM. Anti-Arrhythmic Drugs. En Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R (editors). Goodman and Gilman´s. The Pharmacological Basis of Therapeutics.13 ed. McGraw Hill; 2018. p 547-572.

Schohn DC, Jahn HA, Pelletier BC. Dose-related cardiovascular effects of spironolactone. Am J Cardiol 1993; 71:40A-45A.

Sestito A, Molina E. Atrial fibrillation and the pharmacological treatment: the role of propafenone. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012; 16(2):242-53.

Shankar SS, Brater DC. Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use. Am J Physiol Renal Physiol. 2003; 284(1):F11-21.

Shavit L, Lifschitz MD, Epstein M. Aldosterone blockade and the mineralocorticoid receptor in the management of chronic kidney disease: current concepts and emerging treatment paradigms. Kidney Int. 2012; 81(10):955-68.

Shu de F, Dong BR, Lin XF, Wu TX, Liu GJ. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2012; 19(3):330-41.

Singh M, Shah T, Khosla K, Singh P, Molnar J, Khosla S, Arora R. Safety and efficacy of intracoronary adenosine administration in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2012; 6(3):101-14.

Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Squires H, Meng Y, Thomas S, et al. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. Br J Surg. 2012; 99(12):1630-8.

Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Merz CNB, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014; 129(25 parte B):2889-2934.

Strom TB, Tveten K, Leren TP. PCSK9 acts as a chaperone for the LDL receptor in the endoplasmic reticulum. Biochem J. 2014; 457(1):99-105.

Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Intensive Care Med. 2012; 38(3):359-67.

Takase H, Dohi Y, Okado T, Hashimoto T, Goto Y, Kimura G. Effects of ezetimibe on visceral fat in the metabolic syndrome: a randomised controlled study. Eur J Clin Invest. 2012; 42(12):1287-94.

Talatinian A, Chow SL, Heywood JT. Expanding role of mineralocorticoid receptor antagonists in the treatment of heart failure. Pharmacotherapy. 2012; 32(9):827-37.

Tamargo J, Amorós I, Barana A, González M, Dolz P, Gómez R, et al. Farmacología clínica de la ranolazina, un nuevo fármaco en el tratamiento de la angina crónica estable. Rev Española Cardiol. 2010;10(Supl.B):41-54.

Tamargo J, Capucci A, Mabo P. Safety of flecainide. Drug Saf. 2012; 35(4):273-89.

Tamargo J, Duarte J, Caballero R, Delpón E. New therapeutic targets for the development of positive inotropic agents. Discov Med. 2011; 12(66):381-92

Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 1(1):1-60.

Taylor J. The 2012 ESC Guidelines on Heart Failure. Eur Heart J. 2012; 33(14):1703-4.

Terada Y, Knepper MA. Thiazide sensitive NaCl absorption in rat cortical collecting duct. Am J Physiol. 1990; 259(3):F519-28.

Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2001; 44:1841.

Tsadok MA, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Humphries KH, et al. Rhythm versus rate control therapy and subsequent stroke or transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation. Circulation. 2012; 126(23):2680-7.

Tsigkou V, Siasos G, Rovos K, Tripyla N, Tousoulis D. Peripheral artery disease and antiplatelet treatment. Curr Opin Pharmacol. 2018, 39(1): 43-52.

U.S. Food and Drug Administration. Ranexa (Ranolazine) Label Information. 2006. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/021526s000lbl.pdf

Vaduganathan M, Gheorghiade M, Pang PS, Konstam MA, Zannad F, Swedberg K, et al; EVEREST investigators. Efficacy of oral tolvaptan in acute heart failure patients with hypotension and renal impairment.J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2012; 13(7):415-22.

Vargo DL, Kramer WG, Black PK, Smith WB, Serpas T, Brater DC. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. Clin Pharmacol Ther. 1995; 57(6): 601-9.

Velat GJ, Kimball MM, Mocco JD, Hoh BL. Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of randomized controlled trials and meta-analyses in the literature. World Neurosurg. 2011; 76(5):446-54.

Venkataraman R, Chen J, Garcia EV, Belardinelli L, Hage FG, Heo J, et al. Effect of ranolazine on left ventricular dyssynchrony in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol. 2012; 110(10):1440-5.

Violi F, Calvieri C, Ferro D, Pignatelli P. Statins as antithrombotic drugs. Circulation. 2013; 127(2):251-7.

Vitale C, Marazzi G, Pelliccia F, Volterrani M, Cerquetani E, Spoletini I, et al. Trimetazidine improves exercise performance in patients with peripheral arterial disease. Pharmacol Res. 2011; 63(4):278-83.

Waeber B, Feihl F. Are all diuretics equal for the treatment of hypertensivepatients? Rev Med Suisse. 2012; 8(353):1699-701.

Waeber B, Rotaru C, Feihl F. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy. Expert Opin Pharmacother. 2012; 13(10):1515-26.

Wallentin L, Varenhorst C, James S, Erlinge D, Braun OÖ, Jakubowski JA, et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. Eur Heart J. 2007; 29(1):21-30.

Watanabe M, Krum H. Eplerenone for the treatment of cardiovascular disorders. Expert Rev CardiovascTher. 2012; 10(7):831-8.

Wei J, Wu T, Yang Q, Chen M, Ni J, Huang D. Nitrates for stable angina: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Cardiol. 2011; 146(1):4-12.

booksmedicos.org

Wettwer E, Christ T, Endig S, Rozmaritsa N, Matschke K, Lynch JJ, et al. The new antiarrhythmic drug Vernakalant: Ex-vivo study of human atrial tissue from sinus rhythm and chronic atrial fibrillation. Cardiovasc Res. 2013; 98(1):145-54.

Wile D. Diuretics: a review. Ann Clin Biochem. 2012; 49(5):419-31.

Wilhite DB, Comerota AJ, Schmieder FA, Throm RC, Gaughan JP, Rao AK. Managing PAD with multiple platelet inhibitors: the effect of combination therapy on bleeding time. J Vasc Surg. 2003; 38(4):710-3.

Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 1(1):1:95.

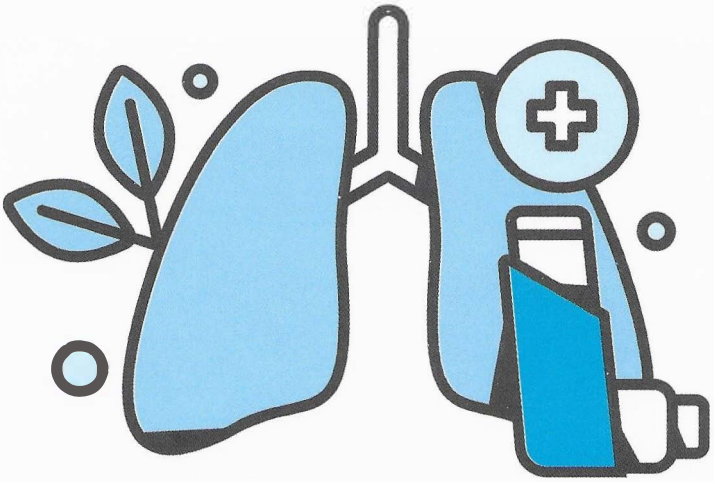
Yang EH, Shah S, Criley JM. Digitalis toxicity: a fading but crucial complication to recognize. Am J Med. 2012; 125(4):337-43.

Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. Ann Intern Med. 2013; 158(7):526-34.

Zhang L, Lu Y, Jiang H, Zhang L, Sun A, Zou Y, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2012; 59(10):913-22.

Zimetbaum P. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. Circulation. 2012; 125(2):381-9.

booksmedicos.org



Capítulo **SIETE**

SISTEMA RESPIRATORIO

- ***Introducción*** 167
- ***Broncodilatadores*** 167
- ***Antiinflamatorios respiratorios*** 171
- ***Antitusivos*** 176
- ***Expectorantes*** 178
- ***Mucolíticos*** 180
- ***Surfactantes*** 181
- ***Omalizumab*** 182
- ***Roflumilast*** 182
- ***Dornasa Alfa*** 182
- ***Fármacos contra la hipertensión pulmonar*** **(HP)** 183

booksmedicos.org

booksmedicos.org

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades no infecciosas del sistema respiratorio de mayor relevancia clínica y ocurrencia corresponden al asma bronquial y a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cuyas terapéuticas abordará principalmente este capítulo; también los medicamentos usados para la rinitis, síntomas y signos respiratorios (antitusivos y expectorantes) y la hipertensión arterial pulmonar.

El asma tiene como fisiopatología la inflamación crónica de las vías respiratorias, mediada por diferentes células inflamatorias, la activación de las células cebadas, la infiltración de eosinófilos e IgE, desencadenada por alergenos y estímulos físicos, que liberan histamina, leucotrienos, prostaglandinas y gran variedad de mediadores de la inflamación, causando broncoconstricción, edema de la vía aérea, vasodilatación e hipersecreción de moco que obstruye las vías respiratorias; también son importantes en la fisiopatología la respuesta de las células epiteliales (liberación de factores de crecimiento, fibrosis, hiperplasia e hipertrofia del músculo liso). Son estas respuestas las que perpetúan los síntomas y signos principales, tanto del asma aguda como crónica, con obstrucción al flujo de aire al alvéolo e incremento en la resistencia de la vía área.

En la EPOC se presenta limitación al flujo del aire, como resultado de la inflamación crónica relacionada con tabaquismo, riesgo medio ambiental y factores genéticos, con un mecanismo de inflamación diferente al asma, pues se presenta infiltración de neutrófilos, macrófagos y linfocitos T citotóxicos; su patogénesis finalmente termina en fibrosis, destrucción del parénquima pulmonar y de los alvéolos, causando obstrucción al flujo espiratorio, hiperinflación y enfisema.

El asma responde de manera adecuada a la terapia con broncodilatadores y corticoesteroides. Los broncodilatadores producen relajación del músculo liso y con ello mejoran la sintomatología, pero el control crónico se obtiene con el efecto antiinflamatorio del corticosteroide. En el asma leve intermitente el manejo se basa en los ß2-agonistas de corta acción (SABA), de uso a necesidad como única terapia; en el manejo profiláctico del asma persistente se emplean simultáneamente corticoesteroides inhalados (en dosis ascendentes según severidad) con ß2-agonistas de larga acción (LABA) en dosis fijas (no se debe usar en asma LABA solo); en el asma de mayor severidad se adicionan los corticoesteroides orales. En los estados de mayor severidad o pobre control se puede adicionar un anticolinérgico inhalado, ya que hay efectos sinérgicos. El manejo de las crisis se fundamenta en los SABA (nebulizados o inhalados) más ciclos cortos de glucocorticoides sistémicos.

En la EPOC el manejo actualmente se basa en antimuscarínicos de larga acción (LAMA) y/o en LABA, los cuales son preferidos sobre las terapias de corta acción, excepto en pacientes que solo presenten disnea ocasional. El corticosteroide inhalado (ICS) se utiliza en combinación con inhaladores ß2-agonistas mientras que su uso a largo plazo como monoterapia no es recomendado. Las terapias triples (LAMA + LABA + ICS) han mostrado buenos resultados en cuanto a disminución en tasas de exacerbaciones. Adicional a los inhaladores para el manejo de la EPOC, se deben considerar otras intervenciones terapéuticas, incluyendo cesación del consumo de tabaco (con medicamentos como vareniclina, bupropion, nortriptilina, nicotina o empleando terapias no farmacológicas), vacunación (influenza, neumococo), oxígeno, uso de inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (roflumilast), mucolíticos y profilaxis con macrólidos. En las exacerbaciones se indica terapia con corticoide sistémico y broncodilatadores de corta acción.

La vía de elección en el manejo del asma y la EPOC es la inhalada, que permite dosis bajas, efectivas, seguras y de más rápida acción en la vía respiratoria, reduciendo los efectos sistémicos y las reacciones adversas que se presentarían si se usan a las dosis requeridas para su efectividad por la vía oral; adicionalmente algunos productos solamente se presentan como inhaladores (con propelentes, polvo seco o nebulizadores).

BRONCODILATADORES

Tres grupos de medicamentos con diferentes mecanismos de acción se utilizan como broncodilatadores: ß2-agonistas, anticolinérgicos y derivados de las metilxantinas (teofilina).

ESTIMULANTES β2 ADRENÉRGICOS

Sus aspectos farmacológicos han sido descritos en el capítulo 5. Son los de mayor eficacia como broncodilatadores: relajan el músculo liso bronquial, estimulan la motilidad ciliar, inhiben la liberación de mediadores de la inflamación inducida por el antígeno, reducen la exudación de plasma y controlan la activación del nervio sensorial, disminuyendo la broncoconstricción colinérgica neural. De acuerdo con su tiempo de acción se clasifican como:

booksmedicos.org

- De corta acción, llamados short acting β2-agonists (SABA), con una duración promedio de 3-6 horas, como el **salbutamol** (usualmente encontrado como albuterol en la literatura), **levosalbutamol**, **terbutalina** y **fenoterol**, los cuales deben ser usados varias veces al día.
- De larga acción, llamados long acting β2-agonists (LABA), con efecto broncodilatador de alrededor de 12 horas, como **tulobuterol**, **formoterol**, **salmeterol** y **clenbuterol**, para uso dos veces al día.
- De ultra larga acción (ultra-LABA), como el **indacaterol**, el **olodaterol** y **vilanterol**, cuyo efecto puede persistir hasta 24 horas.

ANTICOLINÉRGICOS

También descritos en el capítulo 5, pertenecen a este grupo el **ipratropio**, **tiotropio**, **glicopirronio** y **umeclidinio**. En pacientes asmáticos son menos efectivos que los β2-agonistas, al inhibir solamente lo referente al mecanismo reflejo colinérgico de la broncoconstricción y el aumento de las secreciones traqueobronquiales; además, su inicio de acción es más lento. Sin embargo, en la EPOC pueden ser incluso más eficaces que los β2 agonistas, debido a que logran un efecto inhibitorio vagal (disminuyendo el tono de la vía aérea y secreciones), además reducen atrapamiento aéreo y mejoran tolerancia al ejercicio.

El ipratropio tiene inicio de acción lento, 30 a 60 min después de la inhalación, y se mantiene por 6 a 8 horas, por lo tanto se debe administrar 3-4 veces al día (por lo cual se considera un short-acting muscarinic-antagonist o SAMA). El tiopropio, glicopirronio y umeclidinio son de acción prolongada (LAMA) por lo que pueden prescribirse una vez al día.

TEOFILINA

Fue un medicamento ampliamente utilizado como broncodilatador hace algunos años, especialmente por su bajo costo, pero su baja eficacia y sus efectos secundarios la han relegado, tanto en el manejo del asma como de la EPOC.

La teofilina es una metilxantina (estructura similar a las xantinas como la cafeína) que se emplea como tal o en forma de sales o ésteres, como la aminofilina y oxitrifilina. Los efectos farmacológicos de estos dos compuestos se deben a su contenido en teofilina.

El mecanismo de acción broncodilatador es incierto, pero se acepta que tiene que ver con inhibición de fosfodiesterasas en las células del músculo liso de las vías respiratorias y con bloqueo de los receptores de adenosina; también se ha relacionado con disminución de la fatiga del músculo diafragmático y la estimulación de la respiración durante la hipoxia. Hay cierta evidencia de que la teofilina tiene efectos antiinflamatorios, al activar la enzima histona deacetilasa-2 (que es un mecanismo crítico para apagar genes inflamatorios), promover apoptosis de eosinófilos o por aumento de la liberación de interleucina 10 (IL-10).

Existe sinergismo entre muchos efectos de la teofilina y las catecolaminas, e incluso se ha propuesto que la administración simultánea, en tratamientos crónicos, de β2-agonistas adrenérgicos y teofilina produce mayor efecto broncodilatador. Si esto se hace, deben ajustarse las dosis de ambas sustancias, porque también puede haber sinergismo en los efectos tóxicos cardíacos (taquiarritmias) e hipokalemia.

El perfil farmacocinético de la teofilina se caracteriza por una gran variabilidad interindividual. La velocidad y cantidad de absorción también varía según la forma farmacéutica que se emplee. La vida media se acorta en fumadores de cigarrillo o marihuana y en alcoholismo crónico, y se alarga en daño renal o hepático, fiebre, insuficiencia cardíaca, personas que reciben inhibidores de la isoenzima 1A2 del citocromo P-450, (tabla 1.1, cap. 1), recién nacidos, prematuros y ancianos con EPOC. La vida media en adultos es alrededor de 8 horas, 4-5 horas en fumadores, 3-4 en niños y 24 horas en recién nacidos y ancianos con los problemas pulmonares anotados. En consecuencia, las dosis deben ser ajustadas a la condición del paciente. Se metaboliza en el hígado, especialmente en el CYP1A2 y se excreta por el riñón. En la leche materna aparecen cantidades suficientes para causar irritabilidad e insomnio en el lactante.

Reacciones adversas

La teofilina es un fármaco con margen terapéutico estrecho. Efectos gastrointestinales: náuseas, vómito, dolor epigástrico, diarrea y puede inducir reflujo gastroesofágico. En SNC: irritabilidad, inquietud, insomnio y convulsiones, en especial cuando se administra en forma rápida por vía IV. Cardiovasculares: palpitaciones, taquicardia y extrasístoles. La administración intravenosa rápida provoca hipotensión severa. Otras reacciones adversas reportadas son hiperglicemia –por liberación de catecolaminas– hipersensibilidad, hipercalcemia e hiperuricemia. En niños, incluso en dosis terapéuticas, se presentan intranquilidad, bajo rendimiento escolar y trastornos de la conducta.

Precauciones y contraindicaciones

Enfermedad cardíaca severa, arritmia, hipertensión, hipertiroidismo, epilepsia y úlcera péptica. En ancianos, neonatos, pacientes con daño hepático, ICC e hipoxemia debe administrarse con precaución. Se contraindica su uso simultáneo con otras xantinas, por ejemplo consumidores de bebidas cafeinadas en forma abundante. Los fármacos inductores e inhibidores del CYP1A2 aumentan o disminuyen, respectivamente, el metabolismo hepático de la teofilina. Existen interacciones del medica-

booksmedicos.org

mento con los alimentos; por ejemplo, incrementa su metabolismo con una dieta hiperproteica y baja en carbohidratos.

Usos

Asma y EPOC, aunque no se considera de primera línea en el tratamiento, a causa de su estrecho margen terapéutico, la necesidad de monitorizar sus concentraciones séricas y porque es menos eficaz que los β2-agonistas. En EPOC no se recomienda su uso, a menos que otros broncodilatadores no estén disponibles, dado que su efecto broncodilatador es pequeño y se asocia solo con beneficios sintomáticos modestos.

En el ataque agudo de asma o broncoespasmo asociado a otras patologías (EPOC, bronquiolitis, neumonía, etc.) la administración intravenosa de aminofilina no agrega significativa broncodilatación ni reduce el tiempo de hospitalización, comparada con los agonistas β2 inhalados solos, pero sí aumenta la incidencia de vómito y arritmias; por lo tanto, ya no hay lugar para el uso de aminofilina intravenosa en pacientes con broncoespasmo agudo.

Otra indicación es la prevención de la *apnea del recién nacido prematuro*.

Tabla 7.1
BRONCODILATADORES Y CORTICOSTEROIDES INHALADOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis adulto	Dosis niño
Aminofilina	AMINOFILINA	Sol iny 240 mg/10 mL; Tableta 100 mg	IIV: infusión 0,51 mg/kg/hora (máx 0,38mg/kg/hora en > 60 años); VO: 1 tab. Cada 6-8 horas.	IV: niños de 1 a < 9 años infusión 1 mg/kg/hora, 9 a < 12 años 0,89 mg/kg/h, 12 a < 16 años 0,63 mg/kg/h; VO: 1 cada 6 horas
Beclometasona	BECLOMETASONA, BECLOMAR, BECLORT, ECLOSYNT, BECLOVENT, BECLOFORTE, BRONCONOX, MEDINHALER, NABUMEX	50, 250 µg por puff, 200 dosis	Inh: 1-2 puff 2 veces al día	Inh: 1-2 puff 2 veces día
Bromuro de Ipratropio	BROMURO DE IPRATROPIO, ASPROMIO, ATROVENT, CIPLATROPIUN, IPRAMAR, IPRASYNT, PLAMUNE	20 µg por puff, 200 dosis Solución inhalar, 0,025 %, fco 15-20 mL	Inh: 2 puff 4 veces al día; Sol. Inh: 0,5 mg 3 a 4 veces al día	Inh: 1-2 puff 4 veces al día; Sol. Inh en exacerbación: 0,25-0,5 mg cada 20 min por 3 dosis
Bromuro de Ipratropio / fenoterol	BERODUAL, BERODUAL HFA	Ipratropio 20 µg / Fenoterol 50 µg por puff; 200 dosis Solución inh. 0,25 mg ipratropio y 0,5 mg fenoterol, frasco 20 mL	Inh: 1-2 puff 3-4 veces al día	Inh: 1-2 puff 3-4 veces al día
Bromuro de Ipratropio / salbutamol	COMBIVENT, COMBIVENT UDV, DUOASTALIN, SALPROMIO	Ipratropio 20 µg / salbutamol 100 µg por puff; Solución inh: Ipratropio 0,5 mg / salbutamol 2,5 mg en 2,5 mL vial	Inh: 1 puff 4 veces al día; Sol. Inh: 1 vial (0,5+2,5 mg) 3-4 veces al día	Sol. Inh: mayores 12 años 1 vial (0,5+2,5 mg) 3-4 veces al día; Inh: 1-2 puff 4 veces al día
Budesonida	BUDESONIDA, BUDEMAR, B-CORT BRONQUIAL, BROCASMIN, BUDEMAR, BUDENOFALK, BUDESYNT, CLEBUDAN, DISVEN, INARAQ, INFLABON, INFLAMIDE, MIFLONIDE, PULMICORT, TIMALAR, TIMAT	50, 100, 200 y 400 µg por inhalación; suspensión 0,5mg/mL vial x 2 mL	Inh: 1-2 puff 2 veces al día; nebulización 2mg cada 6 horas (off-label en exacervaciones EPOC)	Inh: 1-2 puff 2 veces al día

booksmedicos.org

Continuación tabla 7.1. Broncodilatadores y corticosteroides inhalados.

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis adulto	Dosis niño
Budesonida / formoterol	AEROVIAL, COMPLEBREZ, BUDEMAR DUO, PREHISTAM, SYMBICORT TURBOHALER	Budesonida 80/100/160/200/210/ 320 µg y formoterol 4,5/6/9 µg por puff	Inh: 1-2 puff 1-2 veces al día	Niños 6-11 años (80+4,5µg) Inh: 1-2 puff 2 veces al dia. Mayores 12 años: ver dosis de adultos
Ciclesonida	ALVESCO, BEROSYNT	80 y 160 µg por dosis	Inh: 1 puff 2 veces al día	Inh: mayor 12 años: 1 puff 2 veces al día
Clenbuterol	CLENBUTEROL, SPIROPENT	Jarabe 10 µg/5mL x 120 mL	VO: 20-40 µg 2 veces al día	VO: 5 a 13 años: 0,5 a 1,5 µg/kg; 1 µg/kg prevención broncoespasmo inducido
Fenoterol	BEROTEC, DIMETAPP	9 µg por puff (60 dosis); polvo para inhalación en cápsulas de 12 µg	Inh: 1 puff dos veces al dia	Inh: 1 puff dos veces al día
Fluticasona (propionato)	FLUTICASONA, FLIXOTIDE, FLOHALE, FLUTIMAR, NOVEX	50, 125, 250 µg por puff	Inh: 1-2 puff 2 veces al día	Inh: 1 a 2 puff 2 veces al día mayores 4 años
Fluticasona / formoterol	FLUTIFORM	Fluticasona 125 y 250 µg / formoterol 5 y 10 µg por puff	Inh: 1-2 puff 2 veces al día	> 12 años: ver adultos
Fluticasona / vilanterol	RELVAR ELLIPTA	Fluticasona 100 µg / vilanterol 25 µg	Dosis única diaria	No definido
Formoterol	FORMOTEROL, FESEMA, FORADIL, OXIS, SINASFIX	9 µg por puff (60 dosis); polvo para inhalación en cápsulas de 12 µg	Inh: 1 puff dos veces al día	Inh: 1 puff dos veces al dia
Glicopirronio	SEEBRI BREEZHALER	Cápsula para inhalar con 50 µg	Una cap inhalada /día	Su seguridad no está definida
Indacaterol	ONBRIZE BREEZHALER, OSLIF BREEZHALER	150 µg por puff	Inh: 1 puff al dia	Su seguridad no está definida
Indacaterol / glicopirronio	ULTIBRO BREEZHALER	110 µg indacaterol / 50 µg glicopirronio por puff	1 puff al día	Su seguridad no está definida
Levosalbutamol	LEVACORT, SERAMAR	Inhalador 50 µg / dosis. Liquido para inhalación 1,25mg/2,5mL	Nebulizado 0,63 mg cada 6-8 horas. Inh: 2 puff cada 4-6 horas	Nebulizado > 6 años: 0,31 mg cada 8 horas. Inh: 1-2 puff cada 4-6 horas
Olodaterol	STRIVERDI RESPIMAT	2,5 µg por inhalación	2 inhalaciones al dia	Uso no indicado en < 18 años
Olodaterol / tioptropio	SPIOLTO RESPIMAT	2,5 µg olodaterol / 2,5 µg tiotropio por inhalación	2 inhalaciones al día	Uso no indicado en < 18 años
Salbutamol	SALBUTAMOL, AIRMAX, ASTHALIN, BENYLAN, BRONTER, CIPLABUTOL, SACRUSYT, SALBUMED, SERVITAMOL, VENTIDE, VENTILAN	Jarabe 0,04% (equivalente a salbutamol base): frascos de 120/170/200 mL. Tabletas de 2 y 4 mg. Sol. Nebulización 0,5% (10 y 20 mL). Inhalador 100 y 200 µg por puff	VO: 2 a 4 mg 3 o 4 veces al día. Nebulizado: 2,5-5mg cada 20 minutos por 3 dosis, luego 2,5-10mg cada 1 a 4 horas según necesidad. Inh: 1-2 puff cada 4-6 horas	VO: 2 a 6 años: 0,1-0,2 mg/kg/dosis tres veces al día; 6 a 12 años: 2 mg 3 a 4 veces al día; mayores 12 años: 2 a 4 mg 3 a 4 veces al día. Sol. Nebulizada en ≤ 4 años: 0,63-2,5mg cada 4-6 horas. En ≥5 años : ver dosis adultos. Inh.: 1 puff cada 4-6 horas
Salbutamol / beclometasona	CIPLACORT, HAZMALAR, VENTIDE, OXITONE	100 µg salbutamol / 50 µg beclometasona, por puff	Inh: 1-2 puff 1-2 veces al día	Inh: mayor de 5 años 1 puff 1-2 veces al día
Salmeterol	SEREVENT DISKUS, SEREVENT INHALADOR	25 y 50 µg por puff	Inh: 1 puff dos veces al día; 1 inh. 30 min. antes del ejercicio en asma inducida	Inh: mayor de 4 años 1 puff dos veces al día; 1 inh. 30 min. antes del ejercicio asma inducida

booksmedicos.org

Continuación tabla 7.1. Broncodilatadores y corticosteroides inhalados.

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis adulto	Dosis niño
Salmeterol / fluticasona	SALMETEROL / FLUTICASONA, AIRFLUSAL FORSPIRO, FLUAMAR, FLUXAL, SERECOR, SERETIDE, SERETIDE DISKUS, SEROHALE	25, 50 µg salmeterol y 50, 100, 125, 250 ó 500 µg de fluticasona, por puff.	Inh: 1 puff dos veces al día. 1 inh. 30 min. antes del ejercicio en asma inducida	Inh: mayor de 4 años 1 puff dos veces al día; 1 inh. 30 min. antes del ejercicio asma inducida
Terbutalina	TERBUTALINA, BRICANYL, BRICANYL TURBUHALER, SULTER, TERBUROP	Tabletas 2,5 mg. Jarabe 0,3 mg/mL. Sol. Nebulización 1%. Inhalador 500 µg por puff. Ampollas 0,5 y 2,5 mg/mL.	VO: 2,5 a 5 mg cada 6 - 8 horas (máximo 15mg / día). Inh: 1 puff a necesidad; repetir en 5 minutos si fue inefectivo, máximo 6 inhalaciones en 24 horas. Inyect: 0,25 mg subcutáneo, repetir 15-30 minutos (máximo 0,5mg/4 horas)	VO: Menor 12 años: 0,05 mg/Kg/dosis, tres veces al día; Mayor 12 años: 2,5 mg 3 veces al día. Inh: mayor 12 años, 1 puff inh. a necesidad (ver adultos). Inyect: menor 12 años: 0,01 mg/Kg/dosis, subcutáneo cada 20 min por 3 dosis
Tiotropio	SPIRIVA, SPIRIVA RESPIMAT, TEROMAR, TIOSYNT	2,5 µg/puff. Cápsula para inhalación 9 y 18 µg (18 µg cápsula se equiparan a 2 dosis de inhalador [5 µg])	Dosis única diaria	> 6 años: dosis única diaria
Umeclidinio	INCRUSE ELLIPTA	62,5 µg por inhalación	Dosis única diaria	Uso no indicado en <18 años
Umeclidinio / vilanterol	ANORO ELLIPTA	Umeclidinio 62,5 µg / vilanterol 25 µg por inhalación	Dosis única diaria	Uso no indicado en <18 años

ANTIINFLAMATORIOS RESPIRATORIOS

GLUCOCORTICOIDES

La descripción farmacológica completa de este grupo de medicamentos se hace en el capítulo 12; aquí tocaremos los aspectos relacionados con el uso de estos fármacos por vía inhalada. Siendo el asma una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, los corticosteroides son los antinflamatorios más efectivos en su control, pero no son tan eficaces en el manejo de la EPOC; en ninguna de las dos condiciones curan la enfermedad. Estos agentes inhiben las acciones de muchas células relacionadas con la inflamación en el asma (macrófagos, linfocitos T, eosinófilos y células epiteliales de las vías aéreas); reducen el número de células cebadas e inflamatorias; inhiben la exudación plasmática y la secreción mucosa en la vía aérea inflamada. Estos efectos conducen a disminución en la hiperreactividad bronquial en respuesta a la histamina, sustancias colinérgicas, leucotrienos, PAF, alergenos, ejercicio, aire frío e irritantes ambientales; además de proporcionar adecuado control de los síntomas del asma, mejoran la función pulmonar. El mecanismo molecular se inicia con la unión al receptor citoplasmático de glucocorticoide, el complejo glucocorticoide – receptor se desplaza al núcleo celular y produce aumento de la transcripción génica de factores antiinflamatorios e inhibición de genes proinfamatorios. Adicionalmente los glucocorticoides activan el gen del receptor β2 y aumentan la densidad de estos receptores en el músculo liso bronquial.

Los efectos beneficiosos se han estudiado extensamente en niños y adultos. A veces se necesitan varios meses para alcanzar un nivel óptimo en el control de la hiperreactividad bronquial, mas no así en los síntomas del asma, que comienzan a ceder más rápido. Cuando la terapia se suspende, los síntomas y la hiperreactividad suelen retornar a los niveles de pretratamiento, pero algunos pacientes, después de varios años, pueden disminuir e incluso suspender las inhalaciones. Estos agentes han cambiado el curso natural de la enfermedad y reducido su morbi-mortalidad.

Los estudios farmacocinéticos demuestran que el 80-90% de una dosis inhalada se deposita en la orofaringe, es ingerida y queda disponible para el paso a la circulación sistémica; el enjuague de la boca, las gárgaras después de la inhalación y el uso de espaciadores disminuye la proporción ingerida. Un 10-20% llega al tracto respiratorio y de allí también una fracción pasa a la circulación sistémica y son metabolizados en hígado.

booksmedicos.org

Ciclesonida y **beclometasona** son profármacos que se convierten en el pulmón a su metabolito activo; la porción de **fluticasona** y **budesonida** que se absorbe sistémicamente sufre fenómeno del primer paso en el hígado, lo cual constituye una ventaja, pues proporciona menos fármaco libre a la circulación. La concentración sistémica de los corticosteroides inhalados está determinada por la biodisponibilidad de la fracción que ingiere el paciente (pues siempre se queda en la boca cierta cantidad cuando se inhala) y la que se absorbe desde el pulmón. Esta fracción es mínima para ciclesonida, flunisolida, fluticasona y triamcinolona, y alrededor del 12-15% para budesonida y beclometasona. La budesonida, la fluticasona y la beclometasona, son metabolizadas por la CYP3A4.

A causa de la multiplicidad de sistemas de entrega y las diferencias de potencia, lipofilicidad, biodisponibilidad y depuración sistémica, no ha sido posible establecer un índice terapéutico comparativo entre los corticosteroides inhalados (ICS), pero se consideran equiefectivos.

Reacciones adversas

La más común, con las dosis convencionales inhaladas, es la disfonía, quizá por miopatía del músculo laríngeo y atrofia de las cuerdas vocales, a veces pasajera y de todos modos reversible si se suspende el tratamiento; la candidiasis orofaríngea se presenta en un 5% de pacientes, en especial en ancianos, pero la utilización de espaciadores y el enjuague de la boca son útiles medidas preventivas. El vehículo de los presurizados puede ocasionar tos e irritación de la garganta, que igualmente disminuyen con el enjuague de la boca. Su uso se asocia también con aumento del riesgo de neumonía.

A causa del incremento en el uso de ICS, se han estudiado en detalle los efectos adversos sistémicos, los cuales se resumen a continuación:

- *Supresión de la función hipotálamo-hipófisis-suprarrenal*: dosis muy altas en tratamientos prolongados pueden afectar estas funciones, pero inhalados a dosis de hasta 1500 µg/día en adultos y 400 µg/día en niños, tienen mínimo o ningún efecto. Por lo tanto las dosis convencionales se consideran sin peligro.
- *Efectos en el metabolismo óseo*: las dosis habituales inhaladas carecen de los efectos óseos de los corticoides orales (osteoporosis), pero varios estudios han demostrado que por tiempo prolongado y dosis altas, sí se disminuye la densidad ósea con predisposición a osteoporosis. Por ejemplo, con dosis mayores de 500 µg/día de beclometasona se ha reportado leve disminución en la densidad mineral ósea.
- *Efectos en el crecimiento*: en niños el uso de corticosteroides inhalados en dosis habituales no muestra efectos negativos sobre el crecimiento y el peso. Varios estudios muestran que sí hay deterioro de varios parámetros de crecimiento cuando se usan dosis altas por tiempo prolongado. Para cualquier tratamiento prolongado con dosis altas en niños es necesario monitorizar su escala de crecimiento.
- Otros efectos adversos de los corticosteroides orales no se han relatado en niños que los inhalan, aun por largo tiempo a las dosis habituales; por ejemplo, no hay evidencia de cataratas, efectos metabólicos (hipertensión, diabetes) o disturbios psiquiátricos; pero sí se han reportado glaucoma y cataratas con dosis altas en terapias muy prolongadas por la vía inhalada.
- Desde el punto de vista de riesgo en el embarazo, la evidencia indica que tienden a ser seguros, y se recomienda no suspenderlos, dado que se puede incrementar el riesgo de exacerbaciones. Su uso durante la lactancia requiere revisión del perfil de riesgo/beneficio, pero en general no se consideran contraindicados.

En resumen, lo más prudente es usar la dosis más baja posible que produzca una adecuada respuesta terapéutica y hacer control médico adecuado de aquellas reacciones adversas observables a corto plazo. En EPOC, algunos estudios han encontrado que su suspensión se asocia con un incremento en el riesgo de exacerbaciones.

Interacciones

Véase el tema de corticosteroides en el capítulo 12. Para beclometasona, budesonida y fluticasona, las que se derivan de su metabolismo por CYP3A4, sólo cuando se dan por dosis muy altas, (tabla 1.1, cap. 1).

Usos

Los corticosteroides inhalados son de elección en el *tratamiento crónico del asma*, en todos los grados de asma persistente; se debe iniciar con una dosis apropiada dependiendo de la gravedad de la enfermedad. Incluso actualmente se pueden considerar en bajas dosis en pacientes con asma leve acompañando al SABA. En las *crisis broncoespásticas* se utilizan, junto con los broncodilatadores, por vía sistémica (oral o parenteral) en cursos de pocos días.

En la *EPOC* los corticosteroides inhalados no tienen la efectividad que en el asma, debido a los mecanismos fisiopatológicos diferentes de cada patología. En la EPOC la combinación de ICS con LABA, o de LABA con anticolinérgicos, parece superior a cualquier terapia sola. La combinación ICS/LABA es más efectiva en mejorar la función pulmonar y reducir exacerbaciones en EPOC moderado a severo, que usar cada componente por separado. Estudios en monoterapia no han alcanzado buenos resultados. La terapia oral crónica no se recomienda, pero su uso sistémico en la exacerbación es fundamental (mejoran función pulmonar, oxigenación y reducen hospitalización y riesgo de recaída).

También se usan en aerosoles nasales en la

booksmedicos.org

rinitis alérgica y en la *otitis media serosa*. Las formas farmacéuticas para aplicación nasal se usan para tratamiento y prevención de pólipos nasales.

Los corticoides orales también se usan en otras enfermedades pulmonares: neumopatías por sarcoidosis, intersticiales y síndromes eosinofílicos.

Presentaciones. Debe advertirse que la forma de expresar las dosis de los inhaladores difiere entre los fabricantes de algunos países. Por ejemplo, los fabricados en el Reino Unido expresan la dosis que sale de la boquilla -que es la que efectivamente inhala el paciente- y no la dosis medida por el inhalador; tal es el caso del Symbicort turbohaler, que contiene budesonida y formoterol en dosis medidas de 400 y 12 µg por inhalación, respectivamente, pero el fabricante la expresa como dosis administrada de 320 y 9 µg por inhalación. En cuanto a las guías de manejo, es usual que se exprese su uso según dosis baja, media y alta, las cuales deben ser revisadas por el clínico para cada medicamento, ya que varían según la concentración o la cantidad de inhalaciones por día.

ANTILEUCOTRIENOS

El ácido araquidónico se convierte en leucotrienos (LT) por la 5-lipoxigenasa. Los cisteinil leucotrienos ("leucotrienos de la serie 4": LTC4, LTD4 y LTE4) son potentes broncoconstrictores, inducen hipersecreción de moco, aumentan la permeabilidad vascular y promueven la formación de edema; están por lo tanto fuertemente involucrados en el proceso broncoespástico e inflamatorio del asma y de otras enfermedades alérgicas. Para inhibir el efecto de ellos se han desarrollado los bloqueadores del receptor de los leucotrienos. Presentan la ventaja de tener presentación oral, lo que mejora su utilidad en paciente pediátrico y la adherencia, sin embargo su uso es principalmente como terapias adyuvantes.

Zafirlukast

Su absorción oral es disminuida un 40% por los alimentos, por ello se aconseja tomarlo una hora antes o dos horas después de las comidas. Se metaboliza en el hígado y es excretado por las heces (90%). Su t½ es de 10 horas, que se aumenta en más del 50% en pacientes con función hepática disminuida. Su efecto máximo se alcanza en 3 a 14 días.

Sus principales reacciones adversas son cefalea, problemas gastrointestinales, reacciones de hipersensibilidad, incremento de las enzimas hepáticas y hepatitis, trombocitopenia y, rara vez, desórdenes hemorrágicos y agranulocitosis. Al igual que otros antileucotrienos, se ha asociado con granulomatosis eosinofílica con poliangitis (anteriormente denominado síndrome de Churg-Strauss), caracterizado por infiltrados pulmonares, eosinofilia, vasculitis, neuropatía y cardiomiopatía dilatada.

Este agente inhibe isoenzimas del citocromo P450 (C19 y 3A4) incrementando los niveles sanguíneos de los fármacos metabolizados por estas vías, (tabla 1.1, cap. 1). Con eritromicina y teofilina se disminuyen las concentraciones del zafirlukast, mientras con aspirina se incrementan.

No debe usarse en insuficiencia hepática y lactancia. No es útil para ataques agudos de asma, aun cuando puede usarse concomitantemente con broncodilatadores y corticosteroides. Embarazo: se puede considerar en aquellas mujeres con respuesta adecuada al tratamiento antes del embarazo, pero se prefiere no tener que iniciarlo durante la gestación.

Montelukast

Su biodiponibilidad oral no se afecta por los alimentos, su t½ es de 5 horas y sólo se da una vez al día.

Se relaciona con disturbios gastrointestinales, sequedad bucal, reacciones de hipersensibilidad, alteraciones en las enzimas hepáticas, vértigo, astenia, cefalea, cansancio, desórdenes del sueño, fiebre, artralgias, mialgias e infecciones del tracto respiratorio superior. Se deben monitorizar cambios en el comportamiento, ya que se ha asociado incluso con ideas suicidas. También se asocia al síndrome de Churg-Strauss que se describe para el zafirlukast.

Presenta pocas interacciones importantes, excepto con el fenobarbital, el cual disminuye su concentración plasmática; el gemfibrozilo aumenta sus niveles séricos.

Tiene las mismas contraindicaciones del zafirlukast. No es un broncodilatador. No debe sustituirse abruptamente la terapia con este fármaco si se desea cambiar a corticosteroides.

Pranlukast

Tiene una t½ corto (1,2 horas), se metaboliza en el hígado por la CYP3A4 y su excreción es por las heces.

Sus reacciones adversas incluyen erupción cutánea, prurito, malestar gástrico, cólicos abdominales, diarrea, náuseas, incremento de las enzimas hepáticas e ictericia, leucopenia, trombocitopenia y síndrome de Churg-Strauss.

Las interacciones son las comunes a los fármacos que se metabolizan por el CYP3A4. Tiene las mismas precauciones y contraindicaciones de zafirlukast y montelukast.

Otro medicamento involucrado en la vía de los leucotrienos y que puede ser usado en asma es el **zileuton**, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, sin embargo no se encuentra disponible en el país.

Usos

Asma leve a moderada, como alternativa (no como primera elección) o para disminución de las dosis de los broncodilatadores ß2 agonistas, o cuando se adiciona a los corticosteroides inhalados; son eficaces en la prevención del asma inducida por el ejercicio y la desencadenada por alergenos. No tienen indicación en el asma grave o no controlada con dosis

booksmedicos.org

altas de LABA más ICS, ni en el ataque agudo de asma; tampoco son útiles en el manejo del paciente con EPOC.

Indicados en el manejo de la *rinitis* alérgica y en la perenne, como adición a los antihistamínicos, cuando los corticosteroides tópicos no han sido efectivos o son refractarios a ellos.

También están demostrados los efectos benéficos de los antileucotrienos en algunas enfermedades cutáneas alérgicas, como la *urticaria crónica* y el *eczema atópico*.

ESTABILIZADORES DE LA MEMBRANA DE LOS MASTOCITOS (CROMONAS)

Al estabilizar la membrana del mastocito impiden la liberación de histamina y sustancias biológicamente activas con propiedades quimiotácticas, vasoactivas y espasmogénicas; la quimiotaxis atrae eosinófilos, neutrófilos, basófilos y macrófagos; los mastocitos liberan también prostaglandinas y leucotrienos B4, C4, D4 y E4. Además, se propone que estos agentes inhiben la quimiotaxis de eosinófilos, mediada por el factor activador de plaquetas (PAF). Fueron muy utilizados en el pasado, pero su utilidad actual es muy poca debido a que fueron superados por los corticoides inhalados.

Cromoglicato

No tiene propiedades antihistamínicas, anticolinérgicas o broncodilatoras.

Alrededor de un 8% del inhalado se absorbe y excreta por la orina y la bilis; el resto es exhalado o ingerido y carece de efectos sistémicos, de ahí la baja toxicidad del medicamento.

La inhalación del polvo produce a veces irritación con tos, estornudos, broncoespasmo, congestión nasal y náuseas. Rara vez se ha presentado urticaria, edema laríngeo y anafilaxia. Irritación, sensación de quemadura y picazón se producen con el uso de formas nasales y oftálmicas.

Los efectos óptimos sólo aparecen entre 2-4 semanas después de iniciado el tratamiento; por lo tanto, no es útil para estados agudos de asma u otros estados alérgicos. La supresión brusca del medicamento puede producir exacerbación de los ataques asmáticos. No debe usarse en menores de 2 años con asma. Por existir fármacos más eficaces, no se recomienda su uso en el embarazo.

Se ha usado en profilaxis en el control de asma. Aunque mejora la función pulmonar y disminuye el número de ataques de *asma*, es menos efectivo, más costoso y más difícil de utilizar que los glucocorticoides inhalados, por lo que actualmente no se usa en asma, si bien puede usarse asociado a broncodilatadores o corticosteroides, cuando no hay una adecuada respuesta con el tratamiento de elección.

El tratamiento del *asma inducida por el ejercicio* puede resumirse así:

- Los β2-agonistas son los más eficaces, con 80% de protección hasta por dos horas con los SABA, y hasta por 12 horas con los LABA, pero si se usan en forma continua desarrollan tolerancia.
- El cromoglicato y el nedocromil son menos efectivos (50-60% de protección, por 1-2 horas. Se administran 15-20 min antes de la exposición), pero no inducen tolerancia, su efecto protector es inmediato y se pueden repetir las dosis en una jornada.
- Los antileucotrienos administrados por vía oral también dan 50-60% de protección hasta por 24 horas y no desarrollan tolerancia. Se pueden combinar fármacos en casos rebeldes.

Se usa como profiláctico en el tratamiento de la *rinitis alérgica*, solo o asociado a antihistamínicos y descongestionantes según lo requiera el paciente. La eficacia clínica del cromoglicato de sodio utilizado profilácticamente es menor que la de los antihistamínicos orales de segunda generación y que la de los glucocorticoides intranasales. Las soluciones oftálmicas son útiles para tratar la *conjuntivitis alérgica* y queratitis. También se recomienda en el tratamiento de la mastocitosis sistémicas y alergias causadas por alimentos.

Nedocromil

Su mecanismo de acción parece estar relacionado con la inhibición de la liberación de sustancias que favorecen la inflamación desde el mastocito y el tejido conectivo; además inhibe la activación de otras células involucradas en la inflamación (fagocitos y plaquetas). No es broncodilatador, antihistamínico, ni anticolinérgico.

Al ser inhalado se absorbe desde el pulmón y se excreta por la bilis y el riñón sin metabolizarse. Las principales reacciones adversas son cefalea, náusea, vómito, diarrea, sabor amargo, irritación de la garganta, tos y, a veces, ulceraciones dolorosas en garganta asociadas a tratamientos prolongados. Se desconoce su seguridad en el embarazo y lactancia.

Se indica en la *profilaxis del asma*. No es útil en el ataque agudo de asma. Preparaciones tópicas –no disponibles entre nosotros– se usan para *conjuntivitis* y *rinitis alérgica*.

Nedocromil: TILADE, inhalador con 2 mg por inhalación. Se recomiendan 2 inhalaciones 2-4 veces al día.

Ketotifeno y antihistamínicos

Posee actividad anti-histamínica, pero sus propiedades profilácticas en estados alérgicos son independientes de sus efectos anti-H1. No es broncodilatador. Se absorbe por vía oral.

Sus reacciones adversas son similares a las descritas para los antihistamínicos: somnolencia, entorpecimiento para manejar vehículos y dificultad para mantener un estado de alerta, sequedad bucal, vértigo y aumento de peso. Con alcohol, tranquilizantes, otros antihistamínicos y depresores del SNC se potencia el efecto depresor.

booksmedicos.org

No es un producto para administrar en asma aguda. Al igual que el cromoglicato, la suspensión brusca puede causar reactivación de ataques asmáticos. A pesar de que la histamina está relacionada con la fisiopatología del asma y que este grupo de fármacos se ha usado en el pasado para su tratamiento, en la actualidad no se recomiendan para su manejo usual.

Tabla 7.2.

OTROS ANTIINFLAMATORIOS RESPIRATORIOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis adulto	Dosis niño
Montelukast	AIRBRON, AIRCYS, AIROMED, ASMONT, BLOW, CERROKAST, INMUNOKAST, KASTAMON, KASTMAR, LEUCOTREN, LEUTRIEN, LUKAST, MONTEMAR, PREVIASM, PROFILAX, SINGULAIR, SUVIAR, TELUX, XALAR	Tableta 4, 5 y 10 mg masticables Tab. Recubierta 10 mg	10 mg una vez al dia, en la noche para asma	De 2 a 6 años: 4 mg una vez al día. Mayores 6 años: 5 mg una vez al día, en la noche para asma
Zafirlukast	ACCOLATE	20 mg cada 12 horas	20 mg cada 12 horas	> 12 años: ver adultoscada 20 min por 3 dosis
Cromoglicato	CROMOGLICATO DE SODIO, ALERBUL, CROMAX, CROMISOL, CROMOLIN, INTAL, LISOC, NALCROM, NAZOTRAL, NOALER, OFTACROMAX, OSMOCRON, WASSERCROM	Solución 2% y 4 %, oftálmico Solución 2% y 4 %, nasal Cápsula 100 mg	1-2 gotas en conjuntiva cada 4-6 horas 2-3 atomizaciones en cada fosa nasal 3-4 veces al día	1-2 gotas en conjuntiva cada 4-6 horas 2-3 atomizaciones en cada fosa nasal 3-4 veces al día
Ketotifeno	KETOTIFENO, ASMIKET, ZADITEN, KETOFEN	Tableta 1 mg; Jarabe 1 mg/ 5 mL	1 mg cada 12	Mayores de tres años: 1 mg cada 12 horas ; De 6 meses a 3 años: 0,05 mg/kg cada 12 horas

FÁRMACOS CONTRA LA RINITIS ALÉRGICA

Si bien el tratamiento ideal de la rinitis alérgica es la no exposición a alergenos y factores desencadenantes, cuando se encuentra establecida la sintomatología de rinorrea, estornudos, obstrucción nasal, prurito de las mucosas nasal, conjuntival y orofaríngea, se acude al tratamiento farmacológico. Los antihistamínicos H1 orales alivian los síntomas del prurito, pero es necesario adicionar medicamentos para mejorar la congestión y obstrucción nasal, además que presentan frecuentes eventos adversos como alteración de función cognitiva, efecto paradójico de agitación en niños y actividad anticolinérgica en ancianos. El montelukast reduce la sintomatología en alrededor de 20%. El cromoglicato de sodio de administración nasal no presenta efectos secundarios, se utiliza de manera profiláctica, pero su eficacia clínica es menor que la de los antihistamínicos orales de segunda generación y que la de los glucocorticoides intranasales. El ipratropio tópico es eficaz en la reducción de la rinorrea y en ocasiones se combina con glucocorticoides intranasales.

Los glucocorticoides disponibles en forma de atomizador nasal –**beclometasona**, **flunisolida**, **triamcinolona**, **budesonida**, **fluticasona**, **mometasona** y **ciclesonida**– son los más eficaces para el alivio de los síntomas nasales, proporcionando hasta un 70% de mejoría de los síntomas, tanto en la rinitis perenne como la rinitis alérgica estacional, con alguna variación en el período de tiempo requerido para el inicio de beneficio. Este grupo de fármacos constituyen entonces la primera opción de manejo tanto para formas leves e intermitentes como para las severas y persistentes.

Los corticosteroides por vía nasal tienen como efecto secundario más frecuente la irritación local, faringitis y cefalea; la proliferación de la cándida es un fenómeno poco frecuente. Pueden ser absorbidos y llegar en alguna cantidad a la circulación sistémica.

El uso concomitante con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4, (tabla 1.1, capítulo 1) podría incrementar el riesgo sistémico de la fluticasona intranasal; este riesgo también aumenta en enfermedad hepática severa. También se debe estar atentos a cataratas y glaucoma. En niños que reciben dosis altas por más de un año se debe vigilar la presentación de efectos sistémicos, con disminución de la velocidad de crecimiento.

booksmedicos.org

Tabla 7.3.
GLUCOCORTICOIDES EN RINITIS ALÉRGICA

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis adulto	Dosis niño
Beclometasona	BECONASE A.Q, ECLOSYNT - NAS, BECONASE ACUOSO NASAL, BECLOMAR	Inhalador nasal: 50 µg por dosis	Intranasal: 2 inhalaciones 2 veces al día en cada fosa nasal	Intranasal: > 6 años 1 inhalación 2 veces al día
Budesonida	B-CORT NASAL, TIMALAR ACUOSO NASAL, RHINOCORT AQUA, FLIXONASE SUSP NASAL, PULMICORT	32 µg, 50 µg y 100 µg por dosis spray nasal	Intranasal: 1-2 inhalaciones una vez al día (máximo 256 µg/ día)	Intranasal: > 6 años: 1- 2 inhalaciones en cada fosa nasal una vez al día (máximo 128 µg/día)
Ciclesonida	OMNARIS, FINORINEX	Spray nasal de 50 µg	Intranasal: 2 inhalaciones en cada fosa nasal una vez al día	Intranasal: > 6 años: 1- 2 inhalaciones en cada fosa nasal una vez al día
Fluticasona furoato, Fluticasona propionato	ALERXY, AVAMYS, FLUTIMAR, NASOBLAS, FLIXONASE, NOVEX	Spray nasal: Furoato 27,5 µg por inhalación / propionato 50 µg por inhalación	Intranasal: Inicio 2 spray en cada fosa nasal una vez al día; puede disminur a 1 spray	Intranasal: de 2 a 12 años: Inicio 1 spray en cada fosa nasal una vez al día
Mometasona	BIOMETASONA, BRONER, METASPRAY NASAL, MOMENASE, MOMETASYN, NASONEX, RINAID, RINOBUDEX, RINOSAL, RINOSONA, UNICLAR	Spray nasal 0,05%	Intranasal: 2 inhalaciones en cada fosa nasal una vez al día	De 2 a 12 años: 1 inhalación en cada fosa nasal una vez al día

ANTITUSIVOS

Al formular un antitusígeno el médico debe tener en cuenta varios hechos:

- La tos es un mecanismo de defensa de las vías respiratorias o un indicador de enfermedad subyacente. Por tanto, su tratamiento depende del papel que esté desempeñando: si la tos es síntoma de enfermedad subyacente debe controlarse ésta con terapia específica; pero si la tos es un componente de respuesta defensiva de las vías aéreas, entonces la terapia debe dirigirse a aumentar su efectividad mediante el empleo de agentes protusivos (expectorantes y mucolíticos). Una tos productiva, no dolorosa, no debe tratarse con antitusígenos.
- Entre las posibilidades a considerar para el tratamiento específico de enfermedades causantes de tos crónica están el asma (broncodilatadores y corticosteroides inhalados), EPOC (broncodilatadores, principalmente anticolinérgicos), tuberculosis (antimicobacterias), escurrimiento nasal posterior por rinitis o sinusitis (corticoides nasales, antibióticos, antialérgicos, descongestionantes), reflujo gastroesofágico (procinéticos, antiulcerosos) y enfermedad cardíaca (tratamiento de la insuficiencia cardíaca).
- Existe un círculo vicioso irritación-broncoespasmo-tos que, especialmente en los niños, cede mejor a los broncodilatadores que a los antitusígenos.
- Debe indagarse siempre al paciente acerca del consumo de medicamentos causantes de tos, tales como los inhibidores de la ECA o los ß-bloqueadores, y tomar las medidas más aconsejables.
- La mejor indicación de los antitusivos es la tos seca, improductiva, que represente un peligro cardiopulmonar o que esté afectando la vida normal del paciente, como conciliar el sueño, concentrarse en su trabajo habitual, etc.
- En los niños menores de dos años se contraindican los antitusígenos; una excepción puede ser la tosferina, sopesando el balance riesgo/beneficio.
- La tos por irritación puede ceder a una simple administración de una sustancia azucarada o a la aplicación tópica en cuello y tórax de ungüentos que contienen mentol, alcanfor y aceite esencial de eucaliptus, que son útiles antitusivos. Esta medicación no se aconseja en niños menores de dos años.

booksmedicos.org

- Las asociaciones de productos comerciales que contienen antitusivos, antihistamínicos, descongestionantes, mucolíticos, etc. pueden ser no adecuadas, innecesarias o, por lo menos, sobrecargan al paciente de reacciones adversas múltiples. Se debe conocer su composición antes de formularlas.

Clasificación

Los antitusígenos pueden tener su sitio de acción en el sistema nervioso central o en la periferia. Los antitusígenos de acción central se dividen en dos grupos: narcóticos y no narcóticos. Al primer grupo pertenecen la codeína y la dihidrocodeína; al segundo grupo, dextrometorfano, noscapina, clobutinol, cloperastina y zipeprol, entre otros muchos.

Los antitusígenos de acción periférica son los antihistamínicos, tipo difenhidramina y prometazina, que tienen poca utilidad a causa de la sedación y otros efectos colaterales, y la levodropropizina; los demulcentes como el azúcar y la miel de abejas, que producen alivio sintomático, y los broncodilatadores, que alivian la tos cuando ésta es producida por broncoespasmo.

Otros medicamentos propuestos para manejo de la tos incluyen gabapentina, pregabalina y guaifenesina. Se encuentran en desarrollo moléculas con acción específica en canales iónicos relacionados con estímulos tusígenos en vía aérea.

CODEINA Y DIHIDROCODEINA

Son narcóticos similares a la morfina, pero en dosis terapéuticas las reacciones adversas son mucho menores. El efecto supresor de la tos se debe a una acción directa sobre el centro de la tos del bulbo, aunque se ha propuesto que presentan cierto papel sobre vía aérea proximal. Alrededor del 10% de la codeína es metabolizada a morfina, lo que explica en gran parte su efecto analgésico. Para obtener efecto antitusivo con codeína se requieren dosis más bajas que para lograr analgesia. Producen somnolencia y parece que secan un poco y aumentan la viscosidad de las secreciones traqueobronquiales.

Entre sus reacciones adversas se describen náusea, estreñimiento y sedación. Pueden producir dependencia física y tolerancia con el uso repetido; las dosis altas provocan depresión respiratoria.

Deben manejarse con precaución en asmáticos y enfisematosos, por la posibilidad de precipitar una insuficiencia respiratoria. Pueden afectar el estado de alerta y la capacidad de conducir vehículos, manejar maquinaria, etc. Daño hepático. La codeína no se recomienda en niños menores de dos años, por su susceptibilidad mayor a los efectos depresores respiratorios, con coma y muerte.

Se incrementa el efecto depresor con alcohol, tranquilizantes y otros depresores del SNC.

DEXTROMETORFAN

Antagoniza receptores de glutamato (NMDA) a nivel central. Es un agente sintético estructuralmente relacionado con la codeína, que no se comporta farmacológicamente como narcótico morfínico; de este grupo retiene sólo la acción antitusígena. Actúa en el centro de la tos, elevando el umbral de respuesta y, a pesar de ser ampliamente recomendado para manejo inespecífico de la tos, su efectividad no es alta. No produce analgesia, dependencia física, ni depresión respiratoria.

Sus reacciones adversas incluyen: somnolencia o excitación y náuseas. En niños intoxicados se han reportado alucinaciones, ataxia y excitación.

Interacciona y está contraindicado con inhibidores de la MAO; es metabolizado por la CYP2D6 y, como tal, su metabolismo puede ser inhibido, ver (tabla 1.1, cap. 1). Existe riesgo de síndrome serotoninérgico cuando se usa con antidepresivos que aumentan serotonina, o con triptanes.

Está contraindicado en asmáticos, en pacientes con enfermedad hepática y en riesgo de falla respiratoria.

Cloperastina

Es un antitusivo de acción central con efectos antihistamínicos H1. Puede causar sedación y depresión del SNC, lo cual es potenciado por uso conjunto con alcohol, hipnóticos y otros sedantes. Se contraindica en usuarios de inhibidores de la MAO. También pueden aumentar la viscosidad de las secreciones.

Levodropropizina

Al parecer bloquea la vía aferente vagal del reflejo de la tos. Tiene eficacia y seguridad comparable al dextrometorfano, pero es de mayor costo. Sin embargo, la evidencia sugiere que la levodropropizina es una alternativa buena y segura para el tratamiento de la tos aguda inclusive en niños. Se debe administrar con estómago vacío.

Entre sus reacciones adversas están disturbios gastrointestinales, somnolencia, cefalea y palpitaciones. Se contraindica en daño hepático y renal, embarazo.

Incrementa la somnolencia con los depresores del SNC.

Noscapina

Es un alcaloide obtenido del opio, pero sin efectos narcóticos; no es analgésico, ni sedante, posee débi-

booksmedicos.org

les efectos broncodilatadores, pero es un liberador de histamina y a dosis altas, o en pacientes hipersusceptibles, causa broncoconstricción e hipotensión. Viene asociada con broncodilatador y antihistamínico. No se recomienda el uso en embarazo y lactancia.

Prometazina

Derivado de fenotiazinas. Si bien usualmente se clasifica como un antihistamínico H1 no selectivo, tiene muchos otros efectos sobre otros receptores, incluyendo receptores dopaminérgicos mesolímbicos, bloqueo de receptores alfa adrenérgicos y posee actividad anticolinérgica. Está contraindicado en niños menores de 2 años y en asma.

En el SNC puede causar tanto sedación como agitación, reacción extrapiramidal, síndrome neuroléptico maligno, etc. Se asocia con bradicardia y cambios electrocardiográficos.

Es muy irritativo por lo cual se evita la vía intravenosa y subcutánea, se ha asociado con daño por extravasación, dolor, tromboflebitis, gangrena y amputación. Por su perfil de seguridad se debería dejar como una última opción de tratamiento. También se ha usado para manejo de náusea, vómito y mareo.

EXPECTORANTES

Se aceptan los siguientes medicamentos como expectorantes: cloruro de amonio, guayacolato, yoduro de potasio, extracto de ipeca, extracto bálsamo de Tolú e hidrato de terpina. Es insuficiente la evidencia acerca de la utilidad clínica de este grupo de medicamentos y en realidad no se ha podido probar que en dosis terapéuticas faciliten la expectoración. Se entiende que su modo de acción se basa en irritación gástrica, que estimula la liberación de moco como mecanismo reflejo vagal. Se usan en muchas afecciones triviales, solos o mezclados con antihistamínicos, broncodilatadores, antitusígenos, a los cuales no parecen agregar ventaja. Su eficacia es dudosa, mas no sus reacciones adversas.

El agua, al fluidificar el material mucoide, facilita su eliminación, permitiendo que la tos, a veces originada en secreciones densas, se haga más fácil y controlable; las nebulizaciones con solución salina normal resultan útiles, siempre y cuando se controlen su asepsia y temperatura.

GUAYACOLATO (GUAIFENESINA)

Al igual que todos los expectorantes, se supone que actúa en parte por irritación de la mucosa gástrica y efecto emético que, vía vagal, reflejamente estimularía las secreciones del tracto respiratorio. Además, disminuye la tensión superficial y la adhesividad del moco, lo cual facilitaría los movimientos ciliares y haría más fácil la eliminación del material mucoide. Es el mejor calificado de los expectorantes, pero no deben esperarse respuestas importantes con su empleo y mucho menos si se usa crónicamente.

Sus principales reacciones adversas son malestar gastrointestinal, náuseas y vómito. Debe utilizarse con precaución en personas con úlcera péptica activa. Después de cada dosis debe suministrarse cantidad suficiente de agua para facilitar la liberación del material mucoide del pulmón.

Se indica para disminuir la viscosidad y facilitar las secreciones en la tos seca improductiva. No debería utilizarse como sustituto de una adecuada hidratación, ni en afecciones banales; su utilidad se reduce a servir como coadyuvante de la hidroterapia y otras medidas.

Cloruro de amonio

Su utilidad como expectorante es mínima, si es que tiene alguna. También se usa para acidificar la orina y producir diuresis ácida, con el fin de facilitar la excreción de medicamentos básicos como las anfetaminas y la quinidina. Como acidificante se da en dosis de 2 g cada 3-4 horas, y en intoxicación 4 g cada 2 horas. Puede producir vómito, acidosis e hipokalemia, que se tratan con bicarbonato de sodio y sales de potasio, respectivamente. Se contraindica en embarazo, lactancia, enfermedades renales y hepáticas, acidosis metabólica y úlcera péptica.

Yoduro de potasio

Ocasionalmente se usa en soluciones magistrales como expectorante.

Las reacciones de hipersensibilidad a los yoduros pueden ser muy graves; se manifiestan por hemorragias cutáneas y en mucosas, urticaria, púrpura trombocitopénica y periarteritis. La administración prolongada produce un cuadro de yodismo que se asemeja a un resfriado común, con irritación gástrica, erupción acneiforme e hiperplasia de la tiroides, adenoma tiroideo e hipotiroidismo. Está contraindicado en el embarazo, en niños y en TBC pulmonar. No viene como único principio activo en el comercio; se prepara en soluciones magistrales.

booksmedicos.org

MUCOLÍTICOS

Estos fármacos disminuyen la viscosidad de las secreciones y facilitan su eliminación. Causan ruptura de las glicoproteínas del moco, lo que determina la disminución de su densidad. Al igual que con los expectorantes, se ha abusado de las propiedades de estos medicamentos, utilizándolos en una variedad de patologías del tracto respiratorio superior e inferior, sin suficiente evidencia de su eficacia. Pueden facilitar la tos productiva, por su acción solubilizante que hace que las secreciones se vuelvan más fáciles de eliminar (acción pro-tusiva).

A la acetilcisteina y al ambroxol se les describen propiedades antioxidantes, aunque los estudios experimentales requieren todavía una amplia evaluación clínica, para poder juzgar su verdadero lugar en terapéutica; la investigación en humanos se ha enfocado en pacientes con enfisema y bronquitis crónica.

N-ACETILCISTEINA

Se ha usado como mucolítico nebulizado, en personas con bronquitis y otras enfermedades obstructivas; la eficacia de la vía oral es menor que por vía inhalada. Una solución nasal se usa para fluidificar secreciones de la mucosa nasal.

Es útil también para tratar la intoxicación por acetaminofen, porque la N-acetilcisteina recupera los niveles de glutatión que se encuentran agotados a causa de la intoxicación por este fármaco, ya que uno de sus metabolitos hepatotóxico es un fuerte agente oxidante que tiende a ser reducido por el glutatión. La administración oral de acetilcisteina es igualmente efectiva y tiene menos riesgos de reacciones anafilactoides que la vía IV. Sus efectos son más beneficiosos si se instaura el tratamiento en las primeras 10 horas de la intoxicación, pero también se ha demostrado utilidad –aun cuando menor- hasta 24 a 36 horas después.

Un incremento en el estrés oxidativo ha sido implicado en la inflamación de la EPOC. Dado que la acetilcisteina es precursor de la síntesis de glutatión -disminuido en el estrés oxidativo- se ha ensayado en el tratamiento de EPOC, donde algunos estudios muestran mejoría de los síntomas, disminución de las exacerbaciones y de días de incapacidad.

Entre sus reacciones adversas se describen el vómito y reacciones alérgicas diversas.

No se conoce su seguridad en el embarazo y la lactancia. Debe tenerse precaución en asmáticos y ancianos con insuficiencia respiratoria severa y en personas con úlcera péptica.

AMBROXOL Y BROMHEXINA

El ambroxol es un metabolito activo de la bromhexina. Ambos aumentan las secreciones traqueobronquiales y la actividad ciliar. Se usan como mucolíticos en bronquitis agudas y crónicas y otras enfermedades obstructivas pulmonares. La bromhexina, además, ha demostrado propiedades expectorantes.

Las reacciones adversas son pocas, entre ellas molestias gastrointestinales, prurito y cefalea; debe tenerse precaución en los tres primeros meses del embarazo y en úlcera péptica. Se desconocen sus efectos en lactancia.

CARBOXIMETILCISTEINA (CARBOCISTEINA)

Exhibe efectos farmacológicos similares a los descritos para los otros mucolíticos. Las reacciones adversas incluyen cefalea, náusea, diarrea y hemorragia digestiva en pacientes con úlcera activa.

ERDOSTEINA

Se caracteriza por reducir la viscosidad y controlar la producción de moco. Sus metabolitos activos poseen radicales SH libres que causan ruptura de los puentes disulfuros de las glicoproteínas del moco.

Precauciones y contraindicaciones: diabéticos, fenilcetonuria, menores de 2 años, embarazo y lactancia. En insuficiencia renal o hepática deben disminuirse las dosis.

Sus reacciones adversas incluyen gastralgia y náuseas, en especial si se sobrepasan las dosis recomendadas.

booksmedicos.org

Tabla 7.4.
ANTITUSIVOS, EXPECTORANTES Y MUCOLÍTICOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis adulto	Dosis niño
Codeina	CODEINA, APRIX, CODEIDOL, DOLOTRIN	Acetaminofen + codeina, tabletas 325+8 mg / 325+15 mg / 325+30 mg. Diclofenaco + codeina, tabletas 50+30 mg / 50+50mg. Acetaminofen + codeina solución oral 33,3+2 mg/mL x 120 mL	7,5 -20 mg cada 6 horas; máximo 120 mg / dia. Considerar riesgos y dosis de los medicamentos en la presentación combinada.	> 12 años: ver adultos. Máximo por 3 días.
Dextrometorfano	DEXTROMETORFANO, BENYLIN, BISOLVON, BUCOXOL, ROBITUSSIN, ROMILAR	Jarabe 0,2-0,3% en 90 y 120 mL	15 a 20 mg cada 4 a 8 horas, máximo 120mg/día	De 2 a 5 años: 2,5-5 mg cada 6 horas, máximo 30 mg/dia. De 6-12 años: 5-10 mg cada 6 horas, máximo 60mg
Difenhidramina	DIFENHIDRAMINA, BENADRYL, DOLEX NOCHE	Jarabe 0,25 mg/ mL, frasco 120 y 240 mL. Cápsulas de 50 mg. Combinación acetaminofen+difenhidramina 500 + 25 mg tableta acetaminofen+difenhidramina 500 + 25 mg tableta	25 - 50 mg cada 4 horas, máximo 150 mg/dia	>12 años: ver adultos
Dihidrocodeina	DIHIDROCODEÍNA, PARACODINA	Jarabe 2,42 mg/mL x 120 mL. Solución oral -gotas 13,6mg/mL x 30mL. Cápsula 25 mg	60 - 120 mg cada 12 horas	No establecido
Cloperastina	CLOPERAX, FLUTOX	Suspensión 200 y 400 mg/100 mL, frasco 120 mL	VO: 20 mg cada 8 horas	VO: 10 mg cada 8 horas
Levodropropizina	LEVOPRONT, PERCOF	Jarabe 6 mg/mL, frasco por 120 mL	VO: 60 mg 3 veces al día	VO: >2 años 3-6 mg/kg/día en tres tomas, máximo 60mg/dia
Noscapina	NASMINE, NEUMOLEX, PULBRONC	Combinadas: -loratadina/noscapina/ salbutamol jarabe 5+2,5+2mg/5 mL, frasco de 120 mL -loratadina/terbutalina/ noscapina jarabe 100+30+50mg/100mL -noscapina/fenoterol/ cloruro de amonio jarabe 5+2,5+35mg/5 mL (frasco de 100 mL) y 2,5+1,25+17,5mg/5 mL (frasco de 90mL)	Según noscapina: -En caso de disponer de presentación en monoterapia: 30 mg cada 6 horas. -Las dosis varían según presentación y fármacos de la combinación. Ej: loratadina/noscapina/ salbitamol se utilizan aprox. 10 mL 1-2 veces al día (equivalente a 5mg noscapina)	Según noscapina monoterapia: - niños 7-12 años: 15mg cada 6 horas. - niños 2-6 años: 7,5 mg cada 6 horas. -Las dosis varían según presentación y fármacos de la combinación (ver adultos)
N-acetil cisteina	AFLUX, FLEMALIS, FLUIDMED, FLUIMUCIL, FLUMIXOL, MUCHOCHEM, MUCOLID, RINOFLUIMUCIL, SAVOCEL, ZIFLUVIS	Polvo para reconstituir solución oral 2 y 3 g Sobre- gránulos 200 y 600 mg Jarabe 2 y 4%	30 mOral: 100-300 mg 3 veces al día o 600 mg cada 24 horas. Inh: 2-20 mL sol 10% cada 6 horas	Oral: 100-200mg 2 veces al dia Inh: 2-4 mL sol 10% por sesión, 2-3 al día.
Ambroxol	AMBROXOL, MUCOSOLVAN, VAKSAN	Jarabe de 15 mg/5mL, 30 mg/5mL	30 mg cada 8 horas	>5 años 1,2 mg/kg/ dia; dosis cada 8-12 horas

booksmedicos.org

Continuación: tabla 7.4.

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis adulto	Dosis niño
Bromhexina	BISOLVON, BREMIEL, BRONTOL, DESCONGEL, MUCOBRON, BRONQUISOL, NORAVER TOS, KLEAR KIDS. ASOBRONCOL, ATHEN JARABE, BREMIEL, DOSFLEM, TUSIPRIV, BRONCOCHEM JARABE	Jarabes de 4 mg /5 mL, 8 mg /5 mL. Cápsula 8mg. Jarabe Bromhexina 0,08% / Guayacolato al 2% /120 mL	8 mg 3 veces al día (máximo 48mg/día)	De 2 a 6 años: 8 mg/día en 2 - 3 dosis. De 6 a 12 años: 4-8 mg 3 veces al día.
Carbocisteina	BUCOXOL, FLUIFORT, MUCOFAN, MUCOSINA, NOMANTE	Suspensión oral 250 mg/5 mL, jarabe 9%	500- 750mg 3 veces al día	De 2 a 5 años: 62,5 - 125 mg 4 veces al día. De 6 a 12 años: 250 mg 3 veces al día
Erdosteina	DOSTEIN	Suspensión al 3,5%, cap 300 mg Cápsula 300 mg	300 mg 2 veces al día	10 mg / kg 2 veces al día
Guayacolato (guaifenesina)	GUAYACOLATO, CONTIN, FLEMALIS, FLUIDMED, GUAYAPROFF, GUAYATUSSIN, MUCINEX EXPECTORANTE, ROBITUSSIN, VICK SILENTIUM	Jarabe al 1,33- 1,6 - 2 %. Tableta liberación prolongada 600mg. Jarabes en combinación con acetilcisteina al 2%.	Tableta liberación prolongada 600-1200 mg cada 12 horas. Jarabe 200-400 mg cada 4 horas.	De 4 a 6 años: 50-100 mg cada 4 horas. De 6 a 12 años: 100-200 mg cada 4 horas.

SURFACTANTES

El surfactante es un compuesto de fosfolípidos (85%), en su mayoría fosfatidil colina, lípidos neutros y proteínas, producido en las células alveolares tipo II, que desarrolla actividad tensoactiva, es decir disminuye la tensión superficial (propiedad antiatelectásica), lo que posibilita que los alveolos permanezcan abiertos y se faciliten los mecanismos de transporte. Los niños prematuros desarrollan el síndrome de dificultad o 'distrés' respiratorio (enfermedad de membrana hialina) por la inmadurez pulmonar debida a deficiencia del surfactante pulmonar. Se genera un colapso alveolar, con alteración en la relación ventilación-perfusión que finalmente lleva a hipoxemia. La mortalidad es alta de no ser tratado oportuna y adecuadamente.

Después de su administración endotraqueal, los surfactantes se distribuyen de manera uniforme en los pulmones, las vías respiratorias distales y los espacios alveolares; forman una fina capa en el alvéolo (superficie aire líquido) donde las concentraciones son más altas. No se absorben a la circulación sistémica, su metabolismo y eliminación (t½ 20-36 horas) ocurren en el alvéolo y en las vías respiratorias más pequeñas.

Durante mucho tiempo el síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros se trató con soporte respiratorio, corrección de acidosis, respiración asistida y demás medidas sintomáticas. Actualmente el uso de corticosteroides antenatales y de surfactantes postnatales han resultado en beneficios que incluyen reducción del síndrome de distrés respiratorio, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular y muerte neonatal.

El tratamiento de elección en el manejo y la profilaxis del *síndrome de dificultad respiratoria* en recién nacidos son los surfactantes, obtenidos de fuentes naturales (porcino, bovino) o por síntesis química. Se administran por tubo endotraqueal en los pulmones del neonato, mejorando la oxigenación y la compliance pulmonar, disminuyen o evitan la incidencia de neumotórax, enfisema intersticial y enfermedad pulmonar crónica, lo que se traduce en reducción de la mortalidad. Se deben administrar en los primeros 30 a 60 minutos postparto para mayor efectividad. Los surfactantes también pueden ser usados en la falla respiratoria asociada a la *aspiración de meconio*.

Son medicamentos seguros y no se les han establecido contraindicaciones. Se debe tener especial vigilancia durante el tratamiento, con la aparición de hipoxia y bradicardia transitorias, las cuales deben ser atendidas y el neonato estabilizado para continuar la terapia con surfactante. La apnea y la hemorragia pulmonar están relacionadas con el procedimiento y no con el medicamento como tal. Algunos estudios sugieren aumento de la persistencia del ducto arterial, pero todavía no existe evidencia concluyente. No se ha encontrado sensibilización a la proteína bovina o porcina con los surfactantes de origen natural.

booksmedicos.org

OMALIZUMAB

Anticuerpo monoclonal humanizado contra la región Fc de la IgE. Se une a la IgE libre y el complejo así formado es removido por el sistema fagocítico mononuclear del hígado. Al quedar libres los receptores de IgE, éstos disminuyen en la superficie celular y la célula reduce su capacidad de responder al alergeno. A la larga, la inflamación crónica sobre la vía aérea es suprimida.

El grupo candidato a ser tratado con este medicamento es el de pacientes con *asma persistente moderada a severa* (mediada por IgE), que permanecen sintomáticos y hacen exacerbaciones frecuentes, aun después de recibir tratamiento óptimo con glucocorticoides y broncodilatadores. Es un medicamento de alto costo, que debe ser utilizado en pacientes seleccionados y sólo por especialistas.

También se ha utilizado para el tratamiento de la *rinitis alérgica perenne* y la *estacional*, así como para el tratamiento de la *urticaria crónica idiopática*, refractaria a los antihistamínicos H_1. El omalizumab también ha sido evaluado con éxito en pacientes con reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE, constituyéndose en una alternativa terapéutica en *anafilaxia idiopática*.

Se ha relacionado con reacciones de hipesensibilidad, incluyendo anafilaxia y urticaria, dolor e inflamación en el sitio de la inyección, cefalea, artralgia, fatiga, infecciones respiratorias e incremento de las infecciones parasitarias.

Precauciones y contraindicaciones

Embarazo, lactancia, hipersensibilidad al preparado, asma aguda y niños menores de 6 años. Las dosis del medicamento se deben elegir según las cifras de IgE sérica antes del inicio de la terapia y el peso del paciente.

ROFLUMILAST

Medicamento antiinflamatorio cuyo uso es considerado en pacientes con bronquitis crónica, EPOC severo e historial de exacerbaciones. Es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 4, que acumula AMPc en células inflamatorias relacionadas con EPOC, generando supresión en la liberación de citocinas e inhibición de la infiltración de leucocitos al tejido pulmonar. No está indicado para el manejo agudo de broncoespasmo.

Entre sus reacciones adversas se mencionan diarrea, náusea, pérdida de peso, dolor abdominal, cefalea y alteraciones en el sueño. Usualmente se presentan al inicio del tratamiento y tienden a mejorar con el tiempo, aunque son causa importante de descontinuación.

Precauciones y contraindicaciones

Pacientes con pérdida de peso, en desnutrición y aquellos con depresión. Enfermedad hepática moderada a severa. Hipersensibilidad al fármaco. Se carece de estudios en embarazo, aunque se identificaron eventos adversos en animales durante la gestación; su uso en lactancia no es recomendado por el fabricante.

DORNASA ALFA

En la fibrosis quística las secreciones pulmonares están alteradas. Se presenta un moco viscoso, deshidratado, con alta concentración de ADN extracelular producto de la degradación de células inflamatorias-principalmente neutrófilos, con alteración de la función de transporte mucociliar, obstrucción de la vía área y alteración del flujo espiratorio. Todo esto resulta además en infecciones pulmonares crónicas, causa principal de morbilidad y mortalidad de la enfermedad.

La dornasa alfa es una desoxirribonucleasa de origen recombinante, que actúa en secreciones pulmonares purulentas, partiendo el ADN extracelular, sin afectar el ADN dentro de la célula intacta. Reduce la viscosidad del moco y mejora la función pulmonar, disminuyendo las infecciones. Se recomienda de forma rutinaria en las bronquiectasias relacionadas con la *fibrosis quística*, en especial si hay mejoría significativa de los síntomas y de la función pulmonar después de un ciclo de tratamiento. El medicamento debe ser usado conjuntamente con el tratamiento estándar de la fibrosis quística.

Sus más comunes reacciones adversas son dolor en el pecho, rash cutáneo, faringitis, rinitis, laringitis, disnea y alteraciones de la voz; más raramente se presenta conjuntivitis y dispepsia.

booksmedicos.org

Presentaciones y dosis

Tabla 7.5.

SURFACTANTES, OMALIZUMAB, ROFLUMILAST, DORNASA

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis adulto	Dosis niño
Surfactante Pulmonar (Porcino)	CUROSURF	Suspensión 80 mg/mL	No aplica	Neonatal. Susp. intratraqueal:200 mg/kg dosis en la primera dosis. Luego máximo 2 dosis adicionales de 100mg/kg en intervalos de 12 horas.
Surfactante Pulmonar (Bovino)	ALVEOFACT, INFASURF, SURVANTA	Suspensión 25 y 35 mg/mL. Polvo para reconstituir 50 y 108 mg	No aplica	Neonatal. Susp. intratraqueal:200 mg/kg dosis en la primera dosis. Luego máximo 2 dosis adicionales de 100mg/kg en intervalos de 12 horas
Dornasa Alfa	PULMOZYME	Líquido para nebulizar, 2,5 mg/2,5 mL	Inh.: 2,5 mg / día	Inh: > 5 años, 2,5 mg/día Escasa evidencia en menores de 5 años.
Omalizumab	XOLAIR	Vial 150 mg / 5 mL Jeringa prellenada 75 y 150 mg	Habitual: 75-375 mg subcutáneo cada 2-4 semanas. Se debería ajustar según peso y la IgE sérica basal.	Habitual: 150-375 mg subcutáneo, cada 2 o 4 semanas. Se debería ajustar según peso y la IgE sérica basal.
Roflumilast	DAXAS	Tableta 500 µg	VO: 500 µg / día	No establecido

FÁRMACOS CONTRA LA HIPERTENSIÓN PULMONAR (HP)

La HP (presión arterial media ≥ 25 mm Hg) suele presentarse en la etapa avanzada de otras enfermedades, o tener un origen idiopático y hereditable. Se ha clasificado en 5 grupos:

- Hipertensión arterial pulmonar (idiopática, o por medicamentos, tóxicos, enfermedad del colágeno, VIH, enfermedad cardíaca congénita, entre otros).
- HP por enfermedad cardíaca izquierda.
- Por enfermedad pulmonar o hipoxemia, incluida la EPOC.
- Por enfermedad tromboembólica crónica.
- De origen multifactorial poco claro.

Establecer el origen es importante antes de iniciar el tratamiento.

Ocurren cambios crónicos en la circulación pulmonar, que resultan en proliferación y remodelación de pequeños vasos arteriales, se incrementa la resistencia vascular y finalmente se presenta la falla ventricular derecha. Involucra disfunción del endotelio y de las células del musculo liso, consecuencia del desequilibrio entre factores de contracción, con incremento de endotelina 1, tromboxano A2 y serotonina, y disminución de prostaciclina, óxido nítrico y VIP.

Aparte del tratamiento básico con oxigenoterapia, diuréticos, anticoagulantes, etc, los medicamentos que impactan su patogénesis y los vasodilatadores juegan un papel central. Están aprobados los antagonistas de receptores de endotelina (bosentan, ambrisentan y macitentan), los estimulantes de GMP cíclico (riociguat, un estimulador de la guanilato ciclasa, y los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa: sildenafil, tadalafil, vardenafil) y las prostaciclinas (iloprost, epoprostenol, treprostinil). Otros medicamentos útiles son óxido nítrico y bloqueantes de canales de calcio (nifedipino, diltiazem, amlodipino, etc). La elección de cada una de las terapias depende de la clase funcional al momento de la consulta (clasificación de la OMS para HP), comenzando con pacientes sin síntomas ni limitación funcional hasta aquellos con síntomas en reposo. El tratamiento debe ser dirigido por especialista, ya que se requiere una clasificación exacta de la patología, la realización de paraclínicos complejos, o incluso considerar intervención quirúrgica en algunos casos. El medicamento se administra durante varios meses y, si no hay mejoría clínica, se debe cambiar a otro grupo terapéutico. El pronóstico de la HP tiende a ser malo, y se ve afectado por edad avanzada, sexo masculino, clases funcionales III y IV, falta de mejoría con el tratamiento, entre otros muchos factores.

booksmedicos.org

BOSENTAN

Produce vasodilatación por antagonismo de receptores A y B de la endotelina-1 en el endotelio vascular y el musculo liso. Indicado en el tratamiento del paciente con clase funcional II, III o IV; mejora la tolerancia al ejercicio y disminuye el deterioro clínico. Disminuye la resistencia vascular pulmonar y sistémica, resultando en aumento del gasto cardíaco sin elevar la frecuencia cardíaca.

Presenta biodisponibilidad del 50%, que no se afecta por ingestión de comida; el metabolismo es hepático vía CYP3A4 y CYP2C9; vida media de eliminación de 5 horas, que se incrementa en la falla cardiaca; excreción biliar principalmente.

Entre sus reacciones adversas están la alteración de la función hepática, anemia, cefalea, edema periférico, hipotensión, palpitaciones, flush, congestión nasal; atrofia testicular e infertilidad.

Precauciones y contraindicaciones

Vigilar función hepática con análisis mensual de transaminasas. Se deben hacer evaluaciones de hemoglobina al inicio del tratamiento y luego cada 3 meses. Se debe reducir gradualmente el tratamiento y no suspenderlo de manera súbita. Tiene efecto teratógeno en embarazo, por lo tanto se exigen pruebas negativas antes de iniciar el tratamiento y mensuales durante el mismo, y utilizar dos métodos diferentes de planificación, incluso hasta 1 mes después de suspender el fármaco. No se recomienda en lactancia.

Por ser sustrato de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9 presenta abundantes interacciones farmacológicas, (ver tabla 1.1, cap. 1).

Otros antagonistas de la endotelina son el **ambrisentan**, antagonista selectivo de endotelina-1A (afinidad > 4mil veces mayor por receptor A que el B); su eficacia terapéutica es similar al bosentan, se administra oral una vez al día y tiene los mismos efectos secundarios del bosentan. El **macitentan** es un nuevo antagonista de receptor de endotelina-1 que mostró efecto significativo en la variable combinada de morbilidad y mortalidad, con incidencia similar de transaminasas hepáticas elevadas y edema periférico.

EPOPROSTENOL

Es la prostaciclina natural PGI_2, con actividad de vasodilatador arterial pulmonar y sistémico, e inhibidor de la agregación de las plaquetas. De administración intravenosa en goteo continuo, eficaz en disminuir la presión arterial pulmonar, con mejora el gasto cardíaco, la resistencia al ejercicio y la supervivencia. La necesidad de infusión continua y el costo limitan su uso.

Con vida media de eliminación de 6 min; se excreta principalmente por riñón.

Los eventos serios son hemorragia, hiperesplenismo y esplenomegalia, sepsis. Las reacciones adversas comunes son bradicardia o taquicardia, dolor de pecho, dolor mandibular, hipotensión, flushing, dolor abdominal, diarrea, pérdida del apetito, náusea y vómito, artralgias y dolor músculo esquelético, mareo y cefalea.

Está contraindicada en los pacientes con insuficiencia cardíaca grave. Presenta un riesgo mayor de complicaciones hemorrágicas. No se debe suspender el tratamiento de manera súbita, por riesgo de fenómeno de rebote. En embarazo se debe considerar el perfil riesgo/beneficio.

El **iloprost** y el **treprostinil** son análogos más estables de la prostaciclina. Ambos son de administración inhalada y tienen las mismas indicaciones, precauciones y contraindicaciones de la prostaciclina. Pueden incrementar los niveles de anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios y antihipertensivos.

RIOCIGUAT

Estimula la guanilato ciclasa soluble, dando como resultado aumento de GMPc y vasodilatación. Adicionalmente sensibiliza la enzima al óxido nítrico. Se considera de primera línea para HP moderada, clase funcional II y III. Viene en presentación oral. Se contraindica su uso con donantes de óxido nítrico y con inhibidores de la fosfodiesterasa (los cuales se usan también en HP precisamente). No se debe usar en HP dada por neumonía intersticial idiopática. Presenta toxicidad embrio-fetal, por lo cual se deben seguir las mismas recomendaciones dadas para bosentan.

SILDENAFIL, TADALAFIL

La farmacología y el uso de estos agentes en la disfunción eréctil se discute en el capítulo 6. En los pacientes con HP disminuyen la presión arterial pulmonar e inhiben el crecimiento vascular pulmonar, se produce vasodilatación del lecho vascular pulmonar y también en la circulación sistémica, aunque en menor magnitud. Los ensayos clínicos han demostrado que ambos fármacos mejoran la tolerancia al ejercicio en pacientes con HP.

Se deben usar con precaución en pacientes con enfermedad coronaria isquémica y con el uso concomitante de medicamentos inhibidores de la CYP3A4, (ver tabla 1.1, cap. 1).

La seguridad y eficacia en la hipertensión pulmonar pediátrica no se ha establecido completamente, los fabricantes y la FDA no los recomiendan y no están indicados para su uso en recién nacidos o niños, aunque su empleo es conocido ("off label"), revisando el perfil de riesgo/beneficio. No se recomienda su uso en embarazo.

Entre los eventos adversos serios se reportan infarto miocardio (raro), neuropatía óptica isquémica no arterial, hemorragia retiniana, disminución o pérdida súbita de la audición; priapismo y erección prolongada (poco frecuente); con el tadalafil se describen síndrome de Stevens-Johnson, hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular y convulsiones. Los eventos adversos comunes son eritema, flush, indigestión, cefalea, insomnio, trastornos de la visión, epistaxis, congestión nasal y rinitis.

booksmedicos.org

Presentaciones y dosis

Tabla 7.6.
FÁRMACOS PARA LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis adulto	Dosis niño
Ambrisentan	VOLIBRIS	Tab. Recubiertas 5 y 10 mg	VO: 5-10 mg día	VO: <20kg: 2,5 - 5 mg una vez al día. >20kg: 5-10 mg día
Ambrisentan	BIOXENTAN, BOSENTAS, MONOTAN, SAFEBO, TABOSEN, TRACLEER, USENTA	Tab. Recubiertas 62,5 y 125 mg	VO: inicio 62,5 mg dos veces al día, mantenimiento 125 mg 2 veces al día	VO: De 3 a 12 años se debe ajustar por peso, rango de 16 a 64 mg 2 veces al día.
Epoprostenol	FLOLAN	Polvo para reconstituir 1,5 mg/50 mL	Iny: intravenoso 1-2ng/kg/ minuto, incrementando 1-2ng /kg cada 15 minutos, hasta 25-40 ng/kg/minuto	Misma dosis inicial y de incremento del adulto. Se debe titular. Dosis usual efectiva de 50-80 ng/kg/minuto
Iloprost	VENTAVIS	Sol. inhalación 10 µg/mL x 2mL	Inh: 2,5 - 5 µg por dosis, aumentar a 6 o 9 veces al día, máximo 45 µg / día	Inh: 2,5 µg por dosis, aumentar a 6 veces al día, máximo 45 µg / día
Macitentan	OPSUMIT	Tab. Recubierta 10 mg	VO: 10 mg una vez al día	Seguridad no establecida.
Riociguat	ADEMPAS	Tab. Recubiertas 0,5 - 1 - 1,5 - 2 - 2,5 mg	VO: 1 mg 3 veces al día, titular respuesta. Máximo 7,5 mg/día	Seguridad no establecida.
Sildenafil	EFEZA, EJERTOL, ELEBRA, GELPIN	Tab. 25, 50, 100 mg	VO: 20 mg 3 veces al día	VO: > 1 año: 10-20 mg 3 veces al día
Tadalafil	CENTREGO, CIALIS, DURAX, IRTAL, LUDIKA, PALSEX, TAROFIL, VAYAPLIN, VERELIS	Tab. Recubiertas 5 y 20 mg	VO: 20 - 40 mg 1 vez al día	VO: 1 mg/kg/dosis una vez al día; máximo 40 mg/día
Treprostinil	REMODULIN	Sol. Inyectable 1- 2,5 -5 - 10 mg/mL en 20 mL	Iny: intravenoso 1,25 ng/kg/ minuto, incrementando 1,25 ng /kg cada semana, hasta 40 ng/ kg/minuto	Similar a epoprostenol

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

American Pharmacists Association (APhA).Drug Information Handbook. 27 ed. Lexicomp; 2018.

Westergaard CG, Porsbjerg C, Backer V. A review of mometasone furoate/formoterol in the treatment of asthma. Expert Opin Pharmacother. 2013;14(3):339-46.

Tamm M, Richards DH, Beghé B, Fabbri L. Inhaled corticosteroid and long-acting ß2-agonist pharmacological profiles: effective asthma therapy in practice. Respir Med. 2012;106 Suppl 1:S9-19.

Price D, Bousquet J. Real-world perceptions of inhaled corticosteroid/long-acting ß2-agonist combinations in the treatment of asthma. Respir Med. 2012;106 Suppl 1:S4-8.

Dissanayake S, Grothe B, Kaiser K. Fluticasone/formoterol: a new single-aerosol combination therapy for patients with asthma. Respir Med. 2012;106 Suppl 1:S20-8.

Cazzola M, Segreti A, Rogliani P. Comparative effectiveness of drugs for chronic obstructive pulmonary disease. Drugs Today (Barc). 2012;48(12):785-94.

Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. eds. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e New York, NY: McGraw-Hill. 2018.

Cates CJ, Oleszczuk M, Stovold E, Wieland LS. Safety of regular formoterol or salmeterol in children with asthma: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Oct 17;10:CD010005.

Dong YH, Lin HH, Shau WY, Wu YC, Chang CH, Lai MS. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. Thorax. 2013;68(1):48-56.

Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012;9:CD009157.

Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;9:CD006829.

Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. A systematic review of long-acting ß2-agonists versus higher doses of inhaled corticosteroids in asthma. Pediatrics. 2012;130(3):e650-7.

Czarnecka K, Chapman KR. The clinical impact of single inhaler therapy in asthma. Clin Exp Allergy. 2012;42(7):1006-13.

Rogers L, Reibman J. Stepping down asthma treatment: how and when. Curr Opin Pulm Med. 2012;18(1):70-5.

Salama RO, Young PM, Rogueda P, Lallement A, Iliev I, Traini D. Advances in drug delivery: Is triple therapy the future for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease? Expert Opin Pharmacother. 2011;12(12):1913-32.

Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. Safety of long-acting ß agonists for the treatment of asthma: clearing the air. Thorax. 2012;67(4):342-9.

Sears MR. The addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids in asthma. Curr Opin PulmMed. 2011;17(1):23-8.

Dryden DM, Spooner CH, Stickland MK, Vandermeer B, Tjosvold L, Bialy L, et al. Exercise-induced bronchoconstriction and asthma. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2010;(189):1-154.

Barnes PJ. Inhaled corticosteroids in COPD: a controversy. Respiration. 2010;80(2):89-95.

Kliber A, Lynd LD, Sin DD. The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res. 2010;11:56.

Ortega VE, Peters SP. Beta-2 adrenergic agonists: focus on safety and benefits versus risks. Curr Opin Pharmacol. 2010;10(3):246-53.

Yohannes AM, Connolly MJ, Hanania NA. Ten years of tiotropium: clinical impact and patient perspectives. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013;8:117-25.

Gross NJ. Novel antiinflammatory therapies for COPD. Chest. 2012;142(5):1300-7.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic Obstructive pulmonary disease 2018. 2018 [Acceso: septiembre 2018]. Disponible en: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf

Metzger NL, Lundquist LM. A review of the advances in chronic obstructive pulmonary disease treatment. J Pharm Pract. 2012;25(6):576-82.

booksmedicos.org

Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012;9:CD009157.

Novelli F, Malagrinò L, Dente FL, Paggiaro P. Efficacy of anticholinergic drugs in asthma. Expert Rev Respir Med. 2012;6(3):309-19.

O'Byrne PM, Naji N, Gauvreau GM. Severe asthma: future treatments. Clin Exp Allergy. 2012;42(5):706-11.

Jat KR, Khairwa A. Levalbuterol versus albuterol for acute asthma: a systematic review and meta-analysis. Pulm Pharmacol Ther. 2013;26(2):239-48.

Travers AH, Jones AP, Camargo CA Jr, Milan SJ, Rowe BH. Intravenous beta(2)-agonists versus intravenous aminophylline for acute asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD010256.

Nair P, Milan SJ, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta(2)-agonists in adults with acute asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12:CD002742.

Cobanoğlu B, Toskala E, Ural A, Cingi C. Role of leukotriene antagonists and antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2013;13(2):203-8.

Rachelefsky G, Farrar JR. A control model to evaluate pharmacotherapy for allergic rhinitis in children. JAMA Pediatr. 2013;167(4):380-6.

van der Wiel E, ten Hacken NH, Postma DS, van den Berge M. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(3):646-57.

Montella S, Maglione M, De Stefano S, Manna A, Di Giorgio A, Santamaria F. Update on leukotriene receptor antagonists in preschool children wheezing disorders. Ital J Pediatr. 2012;38:29.

Ducharme FM, Noya FJ, Allen-Ramey FC, Maiese EM, Gingras J, Blais L. Clinical effectiveness of inhaled corticosteroids versus montelukast in children with asthma: prescription patterns and patient adherence as key factors. Curr Med Res Opin. 2012;28(1):111-9.

Brand PL. Inhaled corticosteroids should be the first line of treatment for children with asthma. Paediatr Respir Rev. 2011;12(4):245-9.

Amlani S, Nadarajah T, McIvor RA. Montelukast for the treatment of asthma in the adult population. Expert Opin Pharmacother. 2011;12(13):2119-28.

Bhatt JM, Smyth AR. The management of pre-school wheeze. Paediatr Respir Rev. 2011;12(1):70-7.

Nettis E, D'Erasmo M, Di Leo E, Calogiuri G, Montinaro V, Ferrannini A, Vacca A. The employment of leukotriene antagonists in cutaneous diseases belonging to allergological field. Mediators Inflamm. 2010;2010.

Scadding GW, Scadding GK. Recent advances in antileukotriene therapy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010;10(4):370-6.

Mastalerz L, Kumik J. Antileukotriene drugs in the treatment of asthma. Pol Arch Med Wewn. 2010; 120(3):103-8.

Sutherland ER, Camargo CA Jr, Busse WW, Meltzer EO, Ortega HG, Yancey SW, et al. Comparative effect of body mass index on response to asthma controller therapy. Allergy Asthma Proc. 2010;31(1):20-5.

Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. Arch Dis Child. 2010;95(5):365-70.

De Blasio F, Dicpinigaitis PV, De Danieli G, Lanata L, Zanasi A. Efficacy of levodropropizine in pediatric cough. Pulm Pharmacol Ther. 2012;25(5):337-42.

Wee B, Browning J, Adams A, Benson D, Howard P, Klepping G, et al. Management of chronic cough in patients receiving palliative care: review of evidence and recommendations by a task group of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. Palliat Med. 2012;26(6):780-7.

Paul IM. Therapeutic options for acute cough due to upper respiratory infections in children. Lung. 2012;190(1):41-4.

Shin EJ, Bach JH, Lee SY, Kim JM, Lee J, Hong JS, et al. Neuropsychotoxic and neuroprotective potentials of dextromethorphan and its analogs. J Pharmacol Sci. 2011;116(2):137-48.

Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug 15;8:CD001831.

Paul IM. Therapeutic options for acute cough due to upper respiratory infections in children. Lung. 2012;190(1):41-4.

Storms W, Farrar JR. Guaifenesin in rhinitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2009;9(2):101-6.

Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD001831.

Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. Biochim Biophys Acta. 2013;1830(8):4117-29.

booksmedicos.org

Berk M, Malhi GS, Gray LJ, Dean OM. The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. Trends Pharmacol Sci. 2013;34(3):167-77.

Hillas G, Nikolakopoulou S, Hussain S, Vassilakopoulos T. Antioxidants and mucolytics in COPD management: when (if ever) and in whom? Curr Drug Targets. 2013;14(2):225-34.

Kwok CS, Pang CL, Yeong JK, Loke YK. Measures used to treat contrast-induced nephropathy: overview of reviews. Br J Radiol. 2013;86(1021):20120272.

Jun M, Venkataraman V, Razavian M, Cooper B, Zoungas S, Ninomiya T, et al. Antioxidants for chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Oct 17;10:CD008176.

Papierniak ES, Lowenthal DT, Harman E. Novel therapies in asthma: leukotriene antagonists, biologic agents, and beyond. Am J Ther. 2013;20(1):79-103.

Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2018. [Acceso: septiembre 2018]. Disponible en: https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/

Antoniu SA. Monoclonal antibodies for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Expert Opin Biol Ther. 2013;13(2):257-68.

Shankar T, Petrov AA. Omalizumab and hypersensitivity reactions. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2013;13(1):19-24.

Kaplan AP. Biologic agents in the treatment of urticaria. Curr Allergy Asthma Rep. 2012;12(4):288-91.

Sun Z, Pan Y, Jiang S, Lu L. Respiratory syncytial virus entry inhibitors targeting the F protein. Viruses. 2013;5(1):211-25.

Hussman JM, Li A, Paes B, Lanctôt KL. A review of cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2012;12(5):553-67.

Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ, McKoy NA. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15; 2:CD007743.

Lieberman JA, Chehade M. Use of omalizumab in the treatment of food allergy and anaphylaxis. Curr Allergy Asthma Rep. 2013 Feb;13(1):78-84.

Shankar T, Petrov AA. Omalizumab and hypersensitivity reactions. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2013 Feb;13(1):19-24.

Antoniu SA. Monoclonal antibodies for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Expert Opin Biol Ther. 2013 **Feb;13(2):257-68.**

Abdel-Latif ME, Osborn DA. Nebulised surfactant in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Oct 17;10:CD008310.

Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, Thach C, Fogel R, Patalano F, Vogelmeier CF; FLAME Investigators. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. N Engl J Med. 2016;374(23):2222-34.

Piehl E, Fernandez-Bustamante A. Lucinactant for the treatment of respiratory distress syndrome in neonates. Drugs Today (Barc). 2012 Sep;48(9):587-93.

Ministerio de la Protección Social y el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Normas farmacológicas. Colombia. 2017. [Acceso: septiembre 2018]. Disponible en: https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/documentos-tecnicos/P-Normas-farmacologicas-2017.pdf

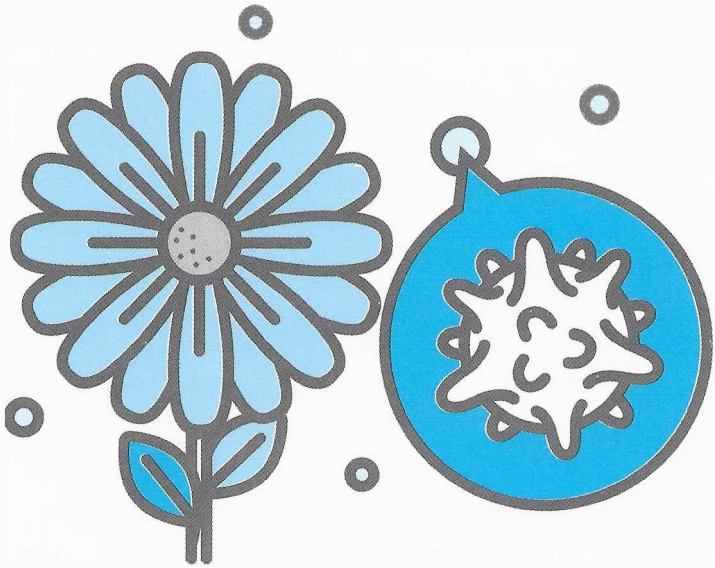
Greenough A, Ahmed N. Perinatal prevention of bronchopulmonary dysplasia. J Perinat Med. 2013 Jan;41(1):119-26.

Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11:CD001456.

Izquierdo JL. Phosphodiesterase-4 inhibitors: roflumilast. Revista clínica Española. 2011;211(2):22-30.

Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DMG, Han MK, Jones CE, Kilbride S, Lange P, Lomas DA, Martinez FJ, Singh D, Tabberer M, Wise RA, Pascoe SJ; IMPACT Investigators. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. N Engl J Med. 2018;378(18):1671-1680

booksmedicos.org



Capítulo **OCHO**

ANTIHISTAMÍNICOS

- ***Antihistamínicos H1*** 191
  - Aspectos farmacológicos 192
  - Reacciones adversas 193
  - Precauciones y contraindicaciones 194
  - Interacciones 194

booksmedicos.org

ANTIHISTAMÍNICOS H_1

Las enfermedades alérgicas no sólo tienen alta prevalencia sino que se ha venido registrando un aumento de su incidencia en el mundo entero, especialmente en países desarrollados. Las de más frecuente aparición son la rinoconjuntivitis, seguida del asma bronquial, la urticaria, la dermatitis, la alergia a alimentos, el angioedema y el shock anafiláctico. En cuanto a las causas y factores de riesgo más frecuentes, se identifican pólenes, ácaros, polvo doméstico, contaminación del aire, humo de cigarrillo y medicamentos, seguidos de los animales, los alimentos, los metales, los hongos y las picaduras de insectos. Las alteraciones en las temporadas por cambio climático también se han relacionado con este grupo de patologías. Una vez que uno de estos alergenos se pone en contacto con la piel o las mucosas –o alcanza la circulación por otra vía– estimula a los linfocitos B que, con la colaboración de los linfocitos TH, producen anticuerpos IgE, que van a unirse a los receptores Fc de mastocitos y basófilos, proceso que se constituye en lo que se conoce como "sensibilización".

Ante una nueva exposición de la persona sensibilizada al alergeno se produce la degranulación de mastocitos y basófilos, lo que libera mediadores químicos (histamina, proteasas, prostaglandinas, leucotrienos, etc.) que producen vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar, atracción de neutrófilos, eosinófilos, monocitos y basófilos, daño tisular, contracción del músculo liso bronquial y gastrointestinal, aumento de las secreciones y despolarización de las terminales de nervios periféricos.

La histamina –sustancia que también actúa como neurotransmisor en el SNC y estimula la secreción ácida en el estómago– es uno de los más potentes mediadores liberados y produce la mayor parte de los síntomas que acompañan a cuadros alérgicos como rinitis, conjuntivitis, urticaria, edema angioneurótico y shock anafiláctico, entre otros. El trauma, el frío, la picadura de insectos y algunos fármacos como la morfina, la succinilcolina, la tubocurarina, algunos medios de contraste y antibióticos pueden inducir liberación de histamina de manera directa, sin que medie alguna reacción de hipersensibilidad (reacciones anafilactoides).

Identificar el alergeno que provoca los síntomas y evitar la exposición a ellos, aunque tarea difícil, puede ser de utilidad en algunos pacientes alérgicos; la desensibilización al agente precipitante puede producir mejoría en otros. El cromoglicato de sodio, la lodoxamida, el ketotifeno, conocidos como estabilizadores de la membrana de los mastocitos, previenen su degranulación e inhiben la liberación de mediadores químicos y, por lo tanto, pueden ser útiles en la profilaxis y en el tratamiento de algunos problemas alérgicos como la rinitis, la conjuntivitis y el asma. Los corticosteroides inhalados, tópicos y sistémicos, aunque no previenen la reacción antígeno-anticuerpo, disminuyen sus efectos y son de gran utilidad en el manejo de algunos problemas alérgicos, particularmente en el asma y en las respuestas de fase tardía. Los estimulantes ß-2 adrenérgicos son agentes de primera línea en el manejo del asma bronquial, y la adrenalina, antagonista fisiológico de la histamina, es el medicamento de elección en el manejo de reacciones de tipo inmediato como el shock anafiláctico y el edema angioneurótico de las vías aéreas.

Además de las medidas anotadas, los antihistamínicos constituyen uno de los grupos de medicamentos más ampliamente utilizados, por la eficacia que han demostrado para el tratamiento de algunas afecciones de origen alérgico. El primero de ellos fue producido en 1942 y a partir de esa fecha muchos otros han sido desarrollados; a los primeros disponibles en el mercado se les reconoce hoy como de *"primera generación"* y, posteriormente, aparecieron los antihistamínicos de *"segunda generación"*, que presentan diferencias farmacológicas sustanciales con los primeros:

Primera generación

Azatadina, **buclizina**, **cinarizina**, **ciproheptadina**, **clemastina**, **clorfeniramina**, **dexclorfeniramina**, **difenhidramina**, **dimenhidrinato**, **hidroxicina** **ketotifeno**, **meclizina** y **prometazina**. Pasan la barrera hematoencefálica por lo que tienen efecto sedante, y tienen fuerte actividad anticolinérgica-antimuscarínica.

Segunda generación

(*No sedantes, más potentes y con mayor vida media*): **bilastina**, **cetirizina**, **loratadina**, **ebastina**, **fexofenadina**, **levocetirizina**, **desloratadina** (los últimos tres medicamentos de esta lista han sido designados por algunos autores como antihistamínicos de *tercera generación*, por ser los metabolitos activos de antihistamínicos de segunda generación: terfenadina, cetirizina y loratadina, respectivamente). Este grupo no pasa la barrera hemato encefálica de forma significativa, produce

booksmedicos.org

muy pocos efectos sobre el sistema nerviosos central y tiene mínima actividad anticolinérgica. **Alcaftadina**, **azelastina**, **bepotastina**, **emedastina**, **epinastina**, **levocabastina** y **olopatadina** son antihistamínicos de uso tópico, especialmente para la conjuntivitis alérgica y algunos para la rinitis alérgica.

Aspectos farmacológicos

La histamina es una sustancia endógena producida y almacenada en muchas células corporales y cuyos efectos son mediados por los receptores H_1, H_2, H_3 y H_4, que son receptores acoplados a proteínas G. Los receptores H_1, ubicados en el músculo liso, las células endoteliales, las glándulas exocrinas, los nervios periféricos y el SNC, son de gran importancia porque median la mayor parte de los síntomas y signos de las reacciones alérgicas. Los receptores H_2, en las células parietales del estómago, miocardio y SNC, tienen particular importancia en la secreción de ácido clorhídrico y pepsinógeno en el estómago. Los receptores H_3, ubicados especialmente en neuronas presinápticas del SNC, actúan como auto-receptores, e inhiben la liberación de histamina, razón por la cual se están investigando agonistas inversos o "antagonistas" en estos receptores que, al aumentar la liberación de histamina en estas neuronas, estimulan el estado de vigilia y conciencia, la atención, la memoria y el aprendizaje y disminuyen el apetito, lo que los haría útiles en el manejo de diversos trastornos (tales como alteraciones del sueño y cognitivas, dolor neuropático, enfermedad de Alzheimer, etc); muchos de estos efectos son contrarios a los generados por los antihistamínicos H_1 y se debe evitar confundirlos. Finalmente, los receptores H_4 se hallan fundamentalmente en varias células sanguíneas (eosinófilos, basófilos, células T, entre otros), además de SNC y tracto gastrointestinal, donde participan en los procesos inflamatorios al mediar fenómenos quimiotáxicos inducidos por histamina y, por ello, se investiga su bloqueo como potenciales antiinflamatorios, y se estima que también pueden tener un rol en manejo de prurito y dolor neuropático.

En una persona sensibilizada, la reacción entre el alergeno y la IgE ocasiona fuerte liberación de la histamina almacenada en mastocitos y basófilos; la histamina liberada se une al receptor H_1, activa la fosfolipasa C y se produce un aumento del inositol trifosfato (IP3) –que induce la liberación del calcio intracelular– y del diacilglicerol (DAG) -que activa la proteína cinasa C, con la consecuente fosforilación de proteínas-; también activa, en las células endoteliales, la síntesis de óxido nítrico y prostaciclina (PGI_2). De este modo se produce la mayor parte de las manifestaciones clínicas de las afecciones alérgicas mediadas por los receptores H_1 que se encuentran en el músculo liso vascular, respiratorio, gastrointestinal y genitourinario, en las glándulas exocrinas, las células endoteliales y las terminales aferentes de los nervios sensitivos.

Los efectos cardiovasculares de la histamina son mediados principalmente por receptores H_1 y en parte por receptores H_2:

1. Disminución de la presión arterial sistólica y diastólica, eritema y cefalea, por la dilatación de las arteriolas terminales y las vénulas poscapilares, producida por el óxido nítrico y la PGI_2 de las células endoteliales.
2. Incremento de la permeabilidad vascular, por la contracción y separación de las células endoteliales, lo que permite el paso de contenido plasmático al tejido intersticial, con la consecuente producción de edema y habones urticarianos.
3. Aumento del automatismo, la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción, y disminución de la conducción AV.

La contracción del músculo liso no vascular en los bronquios (broncoespasmo) y el tracto digestivo, el aumento de las secreciones lacrimales, rinosinusales y bronquiales (lagrimeo, rinorrea) y la estimulación de las terminaciones nerviosas periféricas (ardor, prurito, tos, estornudos) producidos por la histamina, son mediados por receptores H_1 a través del aumento del calcio intracelular. Por el contrario, el receptor H_2 presenta efecto dilatador.

En el SNC, en el que hay receptores H_1, H_2, y H_3, la histamina ha sido relacionada con funciones tales como el ritmo circadiano, el estado de vigilia y el sueño, la atención, la memoria y el aprendizaje, la actividad locomotora y el apetito, lo que explica algunos de los efectos (útiles o adversos) de los antihistamínicos de primera generación, que pasan la barrera hematoencefálica.

Es conveniente advertir que en las reacciones alérgicas agudas, no sólo la histamina, sino otras sustancias como serotonina, factor activador de plaquetas (PAF), prostaglandinas y leucotrienos, entre otras, son liberadas; el hecho de que algunas de estas sustancias sean también potentes broncoconstrictores explica la poca respuesta que tiene el broncoespasmo del asma al uso de antagonistas del receptor H_1 de histamina. Sin embargo, algunos antihistamínicos (fundamentalmente aquellos de segunda generación) han demostrado que, además de bloquear el receptor H_1, inhiben la degranulación de los mastocitos y la liberación de los mediadores de la inflamación provocada por alergenos: en pacientes con rinitis alérgica, por ejemplo, el tratamiento previo con loratadina reduce la concentración de histamina y prostaglandinas en las secreciones nasales; el tratamiento previo con cetirizina y levocetirizina disminuye la concentración de histamina, prostaglandinas y factor activador de plaquetas en la piel; en el asma, el ketotifeno inhibe la liberación de mediadores de la inflamación por el mastocito.

booksmedicos.org

Tradicionalmente se ha aceptado que los antihistamínicos H_1 son antagonistas del receptor H_1 de la histamina; sin embargo, actualmente se conoce que en realidad estos medicamentos son agonistas inversos, lo que quiere decir que, al contrario de la histamina, se unen a la conformación inactiva del receptor, desplazando su equilibrio al estado inactivo: de este modo los antihistamínicos previenen o revierten la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad capilar, el edema angioneurótico, las lesiones urticarianas y, en parte, la hipotensión; en las terminales nerviosas libres reducen el ardor, el prurito y la quemazón; y en las vías aéreas, las glándulas lacrimales y otras glándulas, inhiben el aumento de las secreciones. Sin embargo, en algunos casos el alivio de los síntomas es limitado, como en el asma, dado que otros mediadores de la respuesta alérgica se liberan junto con la histamina.

Los antihistamínicos de primera generación están en forma neutra –liposoluble– al pH del organismo y por ello pasan fácilmente la barrera hematoencefálica y tienen otros efectos farmacológicos relacionados, tanto con el bloqueo de los receptores de la histamina, como con el bloqueo que producen de otros receptores como los muscarínicos, los serotoninérgicos y los alfa adrenérgicos: sedante e hipnótico (aunque ocasionalmente pueden producir estimulación del SNC); antiparkinsoniano, relacionado con el antagonismo colinérgico; anticinetósico, antivertiginoso y antiemético, también relacionados con el antagonismo colinérgico que disminuye la función vestibular y laberíntica; estimulante del apetito, al parecer por bloqueo serotoninérgico en el centro del apetito en el hipotálamo; y antitusivo. Algunos de estos efectos se asocian con reacciones indeseables, pero otros son de utilidad terapéutica.

Por su parte, los de segunda generación están ionizados y tienen otras modificaciones estructurales que les impiden cruzar la barrera hematoencefálica y les confieren mayor especificidad por el receptor H_1, condiciones estas que hacen que, a dosis terapéuticas, carezcan de la mayoría de estos efectos y, especialmente, de los efectos anticolinérgicos y depresores del sistema nervioso central. Sin embargo, en personas hipersusceptibles o con dosis mayores que las recomendadas de loratadina y de cetirizina se ha reportado sedación.

Los antihistamínicos son generalmente bien absorbidos por vía oral, que es la usualmente recomendada, aunque algunos de ellos también están disponibles para administración parenteral y para uso tópico. La mayoría de los antihistamínicos se metabolizan en el hígado a través de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P-450 y son excretados como metabolitos por la bilis y el riñón; muy pocas de estas moléculas se excretan de manera inalterada. Esto explica potenciales interacciones con otros fármacos que inhiban o induzcan el metabolismo hepático.

Después de la administración oral, los efectos de los de primera generación suelen aparecer en 30 minutos, son completos en una hora y pueden durar de 4 a 6 horas, o hasta 12 horas con algunos (azatadina, clemastina). Los de segunda generación inician su acción en una o dos horas, tienen alto porcentaje de unión a proteínas y duración del efecto de entre 12 y 24 horas, lo que permite su administración en una sola dosis diaria.

Los antihistamínicos tópicos aplicados en la mucosa nasal o en la conjuntiva tienen rápido inicio de acción y producen alivio de los signos y los síntomas, que dura por lo menos 4 horas con levocabastina, 6 horas con ketotifeno, 8 horas con olopatadina, 12 horas con azelastina, hasta 24 horas con alcaftadina; algunos, como la azelastina y el ketotifeno tópicos, parecen inhibir además la liberación de mediadores de la inflamación por los mastocitos. Los antihistamínicos tópicos tienen la misma eficacia que el cromoglicato y el nedocromil –estabilizadores del mastocito–, pero estos últimos pueden tardar días o semanas en producir sus efectos terapéuticos.

Todos los antihistamínicos de primera y segunda generación, a dosis equivalentes, tienen la misma eficacia antihistamínica pero difieren en su potencia, en sus efectos colaterales (sedación y efectos anticolinérgicos), en su vida media y en su precio; los de segunda generación tienen menos efectos colaterales y suelen tener además una cómoda dosificación, razón por la cual se les suele preferir, excepto cuando se buscan efectos terapéuticos en el SNC. En muchas ocasiones un antihistamínico puede ser sustituido por otro, de un grupo químico diferente, a causa de su ineficacia o de la intolerancia a los efectos colaterales.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes con los antihistamínicos H_1 de primera generación son sedación, somnolencia, dificultad para concentrarse y ejecutar trabajos por alteración de las facultades psicomotrices y de la percepción. Los antihistamínicos de segunda generación no afectan, en la mayoría de los pacientes, las facultades psicomotrices y no alteran la capacidad de conducción de vehículos; sin embargo, en algunos ensayos se ha encontrado que las dosis recomendadas de loratadina dan tan sólo un 50% de protección a la histamina, mientras que dosis mayores producen sedación. Otros efectos adversos son lasitud, hipotensión, incoordinación y debilidad muscular; cefalea, diplopía, visión borrosa y tinnitus; depresión y síntomas gastrointestinales diversos (aumento o disminución del apetito, náuseas, diarrea o constipación). Nerviosismo, irritabilidad, excitación, insomnio, confusión (sobre todo en edades extremas), delirios y convulsiones, especialmente con sobredosis. Efectos anticolinérgicos como boca seca, estreñimiento, retención urinaria y palpitaciones sólo se presentan con los antihistamínicos de primera generación y son más frecuentes e intensos con difenhidramina y prometazina.

booksmedicos.org

Los niños tienen mayor susceptibilidad a presentar estimulación y excitación y las intoxicaciones por sobredosis pueden producirles ataxia, mareo, somnolencia y signos anticolinérgicos como midriasis, enrojecimiento, hiperpirexia; pueden presentarse también signos más graves de estimulación del sistema nervioso como alucinaciones, psicosis tóxica, delirium, atetosis y convulsiones que pueden ser resistentes a la terapia.

Pueden producir fenómenos irritativos (irritación, ardor, quemazón) en la mucosa nasal o en la conjuntiva, pero rara vez inducen sensibilización; también pueden causar alteraciones del gusto, boca seca, somnolencia y cefalea, luego de administración nasal u oftálmica.

Palpitaciones y arritmias transitorias ocurren ocasionalmente con el uso de antihistamínicos de segunda generación; la loratadina y la mizolastina tienen un pequeño potencial para prolongar el QT; y la difenhidramina a dosis tóxicas puede prolongarlo; mientras que astemizol y terfenadina dejaron de utilizarse por su potencial riesgo de torsades de pointes. Otros efectos adversos como fotosensibilidad, trombocitopenia, disminución de la función hepática, aumento del apetito y vértigo han sido reportados con el uso de antihistamínicos de segunda generación; casos aislados de discrasias sanguíneas como anemia aplástica, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica se han reportado con la clorfeniramina.

La prometazina no debe usarse por vía intravenosa ni subcutánea por riesgo de irritación, dolor, tromboflebitis, necrosis y gangrena.

Precauciones y contraindicaciones

Los pacientes deben ser advertidos de los efectos sedantes y del deterioro del desempeño psicomotor que la mayoría de los antihistamínicos de primera generación producen para que, al menos en la fase inicial del tratamiento, eviten la conducción de vehículos y el desempeño de tareas peligrosas, o los consuman tan solo cerca a la hora de acostarse. Por sus efectos anticolinérgicos, los de primera generación deben utilizarse con cuidado en pacientes con glaucoma o prostatismo. Con el uso continuo se puede presentar algún grado de tolerancia, tanto para algunos de los efectos adversos (somnolencia, sedación) como para los efectos terapéuticos, razón por la cual, en tratamientos largos, puede ser necesario cambiar periódicamente el antihistamínico. La loratadina y la mizolastina deben usarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática o cardíaca, hipokalemia o prolongación del QT. Aunque no se ha demostrado asociación entre el uso de antihistamínicos y malformaciones congénitas, durante el embarazo deben utilizarse únicamente cuando estén estrictamente indicados, pues algunos de estos medicamentos pueden producir malformaciones congénitas en animales (ejemplo, la buclizina). Aunque la información disponible es limitada, loratadina y cetirizina parecen ser los antihistamínicos preferidos para el manejo de la rinitis y la urticaria durante el embarazo; y se deben usar solo cuando las medidas no farmacológicas hayan sido insuficientes. Los de primera generación pueden inhibir la lactancia; pequeñas concentraciones de antihistamínicos pueden encontrarse en la leche materna por lo que se prefiere no utilizarlos en madres lactantes, en las cuales se tendría como alternativa el uso de corticoides nasales en spray para el manejo de rinitis alérgica. En niños menores de un año pueden producir apnea del sueño; en recién nacidos y prematuros hay mayor susceptibilidad a los efectos anticolinérgicos y estimulantes del SNC, con mayor riesgo de presentar convulsiones. Por los efectos sedantes que pueden afectar el desempeño escolar, los antihistamínicos de primera generación no son bien recomendados en niños. Los pacientes geriátricos tienen mayor riesgo de presentar mareo, sedación, confusión, hipotensión y reacciones paradójicas de excitación, así como efectos anticolinérgicos; los pacientes con deterioro de la función hepática son más susceptibles a presentar toxicidad.

Interacciones

Los antihistamínicos de primera generación, y eventualmente cetirizina y loratadina a dosis mayores, potencian los efectos sedantes y depresores del alcohol y de otros depresores del SNC. Los efectos anticolinérgicos de los de primera generación pueden potenciarse con el uso concomitante con antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, antipsicóticos atípicos u otros antimuscarínicos. La loratadina, la difenhidramina y la mizolastina pueden producir prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares, potencialmente mortales, a dosis altas o cuando se combinan con fármacos que inhiben la isoenzima CYP3A4 (tabla 1.1, cap. 1) o que prolongan el intervalo QT, tales como algunos antimicóticos, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, bloqueadores de los canales del calcio, cisapride, procainamida o quinidina.

Usos

Los antihistamínicos son utilizados principalmente en la *profilaxis crónica y el tratamiento agudo de las reacciones alérgicas*. No son medicamentos curativos y en las reacciones severas de tipo inmediato, como el shock anafiláctico y el edema angioneurótico laríngeo, son sólo coadyuvantes de la adrenalina, los corticosteroides y las demás medidas que se requieran. La respuesta individual a los antihistamínicos varía ampliamente y por ello puede ser necesario ensayar varios, hasta obtener el mejor resultado con mínima toxicidad. La evidencia no apoya la premedicación con antihistamínicos de pacientes que van a ser sometidos a procedimientos radiológicos con medios de contraste, excepto en aquellos con historial previo de reacciones de hipersensibilidad inmediata a estas sustancias.

booksmedicos.org

Todos los antihistamínicos por vía oral son eficaces en la profilaxis y el tratamiento de los síntomas moderados de *rinitis perenne, alérgica y estacional,* sobre todo cuando son de reciente inicio; la rinitis crónica responde menos al tratamiento. Alcaftadina, azelastina, emedastina, epinastina, ketotifeno, levocabastina y olopatadina son utilizados tópicamente en preparaciones oftálmicas y nasales en *conjuntivitis y rinitis alérgicas;* en la *rinitis vasomotora,* los antihistamínicos son menos eficaces.

También son útiles los antihistamínicos en el manejo de *reacciones de hipersensibilidad* ocasionadas por medicamentos o transfusiones; en algunos estudios, la utilización de una combinación de antihistamínicos H_1 y H_2 (ranitidina, por ejemplo) ha resultado más efectiva que la sola utilización de los anti-H_1 en la prevención de las *reacciones anafilactoides (prurito, rash, urticaria) y la anafilaxia.*

En la *dermatitis atópica* algunos antihistamínicos de segunda generación pueden ayudar con el alivio de los síntomas. La mayoría de pacientes con *urticaria* o *edema angioneurótico* obtiene algún alivio con los antihistamínicos orales, especialmente en el prurito, pero las reacciones severas, como el edema laríngeo, deben ser tratadas con adrenalina. En la *urticaria crónica* se requieren dosis hasta cuatro veces mayores que las usuales y, en ocasiones, la adición de otros agentes antialérgicos; también la combinación con antagonistas H_2 puede ser una alternativa para los pacientes que han respondido poco a los anti-H_1 solos. Los antihistamínicos de primera generación, en especial la hidroxicina, son eficaces *antipruriginosos* y se utilizan en prurito anal, vulvar, por picadura de insectos o por dermatitis de contacto.

Algunos de los antihistamínicos de primera generación como cinarizina, dimenhidrinato, difenhidramina y prometazina son utilizados en la prevención de la *cinetosis* (enfermedad del movimiento); deben administrarse media hora antes de iniciar el viaje. Por su efecto *antiemético,* a este grupo y principalmente a la prometazina, hidroxicina y meclizina, se les utiliza también en la prevención y el tratamiento de las náuseas y el vómito posquirúrgico, posirradiación, etc, pero no en el del embarazo.

En el *vértigo* de la enfermedad de Ménière, de la laberintitis y de otras afecciones de la función vestibular se han utilizado algunos como difenhidramina, dimenhidrinato y meclizina. Adicionalmente, en estas afecciones se emplea la betahistina, la cual es una de las pocas moléculas con propiedades fundamentalmente antagonistas de receptores H_3 (efecto sobre H_1 es débil) que tenga aprobado su uso en humanos.

Los que poseen fuertes efectos sedantes y antieméticos se han utilizado en *premedicación anestésica*, pero sus efectos anticolinérgicos pueden no ser suficientes para disminuir las secreciones y antagonizar los reflejos vagales.

La hidroxicina y la difenhidramina pueden ser utilizados como *hipnóticos* en pacientes con trastornos del sueño. Por el contrario, recientemente se aprobó en Europa el medicamento **pitolisant**, un agonista inverso del receptor H_3, para el manejo de cataplejía en pacientes con narcolepsia.

La difenhidramina y la prometazina se pueden utilizar en el *síndrome parkinsoniano* y en el *parkinson medicamentoso.*

Varios antihistamínicos como loratadina, cetirizina, difenhidramina y clorfeniramina, asociados a vasoconstrictores alfa adrenérgicos y analgésicos antipiréticos, se utilizan en el *tratamiento sintomático del resfriado común* para el alivio de ciertas manifestaciones de la gripe, pese a que en estudios controlados no han demostrado superioridad sobre placebo en la mejoría de los síntomas.

Algunos antihistamínicos de primera generación, como la prometazina y la difenhidramina, se han utilizado como *antitusivos* en el manejo de la tos de origen alérgico o de la tos irritativa no productiva; se suelen asociar a otros antitusivos como la codeína o el dextrometorfano.

Los antihistamínicos como la ciproheptadina se utilizan para el tratamiento de la cefalea vascular tipo *migraña* o *cefalea histamínica,* generalmente asociados a otros antijaquecosos. El pizotifeno es un antihistamínico de primera generación que se utiliza exclusivamente para la profilaxis de la migraña y otras cefaleas vasculares. En general. no se acepta la indicación de *"estimulantes del apetito"* (acción orexígena) para los antihistamínicos, por tratarse de un efecto colateral en el que los posibles beneficios no justifican los riesgos.

booksmedicos.org

Presentaciones y dosis

Tabla 8.1.
ANTIHISTAMÍNICOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Alcaftadina	LASTACAFT	Sol. oftálmica 2,5 mg/ 3 mL	Una gota en cada ojo una vez al día	Mayores de 2 años, igual que los adultos.
Azelastina	AZEL, AZ OFTENO, FARALER, MIRAFEN. ALERXY, AMELOR, AZCLOR NL.	Sol. Oftal. 0,05%. Sol nasal spray 1 mg/mL.	Una gota en cada ojo 2 veces al día. Uno o dos spray en cada fosa 2 veces al día.	Oftálmico: Mayores de 3 años, igual que los adultos. Nasal: Un spray en cada fosa 2 veces al día.
Bepotastina	DOLCETTINA	Sol. Oftal. 15mg / mL	Una gota en cada ojo 2 veces al día.	Mayores de 2 años, igual que los adultos.
Betahistina	BETAHISTINA, BETASERC, GOTLAND LEFLUX, HISTIVERT, VERTIX, VERUM, VISEP	Tab. 8 - 16 - 24 mg. Sol. Oral 12,5 mg / mL / 20 mL	Ménière: 8 - 16 mg cada 8 horas	No recomendado en menores de 18 años.
Bilastina	BILAXTEN	Tab. 20 mg.	Una tableta (20 mg) al día.	Mayores de 12 años, igual que los adultos.
Buclizina	BUCLIZINA, CLEMIPED, DIETREX, HAPECO, PROAPET, TRIANOREXIL, VIBAZINA, ZINAPET.	Jarabe 120 mg/100 mL. Tab. 25 mg.	25 mg cada 12 horas. Para prevenir la cinetosis: 50 mg 30 minutos antes del viaje; se puede repetir a las 6 horas.	Mayores de 3 años: 5 a 10 mg cada 8 a 12 horas
Cetirizina	ALERGEX, BONARAZINA, CETIRIZINA, CETRINE, CETIRRINOL, ROSSFEL, XETRIX, ZYRTEC, ZOAR. ALERCET, CETIRIZINA, CETRINE, RINCETIR, ZYRTEC. ACIDRINE, ALERCET, ALERVIDEN, BIRTEX, BONARAZINA, CERITAMIN, CETIRIZINA, CETIRAX, OPTISER, SPIDI, ZERIDIL, ZYRFAR.	Jarabe 100 mg/100 mL. Gotas orales 10 mg/mL (20 gotas=1 mL). Tab. 10 mg.	Adultos: 5 a 10 mg una vez al día. Paciente geriátrico: no más de 5 mg al día.	6 a 12 meses: 2,5 mg una vez al día. 12 meses a 2 años: 2,5 mg 1 o 2 veces al día. 2 a 5 años: 2,5 mg cada 12 horas o 5 mg 1 vez al día. Mayores de 6 años: 5 a 10 mg una vez al día.
Cinarizina	STUGERON. ECTASIL, STUGERON, TINVER	Susp. oral 75 mg/mL. Tab. 25 y 75 mg.	Vértigo: 25 -75 mg cada 8 horas. Para prevenir la cinetósis: 25 mg 2 horas antes del viaje.	Niños mayores de 6 años: 7,5 - 15 mg cada 8 horas. Mayores de 12 años 25 mg cada 8 horas
Ciproheptadina	CIPROHEPTADINA, PERIACTIN, TRIMETABOL, VITERNUM.	Jarabe 2 mg/5 mL x 120 y 180 mL; Jarabe 35 mg/120 mL; Jarabe 60 mg/100 mL. Tab. 4 mg.	4 a 20 mg por día divididos en cada 8 horas	0,25 mg/kg/día divididos en 2 o 3 dosis (cada 8 a 12 horas).
Clemastina	TAVEGYL	Tab. 1 mg Ampollas 2 mg/2 mL	1-2 mg dos o tres veces al día (máximo 6 mg / día).	> de 6 años: 0,5 mg cada 12 horas (máximo 3 mg / día). > 12 años: dosis adulto.
Clorfeniramina	CLORFENIRAMINA, CLORFAM, CLORISTAL, CLOROTRIMETON, ISTICOL.	Jarabe 2 mg / 5 mL. Tab. 4 mg. Tab. de liberación prolongada 12 mg.	2 a 4 mg cada 4 a 6 horas (máximo 24 mg / día). Liberación prolongada: 12 mg dos veces al día. Cinetosis: 4-12 mg tres horas antes del estímulo.	6 a 12 años: 2mg cada 4 a 6 horas (máximo 12 mg / día). >12 años: dosis adulto.

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Desloratadina	DESLORATADINA, AERIUS, ALERGUS, DESALEX, DESINISTA, DESLAIR, DESLER, DESLODEX, DESLORAN, DESNA, DEXIO, GAMORVAN, GLOBISTAMIN, MAILEN, NEWTARPAN, OXICLARINE, RENILAX, RESPIMAR, RINAX, RINOLORAN, RINOTADIN, SIDRES	Jarabe 50 mg / 100 mL. Tab. 5 mg	5 mg una vez al día.	6 a 11 meses: 1 mg una vez al día. 12 meses a 5 años: 1,25 mg 1 vez al día. 6 a 11 años: 2.5 mg 1 vez al día. Mayores de 12 años: 5 mg una vez al día.
Difenhidramina	DIFENHIDRAMINA, BENADRYL.	Jarabe 0,25 mg / mL. Cápsulas 50 mg. Sol. Inyectable 10 mg/mL.	En alergias: 25 a 50 mg VO cada 4 a 8 horas; 10 a 50 mg / dosis intravascular. Cinetosis: 25 a 50 mg cada 6 a 8 horas, 30 minutos antes del estímulo. Antitusivo: 25 mg cada 4 horas. Como ayuda para dormir en la noche: 50 mg / noche. En distonías agudas: 50 mg IM o IV.	En alergias y cinetosis (30 min antes): 5 mg/ kg / día cada 6 a 8 horas; máximo 300 mg en 24 horas. Antitusivo: solo desde los 12 años, con dosis de adulto.
Dimenhidrinato	DIMENHIDRINATO, BONVIAJE, DIMENOL, DRAMAMINE, MAREOL, NAVEGAN, NOMARE, PASEDOL.	Tab. 50 mg y 100 mg. Sol. Inyectable 50 mg / mL	Cinetosis, vértigo: 50-100 mg cada 4-6 horas sin exceder 400 mg. Náusea/ vómito postquirúrgico: 50 -100 mg antes del procedimiento y repetir luego del mismo, máximo 400 mg / día.	2-5 años: 15-25 mg cada 6 a 8 horas. Max: 75 mg/día 6-12 años: 25-50 mg cada 6 a 8 horas. Max: 150 mg/día > 12 y adolescentes: 50 mg cada 4 a 6 horas. Max: 400 mg/día.
Ebastina	PINAVALT.	Jarabe 100 mg/60 mL. Tab. 10 y 20 mg.	10 a 20 mg al día	> 12 años: 10 mg al día
Epinastina	ATERGIT, FLURINOL, RELESTAT.	Jarabe 200 mg/100 mL. Tab. 20 mg. Gotas oftálmicas 0,5 mg/ mL.	Oral: 10 a 20 mg una vez al día. Gotas: 1 gota en cada ojo 2 veces al día.	Gotas: > 2 años: dosis de adulto. Dosis oral no establecida en niños.
Fexofenadina	FEXOFENADINA, ALERFAST, ALLEGRA, ALPEX, FENTRADOL, FEXODINA, FEXU, RINOLAST, RONOPRIN	Tab. 120 y 180 mg. Jarabe 0,6%	60 mg cada 12 horas	2-11 años: 30 mg cada 12 horas. Mayores de 12 años: dosis de adulto
Hidroxicina	HIDROXICINA, CALMOFILASE, CEDAR, CLEMASKOV, DROXIA, HIDERAX, HISTADREX, INDOLGIN	Jarabe 12,5 mg / 5 mL y 10 mg / 15 mL. Tab. 25 - 30 - 50 mg. Sol. Inyectable 100 mg / 2 mL.	Sedación preoperatoria: 25-100 mg oral o IM. Antiemético: IM 25-100 mg/dosis. Ansiedad: 50 a 100 mg cada 6 horas. Prurito: 25 mg 3 o 4 veces al día.	Sedación preoperatoria: oral 0,6 mg/kg/dosis; IM 1,1 mg/kg/dosis. Antiemético: 1,1 mg/kg/ dosis. Ansiedad y prurito: < 6 años: 50 mg/día cada 8 - 12 horas. > 6 años: 50- 100 mg/día cada 8 - 12 horas.

booksmedicos.org

Continuación: tabla 8.1.

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Ketotifeno	KETOTIFENO, ASMIKET, BLASKET, DIFEN, KENALER, KETOFAR, KETOFTAL, PULMOFEN, WASSERKET, ZADITEN	Jarabe 1 mg / 5 mL. Tab. 1 mg. Sol. Oftálmica 0,25 y 0,5 mg / mL / 5 mL	Oral: > 12 años y adultos, 1 a 2 mg dos veces al día. Gotas oftálmicas: 1 gota en cada ojo cada 8 a 12 horas	Oral > 3 años: 1 mg dos veces al día. Gotas oftálmicas > 3 años: dosis adultos.
Levocabastina	LIVOSTIN	Spray nasal 0,5 mg / mL / 10 mL. Sol. Oftálmica 0,5 mg / mL / 4 mL.	Spray nasal: 1-2 aplicaciones en cada fosa 2-4 veces/día (usar con precaución en ancianos). Gotas oftálmicas: 1 gota en cada ojo cada 12 horas.	Spray nasal > 12 años: dosis adulto. Gotas oftálmicas > 6 años: dosis adulto.
Levocetirizina	LEVOCETIRIZINA, ANTISS, CEHALER, CETIMER, DRILYNA, LECETIR, LEVOC, LEVOPRAZ, LEVOTREX, LEZAT, ZYXEN	Jarabe 5 mg / mL y 5 mg / 10 mL. Tab. y cápsulas de 5 mg. Tableta orodispersable 5 mg	5 mg una vez al dia. Algunos adultos pueden requerir tan sólo 2,5 mg diarios.	6 meses a 5 años: 1,25 mg una vez al día. 6-11 años: 2,5 mg una vez al día. > 12 años: 2,5 a 5 mg una vez al dia.
Loratadina	LORATADINA, ALERCLAR, CLARITYNE, EFECTINE, EUTARPAN, LORACERT, LORAKIDS, LORAMINE, LORDINEX, LOREX, PONDERAL, VALKET	Jarabe 1 mg / mL. Tab. 10 mg	10 mg una vez al día	2 a 5 años: 5 mg una vez al día. Mayores de 6 años: 10 mg una vez al día.
Meclizina	BONADOXINA, VERTINON	Tab. 25 mg	Vértigo: 25 a 100 mg al día, cada 8 -12 horas. Cinetósis: 12,5 a 50 mg 1 hora antes del viaje, 1 vez por día.	Mayores de 12 años: igual a los adultos
OLOPATADINA	OLOPATADINA, ALAP, ALERCARE, ALERNIT, ATAPOL, EXPOTADINA, OFTIPAT, OLODINA, OLOFTAL, OLOPAT, OLOPHARM, OLVISION, PATALER, PATANOL	Sol. Oftálmica 0,1% y 0,2%	1 gota en cada ojo cada 12-24 horas, con un intervalo mínimo de 8 horas entre dosis.	Niños mayores de 3 años: dosis de adulto.
Prometazina	PROMETAZINA, FENERGAN.	Tab. 25 y 50 mg. Jarabe 5 mg / 120 mL.	Alergias: oral, 25 mg en la noche. Antiemético: 12,5-25 mg cada 4-6 horas. Cinetosis: 25 mg 30 min. antes del viaje. Sedación: 12,5-50 mg/dosis oral.	Uso desde los dos años de edad. Alergias: oral 0,125 mg/kg/dosis cada 6 horas (máximo 12,5 mg) o 0,5 mg/ kg/dosis en la noche (máximo 25 mg). Antiemético: 0,25-1 mg/kg/dosis oral cada 6 horas, máximo 25 mg. Cinetosis: 0,5 mg/kg/ dosis oral, 30-60 min. antes del viaje, máximo 25 mg.
Rupatadina	RUPAFIN	Tab. 10 mg	Rinitis alérgica y urticaria: 10 mg VO al dia	>12 años en rinitis alérgica y urticaria: 10 mg VO al día

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Akdis CA, Jutel M, Akdis M. Regulatory effects of histamine and histamine receptor expression in human allergic immune responses. Chem Immunol Allergy. 2008; 94:67-82.

American Pharmacists Association (APhA).Drug Information Handbook.27 ed. Lexicomp; 2018.

Bachert C, Maspero J. Efficacy of second-generation antihistamines in patients with allergic rhinitis and comorbid asthma. J Asthma. 2011; 48(9):965-73.

Belsito DV. Second-generation antihistamines for the treatment of chronic idiopathic urticaria. J Drugs Dermatol. 2010; 9(5):503-12.

Bhat A, Shafi F, El Solh AA. Pharmacotherapy of insomnia. Expert Opin Pharmacother. 2008; 9(3):351-62.

Bolser DC. Older-generation antihistamines and cough due to upper airway cough syndrome (UACS): efficacy and mechanism. Lung. 2008; 186 Suppl 1:S74-7.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 10th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2015.

Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. eds. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e New York, NY: McGraw-Hill. 2018.

Church MK, Church DS. Pharmacology of antihistamines. Indian J Dermatol. 2013; 58(3):219-24.

Church MK. Safety and efficacy of bilastine: a new H(1)-antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. Expert Opin Drug Saf. 2011; 10(5):779-93.

Criado PR, Criado RF, Maruta CW, Machado Filho Cd. Histamine, histamine receptors and antihistamines: new concepts. An Bras Dermatol. 2010; 85(2):195-210.

de Benedictis FM, de Benedictis D, Canonica GW. New oral H1 antihistamines in children: facts and unmeet needs. Allergy. 2008; 63(10):1395-404.

Delaney A, Carter A, Fisher M. The prevention of anaphylactoid reactions to iodinated radiological contrast media: a systematic review. BMC Med Imaging. 2006;6:2.

Doll R.J., Joseph N.I., McGarry D., Jhaveri D., Sher T., Hostoffer R. Epidemiology of Allergic Diseases. In: Mahmoudi M., Craig T., Ledford D. (eds) Allergy and Asthma. Springer, Cham; 2018.

Dunford PJ, Holgate ST. The role of histamine in asthma. Adv Exp Med Biol. 2010; 709:53-66.

Ellis AK, Zhu Y, Steacy LM, Walker T, Day JH. A four-way, double-blind, randomized, placebo controlled study to determine the efficacy and speed of azelastine nasal spray, versus loratadine, and cetirizine in adult subjects with allergen-induced seasonal allergic rhinitis. Allergy Asthma Clin Immunol. 2013; 9(1):16.

Gibbs BF, Levi-Schaffer F. H_4 receptors in mast cells and basophils: a new therapeutic target for allergy? Front Biosci. 2012; 17:430-7.

Gillman S, Gillard M, Strolin Benedetti M. The concept of receptor occupancy to predict clinical efficacy: a comparison of second generation H1 antihistamines. Allergy Asthma Proc. 2009; 30(4):366-76.

Greaves MW, Tan KT. Chronic urticaria: recent advances. Clin Rev Allergy Immunol. 2007; 33(1-2):134-43.

Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. Physiol Rev. 2008; 88(3):1183-241.

Hagenow S, Stasiak A, Ramsay RR, Stark H. Ciproxifan, a histamine H3 receptor antagonist, reversibly inhibits monoamine oxidase A and B. Sci Rep. 2017;7:40541.

Hu WW, Chen Z. Role of histamine and its receptors in cerebral ischemia. ACS Chem Neurosci. 2012; 3(4):238-47.

Huang JF, Thurmond RL. The new biology of histamine receptors. Curr Allergy Asthma Rep. 2008; 8(1):21-7.

Jutel M, Akdis M, Akdis CA. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. Clin Exp Allergy. 2009; 39(12):1786-800.

Kalpaklioglu F, Baccioglu A. Efficacy and safety of H1-antihistamines: an update. Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem. 2012; 11(3):230-7.

Kavosh ER, Khan DA. Second-generation H1-antihistamines in chronic urticaria: an evidence-based review. Am J Clin Dermatol. 2011; 12(6):361-76.

Kim D, Baraniuk JN. Neural aspects of allergic rhinitis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2007; 15(4):268-73.

Masaki T, Yoshimatsu H. Neuronal histamine and its receptors: implication of the pharmacological treatment of obesity. Curr Med Chem. 2010; 17(36):4587-92.

booksmedicos.org

Meyer J, Gorbach AM, Liu WM, Medic N, Young M, Nelson C, et al. Mast cell dependent vascular changes associated with an acute response to cold immersion in primary contact urticaria. PLoS One. 2013; 8(2):e56773.

Mommert S, Gschwandtner M, Gutzmer R, Werfel T. The role of the histamine H4 receptor in atopic dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2011; 11(1):21-8.

Montoro J, Mullol J, Dávila I, Ferrer M, Sastre J, Bartra J, et al. Bilastine and the central nervous system. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011; 21 Suppl 3:9-15.

Murota H, Katayama I. Assessment of antihistamines in the treatment of skin allergies. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011; 11(5):428-37.

Namdar R, Valdez C. Alcaftadine: a topical antihistamine for use in allergic conjunctivitis. Drugs Today (Barc). 2011; 47(12):883-90.

Nonaka A, Masuda F, Nomura H, Matsuki N. Impairment of fear memory consolidation and expression by antihistamines. Brain Res. 2013; 1493:19-26.

Novembre E, Cianferoni A, Mori F, Barni S, Calogero C, Bernardini R, et al. Urticaria and urticaria related skin condition/disease in children. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2008; 40(1):5-13.

Sádaba Díaz de Rada B, Azanza Perea JR, Gomez-Guiu Hormigos A. Bilastine for the relief of allergy symptoms. Drugs Today (Barc). 2011; 47(4):251-62.

Scaglione F. Safety profile of bilastine: 2nd generation H1-antihistamines. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012; 16(14):1999-2005.

Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaylov V, poverennova I, Krylov S, Jankovic S, et al.Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology. 2017; 16 (3): 200-207.

Scordamaglia F, Compalati E, Baiardini I, Scordamaglia A, Canonica GW. Levocetirizine in the treatment of allergic diseases. Expert Opin Pharmacother. 2009; 10(14):2367-77.

Ständer S, Weisshaar E, Luger TA. Neurophysiological and neurochemical basis of modern pruritus treatment. Exp Dermatol. 2008; 17(3):161-9.

Thurmond RL, Gelfand EW, Dunford PJ. The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. Nat Rev Drug Discov. 2008; 7(1):41-53.

Van Hoecke H, Vandenbulcke L, Van Cauwenberge P. Histamine and leukotriene receptor antagonism in the treatment of allergic rhinitis: an update. Drugs. 2007; 67(18):2717-26.

Wade L, Bielory L, Rudner S. Ophthalmic antihistamines and H1-H4 receptors. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012; 12(5):510-6.

Walsh GM. A review of the role of levocetirizine as an effective therapy for allergic disease. Expert Opin Pharmacother. 2008; 9(5):859-67.

Weinstein ME, Wolff AH, Bielory L. Efficacy and tolerability of second- and third-generation antihistamines in the treatment of acquired cold urticaria: a meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;104(6):518-22.

Zuberbier T, Maurer M. Antihistamines in the treatment of urticaria. Adv Exp Med Biol. 2010; 709:67-72.

booksmedicos.org

Capítulo **NUEVE**

SISTEMA DIGESTIVO

- ***Generalidades*** 203
- ***Antiulcerosos*** 204
- ***Eméticos y Antieméticos*** 213
- ***Procinéticos*** 215
- ***Antiespasmódicos*** 218
- ***Antiflatulentos, coleréticos, colagogos*** 220
- ***Ácido ursodesoxicólico*** 220
- ***Enzimas pancreáticas*** 221
- ***Laxantes y catárticos*** 222
- ***Antidiarréicos*** 226
- ***Fármacos contra:***
  Intestino irritable 229
  Colitis ulcerativa y enf. de Crohn 230
- ***Somatostatina y octreótido*** 232

booksmedicos.org

booksmedicos.org

GENERALIDADES

El tracto digestivo es uno de los sistemas que ponen en contacto el organismo con el medio ambiente. Su función principal es digerir los alimentos y absorber los productos que se requieren para los procesos vitales. En la vida de un individuo de 60 años, el tracto digestivo ha tenido que procesar alrededor de 80 toneladas de alimentos, para producir 66 millones de calorías y absorber los nutrientes y el agua que necesita. Para lograr estos resultados se requiere una coordinada y continua sucesión de eventos fisiológicos y bioquímicos, tanto de tipo motor como secretorio, en los que juegan importante papel el músculo liso, el sistema nervioso entérico (con sus plexos de Meissner y Auerbach), el sistema nervioso autónomo, así como algunos otros neurotransmisores y sustancias humorales, tales como el sistema enterocromafínico y las incretinas relacionadas con la liberación de insulina, lo que convierte al tracto digestivo en un importante órgano endocrino.

No solo se dispone de medicamentos para el manejo de una serie de enfermedades del tracto digestivo sino que muchos medicamentos pueden, directa o indirectamente, modificar funciones del tracto digestivo, tales como la secreción y composición de los jugos digestivos, los movimientos peristálticos y antiperistálticos, el tránsito intestinal, etc. A continuación se revisarán algunos de los medicamentos que se utilizan en el manejo de los trastornos gastrointestinales.

MODIFICACIÓN DE LA SECRECIÓN SALIVAL

El manejo farmacológico de la sialorrea (excesiva salivación) puede ser necesario en pacientes de difícil control, principalmente con enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y parálisis cerebral, entre otras, así como en odontología y en premedicación anestésica. Los medicamentos anticolinérgicos son los indicados en la mayoría de patologías, especialmente la atropina y el glicopirrolato, preferiblemente administrados sublinguales o en parches. Los antihistamínicos de primera generación y los antidepresivos tricíclicos, por sus efectos anticolinérgicos, también han sido utilizados en el control de la sialorrea. Los efectos colaterales de los medicamentos anticolinérgicos limitan su uso a largo plazo y especialmente en pacientes ancianos. Cada vez existe mayor evidencia que sugiere que la aplicación de toxina botulínica inyectada en las glándulas salivales es efectiva.

La disminución de la secreción salival (xerostomía) puede ser consecuencia del uso de diferentes tipos de medicamentos, de radioterapia de cabeza y cuello, del cáncer bucal, de enfermedades inmunológicas (síndrome de Sjögren) o del envejecimiento, y tiene consecuencias en el proceso masticatorio y digestivo de los alimentos, caries dental, halitosis, disfagia y candidiasis oral.

Para el manejo se recomienda cuidados básicos para estimular las secreciones orales. El uso de **saliva artificial** es recomendado en pacientes con control insuficiente de la xerostomía, produciendo un alivio de la sequedad de la boca y garganta. Las reacciones adversas como disfagia y dificultad para hablar son infrecuentes. Otros medicamentos como los agonistas muscarínicos (**pilocarpina** y **cevimelina**) son utilizados principalmente en la xerostomía producida por radioterapia de la cabeza y cuello y por el síndrome de Sjögren, siendo medicamentos considerados equiefectivos. La cevimelina presenta una vida media mayor con administración tres veces al día, con mejor tolerabilidad que pilocarpina en las reacciones adversas de tipo muscarínico: incremento de la sudoración, poliuria, palpitaciones y disturbios gastrointestinales. También se han utilizado enjuagues bucales que contienen glicerina y pastillas bucales con carboximetilcelulosa, sorbitol, sales y un adecuado manejo preventivo por parte de odontología.

Tabla 9.1.
MODIFICADORES DE LA SECRECIÓN SALIVAL

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Pilocarpina	SALAGEN	Tab. 5 mg	5 mg cada 6-8 horas, máximo 6 tabletas al día	
Atropina	ATROPINA, ATROPINA SULFATO	Sol. Iny. 1 mg	0,3 - 1 mg IM o SC media hora antes del procedimiento quirúrgico, máximo 3 mg	7 y 9 kg: 200 mcg, niños entre 12 y 16kg: 300 mcg, niños con más de 16 kilos: la dosis del adulto

booksmedicos.org

ANTIULCEROSOS

La úlcera péptica es un defecto en la mucosa gástrica o duodenal que se extiende a las capas profundas de la pared, se presenta con síntomas dispépticos, o complicaciones como hemorragias o perforaciones; resulta de un desequilibrio entre las defensas normales de la mucosa, y los factores agresivos endógenos (ácido-pépticos) y exógenos (*Helicobacter pylori* y AINEs). La revisión de algunos aspectos de la fisiología gastrointestinal permite comprender con mayor claridad el fenómeno patogénico de la enfermedad ulcerosa péptica e ilustra mejor acerca del sitio y mecanismo de acción de las diferentes estrategias terapéuticas.

Mecanismos que estimulan la secreción ácida

Las células parietales, localizadas en las glándulas oxínticas del cuerpo y fondo del estómago, poseen en su membrana receptores muscarínicos (M3), histamínicos (H2) y de gastrina (G), que al activarse estimulan la producción ácida del estómago mediante la activación de la H^+/K^+ ATPasa (bomba de protones) que intercambia H^+ y K^+ en la membrana celular. Uno de los principales mecanismos estimulantes de la secreción acida gástrica son las fibras eferentes vagales desde el SNC que liberan acetilcolina en respuesta al olor, vista y sabor de los alimentos. La gastrina se produce en las células G antrales (inductor más potente de la secreción ácida) estimuladas por activación del SNC, distención local y componentes químicos del contenido gástrico; la histamina es producida por las células enterocromafines (próximas a las células parietales) localizadas en la mucosa gástrica, actuando como un mediador paracrino sobre el receptor H2. Estas señales confluyen en la bomba de protones.

Las células principales de las glándulas oxínticas del cuerpo y fondo del estómago secretan pepsinógeno, el cual se activa a pepsina a pH menor de 4. En general, los factores que estimulan la secreción ácida también estimulan la secreción de pepsinógeno, en especial el estímulo vagal.

Mecanismos que inhiben la secreción ácida.

a) La somatostatina, producida por las células D antrales, siendo especialmente estimulada su liberación en pH gástrico luminal menor a 3. Inhibe directamente la secreción de la célula parietal y, por mecanismos paracrinos, también inhibe la liberación de gastrina e histamina.
b) liberación de moco estimulado por las protaglandinas E_2 e I_2.

Factores defensivos

Se han propuesto numerosos mecanismos por medio de los cuales la mucosa gastroduodenal se protege de las altas concentraciones de H^+:

a) La barrera de moco y bicarbonato que impide el contacto de la pepsina y otras enzimas proteolíticas con la mucosa, así como la difusión de iones.
b) La integridad de la mucosa gástrica, con alta capacidad de regeneración y una membrana apical con uniones estrechas celulares que impiden la retrodifusión de protones.
c) El flujo sanguíneo de la mucosa, indispensable para conservar la integridad del tejido: manteniendo una generación continua de prostaglandinas (PGE_2 y PGI_2) y óxido nítrico.
d) Las prostaglandinas, que estimulan los mecanismos de defensa (liberación de moco y bicarbonato), recambio celular, inhibición de la secreción ácida y la microcirculación en la mucosa gástrica y duodenal.

Clasificación de los antiulcerosos

1. *Agentes que inhiben la secreción del ácido*:
   - Inhibidores de la bomba de protones: *omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, pantoprazol* y *rabeprazol.*
   - Antihistamínicos de receptores H2: *cimetidina*, *ranitidina*, *famotidina* y *nizatidina.*
2. *Agentes neutralizantes del ácido*:
   - Antiácidos, tales como las sales de aluminio y magnesio, el carbonato de calcio y la hidrotalcita (aluminato hidratado de magnesio).
3. *Agentes que mejoran los mecanismos de defensa de la mucosa.*
   - Disacáridos sulfatados: *sucralfato.*
   - Compuestos de bismuto coloidal: *bismutato, ranitidina bismuto citrato* (RBC).
   - Prostaglandinas: *misoprostol.*

booksmedicos.org

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP)

Comprenden el **omeprazol**, **esomeprazol** (enantiómero S de omeprazol), **lansoprazol**, **dexlansoprazol** (enantiómero R de lansoprazol), **pantoprazol**, **levopantoprazol** y **rabeprazol**.

Todos ellos presentn la más potente actividad supresora de la secreción ácida, mediante inhibición directa de la enzima H^+/K^+-ATPasa, llamada también bomba de protones, la cual es responsable de la secreción activa de hidrogeniones por parte de la célula parietal de la mucosa gástrica. La inhibición enzimática es covalente o irreversible, el efecto supresor (hasta 24 a 48 horas) dura mucho más tiempo del que corresponde a su corto t1/2 plasmática (la secreción ácida inicia de nuevo cuando se han sintentizado e insertado nuevas bombas de protones en la membrana). Se considera que todos tienen una eficacia equivalente a dosis comparables.

Los IBP son profármacos que requieren activación, posterior a su absorción a circulación sistémica, difusión y concentración en los canalículos secretorios de las células parietales de la mucosa gástrica. Estos agentes deben ser elaborados con algún tipo de cubierta entérica o formas de liberación retardada, que los proteja del medio ácido luminar, con el fin de evitar la degradación del fármaco.

Teniendo en cuenta que actúan sobre bombas activas, su eficacia puede aumentar si se administran 15-30 minutos antes de las comidas. En general tienen biodisponilidad cercana al 80%, su absorción puede reducirse en administración conjunta con alimentos, pero este efecto puede no ser clínicamente significativo. Se unen en más del 95% a proteínas plamáticas; y son ampliamente metabolizados y eliminados por biotransformación hepática vía CYP2C19 y 3A4 (es mayor para omeprazol y menor para pantoprazol) y puede haber variación genética. Sus vidas medias plasmáticas son relativamente cortas, de 0,5 a 3 horas aproximadamente. La excreción de los metabolitos se hace por orina principalmente. Para un máximo efecto supresor se requieren dosis continuas durante 2 a 5 días.

Reacciones adversas

En general producen pocos efectos adversos a corto plazo siendo los principalos aquellos relacionados con el TGI: náuseas, dolor abdominal, diarrea o constipación. También se han reportado artralgias, cefaleas, rash, ginecomastia, impotencia, confusión, miopatías y nefritis intersticial. Sin embargo, el uso a largo plazo de los IBP aumenta el riesgo y las preocupaciones respecto a su seguridad, estando asociado a enfermedad diarreica por *C. difficile* y otras infecciones intestinales, colitis microscópica, malabsorción de vitaminas y minerales como el magnesio, calcio, vitamina B_{12} y hierro. Además, se han descrito inducción de hipergastrinemia (hiperplasia de células enterocromafines), gastritis atrófica, enfermedad renal crónica, lupus, riesgo de fracturas (malabsorción de calcio y aumento en la actividad de osteoclastos, con disminución en la densidad mineral ósea). Algunos estudios han encontrado asociaciones controversiales, como mayor incidencia de demencias y neumonías en usuarios de IBP; sin embargo, para estas últimas asociaciones la calidad de los estudios no es óptima.

Precauciones y contraindicaciones

No se recomienda su uso en conjunto con algun otro agente antisecretorio, además el cambio entre IBPs no se recomienda en pacientes con síntomas bien controlados, solo en aquellos con reacciones adversas. Estos agentes deben ser prescritos a la menor dosis y por el menor tiempo posible según la condición en tratamiento.

Se contraindican en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de ellos. Deben administrarse con precaución en disfunción hepática, en embarazadas y en madres lactantes. En pacientes con falla hepática severa, se recomienda una reducción de dosis del esomeprazol y lansoprazol.

Interacciones

Omeprazol, esomeprazol y lansoprazol pueden inhibir algunas isoenzimas del citocromo P-450, especialmente la 2C19, o inducir otras como la 1A2, lo cual puede derivar en interacciones con medicamentos que se metabolicen a través de los sistemas enzimáticos comprometidos (tabla 1.1, capítulo 1). El omeprazol puede tener interacción con warfarina, incrementar la vida media de diazepam, fenitoina o las concentraciones de digoxina y carbamazepina. Puede alterar la activación del clopidogrel vía citocromo P-450 y disminuir la absorción de inhibidores de la proteasa como atazanavir. El pantoprazol y el rabeprazol parecen tener un efecto inhibidor enzimático más débil, por lo que presentan menos interacciones medicamentosas.

Usos

Son primera línea del manejo de la enfermedad úlcero péptica (duodenal y gástrica), reflujo gastroesofágico, incluyendo esofagitis erosiva y esófago de Barret, erradicación del *Helicobacter Pylori* en combinación con antibióticos. También son utilizados en el síndrome de Zollinger-Ellison, prevención de úlceras asociadas con AINEs, control de la acidez y reflujo sintomático.

booksmedicos.org

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H_2 DE LA HISTAMINA

Cimetidina, **ranitidina**, **famotidina** y **nizatidina** comparten la característica de antagonizar a la histamina sobre los receptores H_2, con diferencias en sus propiedades farmacocinéticas, sus interacciones y costos. Su mecanismo de acción se deriva de la inhibición competitiva con la histamina sobre los receptores H_2 en la membrana basolateral de las células parietales. No existen diferencias importantes entre ellos en cuanto a su efecto terapéutico, pues todos inhiben la secreción ácida basal nocturna (70% de la secresión) y la estimulada por los alimentos y otros compuestos. Sin embargo, estos compuestos son menos potentes que los IBP. Si se tiene en cuenta que el control de la acidez nocturna es uno de los determinantes más importantes en la cura de la úlcera duodenal, la administración de dosis nocturnas son útiles en la mayoría de ocasiones.

Todos los anti-H_2 pueden disminuir su absorción en presencia de antiácidos. Se absorben bien y rápidamente del TGI con biodisponibilidades variables (50% para ranitidina y famotidina, 90% para nizatidina) y picos de efecto para ranitidina en unas 2 a 3 horas en administración oral y menos de 15 min en parenteral. Las vidas medias de todos son relativamente cortas (1-3,5 horas). Ranitidina, cimetidina y famotidina también tienen preparaciones parenterales para administración intramuscular o intravenosa. Se unen poco a proteínas plasmáticas (< 15%) y se metabolizan en bajo porcentaje, con excepción de nizatidina. Su eliminación es fundamentalmente renal, por esta razón en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (TFG < 50 ml/min) se requieren ajustes de la dosificación. Los anti H_2 se excretan en la leche y atraviesan la placenta, aunque no se han reportado efectos teratogénicos, pueden ser usados como agentes de elección en esta población con precauciones.

Reacciones adversas

No son muy frecuentes (incidencia < 3%). La mayoría son leves como cefalea, mareos, sedación, mialgias, fatiga, dolor abdominal, diarrea o constipación y, mucho menos frecuentes, aquellas del SNC como confusión, delirium y alucinaciones, o cardiovasculares como asistolia, bloqueos AV, bradicardia, especialmente en pacientes con administración rápida vía intravenosa. Se han reportado alteraciones hepáticas y trombocitopenia. En niños existen reportes de asociación con mayor riesgo de neumonía adquirida en comunidad y gastroenteritis aguda.

Precauciones y contraindicaciones

Se contraindican en pacientes con hipersensibilidad a los compuestos o con porfiria. Deben administrarse con precaución en pacientes con daño renal, edad avanzada, mujeres gestantes y lactantes. Su administración IV debe hacerse lentamente.

Interacciones

La disminución de la secreción ácida puede alterar la absorción de medicamentos cuya absorción depende del pH. La ranitidina puede interactuar con las enzimas del CYP450, pero interfiere en grado mínimo con el metabolismo hepático de otros fármacos.

Usos

Estos medicamentos se han empleado para el tratamiento y prevención de úlceras duodenal o gástrica benignas, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) moderada con o sin esofagitis, dispepsia no ulcerosa, estados hipersecretorios como síndrome de Zollinger-Ellison y mastocitosis sistémica; además han sido utilizados de manera off-label como terapia coadyuvante en anafilaxias, profilaxis de úlceras de estrés y como premedicación para prevenir la hipersensibilidad por taxanos.

ANTIÁCIDOS

Los antiacidos neutralizan el ácido gástrico y reducen la liberación de ácido al duodeno por su acción local, siendo el ejemplo clásico de medicamentos que no actúan por un receptor específico sino por cambio del pH del medio. No obstante, los antiácidos no solamente neutralizan el ácido del estómago, sino que pueden inhibir la actividad de pepsina, promover factores de crecimiento, angiogénesis y suprimir al *Helicobacter pylori*. Aun así, no es clara su utilidad como facilitadores en la sanación de úlceras pépticas.

Los compuestos más utilizados son los preparados a base de **hidróxidos de Al** y **Mg** asociados o no a simeticona (surfactante que puede disminuir formación de espuma y el reflujo gastroesofágico). Compuestos con características similares son el **ácido algínico** o **alginato de sodio** que es un compuesto de ácido poliurónico, extraído de algas, asociado a antiácidos. La **hidrotalcita** es una forma hidratada de carbonato básico de aluminio y magnesio.

Los antiácidos a base de hidróxido de aluminio son bien tolerados, con algunos reportes poco frecuentes de constipación, decoloración fecal, náuseas y vómito. En casos de insuficiencia renal, la absorción de aluminio contribuye a osteoporosis, miopatías y encefalopatías, y dosis elevadas o por tiempo prolongado a hipofosfatemia e hipomagnesemia y osteomalacia.

El **carbonato de calcio** tiene buena capa-

booksmedicos.org

cidad neutralizante, pero su uso ha disminuido debido a molestias gastrointestinales y a que un 15% del calcio puede absorberse junto con bicarbonato, con las consecuencias de hipercalcemia, hipercalciuria y posible formación de cálculos urinarios; además puede producirse hipersecreción ácida de rebote, requiriendo administraciónes más frecientes.

El **bicarbonato de sodio** no se recomienda como antiácido debido a su rápida absorción estomacal y consiguiente pobre efecto, y en tratamientos prolongados puede causar alcalosis metabólica e hipernatremia.

Precauciones y contraindicaciones

Se recomienda precaución en pacientes con falla cardíaca, edemas, cirrosis y pacientes con hemorragias gastrointestinales recientes. En pacientes con insuficiencia renal, edad avanzada o que reciben grandes dosis o tratamientos prolongados con sales de aluminio, deben realizarse chequeos periódicos de fósforo y calcio sanguíneos. Antiácidos que contengan sodio deben contraindicarse o manejarse con mucha cautela en pacientes sometidos a restricción de sodio.

Estos medicamentos, al alterar el pH gástrico y en ocasiones el urinario, pueden afectar la disolución, absorción, biodisponibilidad y eliminación renal de algunos medicamentos (antifúngicos, hormonas tiroideas, warfarina, alopurinol, etc). La mayoría de estas interacciones pueden evitarse estableciendo una diferencia de dos horas entre la administración de ellos.

Usos

A pesar de la aparición de medicamentos más efectivos que los antiácidos, éstos por su fácil accesibilidad, precio y rápida acción, los convierten en una terapia útil para el médico y los pacientes (venta libre) en el manejo del reflujo ácido agudo (pirosis o acidéz), la dispepsia y la esofagitis. En la actualidad, debido a la eficacia de los IBP y anti H_2, los antiácidos no se encuentran recomendados en el manejo de úlceras duodenal y gástrica, hemorragias del tracto digestivo superior, ni úlceras de estrés.

Su administración es recomendada en dosis de 10 a 30 ml, entre 1 y 3 horas después de cada comida y al acostarse, aunque en reflujos severos pueden administrarse tan frecuente como cada 30 a 60 min. Es importante considerar que los antiácidos son barridos de un estómago vacío en cerca de 30 min, por lo cual se recomienda su uso depues de las comidas, prolongando el efecto antiácido entre 2 a 3 horas.

El hidróxido de aluminio se emplea en altas dosis en pacientes con insuficiencia renal crónica para el manejo de la hiperfosfatemia.

SUCRALFATO

Es un complejo de sucrosa-sulfatada (octasulfato) con hidróxido de aluminio. En el medio ácido como del estómago (pH < 4) el sucralfato se disocia formando moléculas viscosas que se polimerizan y se adhieren a las células epiteliales y a las zonas del tejido necrótico del nicho ulceroso gástrico o duodenal. Por cerca de 6 horas esta "pasta viscosa protectora" inhibe la retrodifusión de protones e inhibe la hidrólisis de proteínas de la mucosa por la pepsina; también presenta algunas propiedades citoprotectoras, como la estimulación local de la síntesis de prostaglandinas, con su consiguiente aumento de bicarbonato, moco y del flujo sanguíneo. De este modo logra prevenir el daño de la mucosa inducido químicamente y ayuda en la curación de las úlceras, sin alterar la secreción de ácido gástrico ni pepsina. Es de resaltar que este medicamento requiere acidez para activarse, razón por la cual debe tomarse una hora antes de las comidas, con estómago vacío y nunca junto con antiácidos.

La acción del sucralfato es local y sólo pequeñas cantidades se absorben del tracto gastrointestinal, por lo que posee muy pocos efectos sistémicos. En general se presentan escasos efectos adversos; el más común es constipación (2%), y de manera infrecuente dispepsia, flatulencia, hipersensibilidad. Se ha mencionado la posible toxicidad por acumulación de aluminio, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal (acumulación aluminio). Se desconoce su seguridad en niños, en gestantes no parece aumentar el riesgo de eventos adversos fetales, a pesar de no ser absorbido en cantidades considerables, se recomienda precaución al administrarse en mujeres lactantes.

Interacciones

El sucralfato puede reducir la absorción de digoxina, fenitoina, fluoroquinolonas y posiblemente de muchas otras sustancias. Estas interacciones pueden evitarse o disminuirse administrando los medicamentos con dos horas de diferencia. Por otro lado, los medicamentos que elevan el pH intragástrico (como los IBP, anti-H_2 y antiácidos) pueden impedir la activación del sucralfato.

Usos

Puede ofrecer ventaja a los IBP y anti-H_2 en la prevención de úlceras de estrés. Tratamiento de la úlcera gástrica o duodenal activa por corto tiempo ($\leq$ 8 semanas). Ha sido utilizado en la prevención y tratamiento de gastritis agudas inflamatorias que no responden a terapia supresora como las asociadas con alcohol, sales biliares y radiación.

También puede llegar a usarse en reemplazo de antiácidos como ligando de fosfatos en pacientes con insuficiencia renal.

booksmedicos.org

BISMUTO

Las sales de bismuto han sido utilizadas para tratar múltples patologías gastrointestinales, utilizándose actualmente el subsalicilato de bismuto. Su mecanismo de acción es explicado por sus propiedades coloidales (bismuto, subsalicilato y aluminio-magnesio) las cuales en pH bajos del estómago reaccionan con el ácido, formando una película protectora con afinidad sobre las proteínas del tejido necrótico. El bismuto tiene propiedades antisecretoras (antidiarreicas), anti-inflamatorias y antimicrobianas, produciendo además mejoría en las náuseas y cólicos abdominales.

Dado que su acción es eminentemente local, la absorción en el TGI es mínima (menor del 1% para el bismuto y > 80% para el subsalicilato) lo que explica sus bajas concentraciones sistémicas; su eliminación es principalmete por vía biliar y fecal. El subsalicilato se absorbe y transforma principalmente en ácido salicílico y es eliminado vía renal.

Reacciones adversas

Son escasas a dosis terapéuticas, dada la poca absorción del bismuto; se presentan heces negras (confundidas con melenas) y tinción negra de la lengua. A dosis elevadas y por períodos prolongados pueden producir ansiedad, confusión, cefalea, espasmos musculares, debilidad y neurotoxicidad.

Precauciones y contraindicaciones

Solo se encuentra indicado en tratamientos a corto plazo. Debe administrarse con precaución en pacientes con función renal alterada. No se recomienda su uso durante la gestación (bismuto y salicilatos cruzan la placenta). No hay suficiente información acerca de la seguridad durante la lactancia. Se encuentra contraindicado en pacientes con alergias a salicilatos o tengan sangrados activos.

Interacciones

Por sus característas radiopacas el bismuto puede interferir con estudios radiológicos del TGI. Tetraciclinas, hierro y calcio: interferencia en la absorción de éstos por quelación. Antiácidos, bloqueadores H2 y leche: interferencia con la acción del bismuto; no deben darse dentro de los 30 minutos antes o después de la toma del bismuto. Con antiagregantes y anticoagulantes se puede potenciar el efecto de estos.

Usos

En el manejo de dispepsias buscando el alivio de gases, indigestión, pirosis y náuseas. Control de la diarrea reduciendo el movimiento intestinal y mejorando la consistencia de las heces. Alternativa, junto a los antimicrobianos, en la erradicación del *Helicobacter pylori*. Se ha utilizado de manera off-label en profilaxis y tratamiento de la diarrea del viajero.

MISOPROSTOL

Es un análogo sintético de la PEG1. El efecto protector de las prostaglandinas sobre la mucosa gástrica se ejerce a través de:

a) Aumento de la circulación sanguínea y de la producción de bicarbonato.
b) Aumento en la producción de moco gástrico y disminución del contenido de pepsina.
c) Supresión de la secreción ácida.

Debido a que los AINEs disminuyen la formación de prostaglandinas al inhibir las ciclooxigenasas, el uso de análogos sintéticos de prostaglandinas ofrece una opción terapéutica para el daño gástrico inducido por estos medicamentos.

Es rápidamente absorbido posterior a su administración oral, sufre extenso y rápido metabolismo de primer paso, siendo desesterificado a su forma activa, el misoprostol ácido. Los alimentos y los antiácidos retardan y disminuyen la absorción del fármaco. Su efecto antisecretorio ácido puede persistir hasta por 3 horas, iniciando en cerca de 30 min. Se une a las proteínas plasmáticas entre 80 a 90%, excretándose en > 80% vía renal.

Reacciones adversas

Actualmente es poco utilizado por su alta incidencia de reacciones adversas. Las principales tienen que ver con el TGI, siendo la diarrea la más común (30%); con o sin náuseas, vómito y cólico abdominal. Debido a su naturaleza de prostaglandina puede producir dismenorrea y contracciones uterinas. A dosis mayores que las usuales se presenta hipotensión. Reacciones en otros sistemas han sido descritas más raramente, tales como cefalea, alteraciones hematológicas, cardiovasculares, respiratorias y dermatológicas.

Precauciones y contraindicaciones

Debe administrarse con precaución en pacientes con patologías inflamatorias intestinales (exacerba episodios agudos), daño renal y patologías cardiovasculares. Es un agente teratógeno por lo cual no debe ser utilizado en mujeres en edad fertil. Para las indicaciones en ginecoobstetricia se recomienda la tableta vaginal y no la de uso vía oral.

Interacciones

Como ya se mencionó, los alimentos y los antiácidos pueden retardar y disminuir la absorción del misoprostol. Puede potencial el efecto de algunos oxitócicos.

booksmedicos.org

Tabla 9.2.
ANTIULCEROSOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en Adultos	Dosis en niños
Ranitidina	RANITIDINA, RANHIPAR, RANIDIN ZANTAC	Tab. 150, 300 y 400mg; sol. iny. 50mg/2ml. Tab. o tab. efervescentes 150 y 300mg; jarabe 1,5% (150mg/10mL)	Úlcera duodenal y gástrica benigna y gastritis: 150 mg cada 12 horas o 300mg en la tarde o en la noche durante 4 a 8 semanas. En el síndrome de Zollinger Ellison se inicia con 150mg cada 12 horas y se va ajustando de acuerdo con la respuesta individual hasta un máximo de 900mg/día. En profilaxis de úlceras de estrés 50mg IV cada 6-8 horas o 150mg día via sonda nasogástrica. Cuando se requiere el uso parenteral se puede administrar IM 50mg cada 6 u 8 horas sin diluir o IV diluida en 20 a 100ml de solución salina o dextrosa al 5% para administrar en inyección o infusión en un período de 5 a 20 minutos o dos horas, según el caso, sin sobrepasar los 400mg/día.	Enfermedad Reflujo Gastroesofágico: ≤16 años: 5 - 10 mg/kg/día una al día. Máximo 300mg/día. Mayores de 16 años: dosis del adulto. Pacientes sin tolerancia a vía oral: ≤16 años: 2- 4 mg/kg/día cada 6 - 8 horas.
Famotidina	FAMOTIDINA, ULFADIN. FAMOGAL GASTRUM	Tab. 10, 40 mg Tab. o tab. masticable 10 mg	Úlcera duodenal y gástrica benigna: 40mg/día, administrados al acostarse o repartidos en dos tomas, por 4 a 8 semanas. Prevención de recurrencias 20mg/día, en la tarde o al acostarse. En el síndrome de Zollinger Ellison, las dosis son individualizadas.	Niños mayores de 12 años: 10 a 20mg una a dos veces al día, dosis hasta de 1mg/kg/ dosis han sido utilizadas.
Omeprazol	OMEPRAZOL, ORAZOLE LOSEC ULZONE	Cap. 10, 20 y 40 mg; sol. iny. 40 mg Comp. 10 y 20mg Cáps. 20mg y 40mg	Úlcera duodenal 20 a 40 mg antes del desayuno por 4-8 semanas; en úlcera gástrica 40mg antes del desayuno por 4 a 8 semanas. Prevención de recurrencias 20mg/día antes del desayuno. En el síndromede Zollinger Ellison las dosis son individualizadas. En sangrado digestivo secundario a úlcera péptica 40mg en infusión en 20 a 30 min. y continuar con 8mg/hora a necesidad. En prevención de úlceras de estrés se recomiendan 40mg/día oral, vía sonda nasogástrica o parenteral.	Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico: entre 5 a 10kg: 5mg/día, entre 10 - 20kg: 10 mg/día y ≥ 20kg: 20 mg/día.
Esomeprazol	ESOMEPRAZOL NEXIUM, ESOZ NEDOX	Tab. o cáp. 20mg, 40mg; sol. iny. 40mg Granulado en sobre para suspensión oral 10mg y 20mg, cáps. 20mg y 40mg; sol. iny. 40mg Granulado en sobre para suspensión oral 2,5mg, 5mg y 10mg, cáps. 20mg y 40mg	Reflujo gastroesofágico 20 mg/día por 4 semanas; esofagitis por reflujo 40 mg/día por 4 semanas. Prevención de recurrencias 40mg/día. En síndrome de Zollinger Ellison 40mg cada 12 horas e ir ajustando a necesidad. En prevención de recurrencias de sangrado: IV debe administrarse 80mg por infusión durante 30 minutos, seguido de una infusión IV de 8mg/hora durante 72 horas, posterior 40mg/día oral por 27 días.	Niños de 1 a 11 años: reflujo gastroesofágico 10 mg/día por 8 semanas; esofagitis por reflujo, niños con más de 10 kilos y menos de 20kg, 10mg/día por 8 semanas, niños de más de 20kg 10 a 20mg/día por 8 semanas. Niños de 12 años y más, la dosis del adulto

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en Adultos	Dosis en niños
Lansoprazol	LANSOPRAZOL, LOPRAL, LANSOPEP OGASTRO	Cáp.liberación inmediata o cáp. liberación retardada 30 mg Cáp. 15 y 30 mg de liberación retardada	Reflujo sintomático: 15mg/día por 8 semanas. Úlcera duodenal 15mg/día antes del desayuno por 4 semanas, úlcera gástrica benigna y esofagitis por reflujo 30 mg/día durante 4 a 8 semanas antes del desayuno. Prevención de recurrencias 30mg una vez/día. Síndrome de Zollinger Ellison empezar con 60mg/día hasta un máximo de 180mg/día. Prevención úlceras de estrés: 30mg/día oral	Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico: ≤30kg: 15mg/día hasta por 12 semanas, >30kg: 30mg/día hasta por 12 semanas.
Dexlansoprazol	DEXILANT	Cáp. 30 y 60 mg de liberación retardada	Esofagitis por reflujo: 60mg/día por 8 semanas. Prevención de recaídas 30mg/día. Enfermedad por reflujo: 30mg/día por 4 semanas.	Esofagitis erosiva y enfermedad por reflujo: Niños mayores de 12 años: 30 mg/día hasta por 16 semanas.
Pantoprazol	PANTOPRAZOL, ACILIBRE, TECTA, PANTOCAL ZURCAL SEGREGAM	Tab. 20 y 40 mg Tab. 20mg recubierta; granulado en sobre para suspensión oral 20mg y 40mg; sln. iny. 40mg Comp. 20mg y 40mg; sln. iny. 40mg	Esofagitis erosiva con enfermedad por reflujo: 40mg/día por 8 semanas. Úlcera duodenal 40 mg/día por 4 semanas. Úlcera gástrica 40mg/día por 8 semanas. Prevención de recurrencias 20mg/día. En el Síndome de Zollinger Ellison 40mg cada 12 horas hasta 240mg/día. Si se requiere la vía IV, se recomienda 80mg cada 12 horas.	Esofagitis erosiva y enfermedad por reflujo: entre 1 y 5 años (datos limitados): 0,3 - 0,6 o 1,2 mg/kg/día por 8 semanas. ≥ 5 años y adolescentes: ≤ 4 0kg: 20mg/día hasta por 8 semanas y ≥ 40kg: 40mg/día.
Levopantoprazol	GAMO	Tab. 20mg cubierta entérica	Esofagitis erosiva, enfermedad por reflujo, úlcera gástrica y duodenal: 20mg/día durante 8 semanas.	
Rabeprazol	RABEPRAZOL, PARIET, RAPOXOL	tab. 10 y 20 mg con cubierta entérica	Úlcera duodenal 20mg/día en la mañana durante 4 semanas. Úlcera gástrica benigna 20 mg/día en la mañana por 6 semanas. Enfermedad por reflujo gastroesofágio 20mg/día por 4-8 semanas. Síndrome de Zollinger Ellison se inicia con 60mg/día y se ajusta la dosis de acuerdo con la evolución hasta 100mg/día. Profilaxis de úlcera inducida por AINES: 5 - 20mg/día por 12 - 24 semanas. Prevención de la recurrencia de sangrado por úlcera péptica: 20mg cada 12 horas.	Enfermedad por reflujo gastroesofágico: entre 1 y 11 años: <15kg: 5mg/día por <12 semanas, ≥15kg: 10mg/día por <12semanas. Para mayores de 12 años: tabletas de 20mg/día por 8 semanas.
Hidróxido de Aluminio + Hidróxido de Magnesio con o sin simeticona	HIDRÓXIDO DE ALUMINIO + HIDRÓXIDO DE MAGNESIO + SIMETICONA, ACI-BIOGEL, CALYMAG MYLANTA	Susp. 200 mg + 200 mg + 20 mg g por cada 5 ml Susp. 200 mg + 200 mg + 20 mg g por cada 5 ml; tab. 200 mg + 200 mg + 50 mg	15 a 30 ml o 1 a 2 tabletas una hora después de cada comida y antes de acostarse	Niños de 6 a 12 años 10 ml una hora después de cada comida y antes de acostarse; niños mayores de 12 años igual al adulto

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en Adultos	Dosis en niños
Hidróxido de Aluminio + Hidróxido de Magnesio + Carbonato de Calcio + ácido algínico + Bicarbonato de Sodio	MYLANTA PLUS	100 mg + 100 mg + 125 mg + 77,5 mg + 125 mg por cada 5 ml		
Alginato de Sodio + Bicarbonato de Sodio	MILPAX	Susp. 2,5g + 2,67 g por cada 100 ml; tab. 200 mg (ácido algínico) + 70 mg		
Hidróxido de Aluminio	HIDRÓXIDO DE ALUMINIO, PEPSAMAR	Susp. 6 g por cada 100 ml; tab. 234 mg		
Hidrotalcita	TALCID, ALIVIEX LUA FAST	Susp. 10 g por cada 100 ml; tab. 500 mg		
Sucralfato	SUCRALFATO SUGASTRIN DIP ALSUCRAL	Tab. 500mg Susp. 20 g/100ml; tab. 1 g Susp. sobres 1 g/5 ml o susp. 20 g/100ml; tab. Masticable 1 g Tab. Masticable 500 mg; tab. 1g	Úlcera gástrica o duodenal 1 g antes de las comidas y antes de acostarse por 4 a 6 semanas. En prevención de recurrencias la mitad de la dosis diaria.	
Subsaliciltao de Bismuto	BISBACTER BISMO-COAT	Susp. 1,7 g por cada 100 ml; tab. 262 mg. Susp. 1,75 g por cada 100 ml	En úlcera péptica y gastritis antral crónica 1 tableta o 30 ml cuatro veces al día, 30 minutos antes de cada comida y dos horas después de la última comida del día por 4 a 8 semanas. En úlcera péptica y gastritis antral crónica 30ml cuatro veces al día, 30 minutos antes de cada comida y dos horas después de la última comida del día por 4 a 8 semanas	Niños de 3 a 9 años 10 ml cuatro veces al día; niños de 9 a 12 años 15 ml cuatro veces al día; niños mayores de 12 años igual al adulto. Niños de 3 a 9 años 10 ml cuatro veces al día; niños de 9 a 12 años 15 ml cuatro veces al día; niños mayores de 12 años igual al adulto
Misoprostol	CYTOTEC, CYTIL, INDUSTOL	Tab. 200 mcg	Prevención de la úlcera péptica inducida por AINES: 800 mcg divididos en 4 dosis (con las comidas y antes de acostarse)	

Usos

Por su mecanismo de acción, la principal indicación del misoprostol es la prevención de la úlcera péptica inducida por AINEs en pacientes de alto riesgo de complicaciones, con administración oral 4 veces al día.

Se ha utilizado en múltiples indicaciones ginecoobstétricas como terminación de un embarazo intratuterino, inducción del trabajo de parto y maduración del cervix, entre otras.

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS ANTIULCEROSOS

En el manejo de las patologías agudas como reflujo gastroesofágico, o úlcera peptica, los más empleados y recomendados son los inhibidores de la bomba de protones por su mayor efectividad y velocidad en alcanzar los objetivos terapéuticos, aunque pueden usarse los antagonistas H2, antiácidos o sucralfato, para la mayoría de estas indicaciones. Estos, en general, alcanzan buenas tasas de curación de las úlceras pépticas, sin embargo, no alteran la evolución natural de la enfermedad, por lo que es de esperarse que se presente recurrencia en un año posterior a la suspensión de la terapia.

Con el conocimiento actual de la enfermedad, el *Helicobacter pylori* es una causa ampliamente reconocida en el desarrollo de la mayoría de úlceras pépticas, así como en el desarrollo de adenocarcinoma y linfomas gástricos, por lo cual la prevención de las recurrencias y avance de la enfermedad se encuentra enfocado en buscar la erradicación de este microorganismo del estómago. Algunas consideraciones a tener en cuenta en el momento de la selección de la terapia es que los esquemas en monoterapia son inefectivos y llevan a la generación de resistencias, por lo cual se recomienda la combinación entre 2 o más antimicrobianos junto con el IBP durante 10 a 14 días (mejor que esquemas cortos) alcanzando altas tasas de erradicación.

El esquema de primera línea para la erradicación del *Helicobacter pylori* es la triple terapia: inhibidor de bomba de protones (doble dosis) + amoxicilina (1 gramo dos veces al día) + claritromicina (500 miligramos dos veces al día). Otras opciones de segunda línea incluyen diferentes antimicrobianos (como levofloxacina), la terapia cuádruple y la secuencial (ver tabla 9.2 en la página 209).

MODIFICACIÓN DE LOS MOVIMIENTOS DEL TUBO DIGESTIVO

El tono y la motilidad del esófago, estómago, intestino, vías biliares, esfínteres, etc., son modificados por los medicamentos colinérgicos y anticolinérgicos, y por otros como los antihistamínicos H_1 y los antidepresivos tricíclicos que tienen un importante efecto colateral anticolinérgico; los usos, efectos adversos y precauciones de estos grupos de fármacos se explican en los respectivos apartes, por lo que aquí solo se revisarán los medicamentos que actúan sobre la motilidad del tracto digestivo, cuyas indicaciones en este sentido no han sido expuestas en otros capítulos del libro.

Motilidad esofágica

La acalasia y el espasmo esofágico difuso producen disfagia y otros síntomas importantes; el fuerte dolor en el pecho que produce el espasmo esofágico difuso puede ser confundido con un dolor de origen cardíaco. Las dilataciones con balón pneumático pueden mejorar los síntomas en ambos tipos de problemas; la cirugía puede ser necesaria para el manejo de la acalasia; se han utilizado inyecciones con toxina botulínica en el esfínter esofágico inferior, con excelentes resultados en aquellos pacientes que no son candidatos a terapias más invasivas.

La terapia farmacológica es la menos efectiva para el manejo de la acalasia, algunos medicamentos han sido utilizados en estos trastornos de la motilidad esofágica. Estos medicamentos, descritos en otros capítulos, son: **nifedipina**, 10-30 mg sublinguales, 30 a 45 min antes de las comidas; reduce la presión del esfínter esofágico inferior, la frecuencia y la amplitud de las contracciones esofágicas. **Dinitrato de isosorbide**, 5 mg sublinguales 15 min antes de las comidas, o 10 mg vía oral, 30 a 60 min antes de éstas; en estudios comparativos, el isosorbide alivia los síntomas más rápidamente, pero produce más efectos colaterales (cefalea, mareo, lipotimia).

El tono del esfínter esofágico inferior se opone al reflujo gástrico y es fundamental para evitarlo, cuando aumenta la presión dentro del estómago. Los anticolinérgicos, el alcohol y la nicotina, disminuyen la presión de este esfínter y exacerban el reflujo gastroesofágico. Los agentes procinéticos, tratados un poco más adelante, así como los antiácidos, mejoran la competencia del esfínter, tanto en individuos con hernia hiatal como en individuos sanos.

Motilidad gástrica

Para procurar su vaciamiento, el estómago desarrolla movimientos de propulsión mediante ondas que comienzan en el mesogastrio y terminan en el duodeno. Estos movimientos pueden ser inhibidos por medicamentos con efecto anticolinérgico, retardando así el vaciamiento gástrico. Los fármacos procinéticos estimulan los movimientos y mejoran el vaciamiento gástrico.

booksmedicos.org

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE EL REFLEJO DEL VÓMITO

El vómito o emesis es el resultado de una serie de cambios en los movimientos gastrointestinales y respiratorios, coordinados por el centro del vómito en el bulbo raquídeo, a través de los nervios espinales, el vago y el frénico: se reduce el tono y el peristaltismo gástrico, se aumenta el tono del duodeno y del yeyuno produciendo reflujo gástrico y, posteriormente, se relaja la porción superior del estómago, se cierra el píloro y se contraen el diafragma y los músculos abdominales, provocando la expulsión del contenido gástrico. El centro del vómito responde a estímulos procedentes de receptores del dolor, de la corteza cerebral y de la zona quimiorreceptora desencadenante, la cual puede ser estimulada por diversos fármacos, por trastornos metabólicos o por radioterapia.

Los receptores dopaminérgicos son fundamentales para la activación de la zona quimiorreceptora desencadenante del vómito, en el área postrema del cuarto ventrículo. Receptores D_2 de la dopamina median la supresión de la liberación de acetilcolina y así la inhibición de la motilidad gástrica y la reducción de la presión del esfínter esofágico inferior, durante las náuseas y el vómito; estos receptores también participan en la relajación de la porción superior del estómago y de retardo en el vaciamiento gástrico, por parte de la dopamina, durante el reflejo del vómito. También participa la serotonina, a través de receptores 5-HT_3.

La acción sobre estos receptores explica el efecto antiemético de los medicamentos antagonistas D_2 y antagonistas serotoninérgicos del receptor 5-HT_3. La acetilcolina y la histamina tendrían que ver con el vómito de origen laberíntico al actuar en sinapsis relacionadas con la transmisión de los estímulos, del aparato vestibular al centro del vómito; de ahí la utilidad de antihistamínicos H_1 y de antagonistas colinérgicos como la escopolamina (hioscina), en el manejo de la cinetosis (mareo del movimiento). Finalmente, también está involucrada la sustancia P, con efectos de náusea y vómito a nivel del núcleo del tracto solitario y el área postrema, a través de receptores NK1. Medicamentos antagonistas de dicho receptor, como el aprepitant, han mostrado efectos interesantes en la modificación de la fase retardada de la náusea y el vómito inducida por algunos quimioterápicos.

Por otro lado, la emesis es un recurso que se ha utilizado en pacientes intoxicados cuando tienen aún cantidades importantes del tóxico en el estómago y están conscientes. Este método se usa cada día menos (se prefiere un lavado gástrico) y está contraindicado en intoxicaciones con venenos corrosivos, con hidrocarburos y cuando exista riesgo de broncoaspiración (shock, inconciencia, ebriedad severa, estados convulsivos).

EMÉTICOS Y ANTIEMÉTICOS

Se han aprobado los siguientes antieméticos: **alizaprida**, **aprepitant**, **bromoprida**, **ciclizina**, **cleboprida**, **clorofenotiazinilscopina**, **dolasetron**, **domperidona**, **fosaprepitant**, **granisetron**, **meclizina**, **metoclopramida**, **metopimazina**, **ondansetron**, **palonosetron** y **tropisetrona.**

Algunos medicamentos con eficacia antiemética son revisados en otros capítulos de esta obra: la ciclizina y la meclizina en el grupo de los antihistamínicos, así como otros antihistamínicos que tienen eficacia antiemética o que son útiles para el manejo de la cinetosis o mareo del movimiento (dimenhidrinato, prometazina); los antipsicóticos, especialmente las fenotiazinas (como metopimazina y clorofenotiazinilscopina) y las butirofenonas; los glucocorticoides, que a dosis elevadas se utilizan como complemento de otros antieméticos en el manejo del vómito inducido por la radiación o la quimioterapia del cáncer.

Algunos cannabinoides, como el dronabinol, la nabilona y el levonantradol, se utilizan en el control del vómito producido durante el tratamiento antineoplásico.

Las náuseas y el vómito inducido por el efecto emetizante de la quimioterapia tiene dos componentes: una fase aguda en las primeras 24 horas de la quimioterapia (experimentada por casi la totalidad de pacientes) y una fase retardada que solo afecta una minoría (2 a 5 días después).

DOLASETRON, GRANISETRON, ONDANSETRON, PALONOSETRON, TROPISETRON

Son antagonistas altamente selectivos del receptor de serotonina 5-HT3. Estos receptores están presentes en varios puntos críticos involucrados en el vómito, incluyendo las aferencias vagales y a nivel central (en el área postrema del cerebro). La serotonina es liberada en las células del sistema enterocromafín en el intestino delgado, en respuesta a los quimioterápicos contra el cáncer, y estimula las aferencias vagales vía el receptor 5-HT3, para iniciar el reflejo del vómito.

Este mecanismo explica por qué son los medicamentos más efectivos para el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia y en el período postoperatorio en adultos y niños.

booksmedicos.org

Se administran por vía oral, con buena absorción y rápido inicio de acción, intravenosa, intramuscular (ondansetron) y transdérmica (granisetron); se metabolizan ampliamente en el hígado principalmente por las enzimas CYP 3A4 y 2D6. Sus vidas medias varían de 3-6 horas para el ondansetron, hasta 40 horas para el palonosetron, el cual tiene mayor afinidad por el receptor y ha demostrado ser superior a los demás del grupo.

Los efectos adversos más frecuentes son diarrea, estreñimiento y cefalea; con menor frecuencia se presentan boca seca, parestesias, agitación, mareo, fatiga, escalofríos, fiebre, hiper o hipotensión; rara vez se observan reacciones de hipersensibilidad inmediata, prurito, bradicardia, palpitaciones, arritmias (principalmente con dosis mayores de 16 mg de ondansetron, asociadas con prolongación del intervalo QT), edema, hematuria, oliguria, retención urinaria, pancreatitis. Deben utilizarse con precaución en la lactancia, en pacientes con disfunción hepática o en combinación con medicamentos que prolonguen el intervalo QT.

Se encuentran indicados en náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, por radiación del abdomen superior, hiperemesis gravídica, náuseas post-operatorias. La combinación de palonosetron con netupitant, ambos de vidas medias prolongadas, es útil por vía oral en vómitos tardíos de la quimioterapia.

APREPITANT, FOSAPREPITANT, ROLAPITANT, NETUPITANT

Antagonistas selectivos del receptor NK1 (neuroquininas como sustancia P) en el SNC. Tienen importante actividad contra las náuseas y vómitos retardados (entre 24 h y 5 días después de la quimioterapia); además, mejoran la eficacia de la terapia estandar antiemética en pacientes en ciclos de quimioterapia. El rolapitant, por su vida media plasmática prolongada (180 horas) es útil en emesis retardada.

Son bien absorbidos del TGI, mientras el fosaprepitant corresponde a formulación de uso parenteral; se unen a las proteínas plasmáticas en más del 95% y se metabolizan ampliamente por varias isoenzimas del citocromo P-450.

Entre sus efectos adversos se describen astenia, fatiga y neutropenia, con menos frecuencia mareos, hipotensión, anorexia, diarrea, gastritis, malestar abdominal, prolongación del intervalo QT y reacciones de hipersensibilidad como prurito, rash y urticaria. El aprepitant se comporta como moderado inhibidor de la CYP3A4 e inductor de la CYP2C9, y el rolapitant como inhibidor moderado de CYP2D6, por lo que pueden interactuar con múltiples medicamentos (tabla 1.1, capítulo 1). Se contraindica su combinación con medicamentos que puedan alargar el intervalo QT.

ALIZAPRIDA

Es un medicamento con actividad antidopamínica central, del que se deben esperar similares efectos adversos y tener las mismas precauciones que con la metoclopramida. Se utiliza en el control de las náuseas y el vómito ocasionados por diversos desórdenes, especialmente por la quimioterapia del cáncer. En vómitos y náuseas postoperatorias es inferior a ondansetron.

Se absorbe bien por vía oral y se excreta inalterado en orina, por lo que debe reducirse la dosis en pacientes con falla renal.

Entre los efectos adversos figuran diarrea, sudoración, mareo, hipotensión, extrapiramidalismo y raros casos de convulsión y arritmias. Puede potenciar el efecto de otros sedantes. No debe utilizarse en el embarazo.

Presentaciones y dosis

Tabla 9.3.
ANTIEMÉTICOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Granisetron	KYTRIL, CETREXON	Tab. 1 mg; sln. iny. 3 mg/3 ml	Vía oral 2 mg una hora antes de la quimioterapia; si se requiere, IV lento (mínimo 30 segundos) 3 mg diluidos en 15ml de solución salina,o 3mg diluidos en 50ml de solución salina en infusión IV en 5 minutos, 30 minutos antes, máximo 9 mg en 24 horas 40 mcg/kg diluidos en 10 a 30 ml de solución salina (intravenoso lento), máximo 3 mg en 24 horas.	40 mcg/kg diluidos en 10 a 30 ml de solución salina (intravenoso lento), máximo 3 mg en 24 horas

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Ondansetron	ONDANSETRON ONDAX, MODIFICAL ZOFRAN	Sln. iny. 4 mg/2 ml y 8 mg/4 ml Tab. 4 y 8 mg; sln. iny. 4 mg/2 ml y 8 mg/4 ml Tab. 4 mg y 8 mg	En quimioterapia: 8 mg por inyección IV o IM lenta, inmediatamente antes de la quimioterapia, seguida por 2 dosis IV o IM adicionales de 8 mg separadas a las 2 y 4 horas. Se puede continuar con 8mg dos a tres veces al día durante 5 días. En náuseas y vómito postoperatorio: una sola dosis de 4 mg por vía IM o IV lenta en la inducción de la anestesia	Infantes ≥6meses: 0,15mg/kg/dosis (máximo 16mg) IV, durante 3 dosis, Iniciando 30 minutos antes de la quimioterapia. Niños entre 4 y 11 años: 4mg antes y repetir a las 4 y 8 horas.
Palonosetron	ONICIT	Sol. iny. 0,25 mg/5 ml	0,25 mg IV en infusión por 15 minutos, iniciando 30 minutos antes de la quimioterapia; En náuseas y vómito postoperatorio: 0,075 mg IV administrados inmediatamente antes de la inducción de la anestesia	
Tropisetron	NAVOBAN	Sol. Iny. 5 mg/ml/5ml	5 mg IV lenta antes de la quimioterapia, hasta el día 6.	
Aprepitant	EMEND	Cáps. 80 y 125 mg	125 mg oral una hora antes de la quimioterapia, seguido de 80 mg diarios por la mañana durante los dos días siguientes. Se recomienda que se administre con un antagonista de receptores 5HT3 y un corticosteroide.	Niños ≥ 12 años: 125 mg oral previo a quimioterapia, seguido de 80mg diarios durante día 2 y 3.
Fosaprepitant	EMEND IV	Sln. iny. 150 mg	150 mg por infusión IV (durante 20 a 30 minutos), media hora antes de la quimioterapia; concomitante con un corticosteroide y un antagonista de 5 HT3	Infantes ≥ 6meses (≥ 6kg y menor a 2 años): 5 mg/kg/dosis. Niños entre 2 y < 12 años: 4mg/kg/dosis -(máximo 150mg) IV 90 minutos antes. Niños ≥ 12 años: 150mg dosis 60 minutos antes.
Alizaprida	ALIZAPRIDA, PLITICAN	Sln. oral (gotas) 12 mg/ml; tab. 50 mg; sln. iny. 50 mg/2 ml	Vía oral 2 a 4 tabletas al día. IM o IV 50 a 200mg/día en dosis divididas	Vía oral 5m/kg/día. IM o IV 2 a 5 mg/kg/día dividida en dos dosis

PROCINÉTICOS

Son una serie de medicamentos que, a través de receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos, incrementan la actividad de las neuronas colinérgicas en el tracto gastrointestinal, aumentando su motilidad, la velocidad del tránsito del bolo alimenticio y la coordinación motora. Corresponden a este grupo **bromoprida**, **cinitaprida**, **cisaprida**, **cleboprida**, **domperidona**, **fibersol 2(E)** **aglomerado**, **levolsulpirida**, **metoclopramida**, **mosaprida.** El prototipo del grupo es la metoclopramida, y a ella se hará referencia. Antibióticos macrólidos como eritromicina (motílidos), activan los receptores de motilina en el músculo liso y las neuronas entéricas del tracto digestivo superior, mejorando la contractilidad, por lo cual han resultado útiles para facilitar el vaciamiento gástrico en pacientes con gastroparesia diabética.

La dopamina se encuentra en altas cantidades en el tractro gastrointestinal, presentando efectos inhibitorios en la motilidad, estos son mediados por la inhibición de la liberación de acetilcolina en las neuronas mientéricas. La metoclopramida bloquea los receptores D2 de la dopamina y estimula los receptores de serotonina 5HT4 de la neurona colinérgica, aumentando así la actividad de la acetilcolina en el plexo mientérico y, por ende, aumentando la respuesta del músculo liso gastrointestinal (bloquea el efecto inhibitorio sobre la motilidad mediada por la acetilcolina). De esta manera la metoclopramida incrementa el tono en reposo y la actividad contráctil del músculo liso gastrointestinal, por lo que, en pacientes sanos o con hernia hiatal, aumenta las contracciones del esófago e in-

booksmedicos.org

crementa la presión del esfínter esofágico inferior, disminuyendo el reflujo, aumenta las contracciones del antro, mejora la coordinación del peristaltismo entre el antro y el duodeno y acelera el vaciamiento gástrico; relaja el esfínter pilórico y el bulbo duodenal, mientras incrementa el peristaltismo de duodeno y yeyuno; acelera el tránsito intestinal del duodeno a la válvula ileocecal. Los efectos de los procinéticos se encuentran principalmente en el sistema digestivo superior, con un efecto sin significancia clínica en el intestino grueso. No tienen efecto estimulante sobre secreciones gástricas, biliares, ni pancreato-duodenales, pero sí incrementan la presión en la vesícula y el conducto biliar y relajan el esfinter de Oddi.

Por otro lado, en el SNC la metoclopramida incrementa el umbral de respuesta de la zona quimiorreceptora desencadenante, por bloqueo de receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos 5HT3, mientras que en los nervios viscerales disminuye la sensibilidad y la transmisión de estímulos del tracto gastrointestinal al centro del vómito. Estos dos efectos, sumados a un mejor vaciamiento gástrico, le confieren a la metoclopramida una actividad antiemética, tanto central como periférica.

Además estimula la secreción de prolactina y produce aumentos transitorios de los niveles de aldosterona con retención de líquidos.

Los otros miembros del grupo tienen acciones antidopamínicas similares a la metoclopramida, sin los efectos adicionales sobre serotonina. La domperidona atraviesa en menor cantidad la barrera hemato-encefálica, con menores efectos adversos extrapiramidales a nivel del SNC.

Los procinéticos se absorben rápidamente en el intestino delgado; en pacientes con retardo en el vaciamiento gástrico puede dificultarse su absorción oral, condición que puede requerir de un tratamiento parenteral inicial. Su acción se inicia en 10-15 min por vía IM y en 30-60 por vía oral. También se administra por vía intravenosa (su acción se inicia en 1-3 min) para la intubación intestinal y biopsia, y para algunos exámenes radiológicos de estómago y duodeno. La metoclopramida tiene vida media de 4-6 horas. Todos se distribuyen ampliamente, cruzan la placenta y se excretan por el riñón, con excepción de la domperidona que tiene eliminación hepática y renal.

Reacciones adversas

Somnolencia, mareo, fatiga y ansiedad son comunes. Con menor incidencia y por su antagonismo dopaminérgico se pueden observar reacciones extrapiramidales semejantes a las de los antipsicóticos, sobre todo en niños, adolescentes y ancianos: parkinsonismo, distonías agudas y, con el uso crónico, discinecias tardías. También son raros efectos adversos como constipación, irritabilidad, agranulocitosis, taquicardia, hipertensión; en pacientes con feocromocitoma se han presentado crisis hipertensivas. Galactorrea, ginecomastia y desórdenes menstruales pueden ocurrir en algunas pacientes, con el uso prolongado, debido a hiperprolactinemia. Con dosis altas se puede presentar diarrea, agitación, irritabilidad y sensación de pánico.

Precauciones y contraindicaciones

No deben utilizarse en pacientes con obstrucción intestinal u otra condición quirúrgica que pueda agravarse. Tampoco en pacientes con feocromocitoma, síntomas extrapiramidales, parkinson o epilepsia. Particular cuidado hay que tener con pacientes hipertensos y con ancianos, porque son más proclives a presentar reacciones extrapiramidales. Por igual razón, está contraindicada en niños menores de un año y no se recomienda su uso en niños de 1 a 18 años. No se ha demostrado que puedan producir alteraciones en el embarazo. Debe advertirse al paciente que estos medicamentos pueden deteriorar la habilidad para conducir vehículos o máquinas.

Interacciones

Por su efecto sobre el tránsito gastrointestinal, disminuyen la absorción de algunos medicamentos como la digoxina (absorción gástrica) y aumentan la de otros como acetaminofen, ASA, diazepam, etanol (absorción intestinal). Los efectos sobre el TGI son antagonizados por anticolinérgicos y opioides.

La acción depresora o sedante del alcohol y otros medicamentos como opioides y benzodiazepinas puede potenciarse con estos medicamentos. Igualmente pueden potenciar los efectos extrapiramidales de algunos antipsicóticos. Pueden antagonizar los efectos de la bromocriptina y de la levodopa. Deben usarse con precaución en pacientes que reciben inhibidores de la MAO porque puede aumentar la presión arterial.

Usos

En algunos desórdenes de la motilidad gastrointestinal como estasis gástrica, reflujo gastroesofágico y en dispepsias; en el tratamiento de la gastroparesia diabética. Como antieméticos se utilizan en el tratamiento de algunas formas de náuseas y vómito, como las que se presentan en la migraña, la radioterapia, la quimioterapia del cáncer y en el postoperatorio. En el tratamiento del hipo que no cede con medidas conservadoras, la metoclopramida es alternativa. Útiles como coadyuvantes en el manejo analgésico de los episodios agudos de migraña. También se utilizan para facilitar la endoscopia del intestino delgado, para facilitar algunos estudios radiográficos del aparato digestivo superior y para la profilaxis de la neumonía por aspiración, antes de un procedimiento quirúrgico de urgencia o de cesáreas, o durante el parto.

BROMOPRIDA, CINITAPRIDA, CISAPRIDA, CLEBOPRIDA, MOSAPRIDA

A partir del descubrimiento de las propiedades

booksmedicos.org

antieméticas y estimulantes de la motilidad gastrointestinal de la metoclopramida, se han buscado medicamentos que tengan sus mismas acciones, pero que carezcan de efectos centrales como el extrapiramidalismo y la hiperprolactinemia. Las benzamidas sustituidas como bromoprida, cinitaprida, cisaprida, cleboprida y mosaprida, se comportan como agonistas del receptor 5HT4, estimulando la liberación de acetilcolina en las neuronas postganglionares del plexo mientérico, y propiedades antagonistas leves de 5HT3, pudiendo estimular directamente el músculo liso y la motilidad intestinal. Estos productos elevan la presión del esfínter esofágico inferior, aumentan el vaciamiento gástrico y promueven el tránsito intestinal en dirección céfalo caudal. Cisaprida y mosaprida carecen de efectos antidopamínicos centrales y por ello no producen trastornos extrapiramidales ni hiperprolactinemia.

Se administran por vía oral, se metabolizan en el hígado por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 y se eliminan por vía renal y por las heces. Se absorben mejor y alcanzan niveles séricos mayores si se administran inmediatamente antes de las comidas.

Entre las reacciones adversas se encuentran diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómito, constipación y flatulencia, reacciones de hipersensibilidad, somnolencia o insomnio, cefalea y artralgias. Merecen especial mención las reacciones adversas producidas en el aparato cardiovascular (descritas para cisaprida y cinitaprida), como arritmia ventricular, fibrilación y *torsades de pointes*, secundarias a un intervalo QT prolongado, llevando a restringir su uso, así como el retiro de estas de varios países.

El uso simultáneo con sustancias que inhiben la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (tabla 1.1, capítulo 1) aumenta las concentraciones plasmáticas y puede ocasionar prolongación del intervalo QT y potenciar arritmias graves.

Cisaprida y cinitaprida están contraindicadas en pacientes con síndrome de QT prolongado, falla renal, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, historia de *torsades de pointes*, alteraciones electroliticas no compensadas (especialmente hipokalemia e hipomagnesemia) y en quienes consuman medicamentos que inhiban la CYP3A4 o que prolonguen el QT (antiarrítmicos, antidepresivos, antipsicóticos, diuréticos, entre otros). No se recomienda su uso en embarazo, lactancia, niños y ancianos.

Presentaciones y dosis

Tabla 9.4.
PROCINÉTICOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Metoclopramida	METOCLOPRAMIDA, PRIMPERAN PLASIL	Sln. oral 4mg/ml (gotas); tab. 10mg; sln. iny. 10mg/2ml y 10mg/100ml Jarabe 5mg/5ml y 4mg/ml/30ml; comp. 10mg, sln. iny. 10mg/2ml	Gastroparesia diabética: 10mg (50 gotas) 4 veces al día por 2 a 8 semanas. Vía IM o IV lenta 10 a 20mg dosis única. Reflujo gastroesofágico: 10 - 15mg 4 veces al día por 4 a 12 semanas. Manejo de emesis: 5 - 10mg cada 6 a 8 horas. Migraña (agudo): oral: 10 - 20mg dosis única, IM: 10mg dosis única, IV: 10-20 dosis única.	0,5 a 1 mg/kg/dia. De 1 a 4 años: 1 a 2 mg (5 a 10 gotas), 2 a 3 veces al dia. De 5 a 14 años: 2 a 5mg (10 a 25 gotas), 3 veces al día. La misma dosis puede aplicarse IV lenta o IM en las situaciones que lo ameriten. La dosis diaria total no debe exceder de 0,5mg/kg de peso
Domperidona	DOMPERIDONA, HARMETONE, MOPERID	Susp. oral 1mg/ml; tab. 10mg	Alteraciones motilidad gastrointestinal: 10mg oral 3 o 4 veces por día, máximo 30mg/dia.	0,25 a 0,5 mg/kg 3 a 4 veces al día con un máximo de dosis diaria de 2,4 m/kg o de 80mg
Bromoprida + pancreatina + dimetilpolisiloxano	ENZYMED	grag. con 5mg + 400mg + 60mg	Una gragea tres veces al día, 15 minutos antes de cada comidas	
Cinitaprida	ENDIAL	comp. 1mg	Un comprimido tres veces al día, 15 minutos antes de cada comida	
Mosaprida	MOSAPRIDA, GASTRIDE, REFLUCIL MOXAR	susp. 5mg/ml (frasco gotero por 30ml); tab. 5mg; tab. 5mg + 125mg de simeticona	Una tableta de 5mg o 10mg con cada una de las tres comidas principales. En los ancianos máximo 7,5mg/dia	
Mosaprida + Pancreatina + Simeticona	BONDIGEST	tab. Con 5mg + 170mg + 125mg		
Levosulpirida	LEVOSULPIRIDE, LEPRIT, SULPRID	tab. 25mg	Una tableta 3 veces al día, antes de las comidas principales	
Levosulpirida + pancreatina + simeticona	LEPRIT ENZIMÁTICO	tab. 25mg + 150mg + 80mg	Una tableta media hora antes de las comidas	

booksmedicos.org

ANTIESPASMÓDICOS

El dolor abdominal tipo cólico puede tener origen en contracciones espasmódicas de la musculatura lisa del tracto gastrointestinal, ocasionadas por diversos trastornos como dispepsia, enfermedad diverticular, colon irritable, etc. En situaciones en las que se sospecha que en el origen del dolor hay espasmo de la musculatura lisa, está indicada la analgesia. Son medidas efectivas, no farmacológicas, el calor en forma de baños de agua caliente o en aplicación local.

El tipo de analgésico y su vía de administración dependen de la intensidad del dolor y de la persistencia del cuadro. Se han utilizado como antiespasmódicos los siguientes medicamentos o grupos farmacológicos:

En caso de cólico renal o biliar, tradicionalmente se ha considerado de elección la meperidina, ya que es el preparado opiáceo con menor tendencia a producir parálisis tónica de la musculatura lisa y espasmo en el esfínter de Oddi. Tradicionalmente se ha afirmado que la morfina está contraindicada en cólico biliar porque aumenta el tono de las vías biliares, sin embargo no existe realmente evidencia que respalde esta afirmación, y en ocasiones se puede preferir morfina debido a su acción un poco más prolongada, comparada con meperidina.

Si los derivados opiáceos están contraindicados, serán de utilidad la dipirona (metamizol), también por vía IV o IM, o bien el diclofenaco por vía IM. Cuando el dolor cólico es de menor intensidad se recomienda la administración oral.

Los antiespasmódicos más utilizados son los anticolinérgicos, porque disminuyen la excesiva estimulación colinérgica de la fibra muscular. Se prefieren aquellos con el nitrógeno cuaternario (como hioscina y homatropina) porque no atraviesan la barrera hematoencefálica, en comparación con las aminas terciarias (como atropina). Debido a que el antagonismo colinérgico sólo se produce a concentraciones más elevadas que las que antagonizan la acetilcolina en otras vísceras, las dosis usuales provocan efectos colaterales como sequedad de boca, visión borrosa, incapacidad para la acomodación visual, taquicardia, constipación e incluso retención urinaria en caso de hipertrofia prostática, razón por la cual su uso se ha limitado y está contraindicado en caso de glaucoma, estenosis pilórica, hipertrofia prostática, íleo paralítico y atonía intestinal, colitis ulcerosa grave y miastenia gravis.

Los antiespasmódicos musculotropos tienen acción directa sobre el músculo liso del tracto gastrointestinal, por un mecanismo no bien conocido, aunque algunos ponen en duda su eficacia. Entre los más utilizados se encuentran: **otilonio**, **pinaverio**, **fenoverina**, **mebeverina**, **pramiverina**, **rociverina** y **pargeverina** (**propinox**). Al parecer estos medicamentos actúan interfiriendo con la entrada de calcio, en forma más o menos selectiva en el músculo liso intestinal. Se han utilizado como antiespasmódicos en diversos trastornos dolorosos gastrointestinales y genitourinarios y como coadyuvantes en la realización de ciertos procedimientos que puedan generar espasmo y dolor, con respuestas que no son significativamente mejores que las obtenidas con preparados más antiguos y con los que existe mayor experiencia.

El pinaverio ha producido como reacciones adversas pirosis, disfagia, diarrea y ulceraciones esofágicas; por ello se aconseja administrarlo con alimentos; a la fenoverina y la rociverina se le han reportado náuseas y sequedad bucal, mareo, somnolencia, prurito, enrojecimiento facial, diarrea; de la mebeverina se describen cuadros de mareo, cefalea, insomnio, anorexia y bradicardia. Estos medicamentos se encuentran contraindicados durante el embarazo y deben usarse con precaución en pacientes con marcado deterioro de la función hepática o renal, o con desórdenes cardíacos.

Otro antiespasmódico muy antiguo es la **papaverina**, alcaloide natural del opio. No tiene efecto narcótico como la morfina, relaja el músculo liso de vasos cerebrales, coronarios y pulmonares en especial; relaja el músculo liso del tracto gastrointestinal, bronquios, ureteres y tracto biliar; estos efectos parecen estar relacionados con la inhibición de la fosfodiesterasa y de la acción del calcio durante la contracción muscular. Sus reacciones adversas comprenden constipación, somnolencia, bloqueo AV, cefalea y depresión respiratoria a dosis altas. Se contraindica en glaucoma, daño hepático y depresión miocárdica.

La trimebutina usualmente se emplea como antiespasmódico en pacientes con síndrome de intestino irritable y posee actividad agonista opioide y antiserotoninérgica. Otros antiespasmódicos se han empleado más específicamente para el manejo de problemas urinarios de tipo vejiga neurogénica o incontinencia vesical, tales como el oxibutinino, tolterodina y flavoxato, por su actividad anticolinérgica, la que también es responsable de sus efectos adversos y contraindicaciones.

Existen combinaciones de antiespasmódicos con analgésicos y antiinflamatorios, como acetaminofen, dipirona, ibuprofeno, naproxeno y clonixinato de lisina.

booksmedicos.org

Presentaciones y dosis

Tabla 9.5.
ANTIESPASMÓDICOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Fenoverina	ALMAX NX, SPASMOPRIV	Cápsulas 100 y 200 mg	100 -200 mg VO cada 8-12 horas con las comidas	No usar en menores de 12 años
Homatropina metilbromuro + acetaminofen	BONEPAS COMPOSITE NF	Sol. oral 3,2 mg + 500 mg /mL en 15 mL		Se puede administrar VO cada 6 horas así: 2 - 3 meses: 2 gotas/kg 4 - 12 meses: 1 mL (20gotas) 1 - 2 años: 30 gotas 2 - 4 años: 40 gotas 5 - 7 años: 50 gotas 5 - 10 años: 60 gotas.
Mebeverina	MEBEVERINA, DUSPATALIN, MEBEMINT, RIALER	Cápsulas liberación prolongada 200mg. Tab. 135 y 200 mg. Susp. Oral 10 mg/ mL en 100 mL	300 - 450 mg / día VO en 3-4 dosis (liberación convencional) o 200 mg cada 12 horas (liberación prolongada)	
N-Butil bromuro de hioscina	BUTIL BROMURO DE HIOSCINA, BUSCAPINA, COLEPAS, ESPASMOBIL, LABINPINA	Tab. 10 mg. Sol. iny. 20mg/mL	10 - 20 mg VO cada 8 horas (máximo 60mg/ día). IV: 20 mg cada 8 horas (máximo 100 mg)	Niños mayores de 2 años: 0,3 a 0,6 mg/kg/día IM o IV lenta. Dosis máxima 1,5 mg/ kg/día
N-Butil bromuro de hioscina + acetaminofen	N-BUTIL BROMURO DE HIOSCINA + ACETAMINOFEN, ANALPER PLUS, BUSCAPINA COMPOSITUM NF, DOLOTRIN, ESPASMOBIL, ESTOLAS, VICERALGINA COMPUESTA	Sol. oral 2 mg + 100 mg / mL. Tab. 10+325 mg; 10+500 mg; 10 + 650 mg	1 tableta VO cada 6 - 8 horas	Niños menores de 1 año: 10 gotas 3 a 4 veces/día. Niños de 1 a 3 años: 15 gotas 3 a 4 veces/día. Niños de 4 a 6 años: 20 gotas 3 a 4 veces al día. De 7 a 14 años: 20 a 40 gotas 3 a 4 veces al día
N-Butil bromuro de hioscina + dipirona	N-BUTIL BROMURO DE HIOSCINA + DIPIRONA, BUSCAPINA COMPOSITUM, DIPRIREX, DOLIUN, ESPASMOKOV COMPUESTO, LABINPINA COMPUESTA	Gragea 10+250 mg y 10+300 mg. Sol. Oral 6,67+333,4 mg/mL. Sol. Iny 0,02+2,5 g / mL	1 - 2 tabletas VO cada 8 horas. 1 ampolla por vía IV o IM, si es necesario repetir cada 8 a 12 horas	
Otilonio	BROMURO DE OTILONIO, BROTILON, ESPARMAR, MUROTIL, NORMODIGEST, ORLIX, SPASMOMEN	Tab. 40 mg	Una tableta VO cada 8 a 12 horas por vía oral antes de los alimentos	
Pinaverio	BROMURO DE PINAVERIO, ALEVIAN DUO, BROMUX, DICETEL	Tab. 50 y 100 mg. Presentaciones combinadas Tab. de 100 mg pinaverio + 300 mg simeticona	Una cápsula VO dos veces al día, en la mañana y en la noche	
Rociverina	Rilaten	Gragea 10mg. Sol iny. 20mg / 2mL	Una gragea VO 3 o 4 veces al día; 1 ampolla en IV o IM, no repetir en menos de 2 horas	

booksmedicos.org

ANTIFLATULENTOS

La presencia excesiva de gases en el estómago se asocia usualmente con aerofagia, y se puede manifestar en forma de eructos. Su tratamiento depende de la identificación de los hábitos (goma de mascar, cigarrillo, etc) o el problema psicológico o funcional que la produce. Otras alteraciones asociadas con eructos excesivos incluyen reflujo gastroesofágico, estrés, desorden obsesivo compulsivo y bulimia.

El exceso de aire intestinal se suele deber a problemas de mala absorción de los carbohidratos en el intestino delgado, que son fermentados posteriormente por las bacterias del colon, generando gas. Dependiendo de la anamnesis y síntomas asociados, el clínico puede buscar y tratar causas probables de incremento en las flatulencias, tales como intolerancia a la lactosa, infecciones gastrointestinales o enfermedad celíaca.

Las sustancias antiespumantes disminuyen la tensión superficial, lo que produce ruptura de las burbujas de gas, dispersándolas y, aunque se prescriben con frecuencia por vía oral para el alivio de la flatulencia y el malestar producido por el exceso de gas en el tracto gastrointestinal, su beneficio no ha sido totalmente demostrado. Se aceptan como antiflatulentos el carbón activado, la **dimeticona** (**dimetilpolisiloxano**) y la **simeticona** (polímero de dimeticona junto con silicio). Dimeticona y simeticona se encuentran en múltiples formas combinadas con enzimas digestivas, antiácidos o procinéticos, pero también se encuentran en presentaciones solas en el mercado. Estos principios activos no se absorben y se acepta en general que su uso es seguro en embarazo, lactancia y poblaciones pediátricas, lo cual puede no aplicar para las presentaciones combinadas con otros fármacos.

COLERÉTICOS Y COLAGOGOS

Los principales ácidos biliares producidos en el hígado son el ácido cólico y el quenodesoxicólico, que son conjugados con glicina y taurina para formar en la bilis, junto con sodio y potasio, las sales biliares. Los ácidos biliares administrados por vía oral aumentan la producción de bilis, acción que se denomina colerética, y reducen la síntesis de colesterol en el hígado; mientras que las sales biliares tienen poca actividad colerética. En nuestro medio se comercializan muchos preparados coleréticos que combinan bilis de buey, extracto de boldo, extracto de ruibarbo y cáscara sagrada. Los preparados que contienen ácidos biliares han sido utilizados para ayudar a la emulsificación de las grasas y a la absorción de vitaminas liposolubles en condiciones en que existe deficiencia de bilis en el tracto gastrointestinal. Los colagogos, o sea los productos que aumentan la evacuación de bilis, son el sulfato de magnesio y la peptona, productos éstos que han sido ventajosamente sustituidos.

ÁCIDO URSODESOXICÓLICO

El ácido quenodesoxicólico se encuentra en forma natural en la bilis y el **ácido ursodesoxicólico** (ursodiol) fue aislado de la bilis del oso polar. Ambos tienen propiedades farmacológicas semejantes: son absorbidos del tracto gastrointestinal y luego excretados por la bilis en forma libre y conjugada, para ser transformados por acción de las bacterias intestinales en ácido litocólico, que es a su vez excretado directamente en las heces.

Cuando son administrados por vía oral reducen la concentración de colesterol en las sales biliares, así como la de los fosfolípidos en la bilis, y son capaces de disolver los cálculos ricos en colesterol en pacientes con vesícula funcionante. También se ha visto mejoría en el vaciamiento gástrico y en el tránsito gastrointestinal, dos problemas que coexisten con frecuencia en los pacientes con colelitiasis. No son de utilidad en cálculos calcificados o en disquinesia vesicular. Las recidivas son frecuentes y por ello se justifica el tratamiento prolongado cuya duración depende del tamaño del cálculo.

Como efectos colaterales se refieren cefalea, dolor abdominal, diarrea, prurito y alteración hepática, los cuales son mucho más frecuentes con el ácido quenodesoxicólico. Su uso está contraindicado cuando hay afecciones hepáticas agudas (colecistitis aguda, colangitis, obstrucción biliar, pancreatitis por litiasis) y crónicas, enfermedades inflamatorias del intestino o úlceras gastroduodenales en evolución. Las mujeres en edad reproductiva deben utilizar un método de planificación no hormonal durante el tratamiento. Mientras se administren estos ácidos, debe realizarse monitoreo de la función hepática.

A pesar de que los cálculos de colesterol pueden disolverse en un 30-50% de los casos, es más probable lograrlo si los cálculos tienen menos de 10-15 mm. El tratamiento es de larga duración (al menos 6 meses) y debe reservarse para aquellos casos en que hay sobresaturación de colesterol en la bilis, poca sintomatología clínica, cálculos no calcificados, vesícula funcional, colédoco libre y esté contraindicada la cirugía. Se ha propuesto su uso para otras afecciones tales como prevención de formación de litiasis biliar luego de cirugía bariátrica, colestasis intrahepática del embarazo, cirrosis biliar primaria y la enfermedad hepática relacionada con fibrosis quística.

booksmedicos.org

ENZIMAS PANCREÁTICAS

Las **enzimas pancreáticas** (lipasas, proteasas y amilasa) están indicadas en casos de secreción insuficiente de jugo pancreático, como pancreatitis crónica, resecciones pancreáticas o fibrosis quística, situaciones en las que, administradas a dosis altas y junto con antiácidos, previenen el síndrome de mala absorción y alivian el dolor. Los productos que contengan alto contenido de lipasa deben administrarse bajo vigilancia por el riesgo de obstrucción intestinal debido al alto número de reporte de contracturas y engrosamientos de la pared del colon (colonopatía fibrótica) en niños con fibrosis quística que recibieron altas dosis de estas preparaciones. Otras reacciones adversas incluyen cefalea, dolor abdominal, linfadenopatías y dispepsia. No se ha demostrado su utilidad clínica en el tratamiento de molestias digestivas inespecíficas, en las que basta con la aplicación de medidas dietéticas sencillas.

Las enzimas pancreáticas están disponibles en múltiples presentaciones con cantidades variables de cada una de las enzimas, o incluso en formas combinadas con procinéticos y con antiflatulentos. Debido a esta gran variabilidad, el médico tratante debe seleccionar el producto y dosis específicos para cada paciente según su condición clínica, ajustando según respuesta.

Presentaciones y dosis

Tabla 9.6.
ANTIFLATULENTOS Y OTROS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Simeticona*	SILIGAS, NENEGAX	Sol. oral 66,6 mg/mL		Infantes y menores de 2 años: 20 mg 4 veces al día luego de las comidas (máximo 240 mg/dia). > 2 años: 40 mg 4 veces al día luego de las comidas (máximo 480 mg/día)
	SILIGAS, FINIGAX, SI-METICON	Tab. masticable 125 mg	Masticar 1 tableta 3 a 4 veces al día luego de las comidas	Niños de 8 a 12 años, masticar media tableta después de las comidas. Niños mayores de 12 años como la dosis del adulto
	DIGESTA SIMETICONA	Cáps. 250 mg	250 mg luego de las comidas (máximo 500 mg / día)	> 12 años: dosis de adulto
	SI-METICON GAS RELIEF	Susp. oral al 1%	10 a 20mL después de cada comida y en la noche	De 2 a 12 años 5mL después de cada comida y antes de acostarse. Niños mayores de 12 años dosis como el adulto
Simeticona + Carbón activado	FINIGAX, METICON	Cápsulas 80 mg + 250 mg y 125 mg + 250 mg	Tomar 1 cápsula diez minutos antes o durante las comidas y en la noche	> 12 años: dosis de adulto
Simeticona + Aceite de anís	FINIGAX PLUS	Tab. Masticable 125 mg + 20 mg	Masticar 1 tableta después de cada comida y en la noche	Niños de 6 a 12 años masticar media tableta después de las comidas y en la noche. Niños mayores de 12 años dosis como el adulto
Ácido ursodesoxicólico	LITOMEN, URSACOL, URSOFALK	Cáps. 250mg, 300 mg, 500 mg y 600 mg	Disolución de litiasis: 8 - 10mg/kg/día vía oral en 2 o 3 dosis. Prevención de litiasis: 300 mg vía oral cada 12 horas	

* Existen en el mercado otras múltiples presentaciones combinadas con: alginato de sodio, bicarbonato de sodio, cisaprida, hidróxido de aluminio y magnesio, metoclopramida, pancreatina, papaverina, pinaverio, trimebutina, etc.

booksmedicos.org

LAXANTES Y CATÁRTICOS

A pesar de que los términos se usan con frecuencia en forma intercambiable, puede establecerse una diferencia entre ellos, teniendo en cuenta que el efecto laxante se da en el colon, con un material fecal más formado, mientras que el catártico se da en todo el intestino, con un material más acuoso. Son sustancias ampliamente utilizadas por la población, generalmente de manera innecesaria, debido a ideas erróneas que se tienen sobre el hábito intestinal y al mal uso por parte de muchos médicos que olvidan que el tratamiento de la constipación o estreñimiento, la mayoría de las veces, requiere tan solo de una completa instrucción al paciente y de la adquisición de algunos hábitos higiénico-dietéticos. Se debe recordar que los patrones de defecación varían ampliamente y que solo se debe considerar la constipación cuando ocurren cambios notorios en la frecuencia, la consistencia o el volumen de las heces con producción de algún tipo de molestias. Tampoco debe olvidarse que algunos pacientes tienen estreñimiento secundario al uso de algún medicamento (opioides, bloqueantes de canales de calcio, fármacos anticolinérgicos, etc) o a algún trastorno subyacente intestinal (colon espástico, por ejemplo) o extraintestinal (hipotiroidismo, diabetes, neuropatías, depresión, inmovilidad, etc.), que requiere diagnóstico y tratamiento.

Hay situaciones en las que los laxantes están justificados, como por ejemplo en los pacientes que no pueden introducir modificaciones dietéticas, en los pacientes con enfermedad cardiovascular en la que se deban evitar los esfuerzos, en pacientes con hemorroides, después de cirugía, cuando el estreñimiento se debe a defectos neurológicos u hormonales, en la preparación para ciertas cirugías o estudios radiológicos y cuando el estreñimiento funcional no cede con medidas higiénico dietéticas. Pero deben suspenderse tan pronto como sea posible, ya que el abuso de los laxantes es muy frecuente, especialmente entre las mujeres, lo cual puede derivar en efectos como pérdidas excesivas de electrolitos, esteatorrea y déficit de calcio. Los laxantes actúan generalmente incrementando la cantidad de líquidos en el colon, ya sea por aumento de retención o por disminución en su absorción.

LAXANTES DE VOLUMEN

Son los más adecuados para el tratamiento del estreñimiento funcional y crónico. Algunos alimentos vegetales como los granos, las frutas, las verduras y los cereales son ricos en fibra vegetal, que es un material no digerible compuesto por células vegetales cuyas paredes están compuestas de polisacáridos que adsorben agua: celulosa, pectinas, ligninas, cutinas y glucoproteínas. Al hidratarse la fibra y fijar iones, aumenta el bolo fecal y lo ablanda, formando una masa mucilaginosa o gel emoliente que promueve el peristaltismo y reduce el tránsito intestinal. También se cree que la reducción del pH por fermentación bacteriana y la alteración de los ácidos biliares fecales influyen en su efecto laxante. Las fibras vegetales además disminuyen el colesterol sérico en pacientes con hipercolesterolemia moderada.

Algunos pacientes necesitan suplementos de fibra dietética para obtener los 20 a 60 gramos diarios de fibra que se requieren para un efecto laxante. Para ello pueden utilizar **salvado de trigo**, **metilcelulosa**, **agar**, **psyllium** (semillas secas de Plantago ovata, conocido como **ispághula**), **polisacáridos solubles como glucomannan**, **fructooligosacáridos de cadena corta y goma guar**. Su efecto se inicia entre las 12 y las 24 horas y alcanza su máxima eficacia en unos tres días. La dosis debe incrementarse gradualmente para disminuir la flatulencia y la distensión. En ancianos débiles no serían una buena alternativa puesto que pueden empeorar la incontinencia fecal.

Rara vez se presentan efectos adversos con estos productos; grandes cantidades pueden producir flatulencia, distensión abdominal y cólicos; casos de obstrucción esofágica e intestinal se han reportado en pacientes que los han ingerido secos o con pocos líquidos, por lo que al menos uno o dos vasos de agua deben acompañar cada dosis. Los laxantes de este tipo pueden disminuir la absorción de medicamentos tales como digitálicos, anticoagulantes y salicilatos, por lo que se recomienda administrarlos 3 horas antes o después del laxante. El **policarbófilo cálcico** (resina hidrófila) disminuye la absorción de tetraciclinas y debe evitarse en personas con restricción en la ingesta de calcio. También deben evitarse estos laxantes en pacientes con atonía del colon, obstrucción intestinal o antecedentes de impactación fecal.

Los laxantes son utilizados en el tratamiento de la constipación y en el manejo de las hemorroides y las fisuras anales; con el tratamiento continuo reducen la presión intraluminal en el colon distal y mejoran los síntomas del intestino irritable y de la enfermedad diverticular. Por su naturaleza hidrofílica, también son de utilidad para regular el flujo del bolo fecal en las colostomías. Los laxantes de fibra son también los inicialmente recomendados para el manejo de la constipación en el embarazo.

De todos modos, los productos naturales o comerciales a base de fibra vegetal tienen el valor agregado de atrapar ácidos biliares, evitar su reabsorción y, por tanto, actúan como hipolipemiantes.

La forma más económica de administrar suplementos de fibra vegetal es por medio del salvado de trigo que se consigue, muy barato, en los supermercados. Otros productos que pueden combinarse en forma agradable con el salvado de trigo,

booksmedicos.org

aumentando su efecto laxante, son avena integral, ciruelas pasas y frutas frescas como el banano.

LAXANTES OSMÓTICOS

Los **laxantes salinos** actúan por el efecto osmótico que estas sales, muy pobremente absorbidas, ejercen en la luz intestinal; retienen agua en la luz del intestino, aumentan el volumen de las heces y por ello estimulan el peristaltismo; al parecer también contribuye a este efecto la estimulación de la producción de mediadores de la inflamación; cuando se administran por vía oral actúan principalmente en el intestino delgado, pero en supositorios o enemas promueven la evacuación del colon. En dosis totales pueden producir una evacuación semifluida en un lapso de 3 horas, pero a dosis bajas su efecto puede tardar entre 6 y 12 horas. Son bien tolerados, pero las sobredosis o el uso prolongado pueden ocasionar desequilibrios hidroelectrolíticos como hipermagnesemia (calambres, sedación, confusión, depresión respiratoria), especialmente en pacientes con disfunción renal o deshidratación. Se debe tener cuidado con los productos a base de fosfato, especialmente en ancianos, ya que pueden producir hiperfosfatemia y nefropatía. Se han aprobado: **sulfato de magnesio**, **citrato de sodio**, **sulfato de sodio**, **cloruro de sodio hipertónico**, **fosfato disódico**, **tartrato de sodio** y **ácido tartárico**.

Los purgantes salinos se utilizan en el tratamiento de intoxicaciones y para vaciar el intestino antes de cirugía o de estudios radiológicos o sigmoidoscópicos.

Los azúcares, alcoholes no digeribles y polímeros como la **lactulosa**, la glicerina, el manitol, el sorbitol, el docusato sódico y el **polietilenglicol** (**conocido como PEG** o **macrogol**, con o **sin electrolitos**), por su poder higroscópico y osmótico sacan agua de los tejidos, lo cual, al aumentar el bolo fecal, produce un efecto estimulante de la motilidad intestinal y del reflejo defecatorio. El docusato, también clasificado como laxante surfactante, actúa disminuyendo la tensión superficial de la materia fecal, aumentando su cantidad de agua, pero su efectividad clínica no es muy elevada y tiene poca evidencia.

Cuando se administran por vía rectal pueden producir irritación, dolor, tenesmo y ardor. Rara vez se produce hiperemia de la mucosa rectal con descarga mucosa y pequeñas hemorragias. Por vía rectal deben administrarse en una sola dosis o a intervalos espaciados. El PEG, por su buen perfil de seguridad, se ha convertido en uno de los laxantes más empleados, incluso ha reemplazado en la actualidad a los fosfatos en la preparación para procedimientos quirúrgicos o endoscópicos.

LAXANTES ESTIMULANTES

Este grupo de fármacos, si bien aún se conocen como laxantes estimulantes o irritantes, realmente inducen la defecación al inhibir la absorción y estimular la secreción hidroelectrolítica en el colon; esta acción parece secundaria al aumento de prostaglandinas y del óxido nítrico e inhibición de la ATPasa intestinal; la actividad estimulante del peristaltismo, aunque se presenta, no es predominante en el efecto laxante. Son prescritos sólo por períodos cortos para el tratamiento de la constipación funcional que no cede a los laxantes de volumen, para la preparación de estudios radiológicos o de endoscopias digestivas y antes de algunas operaciones quirúrgicas. Actúan en 6 a 12 horas cuando se administran por vía oral.

Con dosis terapéuticas pueden producir náuseas, dolor abdominal, diarrea y debilidad. Por vía rectal, los efectos irritantes pueden ser molestos y producir proctitis o excesiva evacuación del colon. Se desaconseja el uso de supositorios o enemas con estas sustancias, en pacientes con cólicos abdominales, fisuras rectales o anales o con hemorroides ulceradas. Su uso por largo tiempo puede disminuir la sensibilidad de la mucosa intestinal a los estímulos defecatorios normales; por ello se va creando una dependencia a estos fármacos, requiriendo el paciente dosis mayores para lograr la evacuación intestinal. El uso prolongado o las sobredosis pueden también trastornar el equilibrio hidroelectrolítico (hipokalemia, hipocalcemia, acidosis o alcalosis metabólica), producir malabsorción y pérdida de peso. Algunos de ellos pueden colorear la orina. Después de varios años de uso se describen casos de atonía y dilatación del colon por alteración estructural y permanente del plexo mientérico e hipertrofia de la muscularis mucosa.

En niños menores de 10 años no deben utilizarse estos laxantes (en general no son bien recomendados en pediatría); tampoco en pacientes con obstrucción intestinal o cuadros abdominales no diagnosticados. Los productos a base de dantrón han sido retirados del mercado en algunos países porque producen tumores en animales de experimentación. Se encuentran en este grupo el **aceite de ricino**, los **senósidos A** y **B** (Sen), el **bisacodilo**, el **picosulfato** sódico, la **fenolftaleína** y el **dantron**. Además, plantas como la **cáscara sagrada**, el casantranol y el ruibarbo, que contienen derivados antraquinónicos (glicósidos y geninas) con propiedades laxantes.

OTROS LAXANTES

El **aceite mineral** lubrica el material fecal y la mucosa intestinal, retardando la absorción de agua y aumentando el bolo fecal. La emulsión de aceite mineral tiene mejores propiedades humidificantes que el aceite no emulsificado y tiene mayor eficacia. Puede ser administrado por vía oral o rectal.

Para el tratamiento del estreñimiento crónico especialmente asociado a hemorroides o fisuras de ano y de recto, pueden administrarse de 15-45 mL en la noche o en dosis divididas durante el día. En el tratamiento de la impactación fecal puede

booksmedicos.org

utilizarse en enemas de 60-150 mL. No debe emplearse por más de una semana, ni en niños menores de 6 años o embarazadas. Los efectos adversos son pocos: ensucia la piel y la ropa, puede producir irritación y prurito anal y puede empeorar las infecciones anorrectales e interferir con su curación. El uso oral en ancianos y niños, o en personas con problemas de deglución, puede producir broncoaspiración y neumonía lipoídica.

El **lubiprostone** es un ácido graso derivado de la prostaglandina E1, que activa canales cloruro en las células epiteliales intestinales, aumentando la secreción de fluidos y la motilidad intestinal. Puede producir náuseas, diarrea, distensión y dolor abdominal, cefalea y flatulencia. Está indicado en pacientes con estreñimiento crónico idiopático, constipación inducida por opioides y en mujeres con colon irritable. No se recomienda su uso en embarazo, ni en menores de 18 años y en pacientes con alteraciones renales o hepáticas. Se contraindica en obstrucciones gastrointestinales.

La **metilnaltrexona**, un antagonista selectivo de los receptores opiáceos Mu, está indicado para el estreñimiento en pacientes con enfermedad avanzada y tratamiento paliativo, que reciben opioides y no han respondido a otros laxantes. Su paso por la barrera hematoencefálica es restringido y no afecta el efecto analgésico del opioide. Se asocia con náuseas, vómito, dolor abdominal, cefalea y mareo. Además, se han reportado casos de perforación gastrointestinal en pacientes con lesiones previas del tracto digestivo. Se contraindica en embarazo, lactancia, menores de 18 años y obstrucción mecánica gastrointestinal.

La **prucaloprida** es un agonista altamente selectivo de los receptores 5HT4, facilita la transmisión colinérgica aumentando el tránsito oral-cecal. Está indicado en mujeres mayores de 18 años (hombres off-label) con estreñimiento crónico que no responde a otros laxantes. Puede producir cefalea, dolor abdominal, náuseas y diarrea. Está contraindicado en íleo paralítico, perforación u obstrucción intestinal, enfermedades inflamatorias del TGI e insuficiencia renal que requiere diálisis.

Otros medicamentos como la linaclotida, plecanatida, naldemedina, naloxegol o alvimopan, tienen cabida en casos de constipación más específicos, como aquellos relacionados con intestino irritable, uso prolongado de opioides o íleo postoperatorio, pero aún no se encuentran registrados en Colombia. Elobixitat (inhibidor del transportador de ácido biliar ileal) y velusetrag (agonista selectivo del receptor 5HT4) se encuentran aún en investigación clínica, aunque elobixitat ya logró aprobación en Japón.

Presentaciones y dosis

Tabla 9.7.
LAXANTES

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Aceite de ricino	ACEITE DE RICINO	Frascos de 25 y 30 mL	15 a 30 mL dosis única	2 a 11 años: 5 a 15 mL dosis única. > 12 años: dosis de adultos
Bisacodilo	BISACODILO, DULCOLAX, FARMALAX, LAXIUM	Tab. 5 mg	5 a 15 mg una vez al día	Niños mayores de 6 años. 5 mg una vez al día
Bromuro de Metilnaltrexona	NALTREXONA, RELISTOR	Sol iny. 20 mg/mL. Tab. 50 mg	Constipación inducida por opioides en pacientes con enfermedades avanzadas (Subcutáneo, 1 dosis cada 24 horas): En menores de 38 kg: 0,15 mg/kg. De 38 a 62 kg: 8 mg. De 62 a 114 kg: 12 mg. > 114 kg: 0,15 mg/kg. En pacientes con dolor crónico no oncológico: 450mg VO o 12 mg SC cada 24 horas.	
Citrato de sodio	CREACTINA ENEMA	Enema con 0,63 g		
Cloruro de sodio USP	ENEMA SOLUCIÓN SALINA, ENEMATROL SALINO	Enema al 2,5%		
Docusato sódico	DULCOCOMFORT, DIGESTA LAX, SENNAX PLUS	Cáps. 100mg. Tab. 50 mg en combinación con senosidos (8,6 y 17 mg)	1 a 2 cápsulas cada 24 horas	2 a 12 años: 50 a 100 mg cada 24 horas

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Fosfato de sodio monobásico + fosfato de sodio dibásico	TRAVAD ORAL, ENEMATROL ORAL	Sol oral de con 16g y 6g, respectivamente, por cada 100mL	Laxante: 20-50 mL por toma.	
Fosfato de sodio monobásico, Fosfato de sodio dibásico	TRAVAD ENEMA, ENEMATROL	Enema con 16g y 6g, respectivamente	Contenido total del enema	Media bolsa del enema
Glicerina	GLICERINA SUPOSITORIOS, GLICELAX, SUPOGLIX ADULTOS Y PEDIÁTRICO	Supositorios con 2,34g para adultos y 1,36g para niños	Un supositorio de 2,34 g	Un supositorio de 1,36 g
Lactulosa	LACTULOSA, CONSTILAX, DUPHALAC, LACTULAX, LACTUNOVA, LAXALAN	Jarabe o solución con 66, 7 g/100 mL	15 a 30mL/día VO	1 - 2 g/kg/día en 1 o 2 tomas
Lubiprostone	MODULEX, MOVIPROST	Cáps. 8 mcg y 24 mcg	Estreñimiento por síndrome de intestino irritable (mujeres >18 años): 8mcg dos veces por día. Estreñimiento idiopático crónico : 24mcg dos veces por día.	
Picosulfato de sodio + Aceite mineral	AGAROL	Emulsión 33,4mg (5mg/15mL) + 28,2g, respectivamente	7,5 mL a 15mL VO en la noche	Niños mayores de 6 años: 2,5mL a 3,75mL en la noche
Picosulfato sódico	LAXOBERON, DULCOLAX P	Cáps. 2,5 mg. Sol. oral 7,5 mg/mL	5 a 10 mg VO en la noche	Niños de 4 a 10 años:2,5mg a 5mg VO en la noche. Niños mayores de 10 años dosis como el adulto
Polietilenglicol (PEG; macrogol) 3350 y 4000; con y sin electrolitos	POLIETILENGLICOL, BIOGLICOL, CLEAROVAC, COLYTE, CONTUMAX, EVALAX, FARMALAX 3350, KLEAN PREP, NULYTELY	PEG 3350: polvo para solución oral, 8,5g - 17g - 160g y 250g. PEG 4000: polvo para solución oral, 10,16g - 64g	17g de polvo por día VO disueltos en un vaso de agua o jugo	0,2 a 0,8 g/kg/día VO disueltos en un vaso de agua o jugo (máx 17g)
Prucaloprida	COLONAID	Tab. 1 mg y 2 mg	Mujeres 2mg una vez al día	
Psyllium*	NATURET FIBRA, FIBRAL, FIBROFALK, FYBOGEL, SPABOLAZ	Sobres 2,2 g - 4,2 g de psyllium. Sachets de 4 g al 85,9%	2,5 a 30 g VO por día en varias tomas	De 6 a 11 años: 1,25 a 15 g VO por día en varias tomas
Sen (Cassia angustifolia)	AGIOLAX, BEKUNIS, CIRUELAX, DIGESTAR, LAXPLUS, RHENOFF	Jalea 2 y 8%. Jalea 4,4 g + 2,2g senósidos / 100g Tab. 75 y 125 mg.	1 cucharadita o 1 gragea al acostarse	
Senósidos A-B	LAXALUD, SENNAX	Tab. 8,6 y 17 mg	8,6 - 17 mg VO en la noche (máximo 34,4mg)	Niños mayores de 7 años: 8,6 mg en la noche (máximo 17,2mg)
Sulfato de magnesio + Sen + Ruibarbo	ANTIBIL, VELGOLAX	Polvo para solución oral 21,13 + 0,44 + 0,43 g (sobre de 22 g); 94,04 + 2,0 + 1,96g/100 g (sobre de 30 g)	VO: 1 sobre disuelto en medio vaso de agua en la noche	VO: medio sobre disuelto en medio vaso de agua en la noche
Sulfato de sodio anhidro, Bicarbonato de sodio, Ácido cítrico anhidro, Ácido tartárico	GASTROBIL	Granulado efervescente con 20g, 30g, 10g y 20g, respectivamente	Una cucharada disuelta en un vaso de agua 1 a 3 veces al día	

* Se presentan las dosis generales. Por la diversidad de productos, se aconseja revisar las dosificaciones específicas para cada uno al momento de formular

booksmedicos.org

ANTIDIARRÉICOS

Especialmente en países donde la enfermedad diarreica aguda (EDA) del niño sigue siendo una importante causa de morbimortalidad, es prudente empezar haciendo eco de ciertas recomendaciones de expertos y organismos mundiales de salud, en el sentido de realizar mayor labor educativa y preventiva, explicando a la familia cuáles son las intervenciones preventivas más eficaces contra la diarrea: la lactancia materna, una mejor práctica del destete, el hábito de hervir el agua, el lavado de las manos, el uso de letrinas, la disposición adecuada de excretas y basuras y las inmunizaciones. Recomiendan además estos organismos de salud evitar en los niños el uso de antidiarreicos, antieméticos y antiperistálticos, no sólo porque no han demostrado mayor eficacia, sino porque pueden producir efectos colaterales que dificultan la interpretación del cuadro clínico, producen una falsa sensación de seguridad y encarecen el tratamiento.

Por otro lado, el uso de antibióticos sólo está justificado en aquellas infecciones entéricas producidas por gérmenes que penetran en la mucosa intestinal como *Shigella,* algunas cepas de *Escherichia coli*, *Salmonella, Campylobacter jejuni* o *Vibrio cholerae.* Y el uso de antiamibianos, antigiardiásicos o antihelmínticos sólo está justificado cuando se demuestra la presencia de protozoos o helmintos.

El aspecto más importante en el manejo de la diarrea, sobre todo en niños, es la prevención y reposición de la pérdida hidroelectrolítica. Esto se logra mediante la ingestión de soluciones glucosalinas como las preparadas con la fórmula de la OMS para rehidratación oral. Las soluciones intravenosas se reservan para casos graves de deshidratación o para cuando no se puede utilizar la vía oral.

Así pues, aun cuando la diarrea sea producida por una causa conocida, no siempre debe hacerse sólo la terapéutica específica; es el caso de las frecuentes diarreas agudas infecciosas en las que debe atenderse especialmente a la hidratación, sobre todo en los niños, en quienes a veces la infección es autolimitada. En las diarreas crónicas deben buscarse y corregirse causas como hipertiroidismo, neoplasias, malabsorción, síndrome carcinoide, etc; el colon irritable responde mejor a los sedantes y antiespasmódicos. En la colitis ulcerativa están contraindicados los antidiarreicos opiáceos (loperamida, difenoxilato).

Causas muy frecuentes de una crisis de diarrea aguda son los cambios dietéticos, las intoxicaciones alimentarias, los trastornos emocionales, el uso de medicamentos y otras situaciones en las que la mayoría de las veces no se requiere del empleo de antidiarreicos sino la modificación de los factores causantes. Sin embargo, cuando la diarrea es de causa desconocida, de larga duración o produce síntomas muy molestos para el paciente, puede requerirse un tratamiento sintomático.

Desde el punto de vista fisiopatológico la diarrea puede ser producida por aumento de la presión osmótica dentro del intestino, aumento de la secreción de agua y electrolitos por la pared intestinal, exudación de proteínas o fluidos de la mucosa o alteración de la motilidad intestinal. Desde el punto de vista del manejo sintomático los antidiarreicos aprobados pueden clasificarse así:

- Derivados opiáceos: loperamida, difenoxilato y racecadotril.
- Adsorbentes, astringentes: caolín, pectina, subsalicilato de bismuto, atapulgita, diosmectita.
- Agentes biológicos: lactobacilos, bífidobacterias, *Saccharomyces boulardii.*

Otros medicamentos descritos con propiedades antidiarreicas incluyen clonidina (especialmente en pacientes con diabetes), octreótido y algunos laxantes de volumen como la metilcelulosa y el policarbófilo (adsorbiendo agua y toxinas bacterianas).

SALES DE REHIDRATACLÓN ORAL

En los procesos digestivos, las células de la mucosa intestinal secretan cloruros hacia la luz del intestino y con ellos sodio y agua que se utiliza como solvente de los alimentos. Durante el proceso de absorción se absorbe el sodio, el cloruro y el agua; de este modo, cada día el organismo moviliza muchos litros de fluidos desde el espacio intravascular hacia el intestino y viceversa. En la aparición de la diarrea intervienen factores productores de estímulos de los mecanismos secretorios, así como bloqueo de los mecanismos de absorción de líquidos.

Los agentes que deterioran el mecanismo de transporte de sodio en las células de las vellosidades intestinales dejan intacto el sistema de cotransporte de sodio que acompaña a la absorción de glucosa y otros solutos en la superficie luminal. Este descubrimiento es la clave de la eficacia de las sales de rehidratación oral (SRO): si se agrega glucosa a una solución de electrolitos, el sistema de

booksmedicos.org

cotransporte asegura la absorción de electrolitos y de agua, evitando la deshidratación.

Un sobre de las sales de rehidratación oral contiene: glucosa 13,5g + potasio cloruro 1,5g + citrato trisódico dihidratado 2,9g + sodio cloruro 2,6g. Cantidad que debe ser disuelta en un litro de agua hervida. La OMS ha establecido modificaciones en la formulación, como la disminución en la concentración de glucosa, y por lo tanto en la osmolaridad, con el fin de disminuir el riesgo de agravar la diarrea. Además, recomienda en niños menores de cinco años utilizar concomitantemente zinc para acortar la duración de la diarrea, disminuir la severidad y prevenir las recidivas.

La sustitución de glucosa por aminoácidos o almidón (en forma de cereales como el arroz) aumenta el número de moléculas de sodio que se absorben y por tanto la eficacia rehidratante. La OMS considera que hay suficiente evidencia de que, por ejemplo, el reemplazo de la glucosa por polvo de arroz tostado (50-80 g/litro) no sólo mejora la absorción de sodio y agua sino que reduce la duración y el volumen de las deposiciones. Este último efecto (realmente antidiarreico) es mejor en la diarrea producida por el cólera ¡Tenían razón nuestras abuelas!

DERIVADOS OPIOIDES

La capacidad astringente de los derivados del opio es bien conocida desde hace mucho tiempo; los opiáceos aumentan el tono de la musculatura lisa intestinal, inhibiendo el peristaltismo y los movimientos propulsivos; también aumentan el tono del esfínter anal y tienen actividad antisecretora sobre los enterocitos. Estos efectos, al parecer, se deben a su acción agonista sobre receptores *mu* y *delta* situados en nervios entéricos, células epiteliales y músculo liso intestinal. No se ha definido si el mecanismo de acción predominante es el antiperistáltico o el antisecretor o una combinación de ambos.

El **difenoxilato** y la **loperamida** son dos opioides sintéticos, análogos de la meperidina, que producen su efecto constipante, principalmente a través de receptores Mu, en dosis menores de las que producen efectos en el SNC; sin embargo, a dosis mayores o con el uso prolongado pueden provocar los mismos efectos farmacológicos de los demás opioides. Estos medicamentos son utilizados en el tratamiento sintomático de la diarrea, tanto aguda como crónica, y para reducir el volumen de las descargas en las ileostomías; sin embargo, no hay evidencia de que alteren el curso de la diarrea aguda, ni de que disminuyan la pérdida de fluidos y no deben utilizarse en diarreas causadas por tóxicos o en diarreas infecciosas por *Shiguella, Salmonella, E. coli,* porque se elimina un mecanismo protector que es la diarrea.

El difenoxilato está contraindicado en niños menores de 10 años y la loperamida en menores de dos años y en ancianos; ambos están contraindicados en colitis ulcerativa, porque pueden conducir a megacolon tóxico. No se recomienda su uso en adultos por tiempo prolongado, por el riesgo de dependencia; deben usarse con extremo cuidado en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Como reacciones adversas se describen distensión y dolor abdominal, náuseas, vómito, íleo paralítico, megacolon, sedación, mareo, letargia, anorexia, euforia, cefalea, taquicardia, boca seca, prurito, retención urinaria; a dosis altas producen efectos similares a los demás opioides (depresión respiratoria, coma) y prolongación del intervalo QT, desencadenando *torsades de pointes*; sus efectos depresores pueden potenciarse con otros medicamentos y alcohol.

Racecadotril

Las encefalinas son opioides endógenos que funcionan como neurotransmisores entéricos. Vía receptores *delta* inhiben la secreción intestinal, sin afectar la motilidad. El racecadotril es un inhibidor de las encefalinasas periféricas y, de este modo, refuerza la acción de las encefalinas entéricas. Por su propiedad antisecretora se emplea como coadyuvante a la hidratación oral.

ADSORBENTES, DEMULCENTES Y ASTRINGENTES

Se agrupan aquí una serie de sustancias, algunas de ellas empleadas popularmente en el tratamiento de la diarrea, para las cuales no existen ensayos clínicos que demuestren su eficacia.

Los adsorbentes son sustancias insolubles que no se absorben en el intestino, pero que forman finas partículas divididas, con una gran superficie y capacidad de adsorber agua, toxinas y bacterias en la luz intestinal. Los principales son la **atapulgita**, la **diosmectita**, el subsalicilato de **bismuto**, el **caolín** y la **pectina**.

Se consideran demulcentes las sustancias que forman una barrera protectora sobre la mucosa inflamada o irritada; casi todas actúan además mejorando la consistencia de las heces y son en general las mismas sustancias del grupo anterior.

Los astringentes precipitan las proteínas sobre la superficie de las células de la mucosa intestinal, formando una barrera protectora contra las sustancias irritantes; ejemplo de astringente es el subsalicilato de bismuto.

Estos antidiarreicos pueden ser usados junto con dieta adecuada y los líquidos necesarios para mantener la hidratación, en el tratamiento sintomático de la diarrea aguda, leve o moderada; en la diarrea crónica podrían utilizarse para dar alivio sintomático en tanto se determina y trata la causa de la diarrea. Sin embargo, algunos estudios concluyen que la utilización de estas sustancias no es mejor que el sólo tratamiento hídrico y dietético del paciente; estos antidiarreicos sólo inducen cambios en la consistencia de las heces y no redu-

booksmedicos.org

cen ni la duración ni la severidad de los episodios diarreicos, ni tampoco disminuyen la pérdida de líquidos.

Los antidiarreicos adsorbentes pueden fijar vitaminas y nutrientes, lo que podría ser un problema en el uso crónico; constipación o impactación fecal puede ocurrir especialmente en niños y en ancianos. Los compuestos con bismuto pueden causar coloración negra de la lengua y las heces. El subsalicilato se puede absorber y existe riesgo de síndrome de Reye; se ha asociado también con otros efectos neurológicos.

AGENTES BIOLÓGICOS

Son bacterias (lactobacilos, bifidobacterias, *Streptococcus salivarius*, esporas de *Bacillus clausii*) o levaduras (*Saccharomyces baulardii*) que contribuyen a restituir la flora intestinal e impedir la proliferación de enteropatógenos; esto les da su utilidad en la diarrea debida a modificación de la flora normal por antimicrobianos.

El *Saccharomyces boulardii* es un interesante fármaco, al cual se le proponen otras acciones conducentes a la protección de la mucosa intestinal. Ha mostrado beneficios en la prevención y tratamiento de la diarrea simple y complicada asociada a antibióticos, disbacteriosis y otras diarreas infecciosas, así como en algunas diarreas inespecíficas. Sin embargo, en general para este grupo de medicamentos, la evidencia es aún escasa y las recomendaciones y dosis presentan gran variabilidad, debido a las múltiples preparaciones presentes en el mercado.

Se debe tener cuidado al momento de formular algunas presentaciones en ampollas, las cuales deben ser usadas por vía oral y no ser confundidas con medicamentos parenterales.

Presentaciones y dosis

Tabla 9.8.
ANTIDIARREICOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Caolín + Pectina	CAOPECTIN, DIEKALIN, DIEKAN, LEONIN, NIKAPERINE	Suspensión oral de: 20 + 1 g / 100 mL 10 + 1 g / 100 mL	15 mL VO cada 8 horas	
Difenoxilato + atropina	LAMDOTIL, LOMOTIL	Tab. 2,5 mg + 0,025 mg	2 tabletas iniciales seguidas de 1 a 2 tabletas cada 6 horas, sin exceder de 8 tabletas en el día	
Diosmectita	ANTYL, DIMECTIL, ENTEROVIAL, MUCIPROT, SMECTA, TREDA	Polvo para suspensión bebible -sobre con 3g	1 sobre en medio vaso de agua cada 8 horas	Menores de 1 año: 1 sobre diario diluido en 3 onzas de agua para administrar 1 onza cada 8 horas. De 1 a 2 años: 1 a 2 sobres día diluidos en 6 onzas de agua y repartidos en 3 tomas iguales. Mayores de 3 años: 2 a 3 sobres/día diluidos en agua y repartidos en tres tomas iguales
Loperamida	LOPERAMIDA, IMODIUM, NOVADIAR, PANGETAN NF, STOMALIX	Tab. o cáps. 2mg	Iniciar con 1 a 2 tabletas y continuar con 1 tableta después de cada deposición diarreica, sin sobrepasar las 6 tabletas al día	2 a 5 años: 1 mg VO, repetir con cada deposición (máx 3 mg/día). 6 a 8 años: 2 mg VO, repetir a 1 mg con cada deposición (máx 4 mg/día). 9 a 11 años: 2 mg VO, repetir a 1 mg con cada deposición (máx 6 mg/día).
Racecadotrilo	ALPEX RACETRIL, RESORCAL, HIDRASEC	Granulado sobres de 1g con 10mg; cáps. 100mg	1 cáps. tres veces al día, no exceder de 400mg/día, ni prolongar la duración del tratamiento por más de 7 días	1,5 mg/kg/día sin exceder los 8mg/kg ni sobrepasar los 7 días de tratamiento
Subsalicilato de Bismuto	BISBACTER	Susp. oral 1,7% (120mL); Tab. 262mg	30 mL o una tableta VO 4 a 6 veces al día (máximo 4,2g /día)	Mayores de 12 años: dosis de adulto

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Esporas de Bacillus clausii	ENTEROGERMINA	Cáp. 2000 MUI Susp oral (ampolla) 2000 y 4000 MUI/ 5mL	6000 MUI (3 ampollas) VO directa o diluida en agua/jugo	Lactantes y < 12 años: 4000 MUI VO directa o diluida en agua/jugo
Lactobacilos, bifidobacterias, estreptococos	BIFIDOLAC	Sobre con polvo para reconstituir a solución oral de Lactobacillus acidophilus 5000 millones UFC (170mg)	1 sobre VO disuelto en agua	Mayores de 12 años: dosis de adulto
	EPTAVIS	Granulado de 3g sobres con lactobacilos, bifidobacterias, Streptococcus salivarius y E. faecium y granulado de 1g sobres para niños	1 sobre de 3g VO cada 12 horas disuelto en agua/jugo no caliente	Todos por vía oral, sobres de 1g. Recién nacido a 6 meses: 1 sobre al día. De 6 meses a 24 meses: 1 sobre cada 12 horas. De 2 a 4 años: 1 sobre cada 8 horas. Niños mayores de 4 años: dosis de adulto.
	LACTEOL	Sobres de Lactobacillus fermentum y medio de cultivo -sobres de 340 mg y cápsulas de 170 mg	1 - 2 sobres VO al día (no dos juntos al tiempo)	Mayores de 6 años: dosis de adulto
	LACTOBAC	Sol oral (ampolla) de Lactobacillus acidophilus 1000 millones UFC/ 100mL en 10 mL. Cáp. 1200 millones UFC	2 - 3 ampollas VO al día	Lactantes y < 10 años: 1 - 2 ampollas VO al día
Saccharomyces boulardii	FLORATIL	Sobres de 200mg. Cáps. y sachets 250mg	200mg VO cada 12 horas	1 sobre VO cada 12 horas
Sulfato de zinc	SULFATO DE ZINC, FORTZINK, KATITO, SULZINC, ZINC-O, ZINKIDS, ZUPED	Sol oral 2 - 4 - 10 mg/mL. Tab. 20 mg		< 6 meses: 10 mg/día por 10-14 días. Seis meses y mayores: 20 mg/ día por 10-14 días

MUI: millones de unidades

FÁRMACOS CONTRA:

SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

Se trata de un trastorno funcional incapacitante, de etiología poco clara y alta incidencia en la comunidad, caracterizado por la producción de dolor abdominal que se alivia con la evacuación de las heces y alteraciones en el hábito intestinal, bien sea con aumento o disminución en la frecuencia defecatoria; muchos factores implicados incluyen dieta, estrés, infecciones intestinales y alteraciones en la motilidad gástrica.

El manejo higiénico-dietético sigue siendo el tratamiento primario debido a que los pacientes generalmente son sedentarios, no cuentan con el tiempo necesario para defecar, son ansiosos o viven estresados; pueden ser útiles los suplementos dietéticos de fibra vegetal en pacientes estreñidos, pero deben introducirse gradualmente para evitar flatulencia; la identificación y reducción de la ingesta de alimentos desencadenantes de los síntomas, como grandes concentraciones de carbohidratos o edulcorantes artificiales, puede ser útiles en pacientes con diarrea. Algunas personas que no responden adecuadamente pueden requerir laxantes osmóticos, enemas salinos o antidiarreicos tipo loperamida, según el síntoma predominante; los procinéticos parecen reportar algún beneficio para las formas severas de desórdenes en la motilidad gastrointestinal; los antiespamódicos, como la **mebeverina**, y los antimuscarínicos, aunque no han demostrado claramente su superioridad sobre un placebo, pueden ser útiles para aliviar el dolor

booksmedicos.org

abdominal en algunos pacientes. La **trimebutina** ha sido utilizada también como antiespasmódico y al igual que éstos, parece ser sólo ligeramente superior al placebo. La **rifaximina** es un antibiótico que se ha empleado en pacientes con predominio de diarrea, pero su beneficio también ha sido limitado. En pacientes con dolor persistente se pueden emplear antidepresivos tricíclicos.

La serotonina, vía receptores 5-HT3 y 5-HT4, participa en la iniciación del reflejo peristáltico y facilita las secreciones intraluminales. Una de las alternativas farmacológicas para el tratamiento de mujeres con síndrome del intestino irritable (SII) con predominio de constipación es el **tegaserod**, un agonista parcial altamente específico del receptor 5-HT4, con actividad procinética que acelera el vaciamiento gástrico y el tránsito en el intestino delgado y grueso; se ha empleado también como laxante. No obstante, su comercialización fue descontinuada en varios países, incluyendo Colombia, por efectos adversos relacionados con alteraciones cardiovasculares y muertes. Otra alternativa farmacológica, que se empleó inicialmente en el SII en mujeres con predominio de diarrea, es el **alosetrón**, un antagonista de los receptores 5-HT3, que tuvo que ser retirado de comercialización por efectos adversos relacionados con constipación severa y colitis isquémicas a veces letales.

COLITIS ULCERATIVA Y ENFERMEDAD DE CROHN

Éstas hacen parte del grupo conocido como enfermedades intestinales inflamatorias, que con frecuencia cursan con manifestaciones extraintestinales. Su etiología sigue siendo desconocida (involucra aspectos genéticos, inmunológicos y medioambientales) y su manejo varía desde la utilización de antiinfecciosos hasta la de antinflamatorios, inmunosupresores e inmunomoduladores (como 6-mercaptopurina, azatioprina o metotrexate). Los corticosteroides siguen siendo los medicamentos más útiles para inducir remisión en casos moderados y severos, entre los que destaca actualmente la budesonida con presentaciones de liberación entérica, que busca lograr su efecto con mínimas repercusiones sistémicas, dado que presenta un elevado metabolismo de primer paso. Otros corticoides aprobados incluyen prednisona, predinosolona, dexametasona y triamcinolona.

Los antiinflamatorios no esteroideos y el cigarrillo pueden exacerbar la enfermedad y deben ser evitados.

La mesalamina o mesalazina o ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) es uno de los fármacos que más se ha empleado en estas enfermedades inflamatorias, después del advenimiento de la sulfasalazina y del conocimiento de la descomposición de ésta a 5-ASA y sulfapiridina, en la que solo el primero corresponde al componente activo de la molécula. De hecho, otros medicamentos similares a la sulfasalazina, como la olsalazina y la balsalazida comparten esta característica de profármacos aportadores de 5-ASA, con un sistema de liberación similar de dicho principio activo. De esta manera, el suministro del fármaco o principio activo 5-ASA puede hacerse directamente (mesalazina) a través de medicamentos de liberación programada o con cubierta entérica, o como profármacos (sulfasalazina, olsalazina, balsalazida).

MESALAZINA (5-ASA)

Es un medicamento antiinflamatorio, estructuralmente relacionado con los salicilatos, activo en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias del intestino. Tiene la mitad de la actividad de la sulfasalazina y está indicada para el tratamiento de los episodios leves a moderados de colitis ulcerativa con proctosigmoiditis y proctitis, y en casos de enfermedad de Crohn leve a moderada; su mecanismo de acción no está completamente aclarado, pero al parecer disminuye la inflamación por inhibición de la producción de diferentes citoquinas y de la vía de la lipooxigenasa.

La mesalazina se absorbe de un 10 a un 35% en el colon y se elimina parcialmente por el riñón, pero la mayor parte se elimina por las heces; también se excreta en la leche.

Las reacciones adversas que se presentan con más frecuencia son dolor abdominal, flatulencia, náuseas, cefalea; con menor frecuencia diarrea, fiebre y cefalea, prurito y rash, irritación anal, hepatitis, pancreatitis, pericarditis, miocarditis, alopecia; hay algunos reportes de nefrotoxicidad, síntomas pulmonares, discrasias sanguíneas (anemia aplástica, leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis), neuropatía periférica y oligospermia. Deben considerarse muy bien los riesgos y los beneficios si se ha de usar en pacientes con deterioro de la función renal, en ancianos o si existe hipersensibilidad a sulfasalazina, olsalazina o salicilatos; en el embarazo deben usarse con precaución y está contraindicada en niños menores de dos años.

SULFASALAZINA

Es un profármaco de tipo sulfamídico que en el colon se descompone en sufapiridina y 5-ASA. La sulfapiridina es la causante principal de sus efectos adversos, los cuales son principalmente idiosincráticos.

La eficacia de la sulfasalazina tiene que ver con su particular farmacocinética, pues su absorción en el intestino delgado es muy pobre, lo que permite que apropiadas concentraciones del ácido mencionado actúen tópicamente en el colon, razón por la cual es considerada actualmente solo como alternativa en enfermedad de Crohn de colon izquierdo.

Entre las reacciones adversas más frecuentes se encuentran cefalea, náuseas, vómito, dispepsia,

booksmedicos.org

diarrea, anorexia y fotosensibilidad; menos frecuentes son las reacciones de hipersensibilidad, las discrasias sanguíneas (anemia aplástica, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia), hepatitis, neumonitis intersticial, síndrome de Stevens-Jhonson, síndrome lúpico o la exacerbación de la colitis ulcerativa. Dosis altas pueden producir cristaluria, hematuria, anuria. Debe usarse en el embarazo solo cuando esté estrictamente indicado (adicionando 2mg de ácido fólico al día) y emplearse con mucha precaución en la lactancia porque alcanza concentraciones hasta del 60% de las séricas en la leche materna; está contraindicada en menores de dos años por el riesgo de producir kernicterus, como las demás sulfas. Se han descrito casos de oligospermia e infertilidad en hombres. Salvo circunstancias excepcionales no debe usarse en pacientes con obstrucción urinaria o intestinal o hipersensibles a las sulfas; debe usarse con suma precaución en pacientes con asma, discrasias sanguíneas, deficiencia de G6PD, deterioro de la función hepática o renal. Es útil para mantener la remisión de la enfermedad inflamatoria intestinal y puede ser utilizada junto con esteroides. En casos seleccionados se usa como alternativa de los AINEs y de los corticosteroides en artritis reumatoidea.

OLSALAZINA Y BALSALAZIDA

La olsalazina se utiliza para el tratamiento y el mantenimiento de remisión de la colitis ulcerativa, en pacientes que no toleran la sulfasalazina; al igual que ésta, su mecanismo de acción no está completamente aclarado. La olsalazina está compuesta por dos moléculas de mesalazina, y la balsalazida por una molécula de mesalazina, que son activadas en el colon cuando las bacterias las liberan, razón por la cual el mecanismo de acción, las reacciones adversas que se pueden esperar y las precauciones y contraindicaciones que se deben observar, son básicamente las mismas que para la mesalazina, aunque algunos estudios muestran que la balsalazida se asocia con mejor tolerabilidad y mayor número de días sin síntomas y sin corticosteroides.

INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA

El factor de necrosis tumoral alfa (FNT-α) juega un papel importante en la inflamación de la enfermedad de Crohn. **Infliximab, adalimumab** y **certolizumab** pegol son anticuerpos monoclonales contra el FNT-α, aprobados para ser utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada a grave y en pacientes que no han respondido a la terapia convencional. Los dos primeros presentan buenos resultados para lograr remisión, mientras que los tres se emplean como terapia de mantenimiento. Estos medicamentos también se utilizan en el manejo de la artritis reumatoidea y otras enfermedades autoinmunes.

Otros medicamentos biológicos con distintos mecanismos de acción, que han tenido cabida en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal incluyen natalizumab, vedolizumab y ustekinumab, los cuales se reservan para pacientes con condiciones especiales.

Presentaciones y dosis

Tabla 9.9.

MEDICAMENTOS PARA EL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE, COLITIS ULCERATIVA Y ENFERMEDAD DE CROHN

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Trimebutina	TRIMEBUTINA, ANTINIME, BUMETIN, COLTRIM, COLYPAN, DEBRIDAT, EUMOTRIX, KOLONTIL, MUVETT, TRIMESHER, UNISENG	Tab. 200 mg; tab liberación prolongada 300 mg Amp. 50 mg/ 5mL. Sol oral 200 mg/ 15mL y polvo para reconstituir por 300 mg	200 mg VO cada 8 horas. Una ampolla IM o IV lenta durante la fase aguda	12 o más años: dosis de adulto
Rifaximina	FLONORM, IFAXIM, RIFAX	Tab 200 -400 - 550 mg. Sol oral 2%	Síndrome Intestino irritable: 550 mg VO cada 8 horas por 14 días	No establecido
Mesalazina	MESALAZINA, MECOLZINE, MELAZ, MELIZINA, MESAX, MESILAX, PENTASA, SALOFALK	Tab. Recubierta entérica 500 mg. Enema 4 g. Supositorios 500 y 1000 mg. Gránulos de liberación prolongada de 1 y 1,5 g	1 tableta cada 6-8 horas, una hora antes de las comidas. Un sobre cada 12 horas. Un supositorio rectal 500 mg cada 8 horas o de 1000 mg cada 24 horas en la noche. Un enema de 4 g en la noche, cada 24 horas	Colitis ulcerativa, desde los 5 años: 30-60 mg/kg/día VO dividido en 2-4 tomas (máximo/día: 4000 mg). El tratamiento usualmente dura 3 - 8 semanas.

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Sulfasalazina	SULFASALAZINA, ROSULFANT	Tab 500 mg	Colitis ulcerativa: inicialmente 3-4 g / día VO en 3-4 tomas; mantenimiento con 2 g/día. Crohn: 3-6 g / día VO en 3-4 tomas	>25 kg y adolescentes: Hasta 35 kg: 500 mg cada 8 horas. De 35 a 50 kg: 1 g cada 8-12 horas
Adalimumab	HUMIRA	Jeringa prellenada 40 mg	160 mg SC dosis inicial, seguido por 80 mg en la semana 2, 40 mg en la semana 4 y continuar con 40mg cada 2 semanas durante un año (si el paciente ha presentado remisión a la semana 8)	*Crohn: desde los 6 años 17 a 39 kg: 80mg SC (2 aplicaciones separadas) dosis inicial, seguido por 40mg en la semana 2 y 4. Continuar a 20mg cada 2 semanas. 40 kg o más: 160mg SC (4 aplicaciones separadas), seguido por 80mg en la semana 2, 40mg en la semana 4 y continuar con 40mg cada 2 semanas.
Infliximab	REMICADE, REMSIMA	Polvo liofilizado en vial de 10 mL (100mg)	IV: 5 mg/kg de peso a la semana 0, 2 y 6. Continuar misma dosis cada 8 semanas.	*Desde los 6 años: misma dosis que adultos (5mg/kg)
Certolizumab pegol	CIMZIA	Jeringa prellenada 200 mg	400 mg SC inicial, repetir a semana 2 y 4. Mantenimiento 400mg SC cada 4 semanas.	*No establecido

* Precaución por el riesgo de malignidad, especialmente linfomas, en población pediátrica.

SOMATOSTATINA Y OCTREÓTIDO

La **somatostatina** es el factor inhibidor de la liberación de la hormona de crecimiento o somatropina, y el **octreótido** es un octapéptido sintético análogo de la somatostatina, con vida media más larga. Además de los efectos regulatorios que ejercen a nivel hipofisiario sobre la somatropina, despliegan una amplia actividad en otras estructuras por fuera del SNC. La somatostatina como hormona gastrointestinal es liberada por las células D endocrinas situadas en la mucosa gástrica, como respuesta a la presencia de ácido clorhídrico. Desde el punto de vista fisiológico la somatostatina inhibe la producción de ácido por mecanismos directos en las células parietales e indirectos por disminución de la liberación de histamina por las células enterocromafínicas y de la liberación de gastrina por las células G; además reduce la perfusión del lecho esplácnico y disminuye el flujo sanguíneo hepático; inhibe las secreciones gástrica y duodenal y exo y endocrinas del páncreas.

Se han empleado para múltiples indicaciones, incluyendo acromegalia, tumores endocrinos gastroenteropancreáticos (tumores carcinoides, VIPomas, glucagonomas, etc.), síndrome carcinoide, sangrado digestivo alto (úlceras gástricas, duodenales o el secundario a várices gastroesofágicas; no parecen tener valor en sangrados del TGI de otro origen), diarrea persistente o refractaria (en pacientes con SIDA o quimioterapia, por ejemplo), síndrome de vaciamiento rápido ("dumping"), síndrome hepatorrenal, hipoglicemia inducida por sulfonilureas, pancreatitis y complicaciones quirúrgicas pancreáticas relacionadas con fístulas.

El octreótido posee efectos farmacológicos similares a la somatostina y se ha preferido a ella; es utilizado más ampliamente para el manejo de los trastornos mencionados, debido a su mayor selectividad y duración de acción. El **lanreótido**, otro análogo de somatostatina, solamente está aprobado en acromegalia y tumores endocrinos gastro-enteropancreáticos. Las más frecuentes reacciones adversas se relacionan con las vías biliares (litiasis y "barro biliar", con el uso a largo plazo) e intestinales (diarrea, esteatorrea, náuseas, vómito y dolor, a más corto plazo). Puede presentarse también cefalea, fiebre, mareos, astenia, alteraciones endocrinas (hiper o hipoglicemia, hipotiroidismo, bocio), prurito, hipersensibilidad, dolor en sitio de aplicación, desarrollo de anticuerpos y arritmias cardíacas.

booksmedicos.org

Presentaciones y dosis

Tabla 9.10.
PRESENTACIÓN Y DOSIS DE SOMATOSTATINA Y OCTREÓTIDO

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Somatostatina	SOMATOSTATINA, DELT-SOMAT, SOMAPEP, SOMATIN	Polvo liofilizado en vial para reconstituir a sol iny de 3mg	Hemorragia digestiva alta: bolo inicial de 250mcg en 5 minutos, seguido de una infusión de 250mcg/hora hasta por 5 días. Fistulas enterocutáneas: 3,5mcg/kg/hora o 250mcg/ hora. En tumores endocrinos gastroenteropancreáticos: 50 a 100mcg SC, 1 a 3 veces/día, aumentando a necesidad	
Octreotido	OCTRIDE, INSOTIDE, SANDOSTATIN, SANDOSTATIN LAR	Amp. 100 mcg/1mL. Polvo con microesferas para reconstituir a suspensión inyectable de 20mg y 30mg (para uso intramuscular - IM)	Hemorragia digestiva alta: 50 - 100 mcg en bolo, seguido por infusión a 25 mcg/hora máximo por 3 días (50mcg/hora si es por várices esofágicas). Diarrea: inicial 50 - 100 mcg SC dos veces al día entre comidas, aumentar a 100-500 mcg/día en 2-3 dosis. Tumores carcinoides: 100 - 600 mcg SC cada 6-12 horas las primeras dos semanas, rango usual 50 - 750 mcg/día. Se puede pasar a presentación intramuscular (IM) luego de dos semanas, a dosis de 20mg IM cada 4 semanas (rango 10-30 mg IM).	Diarrea secretora: 1 - 10 mcg/kg cada 12 horas (poca evidencia).
Lanreotido	SOMATULINE AUTOGEL	Sol iny. 120 mg/0,5 mL. Sol iny. 60 y 90 mg/0,3 mL	Síndrome carcinoide: 120 mg SC cada 4 semanas	

BIBLIOGRAFÍA

Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, Moayyedi P, Cook DJ. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2013; 41(3):693-705.

Amarasinghe G, Sifrim D. Functional esophageal disorders: pharmacological options. Drugs, 2014, 74:1335-1344.

American Pharmacists Association (APhA).Drug Information Handbook. 27 ed. Lexicomp; 2018.

Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Münter LM, Multhaup G, Lleó A, et al. The Proton-Pump Inhibitor Lansoprazole Enhances Amyloid Beta Production. PLoS One. 2013; 8(3): e58837.

Bassotti G, Gambaccini D, Bellini M. Velusetrag for the treatment of chronic constipation. Expert Opin Investig Drugs. 2016;25(8):985-90.

Batchelor R, Gilmartin JF, Kemp W, Hopper I, Liew D. Dementia, cognitive impairment and proton pump inhibitor therapy: A systematic review. J Gastroenterol Hepatol. 2017 Aug;32(8):1426-1435.

Benze G, Geyer A, Alt-Epping B, Nauck F. Treatment of nausea and vomiting with 5HT3 receptor antagonists, steroids, antihistamines, anticholinergics, somatostatin antagonists, benzodiazepines and cannabinoids in palliative care patients: a systematic review. Schmerz 2012; 26(5): 481-499.

Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation. Gastroenterology. 2013;144(1):218-38.

booksmedicos.org

Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. N Engl J Med 2010; 363:1909-1917.

Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. Gut, 2014, 63:185-1193.

Bove A, Bellini M, Battaglia E, Bocchini R, Gambaccini D, Bove V, Pucciani F, et al. Consensus statement AIGO/SICCR diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part II: treatment). World J Gastroenterol. 2012; 18(36):4994-5013.

Bredenoord AJ. Management of belching, hiccups, and aerophagia. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(1):6-12.

Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. eds. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e New York, NY: McGraw-Hill. 2018.

Caballero N, Serra J. Gas swallow during meals in patients with excessive belching. Neurogastroenterol Motil. 2017;29(9).

Chen J, Yuan YC, Leontiadis GI, Howden CW. Recent safety concerns with proton pump inhibitors. J Clin Gastroenterol, 2012, 46:93-114.

Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;9:CD000222.

Cho YK, Choi MG, Bak YT, Rhee PL, Kim SG, Jung HY, Seol SY. Efficacy of S-pantoprazole 20 mg compared with pantoprazole 40 mg in the treatment of reflux esophagitis: a randomized, double-blind comparative trial. Dig Dis Sci. 2012; 57(12):3189-94. Epub 2012 Jul 8.

Filion KB, Chateau D, Targownik LE, Gershon A, Durand M, Tamim H, Teare GF, Ravani P, Ernst P, Dormuth CR; CNODES Investigators. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. Gut. 2014 Apr;63(4):552-8.

Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana, 6ª edición. Elsevier. 2014.

Freedberg DE, et al. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. Gastroenterology, 2017, 152:706-715.

Georgopoulos SD, Papastergiou V, Karatapanis S. Current options for the treatment of Helicobacter pylori. Expert Opin Pharmacother. 2013; 14(2):211-23.

Gisbert JP, Calvet X. Helicobacter Pylori "Test-and-Treat" Strategy for Management of Dyspepsia: A Comprehensive Review. Clin Transl Gastroenterol. 2013; 4:e32.

Goldstein FC, Steenland K, Zhao L, Wharton W, Levey AI, Hajjar I. Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. J Am Geriatr Soc. 2017 Sep;65(9):1969-1974.

Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. **Brunton, Laurence L; Knollmann, Björn C; Hilal-Dandan, Randa.** Thirteenth edition. New York: McGraw Hill Medical, [2018].

Kessing BF, Bredenoord AJ, Smout AJ. The pathophysiology, diagnosis and treatment of excessive belching symptoms. Am J Gastroenterol. 2014;109(8):1196-203.

Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA Jr, Feskanich D, Chan AT. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. BMJ. 2012 Jan 30;344:e372.

Kong X, Kong Y, Zhang F, Wang T, Yan J. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study). Medicine (Baltimore). 2016;95(40):e4949.

Krampitz GW, Norton JA. Current management of the Zollinger-Ellison syndrome. Adv Surg, 2013, 47:59-79.

Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2012 Jul;107(7):1011-9.

Laha B, Hazra A, Mallick S. Evaluation of antiemetic effect of intravenous palonosetron versus intravenous ondansetron in laparoscopic cholecystectomy: A randomized controlled trial. Indian J Pharmacol. 2013; 45(1): 24-29.

Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA. 2013 Dec 11;310(22):2435-42.

Lau JY, Barkun A, Fan DM, Kuipers EJ, Yang YS, Chan FK. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. Lancet. 2013; 381(9882):2033-43.

Laugsand EA, Kaasa S, Klepstad P. Management of opioid-induced nausea and vomiting in cancer patients: systematic review and evidence-based recommendations. Palliative Medicine 2011; 25(5): 442-453.

Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, Grams ME. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. JAMA Intern Med. 2016 Feb;176(2):238-46.

Lazzerini M, Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31; 1:CD005436.

booksmedicos.org

Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. Am J Gastroenterol. 2018 Apr;113(4):481-517.

Llerena E, Varea Calderón V, Pujol Muncunill G, Hernandez Hernandez K, Sosa Giraldo FJ, Suarez Fuentes T, Martín de Carpi J. [Comparison of the effectiveness and safety of polyethylene glycol with and without electrolytes in the treatment of chronic constipation]. An Pediatr (Barc). 2016;85(1):34-40.

Magouliotis DE, Tasiopoulou VS, Svokos AA, Svokos KA, Chatedaki C, Sioka E, Zacharoulis D. Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstone Formation After Bariatric Surgery: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. Obes Surg. 2017;27(11):3021-3030.

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al., European Helicobacter study group. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/Florence consenus report. Gut, 2012, 61:646–664.

Marks IN. Sucralfate-safety and side effects. Scand J Gastroenterol Suppl, 1991, 185:36-42

Nakajima A, Seki M, Taniguchi S, Ohta A, Gillberg PG, Mattsson JP, Camilleri M. Safety and efficacy of elobixibat for chronic constipation: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial and an open-label, single-arm, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(8):537-547.

Nelson AD, Camilleri M, Chirapongsathorn S, Vijayvargiya P, Valentin N, Shin A, Erwin PJ, Wang Z, Murad MH. Comparison of efficacy of pharmacological treatments for chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. Gut. 2017;66(9):1611-1622.

Rawlinson A, Kitchingham N, Hart C, McMahon G, Ong SL, Khanna A. Mechanisms of reducing postoperative pain, nausea and vomiting: a systematic review of current techniques. Evidence-Based Medicine 2012; 17(3): 75-80.

Ray WA, Murray KT, Griffin MR et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. Ann Intern Med, 2010; 152:337-345.

Reimer C. Safety of long-term PPI therapy. Best Prac Res Clin Gastroenterol, 2013, 27:443-454.

Saito H, Yoshizawa H, Yoshimori K, Katakami N, Katsumata N, Kawahara M, Eguchi K Efficacy and safety of single-dose fosaprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-dose cisplatin: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Ann Oncol. 2013; 24(4): 1067-73.

Salvo N, Doble B, Khan L, Amirthevasar G, Dennis K, Pasetka M, Deangelis C, Tsao M, Chow E. Prophylaxis of radiation-induced nausea and vomiting using 5-hydroxytryptamine-3 serotonin receptor antagonists: a systematic review of randomized trials. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2012; 82(1): 408-417.

Sandevik AK, Brenna E, Waldum HL. Review article: the pharmacological inhibition of gastric acid secretion-tolerance and rebound. Aliment Pharmacol Ther, 1997, 11:1013-1018.

Seidelin JB, Coskun M, Nielsen OH. Mucosal healing in ulcerative colitis: pathophysiology and pharmacology. Adv Clin Chem. 2013; 59:101-23.

Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. Curr Gastroenterol Rep, 2008, 10:528-534.

Shukla-Udawatta M, Madani S, Kamat D. An Update on Pediatric Pancreatitis. Pediatr Ann. 2017; 46(5):e207-e211.

Takeuchi T, Umegaki E, Takeuchi N, Yoda Y, Kojima Y, Tokioka S, Higuchi K. Strategies for peptic ulcer healing after 1 week proton pump inhibitor-based triple Helicobacter pylori eradication therapy in Japanese patients: differences of gastric ulcers and duodenal ulcers. J Clin Biochem Nutr. 2012; 51(3):189-195.

Tang DH, Malone DC. A network meta-analysis on the efficacy of serotonin type 3 receptor antagonists used in adults during the first 24 hours for postoperative nausea and vomiting prophylaxis. Clinical Therapeutics 2012; 34(2): 282-294.

Tariq R, Singh S, Gupta A, Pardi DS, Khanna S. Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent Clostridium difficile Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. 2017 Jun 1;177(6):784-791.

Thompson DR. Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi: a review of the data and therapeutic implications in treating pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2001;96(4):1266-72.

Vanheel H, Tack, J. Therapeutic options for functional dyspepsia. Dig Dis, 2014, 32:230-234.

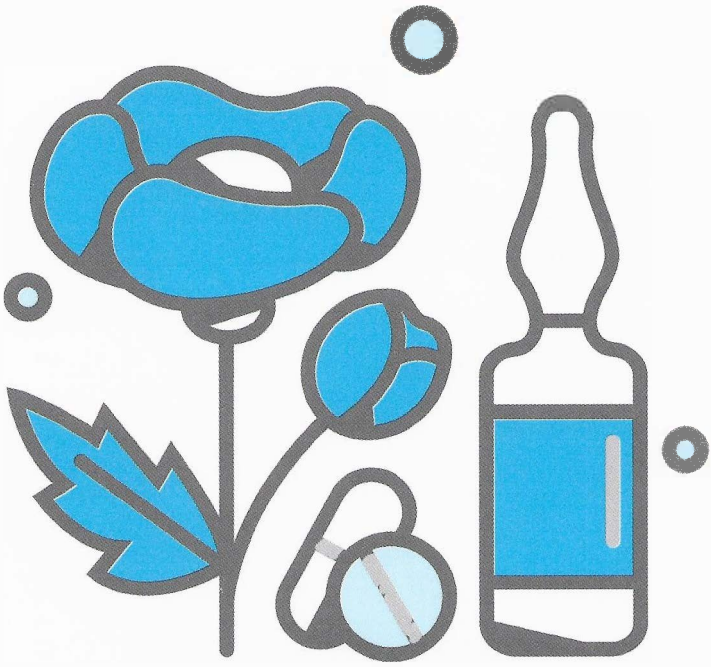
Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs and mucosal defence. Why doesn't the stomach digest itself? Physiol Rev, 2008, 88:1547-1565.

Wang Y, Chen S, Wu L. Systematic review of domperidone in clinical practice]. Chinese Journal of Gastroenterology 2011; 16(4): 226-230.

Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, Mor U, Dori-Bachash M, Bashiardes S, et al. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. Cell. 2018;174(6):1388-1405.e21

Zullo A, Hassan C, Ridola L, De Francesco V, Vaira D. Standard triple and sequential therapies for Helicobacter pylori eradication: an update. Eur J Intern Med. 2013; 24(1):16-9.

booksmedicos.org



Capítulo **DIEZ**

MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

- ***Anestésicos locales*** 239
- ***Opioides*** 241
- ***Antiinflamatorios*** 251
- ***Relajantes musculares*** 272
- ***Antimigrañosos*** 277
- ***Antigotosos*** 280

booksmedicos.org

booksmedicos.org

ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales son sustancias que bloquean la generación y la conducción del impulso nervioso. Tienen una variedad de aplicaciones que van desde la anestesia local y regional, la analgesia en algunas formas de dolor agudo (trabajo de parto, dolor postoperatorio), hasta el manejo de ciertos tipos de dolor crónico (como la neuralgia post-herpética). Incluso, la lidocaína se utiliza como antiarrítmico en algunos tipos específicos de arritmias ventriculares y en la prevención de complicaciones derivadas de la manipulación de la vía aérea (hiperreactividad glótica y bronquial o peligrosos incrementos de la presión endocraneana).

La presencia en su estructura química de un grupo funcional de tipo éster o de tipo amida, tiene implicaciones farmacológicas y es la base de su clasificación:

Anestésicos de tipo amida

Son estables en solución, tienen incidencia muy baja de reacciones alérgicas y se metabolizan en el hígado; pertenecen a este grupo: lidocaína, prilocaína, levobupivacaína, bupivacaína, ropivacaína y mepivacaína.

Anestésicos de tipo éster

producen soluciones menos estables, tienen mayor frecuencia de reacciones alérgicas (al parecer por su metabolito, el ácido p-aminobenzoico) y se metabolizan principalmente por las esterasas plasmáticas; son anestésicos de tipo estérico: ambucaína, butamben, benzocaína, cocaína, propoxicaína, procaína y tetracaína.

Aspectos farmacológicos

Los anestésicos locales estabilizan todas las membranas. En los nervios alteran la generación y la propagación del potencial de acción, al elevar el umbral de excitación y retardar la velocidad de conducción, pues se unen a sitios específicos de canales de sodio activados por voltaje, en la membrana neuronal. Según el pH de la solución, el grupo amino terminal de todos los anestésicos locales puede estar ionizado ($NH3^+$) o no ($NH2$); esta última forma es la que puede difundir a través de las barreras lipídicas del epineurio, del perineurio y del endoneurio hasta llegar al interior de la neurona, en tanto que la forma ionizada es la responsable de unirse a un sitio específico en el canal de sodio y bloquearlo.

Varios factores influyen en la secuencia de aparición del bloqueo anestésico y en la intensidad de la anestesia local:

El diámetro y la mielinización de la fibra: el bloqueo de la conducción nerviosa se produce tanto más rápidamente cuanto menor sea el calibre de la fibra nerviosa. Este hecho explica por qué se bloquea primero la conducción en las fibras sensitivas del dolor, posteriormente en las de temperatura, tacto, presión y, finalmente, en los grandes troncos motores. Si el anestésico alcanza a ponerse en contacto con fibras autonómicas (como ocurre en la anestesia conductiva), éstas son las primeras en afectarse, con manifestación precoz del bloqueo autonómico (ejemplo: vasodilatación e hipotensión). Además del diámetro, la presencia o no de mielina en las fibras también incide en la aparición de la respuesta, ya que en fibras de igual diámetro se bloquean primero las amielínicas y luego las mielínicas.

El pH del medio: puesto que la forma no protonada del anestésico local ($NH2$) es la responsable de su difusión a través de las membranas, el inicio de su acción estará relacionado directamente con la cantidad de fármaco que haya en esta forma. A pH ácido aumenta la forma ionizada del anestésico local ($NH3^+$), por lo que disminuye su capacidad de difundir hasta los sitios de acción; esta es la razón de que en un tejido inflamado esté reducida la eficacia de estos agentes. Por el contrario, la alcalinización del medicamento (como la crema EMLA o la adición de bicarbonato a la solución), aumenta la penetrabilidad del anestésico y acorta el tiempo de instalación del bloqueo anestésico.

La vascularización de la zona: la duración de la anestesia se correlaciona directamente con el tiempo que permanezca en contacto el anestésico con la fibra nerviosa. Todo factor que disminuya la velocidad de absorción del anestésico desde el sitio de aplicación hacia el torrente circulatorio no sólo disminuye los riesgos de efectos indeseables sistémicos, sino que aumenta la duración de la anestesia; la adición de adrenalina a la solución anestésica presta este doble beneficio, además de que mejora la calidad del campo operatorio, al disminuir el sangrado local.

Otras propiedades del fármaco, tales como su solubilidad en los líquidos biológicos, su capacidad de penetración en el nervio y su vasoactividad. La liposolubilidad del anestésico, por ejemplo, determina su capacidad para difundir a través de las membranas y acceder al receptor, de modo que a mayor liposolubilidad mayor potencia anestésica: la bupivacaína al 0.5%, logra el mismo bloqueo neuronal que la prilocaína al 4%.

booksmedicos.org

Reacciones adversas

Una vez absorbidos, los anestésicos locales se distribuyen por todos los tejidos a diferentes velocidades y en proporciones variables. Las reacciones adversas más graves se dan en el SNC (parestesias en la cara y en la lengua, tinitus, inquietud, temblor, convulsiones y depresión respiratoria) y en el sistema CV (arritmias ventriculares, depresión cardíaca, hipotensión y colapso cardiovascular). Los efectos adversos cardiovasculares pueden ser de muy difícil manejo, agravarse por hipoxemia o acidosis, y suelen presentarse con niveles séricos muy altos, después de que ya se han manifestado los neurológicos.

En caso de toxicidad se hace necesaria la administración de oxígeno y la interrupción inmediata de la administración del fármaco involucrado. El tratamiento debe ser sintomático: anticonvulsivantes, antiarrítmicos, cardioversión, infusiones de líquidos, estimulantes cardíacos o vasopresores, según el caso. La lidocaína es particularmente neurotóxica, la bupivacaína cardiotóxica y la prilocaína puede causar metahemoglobinemia. En el feto se provocan similares trastornos cardiovasculares y del SNC. En los últimos años se vienen utilizando cada vez más las emulsiones lipídicas para uso intravenoso (ELI) en el tratamiento de la toxicidad cardiovascular por anestésicos locales. Estas soluciones lipídicas se indican para casos de paro cardíaco o de shock, refractarios a las medidas convencionales. Se cree que su mecanismo de acción consiste en que al administrarlas en el torrente sanguíneo provocan movilización del anestésico desde el sistema diana (cardiovascular) al plasma, con la consecuente disminución de sus manifestaciones tóxicas tisulares.

Aunque son raros los individuos hipersensibles a los anestésicos locales, las reacciones alérgicas parecen presentarse de manera exclusiva con los anestésicos estéricos y pueden extenderse a varias sustancias relacionadas con este tipo químico. En el caso de los anestésicos tipo amidas, las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir por los preservantes que contenga el medicamento. Las reacciones locales por hipersensibilidad se manifiestan como eritema, urticaria o edema, mientras que las sistémicas (broncoconstricción o colapso cardiovascular) son excepcionales.

Las reacciones más comunes de la anestesia conductiva son la hipotensión (por bloqueo simpático), la retención urinaria y la cefalea post-punción (CPP), la cual se puede prevenir con la adecuada elección de la aguja que se va a usar en el procedimiento, en lo relacionado con su diámetro y con el diseño de su punta. La CPP se trata con reposo, analgésicos comunes y cafeína; en los casos en los que este manejo resulte insuficiente, es necesario utilizar la técnica del parche hemático epidural. Otras complicaciones neurológicas, mucho menos frecuentes, son el síndrome de cauda equina (SCE) y los síndromes neurológicos transitorios (SNT), consistentes en cuadros de irritación radicular. Aunque la neurotoxicidad directa de la lidocaína no ha podido ser demostrada, sí se ha observado que ella está más relacionada con la aparición de dichos síndromes, cuando se compara con otros anestésicos locales. Aunque parece haber otros factores coadyuvantes (ejemplo: posición del paciente), el uso de la lidocaína subaracnoidea, en punciones continuas y únicas, es actualmente objeto de controversia.

Precauciones y contraindicaciones

Deben tenerse las precauciones propias de cada técnica de aplicación. La toxicidad sistémica resulta de concentraciones séricas elevadas, como consecuencia de aplicación intravenosa inadvertida, sobredosis, re-infiltración innecesaria por no esperar a que el bloqueo anestésico se instale completamente, inyección en sitios ricamente vascularizados o baja tasa de degradación metabólica. También se recomienda precaución con las dosis de los anestésicos locales en pacientes con gasto cardíaco disminuido, con hepatopatías o con disminución de la actividad colinesterasa (recién nacidos, embarazadas).

ANESTÉSICOS LOCALES DE TIPO AMÍDICO

Lidocaina

Es la de mayor uso. Tiene alta capacidad de penetración, con rápido inicio de la anestesia; su duración de acción está entre 1-1.5 horas, según la técnica y concentración utilizadas y la presencia o no de vasoconstrictores, ya que la lidocaína provoca vasodilatación que puede acelerar la absorción, por lo que suele asociarse con adrenalina.

Se emplea tópicamente en la anestesia de mucosas (garganta, uretra, región anal, etc), piel intacta, tejido celular subcutáneo y úlceras cutáneas, así como en las técnicas de anestesia parenteral (infiltración, bloqueo troncular, subaracnoidea, peridural o regional intravenosa).

Lidocaina: XILOCAINA, ROXICAINA, JUNICAINA, FARMACAINA, son algunos de sus nombres comerciales. Está disponible en presentaciones de jalea, pomada, spray, soluciones para infiltración (simple o con adrenalina) y para anestesia conductiva (hiperbárica y sin preservantes) y cárpulas para odontología; también acompaña a otras sustancias, como antisépticos, antiinflamatorios y corticoides, para uso en piel y mucosas. EMLA es una mezcla de prilocaína al 2.5% y lidocaína al 2.5%, que a temperatura ambiente es una crema, pero que al contacto con la piel sufre licuefacción y tiene alta capacidad de penetración (aún en piel intacta), suficiente para producir anestesia hasta una profundidad de 5 mm, durante 1 hora. VERSATIS 5%, parches para uso tópico en el manejo del dolor de la neuralgia postherpética; se aplica durante 12 horas del día, con mínimo riesgo de toxicidad sistémica.

booksmedicos.org

Bupivacaina

Es uno de los anestésicos locales de más larga duración de acción. Cuando se utiliza en anestesia epidural los efectos aparecen en 5-15 minutos y pueden durar hasta 3-7 horas; en anestesia subaracnoidea el bloqueo puede durar hasta 2-3 horas; la analgesia postoperatoria puede prolongarse hasta por 12 horas.

Es el anestésico local que más se une a las proteínas del plasma (90-95%) y el que atraviesa la placenta a menor velocidad; de ahí su amplio uso en anestesia conductiva en obstetricia.

A dosis equiefectiva con la lidocaína es más cardiotóxica, con producción de arritmias ventriculares malignas difíciles de tratar; su riesgo es mayor en condiciones de hipoxemia, hipercapnia y acidosis; por eso no debe emplearse en anestesia regional intravenosa o en bloqueo paracervical obstétrico.

Ha sido el medicamento de mayor uso en la llamada administración neuraxial de anestésicos locales, es decir su colocación intratecal (en el LCR) o epidural (en el tejido graso que rodea la duramadre). Sin embargo, el interés actual se dirige hacia la **ropivacaína** (Naropín) y la **levobupivacaína**, las cuales proporcionan eficacia similar a la bupivacaína, con menor bloqueo motor y menor riesgo de neurotoxicidad (convulsiones) y cardiotoxicidad (arritmias).

Bupivacaína al 0.5%: BUPIVACAINE, MARCAINA, BUPIROP, son algunos de sus nombres comerciales. Está disponible en fco. amp. para infiltración (simple y con adrenalina) y para anestesia conductiva (isobárica y pesada, libres de preservantes).

Levobupivacaína: amp. de 2.5, 5 y 7.5 mg/ml.

Prilocaina

Se diferencia de la lidocaína en que su velocidad de absorción es menor, ya que no posee acciones vasodilatadoras; por esta razón supone menos riesgo de toxicidad y mayor duración de acción.

Puede provocar somnolencia y metahemoglobinemia en relación con las dosis; esta última, causada por un metabolito del fármaco, ha restringido mucho su uso, sobre todo en obstetricia, por la mayor susceptibilidad fetal. Su empleo está casi limitado a la anestesia infiltrativa o troncular en odontología. Prilocaina: CITANEST, PRICANEST, amp. al 4%.

ANESTÉSICOS LOCALES DE TIPO ESTÉRICO

Ambucaina (benoxinato)

Relacionada con la procaína, su uso se limita a la producción de anestesia corneal.

Tetracaina

Es muy inestable en solución y viene en forma liofilizada. Es el anestésico estérico más potente y de larga duración. En anestesia conductiva su actividad se inicia lentamente y tiene duración de 1.5-3 horas. La aplicación oftálmica de tetracaína al 0.5%, produce anestesia local por 15 minutos; la aplicación tópica en otras mucosas provoca anestesia por cerca de 30 minutos.

Benzocaina

Es poco hidrosoluble y se absorbe muy lentamente. Junto con otros medicamentos (corticoides, antimicrobianos, antisépticos) se incorpora en toda clase de formas farmacéuticas para uso en piel y mucosas, con una acción anestésica sostenida y desprovista de efectos tóxicos sistémicos.

OPIOIDES

El uso de la amapola *(Papaver somniferum)* se remonta con la historia de la medicina hasta sus mismos orígenes; sumerios, egipcios, griegos, romanos y árabes, en diferentes épocas, encontraron en el opio –que es el polvo desecado de la leche que brota de las cápsulas de las flores– el alivio para muchos de sus males. Centenares de historias, fábulas y leyendas acompañaron por siglos el uso y el abuso de esta planta que, con sus productos, tan pronto como aliviaba dolores transportaba a paraísos y nirvanas a quienes se entregaban a ella.

En una tablilla sumeria de 6000 años de antigüedad, la amapola aparece asociada con la palabra "alegría"; en el papiro de Ebers, 1500 a.C., el opio figura en una larga lista de medicamentos; pero es en Grecia, en el siglo III a.C. donde, por primera vez, se refiere un método para extraer el jugo de amapola (*opion*) por parte de Teofrasto, filósofo y botánico discípulo de Platón y Aristóteles. Muy probablemente el *nephentés*, bálsamo que "hacía olvidar las penas" de los atribulados personajes de la Odisea, no sea otra cosa que el mismo opio. Ya para el siglo II d.C. Galeno utilizaba el opio en el tratamiento de múltiples afecciones, entre las que se encontraban el dolor de cabeza, la tos, la melancolía y la disentería. Los árabes, con Avicena a la cabeza, no solo describieron, estudiaron y utilizaron el opio sino que lo llevaron a China e India, donde se cultivó la amapola, y a Europa donde fue ampliamente conocido y utilizado en forma de láudano, preparado que se atribuye al

booksmedicos.org

mismo Paracelso. Y fue a partir del opio que Sertürner, en 1806, aisló el primer principio activo que conoció la humanidad, la morfina (por Morfeo, dios del sueño), su principal alcaloide; con la obtención de la morfina y la invención de la aguja hipodérmica se puso a disposición del hombre no sólo el mejor y más potente analgésico conocido hasta entonces, sino la sustancia más adictiva que jamás se hubiese conocido, hechos que fueron evidentes con el amplio uso que se le dio, para los heridos, en las guerras subsecuentes. Del opio se derivan más de 20 alcaloides, de los cuales los más importantes son la morfina y la codeina.

Habrían de transcurrir más de 6000 años de uso y abuso e incluso de guerras ocasionadas por el mercado del opio, para que, en la década del 70, los investigadores del Jhons Hopkins descubrieran en el sistema nervioso los receptores mediante los cuales el opio y sus derivados producen sus efectos, y unos pocos años después los ligandos endógenos de estos receptores, las encefalinas, las endorfinas y las dinorfinas (péptidos endógenos con actividad opioide) y los mecanismos a través de los cuales cumplen sus funciones como neuromoduladores.

La morfina, la codeina y los demás productos semisintéticos que del opio se han derivado, así como los nuevos productos sintéticos que tienen una acción similar, han sido llamados por muchos años analgésicos narcóticos (del griego *narkotikos* que significa adormecimiento); debido a que este nombre se presta a confusión, pues a todas las drogas usadas por farmacodependientes se les denomina genéricamente "narcóticos", algunos autores prefieren hoy utilizar los términos opiáceos u opioides, bien sea porque se refieren a los derivados del opio o compuestos estructuralmente relacionados con sus derivados (opiáceos: sustancias no peptídicas, como morfina, codeina, etc); o en general a los productos que tienen una actividad farmacológica similar a morfina (opioides: meperidina, fentanilo, etc). En este texto utilizaremos el término "opioides" para referirnos a todos en forma genérica.

Clasificación

Se han utilizado diversas clasificaciones dependiendo del origen, las propiedades farmacológicas o de la actividad (alta, intermedia, débil) de los diferentes opioides. De acuerdo con la capacidad o el riesgo que estos fármacos tienen de producir farmacodependencia o adicción, los opioides pueden clasificarse de la siguiente manera:

Analgésicos narcóticos: son todos opioides potentes y tienen el mayor riesgo de adicción y toxicidad; **alfentanil**, **dihidromorfinona** (**hidromorfona**), **fentanilo**, **meperidina** (**petidina**), **metadona**, **morfina**, **remifentanil**, **sufentanilo**.

Analgésicos moderadamente narcóticos: tienen menor riesgo de adicción; algunos como **codeina**, **hidrocodona**, **oxicodona**, **dextropropoxifeno**, **tapentadol** y **tramadol**, por ser agonistas menos potentes que la morfina; otros como **buprenorfina** y **butorfanol** por diferencias en su actividad sobre el receptor, aunque son más potentes que la morfina.

La **heroína** (diacetilmorfina) es un derivado semisintético de la morfina que, por su gran poder adictivo, está excluido del uso médico, pero es una de las principales drogas del narcotráfico. En la actualidad es cada vez más común el abuso de opioides, incluso de aquellos utilizados como medicamentos, aunque también se encuentran nuevas moléculas sintéticas derivadas sobre todo del fentanilo, que presentan gran potencial de adicción, sumado a un estrecho margen terapéutico y elevado riesgo de sobredosis y muerte. En Estados Unidos, algunos países europeos y Australia se describe una epidemia de morbi-mortalidad causada por opioides, lo que ha llevado a la generación de múltiples estudios y medidas en salud pública para tratar de mitigar su impacto.

Aspectos farmacológicos

Se conoce como *nociceptores* a las terminaciones de neuronas sensitivas primarias –viscerales y somáticas– que conducen, mediante potenciales de acción, los estímulos nocivos originados en los terminales periféricos hasta la médula espinal; a través de interneuronas, en el asta dorsal, se transfiere la señal a las neuronas sensitivas secundarias que llevan la señal al tálamo, al hipotálamo, al sistema límbico y a la corteza somatosensorial, áreas donde este estímulo nociceptivo es percibido e interpretado como dolor y origina el sufrimiento y las conductas o respuestas psíquicas, somáticas, autonómicas y endocrinas que le acompañan. Todo este sistema aferente nociceptivo interactúa dinámicamente con interneuronas inhibitorias –en el asta dorsal– y con un sistema modulador eferente que se proyecta desde la sustancia gris periacueductal al bulbo raquídeo y de ahí al asta dorsal, y desde el núcleo magno del rafé y *el locus coeruleus* hasta el sistema límbico. Tanto las interneuronas como las proyecciones descendentes pueden inhibir la transmisión aferente de los impulsos nociceptivos, y disminuir la percepción del dolor y el sufrimiento, mediante la estimulación de receptores opioides ubicados en varios sitios del sistema nervioso central; sobre dichos receptores actúan, en forma natural y como ligandos endógenos, péptidos conocidos como ence-

booksmedicos.org

falinas, endorfinas y dinorfinas que, en condiciones fisiológicas, desempeñan el papel de neurotransmisores o neuromoduladores en amplias zonas del cerebro relacionadas con la conducción de estímulos nociceptivos, la percepción del dolor, el sufrimiento y las respuestas endocrinas y autonómicas que provoca el dolor. Los fármacos que vamos a revisar, los opioides naturales y sintéticos, actúan sobre los mismos receptores que estos opioides endógenos.

En el año de 1976 se identificaron los primeros receptores opioides, los cuales son receptores acoplados a proteína G de superficie; a la fecha se reconocen tres tipos principales y varios subtipos: el receptor μ (Mu) está ampliamente distribuido en el sistema límbico (corteza frontal, corteza temporal, amígdala e hipocampo), tálamo, cuerpo estriado, hipotálamo, cerebro medio y láminas I, II, IV y V de la médula espinal, y se le relaciona con la producción de analgesia supraespinal y espinal, sedación, euforia, depresión respiratoria y dependencia física; sobre este receptor actúan fundamentalmente los medicamentos opioides de uso clínico. El receptor δ (Delta) se encuentra en la médula espinal, bulbo olfatorio, putamen, núcleo accumbens y otras estructuras centrales y está relacionado con analgesia, hipotensión y miosis. El receptor κ (Kappa) se encuentra en el asta dorsal de la médula espinal y en las capas profundas de la corteza cerebral y está implicado en la producción de analgesia, miosis, disforia y sedación, pero sin depresión respiratoria. La constatación de que cada uno de ellos tiene varios subtipos de receptores (μ1, μ2, κ1, κ2, etc.), podría permitir la síntesis de medicamentos más específicos y eficaces, con mínimos efectos colaterales. Los receptores opioides se encuentran también en los aparatos cardiovascular, respiratorio, digestivo y urinario y en células inmunitarias.

Desde hace unos años se viene utilizando una nueva nomenclatura para denominar estos receptores: MOP, DOP y KOP por μ, δ y κ respectivamente, siglas que representan en inglés a *Mu, Delta o Kappa Opioid Peptide*. Un cuarto receptor, el receptor de nociceptina (NOP), a pesar de no responder a naloxona y de tener solo un ligando endógeno, ha sido incluido en la familia de receptores opioides debido a que se expresa en muchos sistemas funcionales donde los opioides endógenos tienen acción y además inducen las mismas respuestas intracelulares activadas por MOP, DOP y KOP.

Los diferentes efectos de los opioides y su mayor o menor capacidad de producir euforia, depresión respiratoria, dependencia, etc., se pueden explicar, en parte, por su diferente afinidad y eficacia sobre los distintos tipos de receptores: si sólo estimula el receptor μ habrá más riesgo de producir constipación, euforia, dependencia y depresión respiratoria; con un agonista κ habrá menor riesgo de depresión respiratoria, dependencia y euforia, pero mayor probabilidad de producir disforia y efectos psicotomiméticos; los agonistas parciales estimulan con menor eficacia el receptor μ y por ello tendrían, como los agonistas μ débiles y los agonistas κ, menor riesgo de causar depresión respiratoria, euforia y dependencia. Los agonistas-antagonistas estimulan unos receptores pero bloquean otros, razón por la cual no deben combinarse con los agonistas; los antagonistas inhiben o bloquean los tres receptores y por ello revierten los efectos de los agonistas. Los agonistas δ no han resultado aún de utilidad clínica, aunque se han estudiado por sus potenciales beneficios en dolor crónico y para manejo de ansiedad y depresión. Finalmente, los agonistas NOP carecen de efecto analgésico. Desde esta perspectiva, así se clasifican los principales opioides:

Agonistas μ: morfina, dihidromorfinona (hidromorfona), meperidina (petidina), metadona, oxicodona y heroína; también fentanilo, alfentanil, sufentanilo y remifentanilo, que son entre 100 y 1000 veces más potentes que la morfina. Codeina, dihidrocodeina, hidrocodona y dextropropoxifeno se consideran *agonistas* μ débiles, así como el tramadol y el tapentadol, opioides estos últimos a los que se les atribuye un mecanismo de acción dual pues, además de estimular los receptores μ, inhiben la recaptación de noradrenalina, lo que también contribuye a la inhibición de las vías aferentes nociceptivas, como veremos más adelante.

Agonistas κ: butorfanol y nalbufina; la nalbufina es además antagonista μ; algunos agonistas μ como la morfina, la hidromorfona y el fentanilo, tienen actividad agonista débil sobre κ.

Agonistas parciales μ: buprenorfina y butorfanol; la buprenorfina, pese a ser agonista parcial, es 50 veces más potente que la morfina y es, además, antagonista κ.

Antagonistas μ, κ, δ: naloxona, naltrexona; la metilnaltrexona es un antagonista que bloquea especialmente los receptores periféricos, en particular a nivel intestinal.

Cabe ahora preguntarse: ¿y cómo estos opioides (endógenos y exógenos), al estimular los citados receptores, inhiben la conducción nerviosa? Los receptores opioides se encuentran ubicados, tanto en la terminal axónica de las neuronas de los circuitos inhibitorios descendentes y locales, como en el soma de las neurona con las que hacen sinapsis; por ser receptores ligados a proteína G inhiben la adenilato ciclasa e inducen, por un lado, la supresión de las corrientes de calcio dependientes de voltaje en las terminales axónicas (reduciendo así la liberación de neurotransmisores excitatorios), mientras que, por el otro, aumentan la salida de potasio, lo que hiperpolariza la neurona postsináptica y reduce su respuesta a los neurotransmisores excitatorios.

Es importante anotar que, en el asta dorsal de la médula espinal, otros neurotransmisores inhibitorios como la noradrenalina (NA) y la serotonina (5HT), a través de receptores α2 y 5HT –pre y postsinápticos–, actúan de la misma manera que los opioides; es decir que inhiben la liberación presináptica de neurotransmisores excitatorios

booksmedicos.org

e hiperpolarizan la neurona postsináptica. Esto explica la eficacia en el tratamiento del dolor de los agonistas α2 (clonidina) y de los antidepresivos que, al inhibir la recaptación de NA y 5HT activan las proyecciones adrenérgicas y serotoninérgicas antinociceptivas que descienden del cerebro a la médula espinal, razón por la cual se les utiliza como coadyuvantes analgésicos. Por su parte la gabapentina y la pregabalina, muy utilizados para el tratamiento de dolores neuropáticos, también inhiben la liberación de neurotransmisores excitatorios en la terminal axónica, pero mediante la unión con la subunidad α2δ de los canales de calcio. Y como se indicó atrás, el tramadol y el tapentadol, además de ser agonistas débiles sobre el receptor μ, inhiben la recaptación de norepinefrina, lo que contribuye a su eficacia analgésica.

En síntesis, los opioides en el cerebro producen analgesia y sedación y modifican el estado de ánimo y la reacción emocional al dolor; en el tronco encefálico estimulan la actividad inhibitoria sobre la médula espinal de circuitos eferentes antinociceptivos, y en la médula espinal inhiben directamente la liberación de neurotransmisores por las neuronas sensitivas primarias e hiperpolarizan las postsinápticas.

A los opioides se les conoce entonces como analgésicos de acción central, pero se consideran además depresores selectivos del SNC por el hecho de producir potente analgesia, con menor interferencia de las funciones mentales superiores y de los reflejos. Por las altas concentraciones de receptores que hay en áreas del cerebro que tienen que ver con las respuestas emocionales que acompañan al dolor, los opioides mitigan el sufrimiento y reducen estas respuestas (miedo, ansiedad, etc.); en muchas ocasiones son estos cambios en el estado de ánimo y el comportamiento lo que constituye el aspecto más importante en el manejo del dolor. Los opioides son más eficaces en el control del dolor sordo continuo que en el dolor agudo intermitente, pero con dosis altas se pueden aliviar dolores severos agudos; además, el dolor somático o visceral –nociceptivo– responde mejor que el dolor neuropático.

Los agonistas μ son fuertes depresores del centro respiratorio y, aun con bajas dosis, la disminución de la frecuencia respiratoria puede ser apreciable y empeorar durante el sueño; sin embargo, un buen manejo del dolor en el postoperatorio evita el estrés cardiopulmonar y permite una deambulación temprana y una buena terapia ventilatoria. La depresión respiratoria puede llevar a aumento de la PCO_2, vasodilatación cerebral y aumento de la presión endocraneana.

Producen los opioides, a dosis analgésicas, especialmente los agonistas puros, euforia o disforia, somnolencia y a veces letargo pero sin llegar al estado de inconciencia; deprimen el centro de la tos –efecto antitusivo– y estimulan la zona quimiorreceptora desencadenante del vómito, lo que, aunado a un aumento de la sensibilidad vestibular al movimiento, le confiere el efecto emetizante. Por efecto directo sobre la porción autónoma del tercer par, la morfina y otros opioides producen miosis.

Dosis elevadas de opioides, en especial de fentanilo, alfentanilo o sufentanilo, cuando se utilizan por vía endovenosa en inducción anestésica, pueden provocar aumento del tono en los músculos maseteros y del tórax, lo que puede interferir con la intubación y la ventilación del paciente y puede requerir de antagonistas opioides o de bloqueantes neuromusculares.

En el eje hipotálamo-hipófisis la morfina, la heroína y otros opioides pueden aumentar la liberación de prolactina y disminuir la de gonadotropinas y corticotropina y así disminuir las concentraciones d0e progesterona, estrógenos, testosterona y cortisol; con el tiempo se suele desarrollar tolerancia a estos efectos, pero el uso crónico puede llevar a hipogonadismo. Los opioides tienen efecto inmunosupresor lo que podría favorecer la diseminación de infecciones y tumores.

La morfina produce vasodilatación periférica con disminución de la precarga, la presión pulmonar, la presión diastólica final en el ventrículo izquierdo, el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno por el miocardio, efectos en general cardioprotectores que pueden ser de utilidad en pacientes con angina de pecho, insuficiencia cardíaca y edema pulmonar, aunque se debe usar con precaución, sobre todo en infarto agudo de miocardio, ya que su efecto hipotensor puede agravar el cuadro; adicionalmente estudios retrospectivos han encontrado que su uso en esta indicación se ha asociado con peores desenlaces, aparentemente por intervenir en la actividad antiplaquetaria de clopidogrel y otros inhibidores de la P2Y12. Los efectos vasodilatadores pueden ser explicados en parte por la liberación de histamina que inducen la morfina y unos pocos opioides. La meperidina produce pocos efectos cardiovasculares, pero con dosis altas intravenosas puede provocar taquicardia, aumento (o disminución) de la presión arterial, del gasto cardíaco y del consumo de oxígeno.

En el tracto gastrointestinal los opioides, a través de receptores μ y δ densamente ubicados en los plexos mientérico y submucoso y en células secretorias, disminuyen las contracciones peristálticas, retardan el vaciado gástrico y el tránsito intestinal, inhiben el paso de líquidos y electrolitos hacia la luz intestinal y, en el intestino grueso, aumentan la absorción de agua y favorecen la desecación de las heces; también aumentan el tono del esfínter de Oddi, de la válvula ileocecal y del esfínter anal. La meperidina, los agonistas débiles y los agonistas parciales producen en menor grado estos efectos. En el tracto urinario aumentan el tono del esfínter vesical y del detrusor e inhiben la micción.

En períodos iniciales del parto los opioides pueden disminuir la frecuencia e intensidad de las contracciones uterinas y prolongar el trabajo de parto; sin embargo, en el útero hiperactivo por efecto

booksmedicos.org

de ocitócicos, pueden normalizar las contracciones. En la analgesia obstétrica se prefiere la meperidina por no retardar el trabajo de parto y producir menor depresión respiratoria neonatal que la morfina.

Los opiodes se pueden administrar por diferentes vías y de varias maneras, en atención al estado y necesidades del paciente y a las características farmacocinéticas de los diferentes medicamentos. La vía oral permite la utilización en forma cómoda y segura de morfina, codeina, oxicodona, tramadol, tapentadol, hidromorfona y metadona, pero con algunos de ellos se requieren dosis mayores que por vía parenteral, debido a que suelen sufrir un variable metabolismo de primer paso, razón por la cual la biodisponibilidad de la morfina, por vía oral, es de apenas 25% mientras que la de la codeina y la oxicodona es del 60%; por vía sublingual se utiliza buprenorfina en tabletas y por vía bucal fentanilo en pastillas para chupar, ambos con muy buena biodisponibilidad; en algunos países el butorfanol está disponible en spray nasal. La vía intramuscular no se recomienda por lo errática en su absorción, pero puede ser útil en emergencias; por vía subcutánea o intravenosa se pueden administrar casi todos los analgésicos narcóticos, bien en dosis bolo intermitentes o con bomba de infusión y, para pacientes con dolor postoperatorio o con cáncer se ha utilizado con éxito la *"analgesia controlada por el paciente"* (PCA) mediante bomba de infusión programada electrónicamente, que le permite al paciente autoadministrarse dosis suplementarias del analgésico, si fuere necesario, dentro de unos rangos determinados por el terapeuta. Los opioides lipofílicos como fentanilo y sufentanilo, son los más adecuados para utilizar por vía peridural o raquídea, por ser los que producen el efecto más localizado –en el asta dorsal– y tienen el menor riesgo de depresión respiratoria; también la morfina se administra por vía raquídea o peridural. En forma de parches transdérmicos se utilizan el fentanilo y la buprenorfina y su efecto analgésico dura entre 48 y 72 horas.

Los opioides se metabolizan en el hígado y algunos como la morfina, cuya principal vía metabólica es la conjugación con ácido glucurónico, tienen metabolitos activos que contribuyen a su actividad analgésica y se pueden acumular en pacientes con enfermedad hepática y en los ancianos. Una fracción de la codeina es desmetilada y convertida en morfina por las isoenzimas CYP2D6 y CYP3A4 a una velocidad que depende de su actividad genéticamente determinada; el polimorfismo genético de estas enzimas explica las variaciones individuales en la respuesta a la codeina. La meperidina se metaboliza a normeperidina, un metabolito de vida media larga que se acumula con el uso continuado y es neurotóxico. Todos los metabolitos se excretan por el riñón.

La vida media (t½) de la mayoría de los opioides oscila entre 2 y 5 horas; la heroína tiene un t½ corto (30 a 50 minutos) pero su efecto puede durar varias horas, por su mayor liposolubilidad; el remifentanil, por ser metabolizado por esterasas tisulares tiene t½ inusualmente breve (3-5 minutos) lo que permite que, en infusión continua durante la anestesia, el efecto analgésico concuerde en forma muy precisa con su administración, lo que obliga al uso de otro de t½ largo para el postoperatorio. En el otro extremo la metadona, por su vida media larga (25 a 35 horas), tiene propiedades especiales tanto para el manejo del dolor crónico en pacientes con cáncer terminal como para la detoxificación y el manejo de pacientes adictos a heroína o morfina, pero puede acumularse, con gran riesgo de depresión respiratoria con el uso prolongado; y, si bien el fentanilo IV o bucal tiene una vida media de 2-4 horas, cuando se utiliza en forma de parches transdérmicos su vida media es prolongada.

Los opioides pasan la barrera placentaria y producen fuerte depresión respiratoria neonatal cuando se utilizan durante el parto; pasan a la leche y pueden producir efectos indeseables en el lactante.

Reacciones adversas

En principio son similares para todos los opioides, pero dado que difieren en su capacidad de estimular en mayor o menor grado los diferentes receptores, hay diferencias en su frecuencia e intensidad: sedación, somnolencia y letargo; las náuseas y el vómito, que empeoran con el movimiento o la deambulación, son efectos colaterales frecuentes que pueden ser tratados con antieméticos. Contribuyen al riesgo de delirium y de caídas en pacientes ancianos. La depresión respiratoria, una de las principales RAM, puede ser grave con las sobredosis o en pacientes con enfermedad respiratoria, pero puede presentarse incluso, aunque en menor grado, con dosis terapéuticas. La hipotensión, generalmente ortostática, empeora con hipovolemia; se puede presentar bradicardia con dosis IV para inducción anestésica, y con metadona se han descrito prolongación del QT y arritmias ventriculares. Euforia, disforia, sedación o excitación dependen de las experiencias previas, la dosis y el medicamento usado. Estreñimiento, retención urinaria, disuria, polaquiuria, dolor pancreatobiliar y aumento sérico de amilasa y lipasa pueden ser mayores con morfina que con meperidina o con agonistas débiles. El prurito, el enrojecimiento de la piel de cara, cuello y tórax y el broncoespasmo y la hipotensión, se deben en parte a la liberación de histamina que suelen ocasionar la morfina y otros opioides relacionados, mientras que otros como fentanilo y sufentanilo no liberan histamina y por ello son más seguros como inductores anestésicos, aunque son los más frecuentemente asociados con rigidez torácica. Con el uso crónico puede presentarse hipogonadismo con disminución de la libido, infertilidad y afectación de los caracteres sexuales. Así mismo, el uso prolongado se ha asociado con riesgo de infecciones severas, especialmente para los opioides fuertes, de larga acción o a dosis elevadas; también hay reportes de aumento del riesgo de mortalidad

booksmedicos.org

por cualquier causa (no solo sobredosis) con el uso de opioides de larga acción en manejo de dolor crónico no oncológico.

Puede haber tolerancia con el uso continuado para algunos de los efectos indeseables, pero así mismo se puede dar para los efectos analgésicos, con disminución de la eficacia, lo que lleva a un aumento de las dosis y de las reacciones adversas. Esta tolerancia se suele presentar a los días o semanas de exposición y es reversible con la suspensión del fármaco. También se puede presentar tolerancia aguda, con pérdida de eficacia en minutos u horas. La desensibilización del receptor, que corre paralela con su ocupación, es ocasionada por su fosforilación y desacople de la proteína G, así como por internalización por endocitosis. La exposición crónica a opioides puede ocasionar activación de los receptores NMDA de glutamato, con el consecuente incremento de la conducción de los estímulos nociceptivos en la médula espinal, generando hiperalgesia inducida por opioides. Es por esto que antagonistas NMDA como la ketamina se utilizan (a dosis subanestésicas) para el tratamiento del dolor crónico refractario a opioides. Sin embargo algunos pacientes pueden ser tratados durante largo tiempo con las mismas dosis, sin que su eficacia disminuya.

La dependencia física, que va de la mano de la tolerancia, también puede darse en forma rápida con algunos analgésicos narcóticos potentes, pero suele ser consecuencia de su uso crónico; un síndrome de abstinencia severo puede sobrevenir cuando se suspenden estos fármacos o cuando se emplean opioides con actividad antagonista sobre el receptor μ en una persona que ha venido utilizando opioides. Dolor corporal, hiperalgesia, diarrea, taquicardia, hipertensión, hipertermia, estornudos, sudoración, bostezos, pérdida del apetito, náuseas y vómito, agitación, temblor, irritabilidad, dolor abdominal y midriasis, deben hacer sospechar un síndrome de abstinencia.

El grado y riesgo de dependencia, así como la severidad del síndrome de abstinencia, dependen del medicamento utilizado, la rapidez de la suspensión y la vía utilizada. El potencial de abuso y el riesgo de adicción, que implica la necesidad compulsiva del fármaco, está directamente relacionado con el reforzamiento positivo que estas sustancias producen al estimular el circuito de recompensa o del placer, que parte del área tegmental ventral, pasa por el *núcleo accumbens* -en el que se encuentran los tres tipos de receptores y donde los opioides estimulan fuertemente la liberación de dopamina- y va hasta la corteza prefrontal, la amígdala y el hipocampo. Por ello el riesgo de adicción y de abuso es mayor con narcóticos potentes (morfina, meperidina, etc.) y menor con los moderadamente narcóticos. La heroína, más potente que la morfina, produce más euforia y más rápida e intensa dependencia y tiene un mayor potencial de adicción.

Es importante tener presente que las personas que reciben opioides para el alivio del dolor crónico, así sea que por el uso continuado presenten tolerancia, dependencia física y síndrome de abstinencia, no se pueden considerar adictas o que abusan de estas drogas, puesto que la adicción implica un patrón conductual determinado de uso compulsivo y consecución de la droga.

Intoxicación aguda: con morfina y opioides relacionados se presenta la tríada de estupor –o coma–, miosis y depresión respiratoria –baja frecuencia respiratoria y apnea–; junto con ella puede haber hipotermia, cianosis, hipotensión, insuficiencia cardíaca, shock y muerte. Con meperidina, pentazocina y otros que producen efectos estimulantes puede haber midriasis, excitación, taquicardia, convulsiones y alucinaciones; en ocasiones se puede presentar edema pulmonar no cardiogénico (también descrito en metadona y heroína). El tratamiento de la intoxicación aguda se hace con antagonistas del tipo de la naloxona por vía IV lenta (puede precipitar síndrome de abstinencia en adictos), junto con medidas tendientes a conservar la vía aérea y adecuada ventilación pulmonar y a restablecer el equilibrio hídrico y ácido básico; por tener vida media corta (1 hora) es necesario repetir las dosis o un goteo continuo de naloxona, para evitar la recaída del paciente. En caso de depresión respiratoria por opioides, la administración de oxígeno sin la administración concomitante del antagonista específico puede precipitar apnea; esto se debe a que, en la medida en que los opioides disminuyen la sensibilidad del centro respiratorio a los aumentos de concentración de CO_2, éste sigue respondiendo al estímulo hipoxémico.

Precauciones y contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad o alergia a opioides. Deben usarse con cuidado en pacientes con disfunción hepática o renal; los ancianos y los neonatos son más susceptibles a presentar depresión respiratoria y otros efectos adversos, por lo que sus dosis deben ser ajustadas; extrema precaución debe tenerse en pacientes con hipercapnia, anoxia, depresión respiratoria, del sistema nervioso, convulsiones, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, cor pulmonale, asma, EPOC, hipertrofia prostática, enfermedades inflamatorias del intestino, hipersensibilidad a los opioides, historia de abuso de drogas, inestabilidad emocional o ideas suicidas. En pacientes con trauma encefalocraneano pueden enmascarar los síntomas o pueden empeorar un cuadro de hipertensión endocraneana por la vasodilatación que produce la hipercapnia de la depresión respiratoria.

Los pacientes con dolor severo pueden tolerar altas dosis de opioides sin que se haga evidente la sedación o la depresión respiratoria, pero hay que tener precaución porque, al ceder el dolor, estos efectos indeseables pueden aparecer súbitamente. Cuando se administran altas dosis de meperidina o hay déficit en la función renal se puede acumular normeperidina, un metabolito de vida media

booksmedicos.org

larga que puede producir excitación, alucinaciones, temblor, fasciculaciones y convulsiones. Para los pacientes con asma es preferible utilizar fentanilo u otro opioide que no libere histamina. La morfina puede empeorar un shock hipovolémico.

Se debe tener precaución al formular presentaciones combinadas con otros analgésicos, debido a que al incrementar las dosis en el tiempo se puede sobrepasar el límite diario permitido del segundo fármaco de manera inadvertida. Esto ha sido especialmente descrito para presentaciones con acetaminofen, por lo cual se han regulado y disminuido las dosis de este fármaco en su combinación con los opioides.

El clínico debe además considerar realizar rotación de opioides a dosis equianalgésicas cuando los pacientes presenten efectos secundarios con determinada molécula o la efectividad esperada no ha sido alcanzada.

En el embarazo deben considerarse muy bien los posibles beneficios, pues su uso regular puede causar dependencia en el feto y síndrome de abstinencia con convulsiones, irritabilidad, hiperreflexia, temblor, rigidez, fiebre y diarrea en el recién nacido. También se han asociado con defectos del tubo neural, cardíacos y gastrosquisis. En la lactancia deben sopesarse los riesgos y los beneficios, y tratar de utilizarlos de tal modo que se minimice su concentración en la leche, a la hora de la alimentación del niño. Utilizados durante el trabajo de parto pueden provocar depresión respiratoria en el neonato. En población pediátrica se ha restringido el uso de codeína, dihidrocodeina y tramadol en menores de 12 años, y están contraindicados en menores de 18 años, luego de tonsilectomía y adenoidectomías (alta asociación con depresión respiratoria y muerte).

Interacciones

Se potencian los efectos analgésicos con AINEs o acetaminofen. Los antidepresivos tricíclicos como amitriptilina, imipramina y otros antidepresivos como duloxetina y venlafaxina, por inhibir la recaptación de norepinefrina y serontonina en las vías descendentes antinociceptivas, son coadyuvantes analgésicos de los opioides y de los AINEs y se utilizan en el dolor crónico; las fenotiazinas no aportan un efecto analgésico suplementario, pero pueden reducir la ansiedad y la emesis y empeorar la sedación, el estreñimiento, la retención urinaria, la hipotensión y la taquicardia; el haloperidol potencia menos estos efectos indeseables, es potente antiemético y puede mejorar los estados confusionales de los pacientes. Los anticolinérgicos antagonizan los efectos espasmógenos sobre la musculatura lisa, pero pueden potenciar la constipación y otros efectos adversos como retención urinaria o sedación. Con sedantes del tipo de barbitúricos, alcohol, benzodiazepinas, neurolépticos y anestésicos generales pueden potenciarse los efectos depresores sobre el centro respiratorio, con riesgo de sobredosis y muerte. El uso concomitante de meperidina, tramadol o tapentadol con inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, buspirona, sumatriptan o sus derivados, ergotamina, anfetaminas u otro medicamento que aumente la actividad de la serotonina, incrementa el riesgo de producir un síndrome serotoninérgico; con los iMAO, el riesgo está presente hasta 14 días después de su suspensión. La morfina y otros opioides causan disminución de la actividad de los inhibidores de la P2Y12. El uso de opioides en terapia combinada es aún tema de estudio, dado que se potencian los efectos adversos; tampoco se deben usar agonistas μ junto con agonistas/antagonistas, dado que se disminuye la efectividad en la terapia y se incrementan las RAM.

Usos

El principal uso de los opioides es el del tratamiento sintomático del *dolor* moderado o severo; después de muchos siglos de uso, la morfina y otros opioides siguen siendo fundamentales tanto en el manejo del dolor agudo de origen visceral, producido por distensión, tracción, isquemia o espasmo (cólicos biliares, renales, infarto del miocardio, etc) como del dolor agudo de origen traumático (quemaduras, fracturas). Son ampliamente usados en el manejo del dolor posoperatorio y de dolores crónicos de origen neoplásico y no neoplásicos, aunque en dolor no oncológico crónico la evidencia no es muy buena y actualmente no son terapia de primera línea para dicha indicación.

Pese a que un adecuado uso de estos fármacos permite calmar el dolor en el 90% de los casos, muchos pacientes, sobre todo los niños y los ancianos, deben soportar sufrimientos innecesarios por el mal uso que ocasiona el temor de los médicos ("opiofobia médica") a la tolerancia y la dependencia física. Una adecuada valoración del paciente y del potencial de abuso permite brindar una prescripción oportuna y a dosis suficientes de estos medicamentos, sin dejar a un lado la estricta vigilancia para evitar adicción, sobredosis y muertes. También se han creado presentaciones con propiedades especiales que disuaden de usar medicamentos de prescripción como drogas de abuso.

Por el sinergismo que se produce y que permite un mejor manejo de estos medicamentos, siempre que sea posible se debe considerar la combinación con acetaminofen o AINEs y con coadyuvantes, sobre todo en el manejo del dolor crónico; de igual manera, por vía peridural se debe considerar la asociación con anestésicos locales o clonidina.

Otros usos importantes de los opioides son la analgesia de *procedimientos diagnósticos y quirúrgicos* menores; en *analgesia epidural*, obstétrica o quirúrgica. En *premedicación e inducción anestésica* y en *anestesia,* solos o como complemento de otros anestésicos, se prefieren el fentanilo, el alfentanil, el sufentanilo o el remifentanil por la rapidez de inicio y terminación del efecto y los mínimos efectos cardiovasculares que producen. En el *edema*

booksmedicos.org

pulmonar agudo secundario a falla ventricular izquierda se utiliza la morfina, como coadyuvante, porque aumenta la capacitancia venosa, disminuyendo la presión de la aurícula izquierda, y porque alivia la ansiedad y la disnea. En el tratamiento del síndrome de abstinencia, la *dependencia y la adicción* a heroína se utilizan la metadona y la buprenorfina, para la sustitución de la heroína, y la naltrexona para evitar las recaídas de adictos detoxificados pues, por su vida media larga y su potencia antagonista, una dosis oral de naltrexona bloquea los efectos de la heroína o la morfina hasta por 2 días; también existe presentación de naltrexona de depósito para uso IM mensual. En el tratamiento sintomático de la *tos* se utilizan la codeina y la dihidrocodeina. En el tratamiento sintomático de la *diarrea* se utilizan dos congéneres de la meperidina, el difenoxilato y la loperamida. Meperidina ha sido usada para manejo de los temblores y escalofrío del postquirúrgico.

La naloxona y la naltrexona –antagonistas μ, δ y κ– se utilizan, el primero por vía IV, para revertir de manera parcial o completa los efectos de los opioides, bien sea por sobredosis o por el uso durante un procedimiento quirúrgico; la naltrexona, por vía oral, en el tratamiento de la dependencia al alcohol y en la prevención de las recaídas de los pacientes adictos a opioides, que han sido detoxificados. La metilnaltrexona se utiliza para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes de edad avanzada que reciben cuidado paliativo y no responden adecuadamente a otros laxantes. Existe una presentación de oxicodona + naloxona para manejo de dolor que busca a la vez contrarrestar los efectos de constipación.

A dosis adecuadas casi todos los opioides proporcionan similar analgesia a la morfina, así que otros factores como vía de administración, potencia, efectos adversos, potencial de abuso, etc., son los que determinan en un momento dado la elección. En el tratamiento del dolor agudo de intensidad leve a moderada debe intentarse primero el manejo con un AINE, dipirona o acetaminofen y sólo si éste es ineficaz o el dolor es severo, se debe asociar un opioide.

En el dolor crónico debe aplicarse la *escalera analgésica*: se inicia con un AINE o acetaminofen; si no es suficiente, se agrega un opioide poco potente o moderadamente narcótico como codeina, oxicodona, tramadol; si el dolor no cede, se cambia por un opioide potente por vía oral; cuando el dolor sea muy severo se administra un opioide potente por vía parenteral (IV, transdérmica, peridural); desde las primeras etapas se considera agregar un coadyuvante analgésico (anticonvulsivantes, antidepresivos, corticoides, anestésicos locales, antihistamínicos, etc.). Desde el comienzo el médico tratante debe establecer el objetivo del tratamiento, potencial de abuso, interacciones, frecuencia de seguimiento (usualmente al menos cada 3 meses) y estrategias para suspender la terapia cuando el riesgo supere el beneficio. En diferentes sistemas de salud se han generado programas especiales de seguimiento para identificar aquellos pacientes con potencial de abuso según las dispensaciones recibidas.

Es importante tener presente la gran variabilidad en la respuesta a los opioides, lo que obliga a individualizar las dosis; en un buen porcentaje de pacientes no se calma lo suficiente el dolor intenso y por ello se requieren ajustes a las dosis, en un rango de dosificación que puede ser bastante amplio.

Presentaciones y dosis

Tabla 10.1.
DE OPIOIDES

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Buprenorfina	NORSPAN, TRANSTEC	Parche transdérmico 5, 10, 20, 35, 52.5, 70 μg/hora	Dolor crónico: Transdérmico iniciar con parches de 5 μg/hora (1 parche cada 7 dias). Se titula y aumenta la dosis cada 7 días. Pacientes con uso de opioides previamente comienzan con dosis mayores. Dosis superiores a 20 μg/hora se asocian a mayor riesgo de eventos adversos.	Vía transdérmica no establecida
Codeina	CODEINA, ALGIMIDE, APRIX, CODEIDOL, DIFAST, DOLOTRIN, DORNAX, LERTUS FORTE, NODOL, WINADEINE	Acetaminofen + codeina, tabletas 325+8 mg / 325+15 mg / 325+30 mg. Diclofenaco + codeina, tabletas 50+30 mg / 50+50mg. Acetaminofen + codeina solución oral 33,3 + 2 mg/mL x 120 mL. Ibuprofeno + codeina, tabletas 200 + 30 mg	Dolor: 15 - 60 mg cada 4 horas; máximo 360 mg / día. Considerar riesgos y dosis de los medicamentos en la presentación combinada: presentaciones con diclofenaco usar cada 8-12 horas; máximo 4 g acetaminofen/dia.	> 12 años: ver adultos. Ver contraindicaciones.

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Fentanilo	FENTANILO, DIOPAL, DURFENTA, DUROGESIC, FENTANEX, FENODID, FENTANYL, FENTORA, LANZAPIN, NAFLUVENT, NOLEDUL	Sol. inyectable 1mg/100mL - 0,1mg/2mL - 0,25mg/5mL - 0,5mg/10mL. Parches 12 - 12,5 - 25 - 50- 75 - 100 µg/hora. Sol. Nasal 50, 100 y 200 µg/ dosis. Tab. orodispersab 100, 200, 400, 600, 800 µg	Premedicación: IM o IV lenta, 50-100 µg/dosis 30-60 minutos antes. Coadyuvante anestesia regional: IV lenta 25-100 µg. Coadyuvante anestesia general: 0,5-20 µg/kg dosis. Dolor severo oncológico: infusión continua 0,7-10 µg/kg/hora; bucal, inicio con 100 µg y ajustar a necesidad (rango 200-800 µg dosis) con al menos 4 horas entre dosis; sol. nasal inicio con 1 spray de 100 µg en una fosa nasal, esperar al menos 2 horas para nuevas dosis (a mayores dosis alternar aplicación entre las 2 fosas nasales). Dolor crónico en pacientes tolerantes a opioides: parches transdérmicos, se debe cambiar cada 72 horas (iniciar según dosis del opioide anterior).	Inducción y anestesia: IV lenta 2-3 µg/kg/dosis. Dolor agudo: IV lento 1-2 µg/kg/dosis, se puede repetir dosis (2-4 horas en infantes, 1-2 horas en niños y adolescentes); infusión continua 0.5-2 µg/kg/hora.
Hidrocodona + acetaminofen	BALANDOF, DOLIREN, DOLOFF, FENALGEX, SINALGEN	Tab. 5 mg+325mg; 7,5 mg+325mg; 10 mg+325mg	Hidrocodona 5-10 mg cada 4-6 horas, sin exceder dosis máxima diaria: 60 mg hidrocodona y 4 g acetaminofen.	De 2 a 12 años: Hidrocodona 0,1-0,2 mg/ kg/dosis cada 4-6 horas, sin exceder dosis máx. de acetaminofen 75 mg/kg/día o 4 g/día.
Hidrocodona + ibuprofeno	DOVIR	Tab. 5 mg+200 mg	1 tableta cada 4-6 horas, máximo 5 tabletas/día.	> 16 años: dosis de adulto.
Hidrocodona + naproxeno	DOXU	Tab. 5 mg + 250 mg y 10mg+250mg	1 tableta cada 6-8 horas	No establecido.
Hidromorfona	HIDRO-MORFONA CLORHIDRATO	Tab. 2,5 y 5 mg. Sol. Iny 2 mg/mL	Oral: inicial, 2,5-5 mg cada 4-6 horas. IV: 0,2-1 mg cada 2-4 horas. SC: 1 mg cada 2-3 horas	Oral: 0,03-0,06 mg/kg/ dosis cada 4 horas. IV: 0,01 - 0,015 mg/kg/ dosis cada 3-6 horas. SC en niños y adolescentes >50kg: 0,8 - 1 mg cada 4-6 horas.
Meperidina	MEPERIDINA CLORHIDRATO	Sol. inyectable 100 mg/2 mL	Dolor agudo IM, SC: 50-150 mg cada 3-4 horas, limitar uso máximo por 48 horas y no superar 600mg/24 horas.	Dolor agudo IM, SC: -Menores de 6 meses: 0,2-0,25 mg/kg/dosis cada 2-3 horas. -Mayores de 6 meses: 0,8 - 1 mg/kg/dosis cada 2-3 horas, máximo 75mg/ dosis. Limitar uso máximo por 48 horas y no superar 600mg/24 horas.
Metadona	METHADOSE	Tab. 10 y 40 mg	Dolor: inicial, oral 2,5 mg cada 8-12 horas, incrementando 2,5 mg/dosis cada 3-7 días hasta dosis estables. Detoxificación oral: iniciar 20-30 mg cada 24 horas hasta controlar síndrome de abstinencia; mantenimiento entre 80-120 mg/ día y reducir 10% cada 10-14 días.	Dolor en mayores de 6 meses: oral 0,1 mg/kg cada 4-8 horas. En >50kg: 5 - 10 mg cada 4-8 horas. Dependencia: inicial 0,05-0,1 mg/kg cada 6 horas; incrementar 0,05 mg/kg/ dosis hasta controlar el síndrome de abstinencia; después de 24-48 horas los intervalos se van prolongando (a cada 12-24horas) y las dosis se van reduciendo 5-10%, cada 12 a 24 horas

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Morfina	MORFINA CLORHIDRATO	Sol. oral 3% Sol. inyectable 3% (vial multidosis) Amp. 10 mg	*Oral*: inicial, 10 mg cada 4 horas (rango 10-30 mg c/4 horas). IV: inicial 2,5-5 mg cada 3-4 horas. SC: inicial 5-10 mg cada 4 horas (rango 5-15 mg cada 4 h).	Menor de 6 meses (los menores de 3 meses pueden requerir dosis inferiores): -Oral 0,08 - 0,1 mg/kg/dosis cada 3-4 horas. -IV o SC: 0,025 - 0,03 mg/kg/ dosis cada 2-4 horas. >6 meses hasta adolescentes: -Oral < 50kg: 0,15-0,5 mg/kg/ dosis cada 3-4 horas (máximo 15-20mg). -Oral 50kg o más: 15-20 mg cada 3-4 horas. -IV o SC < 50kg: 0,05 mg/kg inicial, dosis usual 0,1-0,2 mg/ kg/dosis cada 3-4 horas. -IV o SC 50kg o más: 2-5 mg cada 2-4 horas.
Nalbufina	NALBUFINA CLORHIDRATO	Sol. Inyectable 10 mg/mL	IV, SC: 10 mg cada 3-6 horas (máximo 20mg/dosis y 160 mg/dia)	Analgésico coadyuvante en procedimientos quirúrgicos: dosis única prequirúrgica 0,3 mg/kg IV o SC
Naloxona	NALOXONA, NARCAN, NALOXIV	Sol. inyectable 0,4 mg/mL	Sobredosis de opioides, por via IV, IM o SC: 0,4 - 2 mg; repetir cada 3-10 minutos. Puede requerirse repetir cada 20-60 min. Máxima 10 mg (si aún no hay respuesta, sospechar otro diagnóstico). Dosis menores (0,1-0,2mg) se consideran en pacientes abusadores crónicos para evitar síntomas de abstinencia.	Sobredosis aguda: -Menores de 5 años o ≤ 20 kg IV, IM o SC: 0,1 mg/kg/ dosis, repetir cada 3 minutos; máximo 2 mg. -Mayores de 5 años o > 20 kg IV, IM o SC: 2mg, repetir cada 3 minutos. En depresión respiratoria por dosis terapéuticas de opioides se usa menor dosis: 0,001-0,015 mg/kg/dosis
Naltrexona*	NALTREXONA	Tab. 25 y 50 mg	Dependencia alcohol u opioides: inicial 25 mg/ día; si no hay síndrome de abstinencia incrementar a 50 mg/día; pueden darse 100 mg interdiarios.	No establecido.
Oxicodona (clorhidrato)	OXICODONA, ENDOL, HB SUPRAPAIN, OXYCONTIN, OXYRAPID	Tab. lib. prolongada 10, 20, 40, 60 y 80 mg. Sol. Inyectable 10 mg/mL	Tab. lib. prol.: 10-20 mg cada 12 horas. Dosis superiores empleadas en pacientes con tolerancia a sus efectos.	Tab. lib. Prol. Solo recomendada en >11 años con tratamiento previo de opioides. Ajustar dosis de oxicodona según equivalencia a tratamiento previo.
Oxicodona + acetaminofen	SENIDOL	Cap. 5 mg + 325 mg	Dolor moderado: 2,5 a 5 mg cada 4-6 horas. Dolor severo: 10-20 mg cada 4-6 horas, sin exceder dosis máxima de acetaminofen 4 g/día.	Dolor moderado y severo en > 6 meses: 0,1-0,2 mg/kg cada 6 horas (máximo 5 mg/dosis). No superar dosis máxima acetaminofen 75 mg/kg/día o 4 g/día.
Oxicodona + naloxona	TARGIN	Tab. Lib. Prolongada 10mg+5mg, 20mg+10mg y 40mg+20mg	1 tableta VO cada 12 horas. Dosis máxima (40mg+20mg)/ toma	No establecido.
Remifentanil	REMIFENTANILO, RAFENTILO, TENOTALIS, ULTIVA.	Polvo para reconstituir 1, 2 y 5 mg / vial.	Inducción anestesia: 0,5-1 µg/ kg/minuto IV; puede agregarse bolo de 1 µg/kg. Mantenimiento anestesia: 0,25-0,5 µg/kg/minuto IV. Analgesia 1 µg/kg IV bolo, seguido de 0,05-0,2 µg/kg/min IV.	Recién nacido a 2 meses, anestesia con óxido nitroso: 0,4-1 µg/kg/minuto IV. De 1-12 años, con halotano, isofluorano o sevofluorano: 0,05-1,3 µg/kg/minuto IV.

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Tapentadol	PALEXIS	Tab. lib. prolongada 25, 50, 100, 150, 200 y 250 mg. Tab. 50, 75 y 100 mg. Sol. Oral 20 mg/dL.	Tab. liberación convencional: iniciar 50 mg cada 6 horas; incrementar máximo a 600mg/día. Tab. Lib. Prol: 1 tableta cada 12 horas, máximo 250mg cada 12 horas.	No establecido.
Tramadol	TRAMADOL, TRAMACONTIN, TRAMAL, TRAMAL LONG	Cáp. 50 mg. Gotas solución oral 100 mg/mL. Tab. liberación prolongada 50, 100, 150, 200, 300 y 400 mg. Sol. Inyectable 50 mg /mL, 100 mg/2 mL	Cap. y gotas, dolor agudo: 50 mg VO inicial cada 4-6 horas. Usual 50-100 mg cada 4-6 horas (máximo 400mg/día). Tab. lib. prol.: 1 tab VO una vez al día (comenzar a dosis bajas y titular). Sol. Inyectable: 50 a 100 mg cada 6 horas	Contraindicado en < 12 años.
Tramadol + acetaminofen	TRAMADOL+ACETAMINOFEN, DOLINOF, DOXPEN, DUODOL, FASTFEN, TOLMUS, TRADIOL, TRALEX, TRALMED, TRAMACET, ZALDIAR	Tab. 37,5 mg + 325 mg. Jarabe (37,5 mg + 325 mg) / 5mL en 120 mL	1 tableta VO cada 4-6 horas. Considerar dosis máximas de acetaminofen/día. 5 mL cada 4-6 horas.	Contraindicado en < 12 años.
Tramadol + diclofenaco	ADORLAN, DICASEN	Tab. 25 mg+25 mg y 50 mg+50 mg	1 tableta cada 8 horas	Contraindicado en < 12 años.

* El uso de metilnaltrexona para constipación se presenta en la sección de laxantes, capítulo de sistema digestivo.

ANTIINFLAMATORIOS

La inflamación es una respuesta fisiológica a la injuria tisular y a las infecciones y se caracteriza por dolor, calor, rubor y edema. A los pocos minutos de la injuria las proteínas del plasma incrementan el diámetro y la permeabilidad vascular, la vasodilatación aumenta el flujo sanguíneo, llevando a calor y enrojecimiento del tejido, y el incremento de la permeabilidad vascular permite la salida de fluido hacia el área lesionada resultando en edema. En pocas horas, los leucocitos llegan al lugar de la injuria, se adhieren a las células endoteliales y pasan a través de las paredes de los capilares en un fenómeno llamado extravasación. Los leucocitos atacan a los patógenos y liberan mediadores tales como citocinas, prostaglandinas y leucotrienos que contribuyen a la respuesta inflamatoria y al reclutamiento de más células. La inflamación puede ser aguda, en respuesta a una injuria tisular, o puede ser crónica, conduciendo a destrucción progresiva del tejido, como se puede observar en infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes y algunos tipos de cáncer.

Los medicamentos que actúan en forma directa sobre el proceso inflamatorio se clasifican, teniendo en cuenta su mecanismo de acción, de la siguiente manera:

1. Fármacos que actúan sobre los derivados del ácido araquidónico:
   - Inhiben la ciclooxigenasa: antiinflamatorios no esteroides (AINEs).
   - Inhiben la fosfolipasa A2: glucocorticoides.
   - Desplazan la vía de los eicosanoides hacia productos inactivos: ácidos grasos n-3.
2. Fármacos que modifican las funciones de los polimorfonucleares:
   - Inhiben la migración leucocitaria: colchicina.
   - Estabilizan la membrana lisosomal: cloroquina e hidroxicloroquina.
3. Fármacos que neutralizan los radicales libres de oxígeno:
   - Enzimas que inactivan radicales superóxidos: orgoteína.
4. Fármacos "modificadores de la enfermedad" en reumatología:
   - No biológicos: azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, cloroquina, hidroxicloroquina, leflunomida, metotrexate, D-penicilamina, sales de oro y sulfasalazina.

booksmedicos.org

- Biológicos:
  - Inhibidores del factor de necrosis tumoral-alfa (antiTNF-α): *adalimumab*, *certolizumab*, *etanercept*, *golimumab*, *infliximab*.
  - Otros inmunosupresores: abatacept, anakinra, rituximab, tocilizumab.
- Con diana específica: tofacitinib, baricitinib.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)

La forma como se llegó al ácido acetilsalicílico muestra claramente cómo muchos medicamentos obtenidos a partir de plantas permitieron el desarrollo de la farmacología. El reverendo Edmund Stone documentó (1763) por primera vez las propiedades de la corteza del sauce para aliviar la fiebre, pero sólo en 1829 se cristalizó la salicilina, y en 1836 Pina aisló el ácido salicílico. Hacia 1853 un químico francés, Gerhardt, acetiló el ácido salicílico para reducir los efectos secundarios y mejorar la eficacia. Para 1899 Bayer trabajó con el ácido acetilsalicílico (ASA) en animales de experimentación y pocos años más tarde se hicieron estudios en seres humanos, después de lo cual se comenzó a comercializar la aspirina.

El proceso inflamatorio es una forma de respuesta ante un estímulo nocivo que puede ser provocado por una variedad de condiciones tales como infecciones, anticuerpos y lesiones físicas, que desencadenan una respuesta esencial para la supervivencia. En ocasiones, frente a algunas enfermedades, esta respuesta se hace más marcada y persistente, sin que ofrezca beneficio alguno al paciente, pero se rodea de consecuencias adversas graves. Sin importar el estímulo que desencadene la inflamación, aparecerán dolor, rubor y edema, como los síntomas característicos.

Inflamación. Muchas moléculas participan en el desarrollo y resolución del proceso inflamatorio. Se ha implicado a la histamina, la bradicinina, la serotonina, los leucotrienos (LT), el factor activador de plaquetas, los prostanoides, en especial la prostaglandina E2 (PGE_2) y la prostaciclina (PGI_2), factores del complemento, algunas citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF) e interleuquinas (IL-1, IL-6, IL-8) como algunos de los mediadores principales, que atraen células (monocitos, macrófagos, polimorfonucleares, etc.) para mediar y favorecer la inflamación.

Dolor. Los receptores nociceptivos que perciben el dolor en las terminaciones nerviosas de las fibras aferentes responden ante cualquier estimulo doloroso, como el calor, los ácidos, la presión y es conocido que los mediadores de inflamación (bradicinina, histamina, serotonina, neurotrofinas, LT y PG) que fueron liberados por las células que participan en el proceso, también aumentan la sensibilidad de estos nociceptores y por lo tanto de la percepción del dolor. Los AINEs pueden ser importantes por sus acciones sobre médula espinal y cerebro. Tanto la COX-1 como la COX-2 son expresadas en la médula espinal en condiciones basales y se genera liberación de PGs en respuesta a estímulos dolorosos periféricos.

Fiebre. El hipotálamo regula la temperatura corporal y el equilibrio entre la producción y la pérdida de calor. Estímulos infecciosos, por lesiones en tejidos, inflamación, neoplasias, entre otros, elevan la formación de citocinas conocidas como pirógenos endógenos (IL-1ß, IL-6, TNF e interferones) y donde su respuesta es mediada inicialmente por la liberación de ceramida de las neuronas y más tardíamente por acción de la PGE_2, que actúa sobre receptores de las neuronas termosensibles, lo cual detona en el hipotálamo el aumento de la temperatura corporal.

Los AINEs son un grupo químicamente heterogéneo, pero que comparten múltiples propiedades, entre ellas el mecanismo de acción sobre las enzimas prostaglandina G/H sintasas, conocidas también como ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2), y algunos efectos derivados de dicho mecanismo. Para la selección clínica de un AINE en particular debe considerarse no solamente su eficacia, sino su tolerabilidad, costo y reacciones adversas individuales.

Clasificación

La mayoría de AINEs son ácidos orgánicos, que generalmente se absorben bien por vía oral, tienen una gran unión a proteínas plasmáticas y son excretados por filtración glomerular o secreción tubular. Se acumulan en los sitios de la inflamación, donde usualmente el pH es bajo. Una forma de clasificación de los AINEs los divide en aquellos que inhiben las dos isoenzimas COX, llamados no selectivos, y otro grupo de inhibidores selectivos de la COX-2 (también llamados coxib); adicionalmente se han clasificado según los grupos químicos de los cuales se han derivado:

AINEs no selectivos

1. *Derivados del ácido salicílico*: ácido acetilsalicílico (ASA), diflunisal.
2. *Derivados del ácido acético*:
   - Derivados del ácido fenilacético: aceclofenac, diclofenaco.

booksmedicos.org

- Derivados aromáticos y heteroaromáticos del ácido indolacético: acemetacina, etodolac, indometacina, ketorolac, sulindac.

3. *Derivados del ácido propiónico*: ácido tiaprofénico, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, loxoprofeno, naproxeno, pirprofeno, oxaprozin.
4. *Derivados del ácido antranílico o fenamatos*: ácido mefenámico, ácido tolfenámico, etofenamato, meclofenamato.
5. *Derivados de la pirazolona*: fenilbutazona, pira.
6. *Derivados del* ácido enólico: piroxicam, tenoxicam, meloxicam, lornoxicam.
7. *Otros*: benzidamina, fenbufen, nabumetona, nimesulide.

AINEs COX-2 selectivos

- Celecoxib.
- Etoricoxib.
- Parecoxib.
- Lumiracoxib.

Aspectos farmacológicos

Los efectos más importantes de los AINEs son consecuencia de la inhibición en la producción de prostaglandinas, puesto que son inhibidores de las enzimas COX (**figura 10.1**). El ácido acetilsalicílico acetila las isoenzimas y las inhibe de manera irreversible, por lo que se distingue de los demás. Las prostaglandinas, especialmente la E_2, producen vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, eritema, algesia y fiebre. Por lo tanto, la inhibición de su síntesis explica los efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos de los AINEs.

Existen dos formas de COX. La COX-1 se expresa en la mayoría de las células y es la principal fuente de prostanoides, con funciones como la citoprotección epitelial gástrica y renal y la hemostasia (incluyendo TxA_2); la COX-2 es activada por citocinas y se convierte en la fuente fundamental de formación de prostanoides en la inflamación y tal vez en el cáncer (incluyendo PGI_2 vascular). Con la identificación de las dos isoenzimas de la ciclooxigena, se ha abierto la posibilidad de modificar la relación riesgo/beneficio en este grupo de fármacos, puesto que en la medida que un medicamento inhiba en forma selectiva la COX-2, respetando la COX-1, pueden conseguirse efectos antiinflamatorios y analgésicos más selectivos con menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales. Sin embargo, ambas isoenzimas contribuyen a la generación de prostanoides autorreguladores y homeostáticos con funciones muy importantes en la fisiología normal. No debe perderse de vista, sin embargo, que la selectividad es dosis-dependiente, y la misma se va perdiendo en cuanto se incrementan las dosis o en pacientes susceptibles (ejemplo: ulcerosos). Además, al inhibir la COX-2, se bloquea la actividad vasodilatadora y antiagregante de prostaciclina y predomina el efecto del TxA_2, por lo que la mayoría de los inhibidores COX-2 selectivos se han asociado con incremento del riesgo de eventos trombóticos de tipo cardio y cerebrovascular, que han limitado su uso y en muchos países llevaron a que fuesen retirados del mercado. Una consideración especial debe hacerse con diclofenaco, meloxicam y nimesulide, que han mostrado selectividad por la COX-2 muy cercana a la del celecoxib y, por lo

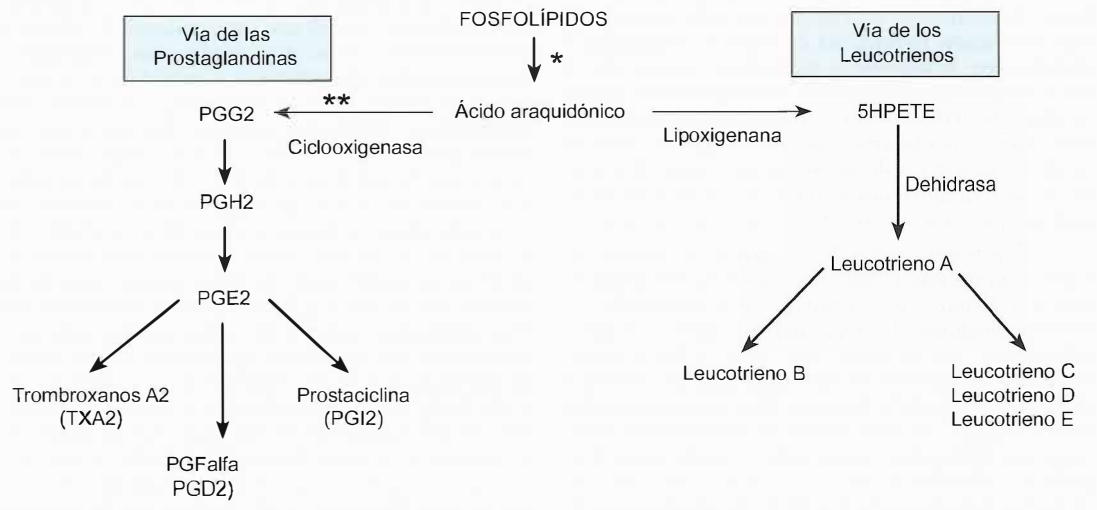


Figura 10.1.

Síntesis de prostaglandinas y leucotrienos.
*: sitio de acción de los corticosteroides. ** sitio de acción de los AINEs.

booksmedicos.org

tanto, riesgos similares. Sin embargo, nuevos hallazgos han mostrado que el riesgo cardiovascular es común a todos los AINEs.

A concentraciones mayores, los AINEs disminuyen la producción de radicales superóxido, activan la apoptosis, inhiben la expresión de moléculas de adhesión, reducen la NO sintasa y citocinas proinflamatorias (incluso TNF e IL-1), modifican la actividad de linfocitos y neutrófilos, estabilizan las membranas lisosomales e inhiben la quimiotaxis. Pese a todo lo expresado, se sigue considerando que las acciones antiinflamatorias en humanos obedecen principalmente a la inhibición de la COX.

En el efecto analgésico participan también algunas acciones en el SNC, no bien definidas. El mecanismo de acción antipirético puede explicarse por la acción de los pirógenos exógenos (agentes biológicos, reacciones inmunes, fármacos, progesterona) que interactúan con diferentes células para inducir la producción de pirógenos endógenos (IL-1ß, IL-6, TNF e interferones), los cuales activan en el hipotálamo la producción de calor, directamente o a través de prostaglandinas y sus receptores EP3, con aumento de la temperatura corporal. Nótese que los AINEs son antipiréticos por inhibición de la síntesis de prostaglandinas y modificación de la respuesta a la IL-1, pero no actúan directamente sobre los pirógenos endógenos, como sí lo hacen los corticosteroides, que inhiben la vía del ácido araquidónico y la producción de pirógenos endógenos.

Farmacocinética. La mayoría de AINEs se absorbe rápidamente después de su administración oral y las máximas concentraciones en plasma se alcanzan entre 2 y 4 horas, aunque con algunos COX-2 selectivos (lumiracoxib, etoricoxib) se logra en 1 hora. Son poco hidrosolubles y en ocasiones los alimentos y los antiácidos retardan pero no reducen la absorción. Se cuenta con soluciones para administración parenteral de algunos compuestos (diclofenaco, ketoprofeno, ketorolaco, parecoxib) y con múltiples presentaciones para aplicación tópica en sitios de articulaciones inflamadas o lesionadas, pero debe considerarse que el transporte directo desde el sitio de aplicación en piel hacia los tejidos y las articulaciones es bajo. Se están diseñando métodos para aumentar el paso a través de la piel.

Prácticamente todos se unen de forma extensa a proteínas (>95%), se distribuyen ampliamente y llegan en concentraciones apropiadas a las articulaciones, líquido sinovial, SNC y lugares inflamados. Condiciones que alteren las concentraciones en plasma de albúmina pueden resultar en incrementos de la fracción libre con potenciales efectos tóxicos. La vida media de eliminación varía entre los diferentes compuestos, siendo para ibuprofeno y diclofenaco de 1 a 4 horas, celecoxib de 12 horas, naproxeno de 9 a 25 horas, meloxicam de 15 a 20 horas y piroxicam de 45 y 50 horas. El metabolismo se lleva a cabo por vía hepática, algunos tienen metabolitos activos (nabumetona, sulindac) y la excreción es renal.

La farmacocinética de los AINEs varía en los menores y en los adultos mayores. Las concentraciones en plasma de ibuprofeno se reducen en niños con fibrosis quística. En adultos mayores el aclaramiento de muchos AINEs se ve afectado por los cambios en el metabolismo hepático y la excreción renal. Por ejemplo, las concentraciones de celecoxib se duplican en los mayores de 65 años, además disminuye la capacidad de fijarse a la albumina, resultando en mayores fracciones del medicamento libre en plasma.

Reacciones adversas

La inhibición indiscriminada de los prostanoides inflamatorios y homeostáticos por los AINEs explica la mayoría de sus efectos adversos. La tercera parte de los reportes de las reacciones adversas de los medicamentos corresponde a los AINEs; algunas se pueden considerar comunes al grupo, en tanto que otras son específicas a medicamentos o subgrupos. Para reducir el potencial de reacciones adversas, deberá utilizarse la menor dosis efectiva por el menor tiempo posible. La edad por lo general se relaciona con un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas.

Tracto gastrointestinal: son las más comunes y comprenden náuseas, dispepsia, anorexia, dolor abdominal, pero las más importantes son las úlceras gástricas o intestinales, que pueden aparecer hasta en 30% a 50% de quienes los usan regularmente. Las ulceraciones pueden ser pequeñas y superficiales o pueden perforar el intestino y complicarse con hemorragias (solo en el 1% a 2% de los casos). El sangrado puede ser gradual que lleve a anemia, o agudo e incluso masivo que ponga en peligro la vida. El riesgo se incrementa en mayores de 70 años, en portadores de *H. pylori*, en consumidores de alcohol y con el uso concomitante de algunos medicamentos, como glucocorticoides, warfarina, antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Al menos dos mecanismos diferentes pueden desencadenar la lesión gástrica por AINEs; el más importante se debe a que la inhibición de la COX-1 en las células del epitelio del estómago bloquea la producción de prostaglandinas citoprotectoras (PGI_2 y PGE_2) de la mucosa, lo que trae como consecuencia aumento en la secreción de ácido gástrico, disminución de la producción de moco y bicarbonato y reducción del flujo sanguíneo mucosal. Otro mecanismo es la irritación local por el contacto del fármaco con la mucosa gástrica, que puede facilitar la retrodifusión de ácido hacia la mucosa gástrica y causar la lesión; pero la frecuencia de efectos gastrointestinales no se reduce de manera importante con las presentaciones con cubierta entérica o soluciones efervescentes que disminuyen el contacto con la mucosa gástrica, lo que indica que la contribución de la irritación directa al riesgo global es bastante menor. Los derivados del ácido propiónico (en especial ibuprofeno), aceclofenac, nabumetona, meloxicam y

booksmedicos.org

los COX-2 selectivos tienen un menor riesgo de causar gastropatía, mientras los de acción prolongada como piroxicam y tenoxicam muestran un riesgo elevado. La administración de inhibidores de la bomba de protones o de antagonistas H_2 de forma simultánea con AINEs puede ayudar a prevenir la ulceración de las mucosas gástrica y duodenal.

Hígado: diclofenac, sulindac y lumiracoxib se han asociado con hepatotoxicidad, la cual es poco frecuente, pero implica que al menos estos AINEs no se recomienden en pacientes con afecciones del hígado. Se puede observar ictericia, elevación de enzimas hepáticas y falla hepática.

Sistema cardiovascular: no cabe duda de la asociación entre el uso de AINEs COX-2 selectivos y el incremento de la frecuencia de infartos de miocardio, eventos cerebro-vasculares y trombóticos. El riesgo también existe con los AINEs tradicionales, en particular diclofenaco, meloxicam y nimesulide por su selectividad sobre COX-2. Sin embargo, la evidencia actual indica que todos los AINEs tienen el potencial de elevar el riesgo de eventos trombóticos graves. La explicación parece radicar en su capacidad de inhibir los prostanoides dependientes de la COX-2, como la PGI_2 que a nivel vascular posee efectos antitrombóticos, antiaterógenicos y vasodilatadores, y de inhibir la producción de las PGI_2 y PGE_2 renales que participan en la homeostasis de la presión arterial, pero al no inhibir la COX-1 permiten la formación del TxA2 plaquetario.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular o riesgo de trombosis son más propensos a los efectos indeseables de tipo cardiovascular cuando reciben AINEs; esto incluye a los pacientes con artritis reumatoide. Algunos factores que determinan la exposición al fármaco condicionan el riesgo, tales como la dosis, la vida media de eliminación, la selectividad sobre COX-2 y la duración del tratamiento. Por lo tanto, se debe prescribir la dosis más baja y por el periodo más corto posible, y los COX-2 selectivos se deben reservar para ciclos cortos y para pacientes con alto riesgo de complicaciones gastrointestinales. Ensayos clínicos controlados han mostrado que el uso de AINEs por más de una semana eleva significativamente el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva y edema pulmonar entre cardiópatas, así como de eventos trombóticos cardíacos y cerebrovasculares en pacientes con riesgo cardiovascular. Actualmente se considera que no existen datos suficientes para distinguir entre los diferentes AINEs, por lo que el riesgo cardiovascular es una precaución a tener para todos.

Presión arterial y riñones: los AINEs tienen escasos efectos sobre la presión arterial o las funciones renales en personas normales. Hasta un 5% de usuarios regulares pueden desarrollar hipertensión. Estudios clínicos sugieren que complicaciones hipertensivas ocurren más frecuentemente en pacientes tratados con AINEs selectivos COX-2 y AINEs no selectivos. En los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, nefropatía crónica, deshidratación, hipovolemia o cualquier estado que favorezca la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, las prostaglandinas son esenciales para mantener la función, por lo que los AINEs se asocian con pérdida de la inhibición de la reabsorción de cloro, retención de sodio, potasio y agua, lo cual además hace que se reduzca la efectividad de cualquier antihipertensivo.

Se ha descrito la nefropatía por AINEs como un trastorno caracterizado por insuficiencia renal lenta y progresiva que conduce a reducción en la capacidad de concentración del túbulo renal. Las infecciones urinarias frecuentes y el uso crónico de dosis altas de AINEs son los principales factores de riesgo, pero el reconocimiento temprano y la suspensión de los fármacos permiten que se restablezca la función del riñón. El ketorolaco, AINE con actividad principalmente analgésica, se ha visto involucrado en alteraciones renales graves, lo cual determinó que se pusieran restricciones para su uso en la mayoría de los países donde se comercializa.

Reacciones de hipersensibilidad: los AINEs pueden provocar rinitis vasomotora, rash, eritema, urticaria generalizada, broncoconstricción y asma bronquial, edema laríngeo, hipotensión y choque anafiláctico. Las reacciones de hipersensibilidad son más frecuentes en pacientes con historia de asma, pólipos nasales o urticaria crónica. Estas reacciones se pueden explicar por la inhibición de la COX, que deriva el metabolismo del ácido araquidónico por la vía de la lipooxigenasa y la síntesis de leucotrienos.

Hemáticas: agranulocitosis (especialmente con derivados de las pirazolonas) y anemia aplástica (pirazolonas, indometacina y diclofenaco). Las pirazolonas han sido retiradas de muchos países por su toxicidad hemática. Los AINEs se asocian con inhibición de la agregación plaquetaria y aumento del tiempo de sangrado.

Piel: diaforesis, dermatitis exfoliativa, prurito, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria.

Sistema nervioso: anorexia, ansiedad, cefalea, vértigo, confusión, psicosis, depresión, discinesias, parestesias, tinitus, convulsiones, sincope, somnolencia e insomnio. Más comunes con salicilatos, indometacina y piroxicam, en dosis altas. Con ibuprofeno se han presentado casos de meningitis aséptica, la cual desaparece con la suspensión del medicamento. Los salicilatos se han asociado con hiperventilación.

Síndrome de Reye: a causa de su asociación epidemiológica con ASA, ésta y otros salicilatos están contraindicados en niños y personas menores de 20 años para el tratamiento de la fiebre relacionada con infecciones virales. El síndrome de Reye es grave y está caracterizado por encefalopatía de inicio súbito y alteración de la función hepática con infiltración grasa. A partir de 1986 apareció la restricción del uso de ASA en esta indicación y desde entonces desapareció el síndrome casi por comple-

booksmedicos.org

to. Acetaminofen e ibuprofeno no se han asociado con síndrome de Reye.

Embarazo y lactancia: en las horas previas al parto, la COX-2 induce la síntesis de PGE_2 y PGF_{2a} en el miometrio. Los AINEs, en especial la indometacina, inhiben la producción de estas prostaglandinas y pueden prolongar la gestación, pero también pueden llevar a cierre del conducto arterioso y otras alteraciones de la circulación fetal, incluido oligohidramnios. El uso de estos agentes al final del embarazo también se relaciona con hemorragia postparto.

Otras: alopecia, visión borrosa, conjuntivitis, pérdida de la audición e incluso ganancia de peso.

Precauciones y contraindicaciones

Están contraindicados en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad, antecedentes de asma, rinitis y pólipos nasales, úlcera péptica, discrasias sanguíneas o hepatitis. Pacientes con hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca isquémica, o riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular o trombosis, son particularmente propensos a eventos adversos cardiovasculares, especialmente por los inhibidores COX-2 selectivos, pese a que ahora se considera que todos confieren cierto nivel de riesgo, que además se incrementa con el tiempo de tratamiento. Están contraindicados en el perioperatorio de cirugías coronarias (bypass), porque se han asociado a eventos trombóticos, como infarto de miocardio, ictus y muerte.

Por el riesgo de síndrome de Rey, se recomienda no utilizar ASA y en su lugar emplear acetaminofen como fármaco de elección en la fiebre de niños y adolescentes. Dado que pueden causar persistencia del ductus arterioso se debe evitar su uso después de la semana 30 de gestación. Además, se han observado efectos no teratogénicos en hijos de mujeres que emplearon AINEs crónicamente durante la gestación, como hipertensión pulmonar, oligohidramnios, enterocolitis necrotizante, disfunción renal y hemorragias intracraneales. Se excretan por leche materna, pero diferentes estudios han mostrado que, por ejemplo, el ibuprofeno no causa efectos adversos en los neonatos de mujeres que lo tomaron en el postparto.

Los AINEs incrementan el riesgo de úlceras gastrointestinales, sangrado y perforación, especialmente en ancianos y pacientes con antecedentes de enfermedad ácido péptica. Estos eventos pueden aparecer en cualquier momento durante la terapia.

El ketorolaco por vía parenteral no debe sobrepasar la dosis diaria de 60 mg en pacientes geriátricos, o de 90 mg en adultos jóvenes, por no más de dos días. Por vía oral, el tratamiento no debe prolongarse más allá de 5 días.

Aspectos descritos a veces como ventajas, como el de las vidas medias largas que permitan menor frecuencia de administración, podrían resultar siendo desventajas, ya que algunos estudios muestran que la frecuencia de reacciones adversas va paralela con el tiempo de vida media de estos fármacos.

Interacciones

En alguna medida la acción de los iECA depende de inhibir el metabolismo de las cininas que inducen la producción de prostaglandinas, por lo que los AINEs pueden reducir su eficacia antihipertensiva por el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras y natriuréticas. Además, la hiperkalemia asociada a los iECA en combinación con AINEs puede provocar bradicardia y síncope, especialmente en adultos mayores, hipertensos, diabéticos y con cardiopatía isquémica. Los AINEs reducen el efecto de los ARA-II, beta-bloqueadores, eplerenona, espironolactona, hidralazina, diuréticos de asa y tiazidas. Los corticoides, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina elevan el riesgo de complicaciones en el tracto gastrointestinal. Dado que la unión a proteínas de los AINEs es tan amplia, pueden competir y desplazar a las sulfonilureas, metotrexato y warfarina de su sitio de unión a la albúmina y elevar la toxicidad de éstas. Se ha reportado que piroxicam puede reducir la excreción renal de litio y llevar a toxicidad mayor. Muchos pacientes requieren consumir AINEs para algún dolor y también aspirina para cardioprotección, lo cual eleva significativamente el riesgo de efectos adversos gastrointestinales. Además, los AINEs al ocupar la COX-1 plaquetaria puede impedir el acceso de la aspirina a su blanco, lo que previene la inhibición irreversible de la función de las plaquetas. En particular ibuprofeno y naproxeno pueden disminuir el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina.

Los AINEs incrementan la toxicidad de aliskireno, anticoagulantes (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban y warfarina), bifosfonatos, clozapina, digoxina, haloperidol, litio, metotrexato, quinolonas, tacrolimus, tenofovir, vancomicina y algunos biotecnológicos como tositumomab y obinutuzumab.

Usos

Los AINEs son antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos, para los cuales existe una gran variabilidad interindividual en cuanto a efectividad y tolerabilidad. Es difícil predecir si la respuesta y seguridad va a ser adecuada a uno u otro medicamento del grupo, y debe saberse que la falta de respuesta a alguno no implica que no pueda hacerlo a cualquier otro agente, inclusive del mismo grupo. Diferentes ensayos clínicos no han logrado demostrar superioridad de un AINE sobre otros. No deberían usarse por tiempo prolongado, sin embargo cuando se requiere su uso por períodos largos, como en artritis reumatoide y otras enfermedades articulares crónicas, debe evaluarse qué tipo de riesgo predomina en el paciente; si el paciente tiene antecedentes de sangrado digestivo, la selección debe

booksmedicos.org

orientar hacia un AINE con menor riesgo asociado a dicho problema, como puede ser un COX-2 selectivo o el mismo ibuprofeno, pero si el mayor riesgo es de tipo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipidemia, angina, insuficiencia cardíaca, bypass reciente o antecedente de enfermedad cerebrovascular), ya ninguno se considera seguro, pese a que se ha identificado un ligero menor riesgo con naproxeno.

Se indican para el control de la inflamación de trastornos músculo-esqueléticos, como artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, artrosis, gota, bursitis, tendinitis, hombro doloroso agudo. No son considerados antirreumáticos modificadores de enfermedad, pero son muy útiles en la fase aguda de la enfermedad inflamatoria.

También son efectivos en el dolor de origen inflamatorio de baja a moderada intensidad y carecen de los efectos indeseados a nivel del SNC que tienen los opioides, por lo que, administrados concomitantemente con éstos, pueden lograr reducir la dosis de cualquier opioide necesaria para controlar el dolor. Son más eficaces cuando el dolor se origina por la inflamación del tejido, con excepción del dolor de víscera hueca, el cual no alivian. Están indicados en el dolor postoperatorio. Los AINEs son de primera elección para tratar las crisis de migraña y se pueden asociar con triptanes o antieméticos para aliviar el dolor y las náuseas, respectivamente. Son bastante efectivos en el tratamiento de la dismenorrea ya que los calambres y otros síntomas son causados por la liberación de PGs por el endometrio durante la menstruación. Carecen de eficacia en el dolor neuropático.

El manejo de la fiebre debe destinarse a los pacientes en los cuales ésta puede ser nociva, ya que puede ser un mecanismo fisiológico protector; los AINEs alivian la fiebre en la mayoría de condiciones. Otros usos: las prostaglandinas ayudan a mantener la permeabilidad del conducto arterioso, por lo que los AINEs (en especial indometacina e ibuprofeno) se han indicado en recién nacidos con conducto persistente. El ASA a dosis bajas tiene efecto cardioprotector que será explicado en el tema de antiagregantes plaquetarios; este papel no se le puede asignar a otros AINEs. En la mastocitosis sistémica, trastorno caracterizado por un exceso de células cebadas en médula ósea, tubo digestivo y piel, los mastocitos liberan grandes cantidades de PGD_2 que son inhibidas por los AINEs (especialmente ASA y ketoprofeno). El ácido nicotínico empleado en la hipercolesterolemia es mal tolerado a causa de la rubefacción cutánea intensa que provoca por la liberación de PGD_2 en piel, lo cual puede inhibirse con ASA u otro AINE. El síndrome de Bartter es un raro trastorno con alcalosis metabólica hipocalémica e hipoclorémica relacionado con la producción de $PFGE_2$ a nivel renal; la indometacina ha demostrado, en asocio con potasio y espironolactona, mejoría de los desórdenes bioquímicos y los síntomas. En especial la aspirina y algunos de los AINEs COX-2 selectivos se estudiaron y demostraron reducir el riesgo de neoplasias en el tubo digestivo, en especial poliposis adenomatosa familiar, pero los riesgos de tipo cardiovascular no han permitido que esta práctica se generalice. Otros estudios han observado que el uso de AINEs, en particular ibuprofeno, se asocian con reducción del riesgo de presentar enfermedad de Alzheimer, pero los resultados aún no son concluyentes. El ketorolaco tópico (oftálmico) está autorizado para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica estacional y la inflamación ocular posterior a la cirugía de extracción de cataratas o de trastornos de refracción corneal. Dosis bajas de aspirina reducen el riesgo de preeclampsia en el 24% de usuarias y se ha empleado en una indicación off-label en su prevención a partir de las 12 semanas de embarazo, en mujeres de alto riesgo. Dosis de 30 a 100 mg/kg/día se han utilizado para tratar niños durante la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki, seguidos de dosis bajas de antiagregantes plaquetarios en la fase subaguda.

Tabla 10.2.
AINEs

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Ácido acetilsalicílico	ASPIRINA, MEJORAL, ASA, RHONAL, ASAWIN	Tableta 100 mg, 500 mg, 650 mg	Analgésico y antipirético: VO: 325-650 mg c/6 horas; antiinflamatorio: 650-1300 mg c/6 horas	Analgésico y antipirético: VO:10-15 mg/kg/ dosis c/6 horas; antiinflamatorio: 20-25 mg/kg/dosis c/6 horas
Aceclofenaco	BRISTAFLAM, ZERODOL	Tableta 100 mg, crema 60 g	VO: 100 mg c/12 horas	
Diclofenaco sodico	VOLTAREN, ALGIFEN, ARTRITES, ARTREN	Tab 50 mg y 75 mg; cap liberación programada 25, 75, 100 y 150 mg; susp. oral 15 mg/ml/20 ml; sol. iny 75 mg/^{2} ml y 100 mg/^{3} ml; gel 1 %/50 g; sol. oftalmica 1 mg/ml; supositorio 100 mg	Analgésico: VO: 50 mg c/8 horas; Artritis reumatoide: 50 mg c/6-8 horas	

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Acemetacina	BAYDOL	Cap 60 mg; cap liberacion prolongada 90 mg	VO: 60 mg c/8, 12 o 24 horas	
Etodolaco	LODINE, ETODOLACO	Tableta 300 mg	VO: 300 mg c/6-8 horas	De 6-16 años con Artritis reumatoide juvenil: 300-600 mg/una vez al día
Indometacina	INDOCID, INDOBLAN, INDOCAP, SERVIMETA	Cap 25 mg; tab 50 mg; polvo para reconstituir a sol. Iny. 1 mg/ml; sol. oftálmica 5%	VO: 25-50 mg/dosis c/8-12 horas	Neonatos: IV: inicial de 0,2 mg/kg, seguido por 2 dosis de 0,1-0,25 mg/kg; niños >2 años: 1-2 mg/kg/día dividido en 2-4 dosis
Ketorolaco de trometamina	ACDOL, KERADOL, KINE, KETRON, ACUVAIL, ACULAR LS	Sol. Iny. 30 mg/ml; tab 10 mg; sol. oftalmica 0.5 %/5 ml	Tratamiento máximo por 5 días. IV: 30 mg dosis única o 30 mg c/6 horas; IM: 60 mg DU o 30 mg c/6 horas(max: 120 mg/día); VO: 20 mg, seguido de 10 mg c/4-6 horas (max: 40 mg/día)	> 17 años: igual que adultos
Sulindaco	CLINORIL	Tableta 200 mg	VO: 200 mg c/12-24 horas	
Fenoprofeno	FENOPRON	Cap 300 mg	VO: 300-600 mg c/6-8 horas (max: 3,2 g/día)	
Flurbiprofen	OCUFEN	Solucion oftalmica 3%	Instilar 1 gota c/30 minutos las 2 horas previas a la cirugía	
Ibuprofeno	MOTRIN, ADVIL. FEBRIFEN, IBUPROFENO, CALMIDOL	Susp. oral 100 mg/5ml/120 ml; sol. Iny. 5 mg/ml/2 ml; tab o cap 200mg, 400mg, 600 mg y 800 mg	Analgesia, fiebre, dismenorrea: VO: 200-400 mg c/6-8 horas; inflamación: 400-800 mg c/6-8 horas (max: 3,2 g/día)	Neonatos: IV: inicial de 10 mg/kg, seguido por 2 dosis de 5 mg/kg a las 24 y 48 horas; niños >6 meses: fiebre y dolor: 5-10 mg/kg/dosis c/6-8 horas; inflamación: 10-15 mg/kg/dosis cada 6-8 horas
Ketoprofeno	PROFENID, DOLOMAX, KETOPROFENO	Tab 100 mg; sol. Iny. 100 mg/2 ml; gel 2.5 %/30 g; jarabe 0.1 %/150 ml	VO o IV: 100 mg c/8 horas	
Naproxeno	NAPROSYN, APRONAX, PERCLUSONE, NAPROXENO	Tab 250 mg, 275 mg, 500 mg y 550 mg; supositorio 50 mg; susp. oral 2.5 g/100ml; gel 10 % /30 g; susp. oral 3 % /80 ml; sol. Iny. 500 mg	Analgesia: VO: inicial 500 mg, seguido de 250 mg c/6-8 horas; inflamación: 250 a 500 mg c/12 horas	> 2 años: VO: inflamación: 10 mg/kg/día dividido en 2 dosis
Oxaprozin	DURAPROX	Tableta 600 mg	VO: 600 mg una vez al día	> 6 años: 600 mg una vez al día
Ácido mefenámico	PONSTAN, ÁCIDO MEFENÁMICO	Tableta 500 mg	VO: inicial: 500 mg seguido de 250 mg c/ 6 horas	> 14 años: 250 mg c/6 horas
Ácido tolfenámico	DOLFENAX	Cap 200 mg	VO: 200 mg c/8 horas	
Etofenamato	BAYRO	Sol. Iny. 1 g; gel 10 % /20 g; crema 10 %/20 g	IM: 1 g c/24 horas; tópico: aplicar 3 veces al día en la zona	
Fenilbutazona	FENILBUTAZONA	Tableta 200 mg	VO: 200 mg al día	
Piroxicam	FELDENE, STOPEN, PIROXICAM	Cap 10 mg y 20 mg; tab flash 20mg; gel 0.5 %/20 g; gel 1%/20 g; sol. Iny. 20 mg/ml/1 ml y 40 mg/2 ml; supositorio 20 mg; polvo para reconstituir 20 mg	VO: 10-20 mg/día dividido en 1-2 dosis	

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Tenoxicam	TILCOTIL, ZOLIMIN; TENOXICAM	Sol. Iny. 20 mg; tab 20 mg		
Meloxicam	MOBIC, OCAM, MELCOX, MELOCAM	Sol. Oft. 0.3 mg/ml/5 ml; cap 7.5 mg; cap blanda 15 mg; sol iny 15 mg/1.5 ml; tab dispersable 15 mg;	VO: 7,5-15 mg una vez al día;	> 2 años: VO: 0,125 mg/kg/día (max: 7,5 mg/día)
Lornoxicam	LORNICAM	Tab recubierta 8 mg		
Nabumetona	NABUREN, AINETONE, VISADOL, NABUMETONA	Tableta 500 mg y 750 mg	VO: 500-1000 mg una o dos veces al día	
Nimesulida	AINEX, MESULID, DOLONIME, NIMESULIDA	Sol. oral 10 mg/ml/60 ml; gel 2 %/30 g; tableta 100 mg;	VO: 100 mg c/12 horas	VO: 5 mg/kg/día dividido en dos dosis día
Celecoxib	CELEBREX, CEFINIX, MIODAR, CELECOXIB	Capsula 100 mg y 200 mg	Dolor, dismenorrea: VO: inicial: 400 mg seguido de 200 mg/día;	> 2 años con AR juvenil y >10 kg: 50-100 mg c/12 horas
Etoricoxib	ARCOXIA	Tab 60 mg, 90 mg y 120 mg	VO: 60 a 90 mg una vez al día	
Parecoxib	BEXTRA/ DYNASTAT IM/IV	Polvo reconstituir 40 mg/2 ml	IV o IM: 40 mg c/12 horas	
Lumiracoxib	PREXIGE	Cap 100 mg y 400 mg	VO: 100-200 mg c/día	

OTROS ANALGÉSICOS, ANTIPIRÉTICOS

ACETAMINOFEN (PARACETAMOL)

Tiene propiedades analgésicas y antipiréticas, pero posee muy débiles efectos antiinflamatorios. Es inhibidor no selectivo de la COX, que actúa sobre el sitio peróxido de la enzima, lo que lo distingue de los AINEs. La presencia de elevadas concentraciones de peróxidos, como ocurre en los sitios de inflamación, reduce su actividad inhibitoria de la COX.

El acetaminofen por vía oral tiene excelente biodisponibilidad, logrando concentraciones máximas en 30 a 60 min; también existe presentación para uso intravenoso. Se une a proteínas en menor proporción que los AINEs y se distribuye por todos los líquidos corporales. Sufre metabolismo hepático, es conjugado (los niños tienen menor capacidad de hacerlo que los adultos) y la excreción se hace por orina. La vida media de eliminación es de 2 horas.

Reacciones adversas

En general es un medicamento bien tolerado a las dosis terapéuticas, sin efectos sobre sistemas cardiovascular, respiratorio, hemático o la coagulación y con muchos menos efectos digestivos que los AINEs tradicionales. Se ha asociado a rash y reacciones de hipersensibilidad, y existen datos aislados de neutropenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidad e incremento de cloro, ácido úrico y glucosa. Lo más significativo es la toxicidad hepática por sobredosis, relacionada con el empleo de formas combinadas con opioides, que ha llevado a que algunos países reduzcan las concentraciones de acetaminofen en estas presentaciones. Por vía IV causa náuseas, vómito, edema periférico, hipervolemia, hiper o hipotensión, taquicardia, insomnio, fatiga, constipación, incremento de transaminasas, dolor en el sitio de infusión y oliguria.

Intoxicación por acetaminofen. Debido al creciente reporte de estos casos, haremos una breve explicación. La ingesta aguda de dosis superiores de 7,5 g o el uso repetido de dosis mayores a las recomendadas (4 g/día en adultos) se asocian con toxicidad y necrosis hepática que puede ser mortal, aunque también se puede presentar necrosis tubular renal y coma hipoglicémico. Una sola dosis mayor de 10 a 15 g (>150-250 mg/kg) puede ser letal. La sobredosis de acetaminofen induce la conversión de un metabolito tóxico (NAPQI) el cual, para ser eliminado, requiere de su conjugación con glutatión. Las dosis excesivas del fármaco llevan a agotamiento de las concentraciones hepatocelulares de glutatión y el metabolito NAPQI, que es muy reactivo, se une a macromoléculas celulares y conduce a disfunción de los sistemas enzimáticos y desorganización estructural y metabólica, lesión oxidativa y apoptosis de las células hepáticas. El cuadro cursa con náuseas, dolor abdominal, anorexia, seguido de dolor subcostal derecho, ictericia, alteración en la coagulación, encefalopatía y muerte. Condiciones que inducen la actividad CYP (como el consumo elevado de alcohol) o la depleción de glutatión (ayuno o desnutrición) elevan la suscep-

booksmedicos.org

tibilidad para la injuria hepática, incluso con dosis en el rango terapéutico. En los casos no fatales, las lesiones hepáticas son reversibles en un período de semanas o meses.

El manejo de la intoxicación implica el uso de carbón activado en las primeras 4 horas de la ingestión, lo cual puede reducir hasta un 90% la absorción, seguido de la administración de N-acetilcisteína que funciona reduciendo la toxicidad de NAPQI, lo cual restituye los niveles de glutatión y se puede conjugar directamente con NAPQI sirviendo como sustituto de glutatión.

Precauciones y contraindicaciones

En adultos la dosis debe limitarse a máximo 4 g/día y en niños debe dosificarse rigurosamente por kg de peso. Debe usarse con precaución en pacientes alcohólicos, con déficit de G6PD, malnutrición, hipovolemia, daño renal severo. La presentación parenteral no se recomienda durante el embarazo, mientras que la oral si se puede emplear. Se pueden usar con precaución durante la lactancia materna.

Interacciones

Se contraindica su uso concomitante con pimozide. El fármaco incrementa el efecto y la toxicidad de dasatinib, imatinib, isoniazida, probenecid, sorafenib y warfarina. Mientras que la fenitoina, los barbitúricos, ciproterona, carbamazepina y colestiramina reducen los efectos del acetaminofen.

Usos

El acetaminofen es adecuado como analgésico para el dolor de leve a moderada intensidad y como antipirético. Es el analgésico de primera línea en la artrosis. La presentación intravenosa es útil para el manejo del dolor moderado a severo, solo o combinado con opioides.

DIPIRONA

Medicamento del grupo de las pirazolonas, también conocido con los nombres de **metamizol** y **metampirina**, con muy buena actividad analgésica, antipirética y antiespasmódica. No se conoce bien su mecanismo de acción, aunque se propone que tiene que ver también con la inhibición de la COX y por lo tanto de la síntesis de prostaglandinas a nivel central y periférico, pero además se plantea que puede activar sistemas opioides y canabinoides. Se ha propuesto que puede inhibir vías de pirosis dependientes e independientes de las prostaglandinas. El mecanismo antiespasmódico está asociado con la inhibición de la liberación intracelular de calcio, como resultado de la reducción de la síntesis de fosfato de inositol.

Se absorbe por vía oral en forma rápida y sin interferencias y puede administrarse también por vía parenteral (IV o IM).

Es un medicamento que con bastante frecuencia puede provocar reacciones alérgicas en piel y mucosas e incluso anafilaxia, pues se trata de un compuesto inmunogénico que se asocia a choque anafiláctico en 1 de 5000 pacientes; la administración intramuscular es dolorosa y la intravenosa se asocia con hipotensión. Las más graves reacciones adversas son de tipo hemático, especialmente la agranulocitosis, de curso a veces fatal, y que tiene origen alérgico o idiosincrático. El riesgo de agranulocitosis se incrementa después de ocho a 14 días de tratamiento, pero en nuestra población se ha estimado el riesgo en uno por 1,1 millón de exposiciones de una semana.

La dipirona reduce el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina, por lo que se debe tener precaución en pacientes con riesgo cardiovascular.

Es un analgésico y antipirético efectivo, que puede administrarse en individuos que no hayan tenido antecedentes de reacciones de hipersensibilidad al fármaco, por períodos menores de una semana.

Está indicada en diferentes tipos de dolor, en particular en el dolor agudo por litiasis de las vías urinarias, en cefaleas, incluyendo la migraña

CLONIXATO DE LISINA

Tiene efectos analgésicos. No se conoce bien su mecanismo de acción, pero puede estar relacionado con el de otros analgésicos. Tiene una biodisponibilidad oral del 70%; se une a las proteínas plasmáticas en más del 97% y es metabolizado casi totalmente en hígado.

Entre sus reacciones adversas comunes se describen náusea, epigastralgia, mareo y somnolencia. Debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad ácido-péptica. No se recomienda su uso en niños ni embarazadas.

Se presenta solo o asociado con ciclobenzaprina.

CAPSAICINA

Es el principio activo del fruto de especies de Capsicum, que se ha empleado tópicamente en síndromes dolorosos superficiales, tales como la neuralgia post-herpética, la neuropatía diabética y en casos leves y moderados de osteoartrosis. Inhibe la sustancia P que, como se sabe, es el neurotransmisor de las aferencias del dolor y el que inicia la inflamación neurogénica. Para lograr este efecto, el medicamento debe aplicarse tópicamente 3 a 4 veces al día durante varios días, a concentraciones de 0.025 y 0.075%.

Su principal efecto adverso consiste en eritema, ardor local y sensación de picazón al inicio del tratamiento, a lo que se presenta tolerancia después de unos pocos días de administración. Debe evitarse su exposición a ojos, mucosas y áreas denudadas.

booksmedicos.org

HIALURONATO DE SODIO (HYALECTINA)

Es la fracción específica purificada del ácido hialurónico, un polisacárido componente del líquido sinovial que determina su viscosidad, de notable importancia en la lubricación articular, por lo que este medicamento corresponde a una terapia de suplencia, llamada viscosuplementación. En este mismo sentido se emplean los hilanos, que son polímeros del ácido hialurónico, como el **hilano G-F20**.

Se ha empleado en el tratamiento sintomático de la osteoartrosis de rodilla y cadera en forma de infiltración intraarticular, en dosis de 20 mg/semana, durante máximo 5 semanas. Del hilano se administra una inyección semanal por 3 semanas. Los efectos pueden ser retardados (no antes de 2 a 3 meses). La evidencia de su beneficio a largo plazo aún no se ha determinado.

Los principales efectos adversos son dolor, inflamación e hidroartrosis y, ocasionalmente, efectos sistémicos de tipo hipertermia y reacciones anafilactoides.

GLUCOSAMINA

Aminoazúcar que parece estimular la síntesis de hialuronato y proteoglicanos por los condrocitos en la articulación. Esta acción no está demostrada y aún hay dudas respecto a sus propiedades como agente protector, regenerador o preventivo de la degeneración del cartílago articular. Se ha empleado para el control del dolor de la osteoartrosis de rodilla cuando otras medidas han fracasado, aunque su utilidad a largo plazo no está confirmada. También viene asociado a condroitina en preparados para vía oral.

Se contraindica en embarazo, lactancia y niños, así como en pacientes con arritmias o alteraciones de la conducción cardíaca. No debe administrarse por vía intravenosa. El medicamento contiene lidocaina, lo que debe tenerse en cuenta en su uso.

Tabla 10.3.
ANALGÉSICOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Acetaminofen	DOLEX, ADOREM, TEMPRA, ACETAMINOFEN, TRAUCET	Jarabe 3%/120 ml, 60 ml y 90 ml; sol. oral 10 %/60 ml; sol. iny 1 %/100 ml; tableta 500 mg y 1000 mg	VO: 325-650 mg c/4-6 horas (max: 4 g/dia); IV: 15 mg/kg/ dosis c/6 horas (max: 1000 mg/dosis)	< 12 años: VO: 10-15 mg/kg dosis c/4-6 horas (max 5 dosis y 2,6 g/ día); 2-12 años: IV: 15 mg/kg c/6 horas
Dipirona	LISALGIL, NOVALGINA, CONMEL, DIPIRONA	Tableta 500 mg; tab 324 mg; Jarabe 5 g/100ml/60 ml; sol. oral 500 mg/10 ml; magnesica sol. Iny. 2 g/5 ml; sodica sol iny 2.5 g/5 ml; sol. iny. 1 g/2 ml	VO: 500 mg c/6 horas; IV: 500-1000 mg c/ 8 horas	< 6 años: 50-125 mg c/8 horas;
Lisina clonixato/ ciclobenzaprina	DORIXINA RELAX	Tableta 125 + 5 mg	VO: 125 + 5 mg c/8 horas	
Capsaicina	CASACINE, CAPSAICINA	Crema 0.025 %/20 g y 0.075 g/100g/20 g	Aplicar 2 a 3 veces al día	
Hialuronato de sodio	CONDROX, DROPYAL, SYNVISC	Sol. inyectable 25 mg/2.5 ml	Intraarticular: 20-25 mg c/ semana por 3 semanas	
Glucosamina	VIARTRIL, FLEXTRIL, GLUCOSAMINA	Cap 250 mg, 500 mg y 750 mg; Glucosamina/ condroitina cap 1500 + 1200 mg	VO: 250-750 mg c/12 horas	

ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE ENFERMEDAD (ARMES O DMARDS)

La artritis reumatoide es una de las más frecuentes enfermedades de origen autoinmune, que puede afectar entre el 0,7 y 1% de la población. El tratamiento incluye el alivio de los síntomas, frecuentemente con AINEs, pero su efecto antiinflamatorio con frecuencia es insuficiente y no logra detener el avance de la deformación de las articulaciones. Debido a esto, se emplean los fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME o Disease – modifying antirheumatic drugs – DMARD) que, pese a su importante toxicidad, poseen la característica de reducir la actividad de la artritis reumatoide y de retrasar el avance de la destrucción del tejido articular. A pesar de su toxicidad, se han convertido en los medicamentos más importantes en el tratamiento de la artritis reumatoide, por lograr la remisión o al menos un estado muy bajo de actividad de la enfermedad.

booksmedicos.org

Los ARME comprenden un grupo amplio de fármacos de origen no biológico o biológico, dirigidos a dianas o blancos específicos, cuyo efecto puede tardarse en ser clínicamente evidente entre 3 a 6 meses de terapia.

ARMES NO BIOLÓGICOS

AZATIOPRINA

Agente inmunosupresor derivado de la mercaptopurina, cuyos metabolitos son incorporados en la replicación del DNA y la detienen; también antagoniza el metabolismo de las purinas y puede inhibir las síntesis de RNA y proteínas; además, puede interferir con el metabolismo celular e inhibir la mitosis.

Se administra por vía oral o en infusión IV, siendo bien absorbida, cruza la placenta, se distribuye unida a proteínas un 30%, sufre metabolismo hepático a 6-mercaptopurina, y las dos cuentan con vida media de eliminación de unas dos horas. La excreción es primordialmente renal.

Se asocia con fiebre, debilidad, náuseas, vómito, diarrea, leucopenia (< 50% de pacientes con trasplante renal), trombocitopenia, incremento de fosfatasa alcalina, bilirrubinas y transaminasas, mialgias, infecciones bacterianas, virales, micóticas o por protozoarios (20% de pacientes con trasplante y < 1% de pacientes con artritis reumatoide) e incluso neoplasias en especial linfomas por lo que los pacientes deben ser advertidos de este riesgo. Debe evitarse el uso concomitante de natalizumab, tacrolimus y tofacitinib. Además, incrementa la toxicidad de ciclofosfamida, leflunomida y vacunas vivas.

Está contraindicada en el embarazo y durante la lactancia. Pacientes con artritis reumatoide que hayan sido tratados con ciclofosfamida, melfalan y clorambucil tienen un riesgo elevado de hacer una neoplasia si reciben azatioprina. Debe hacerse vigilancia hemática.

Ha resultado útil en el tratamiento de la artritis reumatoide activa, en la terapia coadyuvante para la prevención del rechazo de trasplante renal y de otros órganos sólidos, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, dermatomiositis-polimiositis, eritema multiforme, pénfigo vulgar, nefritis lúpica, púrpura trombocitopénica inmune refractaria, esclerosis múltiple, pericarditis recurrente, psoriasis y uveitis. Se debe ajustar la dosis al 75% en caso de que la TFG sea menor a 50 ml/min.

CICLOFOSFAMIDA

Es un profármaco que debe ser transformado a los metabolitos activos en el hígado. La ciclofosfamida es un agente alquilante que previene la división celular por interferencia sobre las cadenas de enlaces cruzados del DNA reduciendo la síntesis de DNA. Además, tiene poderosas propiedades inmunosupresoras.

Se administra por vía oral y cuenta con adecuada absorción, con biodisponibilidad mayor de 75%, se distribuye unida entre 10% y 60% a proteínas, es metabolizada en el hígado, tiene vida media de eliminación de 3 a 12 horas y es excretada 30% inalterada por el riñón y el resto como metabolitos.

Entre 40% y 60% de los pacientes presentan alopecia, pero el cabello vuelve a crecer tras su suspensión, aunque generalmente de diferente color y textura. Puede afectar la fertilidad pues interfiere con la oogénesis y espermatogénesis; causa náuseas y vómito 6 a 10 horas después de su administración, anorexia, amenorrea, diarrea; se ha reportado cistitis hemorrágica aguda que a veces ha sido fatal, y fibrosis urinaria, además anemia, leucopenia y trombocitopenia e infecciones.

Está contraindicada durante el embarazo y no se recomienda durante el periodo de lactancia. Puede causar esterilidad en hombres y mujeres. Las dosis deben ajustarse en caso de insuficiencia renal o hepática. Debe mantenerse muy buena hidratación para reducir el riesgo de cistitis hemorrágica. Debe evitarse el uso concomitante de dipirona, etanercept, natalizumab, tacrolimus y tofacitinib. Además, incrementa la toxicidad de amiodarona, clozapina, ciclosporina, leflunomida, natalizumab y succinilcolina.

Se emplea en desórdenes reumáticos severos, granulomatosis de Wegener, miastenia gravis, esclerosis múltiple, lupus eritematosos sistémico, nefritis lúpica, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, pericarditis recurrente, aplasia de células rojas inducida por anticuerpos, artritis reumatoide juvenil y uveitis. Además, tiene muchas indicaciones en oncología, como en el tratamiento del linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, varios tipos de leucemias mielocíticas y linfocíticas agudas y crónicas, mieloma múltiple, neuroblastoma, retinoblastoma, adenocarcinoma ovárico, cáncer de seno, sarcoma de Ewing, tumor de Wilms, cáncer de pulmón de células pequeñas, feocromocitoma, acondicionamiento para el trasplante de médula ósea, tumores de células germinales ováricas y tumores trofoblásticos gestacionales.

CICLOSPORINA

La ciclosporina A es un agente inmunosupresor que ha demostrado ser útil en enfermedades inflamatorias resistentes a tratamiento convencional y en la profilaxis de rechazo de órganos trasplantados. Inhibe la producción y liberación de IL-2 e inhibe la activación de ésta inducida por linfocitos T.

Se administra por vía oral y tiene absorción errática e incompleta que depende de la presencia de comida, sales biliares y de la motilidad del in-

booksmedicos.org

testino; se distribuye ampliamente unida en 90% a 98% a proteínas, sufre metabolismo hepático vía CYP 3A4 y es excretada por vía fecal.

Sus reacciones adversas son bastante frecuentes; se ha documentado en más del 10% de pacientes la aparición de hipertensión, edemas, cefalea, hirsutismo, hipertricosis, incremento de triglicéridos, dispepsia, tremor, parestesias, calambres, nefrotoxicidad e infecciones, en especial de aparato respiratorio. Con una frecuencia menor al 10% se ha presentado dolor precordial, arritmias, falla cardíaca, infarto de miocardio, convulsiones, eventos psiquiátricos, ansiedad, depresión, púrpura, celulitis, ginecomastia, fibroadenomas mamarios, diabetes mellitus, hipercalemia e hiperuricemia.

Se debe monitorizar la función renal; incrementa el riesgo de linfomas y otras malignidades, en particular las dermatológicas; el riesgo de cáncer de piel es mayor tras la exposición a rayos UV, radioterapia y el uso de metotrexato u otros inmunosupresores; eleva el riesgo de infecciones, incluso fatales, puede causar hipertensión, solo debe administrarse bajo estricta supervisión médica. No se recomienda durante el embarazo.

Debe evitarse el uso concomitante con aliskireno, atorvastatina, BCG, bosentan, dronedarona, eplerenona, lovastatina, natalizumab, pimozide, diuréticos ahorradores de potasio, tacrolimus y tofacitinib. La ciclosporina puede incrementar los efectos y la toxicidad de: digital, calcioantagonistas, colchicina, dabigatran, everolimus, ezetimibe, fentanilo, fibratos, estatinas, imipenem, leflunomida, diuréticos del asa, metotrexato, AINEs, corticoides, hidrocodona, propafenona, inhibidores de la proteasa, rivaroxaban, salmeterol y sirolimus.

Usos

Se emplea habitualmente en la profilaxis de rechazo de trasplante de riñón, hígado y corazón, asociada con azatioprina y corticoides, en artritis reumatoide severa que no responde a metotrexato, en psoriasis severa en adultos no inmunosuprimidos y en niños. Además, se viene introduciendo en la prevención de rechazo de trasplante de células madre alogénicas y en la enfermedad injerto *versus* huésped, en trasplante de médula ósea, cistitis intersticial y síndrome nefrótico. También en algunos casos de enfermedades autoinmunes severas (lupus eritematoso sistémico), en glomeruloesclerosis segmental focal, nefritis lúpica, en colitis ulcerativa severa y en uveítis.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

Los antimaláricos se concentran en los lisosomas y pueden trastornar la función procesadora de antígenos por los monocitos y macrófagos, interfiriendo funciones enzimáticas importantes para la expresión proinflamatoria; además inhiben la producción de IL-1 y enzimas como colagenasa y fosfolipasa A2. Han mostrado ser de gran utilidad en casos de algunas enfermedades autoinmunes; también se han empleado en lupus discoide, sarcoidosis y enfermedades relacionadas con fotosensibilidad, como la porfiria cutánea tarda.

Una respuesta clínica adecuada puede demorarse hasta seis meses, después de lo cual se consideran ineficaces si no se han obtenido resultados satisfactorios. Su principal limitación ha sido la toxicidad retiniana, que requiere exámenes oftálmicos periódicos, pero que es rara si no se exceden las dosis recomendadas. La hidroxicloroquina tiene menos riesgo de toxicidad ocular y es el agente preferido, pero ninguno de los dos requiere ajustes de la dosis en caso de insuficiencia renal. La cloroquina y la hidroxicloroquina se utilizan en el tratamiento de la artritis reumatoide y del lupus eritematoso sistémico y esta última también se ha empleado en porfiria cutánea tarda, síndrome de Sjogren y fiebre Q (usos off-label).

LEFLUNOMIDA

Se trata de un agente inmunomodulador que se administra como profármaco y es el metabolito activo quien bloquea la síntesis de pirimidina, por inhibición de la deshidrogenasa necesaria para esta función en las células responsables de la respuesta inflamatoria, resultando en efectos antiproliferativos y antiinflamatorios. Se ha reconocido también que posee propiedades que interfieren con el ensamble del virion del CMV.

Tiene buena absorción oral, con biodisponibilidad del 80%, rápidamente es convertido en el metabolito activo M1 (llamado también teriflunomida), responsable de su actividad farmacológica; tiene circulación enterohepática, hasta que es trasformado en múltiples metabolitos inactivos. Se transporta unido a proteínas más del 99%, tiene vida media de eliminación de 18 a 19 días y es excretado por vía renal y hepática.

Las más comunes reacciones adversas son la diarrea y las infecciones del tracto respiratorio (bronquitis, tos, faringitis, neumonía, rinitis, sinusitis, disnea y asma); también se presentan hipertensión, dolor torácico, palpitaciones, taquicardia, elevación de enzimas hepáticas, vasculitis, cefalea, discinesia, ansiedad, depresión, fiebre, desórdenes del sueño, alopecia, rash, piel seca, eczema, acné, hipocalemia, hiperglicemia, hiperlipemia, hipertiroidismo, desórdenes menstruales, candidiasis vulvovaginal. A nivel neuromuscular y articular se ha observado dolor lumbar, debilidad, tenosinovitis, parestesias, artralgias, calambres, necrosis ósea, mialgias, neuralgias y rupturas tendinosas.

El fármaco está contraindicado en embarazadas, pues se ha asociado con efectos teratogénicos y embrionarios letales que contraindican su uso en gestantes y en mujeres que puedan estar en edad fértil y que no utilicen contracepción. De hecho, en mujeres jóvenes se debe descartar primero el em-

booksmedicos.org

barazo, antes de iniciar la terapia con este medicamento. Su uso se ha asociado con raros reportes de hepatotoxicidad, falla hepática y muerte, por lo que la leflunomida no se recomienda en pacientes con antecedentes de enfermedad o elevación de las enzimas hepáticas. Debe usarse con precaución en pacientes que reciban otros fármacos con toxicidad sobre el hígado, deben monitorearse los niveles de ALT y AST y suspender si éstos se elevan. Además, es necesario hacer monitoreo de la aparición de síntomas respiratorios que también obligan a su suspensión. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con alteración de la función renal.

Debe evitarse el uso concomitante con sustratos de CYP2C9 (tabla 1.1, capítulo 1), amodiaquina, BCG, natalizumab, tacrolimus, tofacitinib, tolbutamida, vacunas (vivas) y antagonistas de la vitamina K. Puede incrementar la toxicidad de fingolimod, repaglinide, y los niveles de leflunomida se pueden elevar por acción de denosumab, metotrexato, pimecrolimus, rifampicina, tacrolimus y trastuzumab.

Usos

En el tratamiento activo de la artritis reumatoide está indicada para reducir los síntomas y signos e inhibir el daño estructural y mejorar la función física, además en la artritis juvenil (uso off-label). También se ha empleado en el tratamiento de la infección por CMV en pacientes sometidos a trasplante y que son resistentes a los antivirales de primera línea. Además, en prevención de rechazo agudo o crónico en receptores de trasplante de órganos sólidos.

METOTREXATO

El desarrollo de medicamentos con efectos antifolato abrió una puerta muy importante para el tratamiento antineoplásico en 1948, logrando remisiones notables en casos de leucemia, aunque temporales, y la primera curación de un tumor sólido, el coriocarcinoma. Pero además del papel antineoplásico ha mostrado beneficios como inmunosupresor.

Es un antimetabolito del ácido fólico que inhibe la síntesis de DNA, uniéndose de manera irreversible a la dihidrofolatorreductasa (DHFR) e inhibiendo la formación de folato reducido, de la timidilato sintetasa resultando en un bloqueo de la síntesis de purinas y de ácido timidílico, así como de la reparación y replicación celular. Los tejidos altamente proliferativos son más susceptibles a los efectos del metotrexato. El mecanismo de acción en la artritis reumatoide aún es desconocido, pero debe relacionarse con la alteración de la función inmune, probablemente por reducción en la producción de citoquinas comprometidas en su patogénesis, como son el TNF y las interleuquinas 1, 6 y 8. El inicio de la actividad antirreumática puede tardar de 3 a 6 semanas. En psoriasis se piensa que el blanco son las células que rápidamente proliferan en la piel.

Como pasa con cualquier antimetabolito, la selectividad del metotrexato sobre células tumorales es parcial y destruye rápidamente las células normales en fase de división, como los precursores hemopoyéticos y las células del epitelio intestinal.

Cuando se suministra por vía oral la biodisponibilidad es dosis dependiente, siendo mayor del 60% cuando se dan dosis bajas (< 25-30 mg/m^2) debido a saturación de este efecto. También puede ser administrado por vía intravenosa. Se distribuye lentamente en los espacios corporales, unido menos del 50% a proteínas. Menos del 10% es metabolizado en la flora intestinal y otra fracción en el hígado y es eliminado de sangre por un complejo mecanismo que prolonga su vida media de eliminación hasta unas 15 horas. Su excreción es principalmente por el riñón.

Las reacciones adversas pueden variar de acuerdo a la dosis y la ruta de administración. En quimioterapia del cáncer se emplean dosis mayores, que se asocian con más toxicidad que cuando se utilizan las dosis antirreumáticas. Con la administración intratecal, más del 10% de pacientes presentan aracnoiditis con cefalea severa y signos meníngeos, además parálisis motora, convulsiones e incluso encefalopatía con desmielinización. Por las otras vías se presentan hiperuricemia, alteraciones en espermatogénesis, estomatitis ulcerativa con glositis, anorexia, diarrea, leucopenia, trombocitopenia, nefropatía, faringitis, trombosis arterial y venosa profunda, pericarditis, neumonitis intersticial, neumonía, alveolitis y fibrosis pulmonar. Menos del 10% de pacientes pueden presentar vasculitis, discinesia, fatiga, fiebre, escalofríos, alopecia, fotosensibilización y despigmentación cutánea, diabetes, cistitis, cirrosis, artralgias, visión borrosa, cirrosis y fibrosis portal, elevación de enzimas hepáticas y neumonitis. También se asocia a anemia aplásica, agranulocitosis, trombocitopenia y síndrome de lisis tumoral.

Para reducir los efectos indeseables a nivel gastrointestinal, hemático y hepático se sugiere suministrar en los pacientes con artritis reumatoide 1 a 5 mg de ácido fólico (excepto el día de administración de metotrexato). Los graves efectos inducidos por las altas dosis empleadas en terapia del cáncer se pueden prevenir con la administración concomitante de ácido folínico (10-15 mg/m^2 cada 6 horas por 8 a 10 dosis).

Puede causar muerte fetal y anormalidades congénitas. También se contraindica en casos de alcoholismo, otras enfermedades hepáticas, síndromes de inmunodeficiencias y discrasias sanguíneas previas. Se ha asociado con elevación aguda de transaminasas hepáticas y hepatotoxicidad potencialmente fatal, cuyo riesgo crece con la acumulación de dosis y la terapia prolongada. Se ha asociado a enfermedad pulmonar inducida por metotrexate incluyendo neumonitis intersticial aguda y crónica y que no siempre es reversible, por lo que se deben monitorear los síntomas respiratorios, espe-

booksmedicos.org

cialmente tos seca, no productiva. La eliminación se reduce en pacientes con ascitis y derrame pleural. Puede causar daño renal severo, especialmente con dosis altas, además de neumonitis y supresión de la médula ósea. Se recomienda ajustarlo suministrando el 50% de la dosis si el paciente tiene de 10 a 50 ml/min. No se recomiendan ajustes ante alteración de la función hepática. También se ha asociado con el desarrollo de linfomas malignos, diarrea y estomatitis ulcerativa que obligan la suspensión de la terapia. La administración concomitante con radioterapia eleva el riesgo de necrosis de tejidos blandos y osteonecrosis. Debe ser administrado bajo supervisión de un médico con experiencia en su empleo. La diarrea y la estomatitis ulcerativa asociada a metotrexato pueden requerir la interrupción del tratamiento. Se ha reportado hemorragia y muerte por perforación intestinal. También se han descrito graves alteraciones dermatológicas que incluyen el síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme.

Debe evitarse el uso conjunto con BCG, dipirona, clozapina, natalizumab, pimecrolimus y tacrolimus. Además, puede elevar la toxicidad de ciclosporina, leflunomida, diuréticos del asa, teofilina, tofacitinib y antagonistas de la vitamina K. El uso de ciprofloxacina, ciclosporina, diuréticos del asa, AINEs, penicilinas, probenecid, inhibidores de bomba de protones, sulfasalazina y trimetoprim puede elevar las concentraciones de metotrexato.

Usos

Está aprobado en el tratamiento de psoriasis (severa e incapacitante), de artritis reumatoide severa y artritis juvenil. Ha mostrado resultados alentadores en el tratamiento y mantenimiento de la remisión de enfermedad de Crohn, embarazo ectópico, esclerosis múltiple, polimiositis, dermatomiositis, cáncer de vejiga, tumores del SNC, leucemia promielocítica aguda (off-label), manejo médico del aborto, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, micosis fungoides, rechazo de trasplantes y uveítis. En neoplasias trofoblásticas (coriocarcinoma y mola hidatiforme), cáncer de seno, cáncer de cabeza y cuello, leucemia linfocítica aguda, linfoma no Hodgkin, linfoma de células T, cáncer de pulmón, cáncer meníngeo no leucémico, sarcomas de tejidos blandos y osteosarcoma.

PENICILAMINA

La penicilamina es un producto de degradación de la penicilina, sin actividad antimicrobiana, a la cual se le han encontrado acciones de tipo quelante y antiinflamatorio en algunas formas de artritis. Estructuralmente se relaciona con el aminoácido cisteína, por lo que se la conoce también con el nombre de ß,ß-**dimetilcisteína**. Reduce el factor reumatoide circulante y la actividad de los linfocitos T, pero no de los B. Es un quelante de plomo, cobre, mercurio y otros metales pesados, llevándolos a una forma estable de complejos solubles que son excretados en orina. El efecto antirreumático se hace evidente después de 2 a 3 meses de tratamiento.

Se administra por vía oral, con absorción que varía del 40% al 70%. Es transportada unida a proteínas en 80%, alcanza vida media de eliminación de 1,7 a 7 horas. La excreción es renal, prácticamente en forma inalterada.

Se ha asociado con vasculitis, ansiedad, agitación disturbios psiquiátricos, alopecia, queilitis, dermatitis exfoliativa, urticaria, hipoglicemia, tiroiditis, anorexia, úlceras orales, reactivación de úlcera péptica, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, elevación de fosfatasa alcalina, colestasis, tromboflebitis, reacciones alérgicas, neuritis óptica, hematuria, síndrome nefrótico, asma y neumonitis.

Está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal y embarazo. Los pacientes deben ser advertidos para que reporten tempranamente los síntomas que sugieren toxicidad como son fiebre, úlceras en la boca, escalofríos, hematomas o hemorragias. Se debe evitar su uso si la función renal está alterada y la TGF es menor de 50 ml/min.

Se ha utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Wilson, en cistinuria, como quelante en el tratamiento de la intoxicación por plomo y como terapia adyuvante de la artritis reumatoide.

SALES DE ORO

Las más utilizadas han sido la aurotioglucosa, el aurotiomalato (parenterales) y el auranofin (oral). Las sales de oro son hidrosolubes y contienen el oro en forma aurosa monovalente, unida a radicales de azufre para su estabilización. El oro se une al cianuro liberado durante la fagocitosis de los polimorfonucleares, formando aurocianuro, el cual es liposoluble y puede pasar al espacio intracelular, donde regula la expresión génica, inhibiendo la unión de factores de transcripción a sus elementos de respuesta en el ADN. Esto conduce a reducción en la expresión de citoquinas proinflamatorias, metaloproteinasas y moléculas de adhesión celular.

El oro se distribuye ampliamente, su concentración en el líquido sinovial es aproximadamente la mitad de la sérica y tiende a acumularse selectivamente en los lisosomas de células sinoviales y macrófagos; se elimina por vía renal principalmente.

La forma oral parece ser mejor tolerada que las parenterales. La reacción adversa más común del auranofin es la diarrea, por el efecto osmótico del oro en el intestino. La dermatitis puede ir desde el simple eritema hasta la dermatitis exfoliativa, estomatitis con sensación de sabor metálico, alopecia, vaginitis y proctitis. También se presentan leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia y anemia hipo o aplásica, alteraciones renales con proteinuria, alteraciones hepáticas, de SNC y periférico (encefalopatías y polineuropatías). Con aurotiomalato se ha descrito una reacción de tipo "nitritoide" con síncope, cefalea y sudoración.

booksmedicos.org

Se contraindican en pacientes con antecedentes de anafilaxia, nefrosis, alteraciones hemáticas serias y fibrosis pulmonar. Debe hacerse seguimiento estrecho del paciente (clínico y de laboratorio) y advertir sobre el retardo en la respuesta terapéutica (hasta 4 meses en algunos casos). La penicilamina: puede quelar el oro, aumentando su eliminación y disminuyendo su eficacia. El metotrexato, fenilbutazona, los antimaláricos y la penicilamina aumentan el riesgo de toxicidad hemática. A pesar de su poco uso hoy en día, siguen siendo una alternativa para el manejo de la artritis reumatoide del adulto y la juvenil. Algún beneficio se ha reportado en casos de artritis psoriásica.

SULFASALAZINA

Compuesta por una molécula de ácido 5-aminosalicílico y otra de sulfapiridina; se considera que la sulfapiridina es la responsable del efecto antirreumático del medicamento, al interferir con la síntesis de eicosanoides (especialmente leucotrieno B4, prostaglandinas y tromboxano A2), barrer radicales libres de oxígeno proinflamatorios e inhibir la angiogénesis sinovial y la proliferación de fibroblastos, así como la quimiotaxis y la migración de células inflamatorias; también disminuye el número de linfocitos activados circulantes, lo que se traduce en reducción de IgM, factor reumatoideo, interleuquinas 1 y 6, factor de necrosis tumoral alfa y metaloproteinasas.

Se administra por vía oral y solo se absorbe entre el 10% y 15% del fármaco, el 99% se une a albumina y sufre metabolismo por la flora intestinal del colon. La vida media de eliminación de la sulfasalazina es de 5,7 a 10 horas y de sulfapiridina de unas 14 horas. La excreción es principalmente renal.

Se ha asociado con discinesias, urticaria, anorexia, dispepsia, estomatitis, oligospermia, anemia de cuerpos de Heinz, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas, cianosis y fiebre. Debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con enfermedad renal, hepática, alergias severas y asma. Se han reportado muertes a causa de trastornos neuromusculares y neurológicos irreversibles, alveolitis fibrosante, agranulocitosis y anemia aplásica. Se contraindica su uso en pacientes con historia de hipersensibilidad a la sulfasalazina, a las sulfonamidas, salicilatos y con porfiria. Se debe descontinuar su uso ante la aparición de cualquier síntoma dermatológico, porque puede generar graves reacciones como síndrome de Stevens Johnson y necrolisis epidérmica tóxica. La sulfasalazina puede incrementar la toxicidad de las heparinas, metrotrexate, prilocaina, No requiere ajuste de la dosis en casos de enfermedad renal o hepática. Se han reportado defectos del tubo neural y otras malformaciones. Sin embargo, si una mujer en embarazo con colitis ulcerativa la requiere, puede recibir sulfasalazina acompañada de ácido fólico.

Además de emplearse en la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn, ha demostrado utilidad en artritis reumatoide refractaria, en espondilitis anquilosante, en artritis juvenil, en artropatía psoriásica y en la psoriasis. La aparición del efecto es lenta (12 semanas aproximadamente) ver tabla siguiente 10.4.

ARMES BIOLÓGICOS

INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF-A)

El factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-α) induce respuestas biológicas e inflamatorias, tales como expresión de moléculas de adhesión (ELAM-1, VCAM-1, ICAM-1), de citoquinas proinflamatorias (interleuquinas) y de metaloproteinasas (MMP-1 y MMP-3), aumento de la migración leucocitaria con activación de neutrófilos, eosinófilos, inducción de reactantes de fase aguda y enzimas, todos ellos relacionados con destrucción del cartílago y daños en otros tejidos. El TNF-α se eleva en los tejidos y fluidos relacionados con la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa.

El **adalimumab**, **certolizumab**, **etanercept**, **golimumab** e **infliximab**, son medicamentos diseñados por tecnología recombinante, que comparten la capacidad de inhibir el TNF-α. Algunos son anticuerpos monoclonales de tipo IgG_1, quiméricos o totalmente humanos, mientras que otros son glicoproteínas consistentes en dos cadenas idénticas del monómero p75 del receptor de TNF-α humano recombinante, fusionado a un segmento de IgG_1 humano, que inactivan el TNF circulante. Existen otros ARMEs biológicos con mecanismos de acción diferentes como abatacept, anakinra, tocilizumab y el rituximab.

Los ARME biológicos se reservan para los pacientes con actividad moderada o severa de la enfermedad y con indicios de pronóstico desfavorable como son las alteraciones funcionales, erosión ósea evidente por radiología, enfermedad extraarticular y factor reumatoide positivo. El tratamiento debe ser ajustado a cada paciente y el uso de estos medicamentos debe considerarse según las reacciones adversas que pueden ser graves.

ADALIMUMAB

Es un anticuerpo monoclonal del tipo IgG_1 humano, se une al TNF-α e interfiere con su unión al receptor, bloqueando el consecuente proceso inflamatorio, el dolor y la destrucción articular en articulaciones, piel e intestino.

booksmedicos.org

Tabla 10.4.

ARMEs NO BIOLÓGICOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Leflunomida	ARAVA, INFLAXEN, LEFLAVA	Capsula 20 mg y 100 mg	VO: dosis de carga: 100 mg/ día por 3 días, seguido de 20 mg/día	
Metotrexato	METREX, MEXAT, METOTREXATE, EMTHEXATE	Tableta 2.5 mg; sol. iny 5 mg/ml/^{2} ml; sol. iny 10 mg/ml/^{2} ml; sol. iny 25 mg/ml/^{2} ml; sol. Iny. 500 mg	Con ácido fólico 5 mg/ semana, en AR: 10-15 mg una vez a la semana, incrementando 5 mg c/2-4 semanas (max: 20-30 mg/ semanal); IM, SubC: 15 mg/ una vez a la semana.	AR juvenil: VO o IM: 10 mg/m2 una vez a la semana, luego 5-15 mg/m^2/ semana.
Cloroquina	ARALEN, CLOROQUINA	Tableta 250 mg que Equivale a 150 mg Base	VO: 250 mg (150 mg base) una vez al día	
Hidroxicloroquina	PLAQUINOL, DIMARD, ARTROQUIN, DOLQUINE	Tableta 200 mg (155 mg de base) y 400 mg (310 mg de base)	VO: 400-600 mg/día con alimentos	
Sulfasalazina	ROSULFANT, SALAZOPYRIN, SULFASALAZINA	Tableta 500 Mg	VO: 500-1000 mg/día e incrementar hasta 1000 mg c/12 horas	AR Juvenil: 30-50 mg//kg/ día dividido en 2 dosis.
Penicilamina	CUPRIMINE, CUPRIPEN	Tableta 250 mg	VO: 125-250 mg/día incrementando cada 1 a 3 meses hasta 1-1,5 g/día	AR juvenil: 3 mg/kg/día por 3 meses, luego 3 mg/kg c/12 horas por 3 meses hasta máximo 10 mg/kg/día dividido en 3-4 dosis
Ciclosporina	SANDIMMUN, BIOSPORIN	Capsula 25, 50, 100 mg, sol. Iny. 50 mg/ml	VO: inicial: 2,5 mg/kg/ día dividido en 2 dosis, que puede incrementarse 0,5-0,75 mg/kg/día si la respuesta es insuficiente a las 8 semanas.	
Ciclofosfamida	ENDOXAN, CYTOXAN, CICLOFOSFAMIDA	Tab 50 mg; sol. Iny. 500 mg y 1 g		Artritis idiopática juvenil: 10 mg/kg c/2 semanas
Azatioprina	IMURAN, AZATHIOPRINE	Tableta 50 mg	VO: inicial: 1 mg/kg/dia (50-100 mg) dividido en 2 dosis por 6-8 semanas y se puede incrementar 0,5 mg/ kg/dia máximo hasta 2,5 mg/kg/día; Después reducir progresivamente hasta mínima dosis efectiva (0,5 mg/kg/día)	
Aurotioglucosa u orotiomalato	MIOCRIN, SOLGANAL	Sol. Iny. 50 mg/1 ml; sol. Iny. 500 mg/ml	IM: 10 mg la primera semana, 25 mg la segunda, luego 50 mg c/semana hasta completar 800 mg-1000 mg dosis total o 6 meses de tratamiento	

Se administra por vía subcutánea y alcanza biodisponibilidad del 64%; logra concentraciones en líquido sinovial que van del 31% al 96% de las séricas. La vida media de eliminación es de 10 a 20 días.

Con este fármaco ae ha reportado cefalea, eritema, inflamación, dolor e incluso hemorragia en el sitio de aplicación, incremento de CPK, infecciones en tracto respiratorio superior, anticuerpos anti

booksmedicos.org

adalimumab, celulitis, herpes, hipertensión, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, infecciones de tracto urinario, síndrome similar a influenza. Con menor frecuencia: arritmias (fibrilación auricular), angina, infarto de miocardio, pericarditis, confusión, disnea, fiebre, esclerosis múltiple, hematoma subdural, asma, broncoespasmo, lupus eritematoso sistémico, agranulocitosis, linfomas, melanomas, necrosis hepática, reacciones anafilácticas, y trombosis venosa profunda.

Debe evaluarse antes de iniciar el tratamiento la posibilidad de tuberculosis latente, pues se ha reportado la reactivación de esta enfermedad con formas diseminadas y extrapulmonares. Las principales advertencias para los pacientes que reciben adalimumab tienen que ver con el incremento del riesgo de infecciones, que pueden terminar en hospitalización y muerte. Se han reportado infecciones por hongos, bacterias, virus y protozoos oportunistas. Las infecciones son más comunes en pacientes que reciben concomitantemente terapia con inmunosupresores como metotrexato o corticoides. Se debe descontinuar la terapia ante la aparición de infecciones severas o sepsis. Se ha reportado la aparición de linfomas y otras malignidades en pacientes que lo utilizan.

Debe evitarse el uso simultáneo con abatacept, anakinra, belimumab, canakinumab, certolizumab, infliximab, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus, tocilizumab y tofacitinib; además, aumenta la toxicidad de leflunomida. No requiere ajustes en enfermedad renal ni hepática. En caso de gestantes con enfermedad inflamatoria intestinal que reciban adalimumab, este debe ser descontinuado antes de la semana 30 para reducir la exposición fetal.

En el tratamiento de la artritis reumatoide activa (moderada o severa) y la artritis psoriásica, solo o en combinación con ARMEs no biológicos; también en el tratamiento de la espondilitis anquilosante, de la enfermedad de Crohn moderada o severa que no responde al tratamiento convencional. Además, ha sido aprobado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa, psoriasis en placas, la artritis reumatoide juvenil y uveitis.

CERTOLIZUMAB PEGOL

Es un anticuerpo monoclonal pegilado y humanizado que corresponde a un fragmento Fab' del TNF-α. Dado que no es un anticuerpo completo, sino una porción de la región Fc, no induce la activación del complemento, la citotoxicidad mediada por células anticuerpo-dependiente, ni apoptosis. El mecanismo de acción corresponde a la unión e inhibición selectiva y neutralización de la actividad de TNF-α en procesos inflamatorios ligados a la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide

Se administra por vía subcutánea, tiene biodisponibilidad superior al 80% y vida media de eliminación de 14 días. La pegilación del fármaco consigue retardar su eliminación y extender la vida media.

Como todos los demás inmunosupresores de este grupo, se asocia con incremento del riesgo de infecciones graves y por oportunistas bacterianos, parasitarios, fúngicos y virales. Además, del riesgo de linfomas en especial en niños y adolescentes, por lo cual todos estos factores deben ser evaluados periódicamente en los pacientes que lo estén recibiendo. También se ha relacionado con fibrilación auricular, angina de pecho, insuficiencia cardiaca, eventos cerebrovasculares, hipertensión, infarto de miocardio, pericarditis, ansiedad, tendencias suicidas, eritema nodoso, síndrome nefrótico, anemia, hipercoagulabilidad, leucopenia y neuritis óptica.

Deben tenerse las mismas precauciones que los demás antiTNF-α con respecto a su uso en pacientes con infecciones, tuberculosis latente o el desarrollo de linfomas. No está indicado en pacientes pediátricos. No requiere ajustes en caso de alteración de la función renal ni hepática.

Debe evitarse su uso concomitante con abatacept, anakinra, otros antiTNF-α, canakinumab, natalizumab, rituximab, tacrolimus, tocilizumab y tofacitinib. Se han observado eventos adversos en estudios de animales en reproducción. En caso de gestantes con enfermedad inflamatoria intestinal que reciban adalimumab, éste debe ser descontinuado antes de la semana 30 para reducir la exposición fetal.

Se usa en el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada a severa y en el manejo, en monoterapia o en la terapia asociada a ARMEs no biológicos en artritis reumatoide moderada a severa, en la espondilitis anquilosante y en la artritis psoriásica.

ETANERCEPT

Es una glicoproteína de dos cadenas idénticas del segmento de unión al receptor TNF-α, fusionadas con la fracción Fc de IgG_1. Se obtiene por biotecnología. El mecanismo de acción consiste en que el fármaco se une a TNF soluble y bloquea su interacción con los receptores de la superficie celular.

Se administra por vía subcutánea, alcanza el efecto en 2 a 3 semanas y tiene vida media de eliminación de 72 a 132 horas.

Más del 10% de pacientes pueden experimentar cefalea, rash, dolor abdominal, vómito, reacciones en el sitio de aplicación (dolor, eritema, inflamación, hematomas), infecciones del tracto respiratorio superior y otras infecciones, desarrollo de anticuerpos antinucleares, discinesia, prurito, dispepsia, debilidad, faringitis y tos. También se han presentado eventos menos frecuentes como abscesos, reacciones alérgicas, anemia, isquemia cerebral, desmielinización de SNC, eritema multiforme, hidrocefalia, perforación intestinal, parestesias, pancreatitis, pancitopenia, convulsiones, tromboflebitis, vasculitis y xerostomía.

Los pacientes que reciben etanercept tienen

booksmedicos.org

un riesgo incrementado de infecciones severas, la cuales pueden resultar en hospitalización y muerte; las infecciones usualmente las desarrollan los pacientes que están recibiendo otros agentes inmunosupresores (ejemplo: metotrexato, corticoides) y pueden presentarse localmente o en forma diseminada. Se han reportado tuberculosis activa (o reactivación de la forma latente), micosis invasiva (incluyendo aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, histoplasmosis y pneumocistosis) y otras infecciones por oportunistas bacterianos y virales. Se debe descontinuar si aparece infección seria o sepsis. Su uso se ha asociado a la aparición de linfomas (Hodgkin y no Hodgkin) y otras malignidades. No se han observado eventos adversos en estudios de animales en reproducción y no se recomienda su uso durante la lactancia. No requiere ajustes en caso de alteración de la función renal ni hepática.

Debe evitarse el uso simultáneo con abatacept, anakinra, belimumab, canakinumab, certolizumab, ciclofosfamida, infliximab, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus, tocilizumab, tofacitinib además aumenta la toxicidad de leflunomida.

Se emplea en la artritis reumatoide y la artritis idiopática juvenil poliarticular de moderada a severa; en la artritis psoriásica, en espondilitis anquilosante y en la psoriasis en placas. Más recientemente se ha venido utilizando en el tratamiento de la enfermedad aguda por trasplante vs huésped.

GOLIMUMAB

Es un anticuerpo monoclonal que se une al TNF-α e interfiere con su actividad, que incluye evitar la inducción de citocinas proinflamatorias (interleuquinas, factor estimulante de colonias de granulocitos), la expresión de moléculas de adhesión vascular (VCAM) e intracelular (ICAM) necesarias para la infiltración de leucocitos y la activación de neutrófilos y eosinófilos.

El golimumab se administra por vía subcutánea, logrando biodisponibilidad del 53%, con un pico de acción entre 2 y 6 días, y vida media de eliminación de 2 semanas.

Además de la mayor probabilidad de desarrollar infecciones a todo nivel (respiratorias, urinarias, virales y por hongos), incrementa el riesgo de leucemia, linfomas, cáncer de piel diferente a melanomas, hipertensión arterial y elevación de transaminasas. Se ha asociado a discinesias, leucopenia y anafilaxis.

Las precauciones y contraindicaciones están dirigidas a la evaluación del riesgo de infecciones principalmente por oportunistas, tuberculosis y de malignidades como linfomas. No se han observado eventos adversos en modelos de animales en reproducción, pero recién nacidos de madres que lo recibieron durante el embarazo tienen mayor susceptibilidad a infecciones hasta el sexto mes. No se puede utilizar durante la lactancia. No requiere ajuste de la dosis ante deterioro de la función renal o hepática.

Ha sido aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide moderada a severa, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante y la colitis ulcerativa.

INFLIXIMAB

Es un anticuerpo monoclonal quimérico de tipo IgG_1 murino/humano cuyo mecanismo de acción es la unión e inhibición del TNF-α humano, bloqueando la expresión de citoquinas, reduciendo la migración leucocitaria y la expresión de enzimas que degradan los tejidos articulares y digestivos. Niveles elevados de TNF-α se han encontrado en los fluidos y tejidos de pacientes con artritis reumatoide, y otras enfermedades inflamatorias.

El infliximab debe ser administrado en infusión continua durante al menos 2 horas. El efecto aparece de 3 a 7 días después de su administración en artritis reumatoide y en una a dos semanas en enfermedad de Crohn. Su vida media de eliminación va de 7 a 12 días y el efecto se mantiene por 6 a 12 semanas en los trastornos reumatológicos y por 8 a 48 semanas en los ulcerativos intestinales.

Se asocia con bradicardia, dolor precordial, edemas, hipotensión e hipertensión, cefalea, escalofríos, náuseas, diarrea, deshidratación, dolor abdominal, infecciones del aparato respiratorio superior, sinusitis, tos, faringitis, bronquitis, desarrollo de anticuerpos antinucleares, reacciones infusionales, fatiga, fiebre, rash, dispepsia, infecciones del tracto urinario, candidiasis. En menos de 1% de pacientes se han reportado arritmias, carcinoma basocelular, cáncer de mama, linfoadenopatías, linfomas, anemia, leucopenia, infarto y convulsiones.

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al infliximab o a proteínas murinas, también en aquellos que tengan infecciones severas (sepsis, abscesos, tuberculosis e infecciones por oportunistas). Una de las principales advertencias para los pacientes que reciben infliximab es el incremento del riesgo de infecciones, que pueden terminar en hospitalización y muerte. Las enfermedades infecciosas son más comunes en pacientes que reciben concomitantemente terapia con inmunosupresores como metotrexato o corticoides. Se ha reportado la activación de tuberculosis, micosis invasivas, e infecciones por oportunistas, por lo cual este tipo de síntomas debe monitorizarse periódicamente. Como también se ha reportado incremento del riesgo de malignidades tales como linfomas es muy importante hacer un seguimiento estrecho de los pacientes, en particular aquellos que también han recibido azatioprina. No se han hecho estudios en animales en reproducción. Se reportó un caso de muerte en un neonato que recibió una vacuna y estuvo expuesto durante el embarazo a infliximab, por lo que no se recomienda iniciar la vacunación hasta 6 meses después del nacimiento.

booksmedicos.org

Debe evitarse el uso simultáneo con abatacept, adalimumab, anakinra, belimumab, canakinumab, certolizumab, etanercept, golimumab, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus, tofacitinib y ustekinumab, además eleva la toxicidad de leflunomida.

Es un medicamento alternativo para el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada y severa (con metotrexato).

En la enfermedad de Crohn moderada y severa que no responde a la terapia convencional ha reducido los signos y síntomas y disminuido el número de drenajes enterocutáneos y fístulas. En la artritis psoriásica reduce los síntomas y la progresión del daño estructural, además es útil en la psoriasis en placas, psoriasis pustulosa, en la espondilitis anquilosante y en el tratamiento de la colitis ulcerativa.

ABATACEPT

Se trata de un modulador selectivo de la coestimulación, que inhibe la activación de linfocitos T por unión en los sitios CD80 y CD86 de las células presentadoras de antígenos (APC); de este modo bloquea la interacción CD28 requerida entre las APC y los linfocitos T. La actividad de los linfocitos T se ha encontrado en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide.

Puede ser administrado por vía subcutánea o intravenosa, alcanzando biodisponibilidad de 78%; tiene vida media de eliminación de 8 a 25 días.

Como reacciones adversas se han reportado cefalea, nasofaringitis, infecciones de cualquier índole (urinarias, neumonía, bronquitis, rinitis, sinusitis), formación de anticuerpos, hipertensión, discinesias, fiebre, rash, reacciones en el sitio de aplicación, exacerbación de EPOC, linfomas, cánceres de pulmón, colédoco, vejiga, mama, cérvix, melanomas y síndrome mielodisplásico.

Debe usarse con cuidado en pacientes con EPOC, pues se ha encontrado que se asocia con exacerbaciones. Debe descartarse la infección con virus de hepatitis B antes de comenzar su uso. Se ha observado el incremento del riesgo de infecciones y malignidades. No se han observado eventos adversos en estudios de animales en reproducción, pero no se recomienda durante el embarazo y no se puede utilizar durante la lactancia materna. No requiere ajustes en caso de alteración de la función renal y hepática. No puede usarse al mismo tiempo que los antiTNF-α, anakinra, belimumab, pimecrolimus, natalizumab, rituximab, tacrolimus, tocilizumab y tofacitinib.

Está aprobado para el manejo de la artritis reumatoide moderada a severa en monoterapia o en combinación con otros ARMEs no biológicos. También se ha empleado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil moderada a severa solo o asociado a metotrexato.

ANAKINRA

La IL-1 es inductora de estímulos inflamatorios y mediadora de una variedad de respuestas inmunes, que incluyen la degradación del cartílago (pérdida de proteoglicanos) y la estimulación de la resorción ósea. Anakinra es un antagonista del receptor de IL-1, que se administra por vía subcutánea y tiene vida media de eliminación de 4 a 6 horas.

Se ha asociado a cefalea, reacciones en el sitio de aplicación (leves y aparecen típicamente 14 a 28 días después con eritema, equimosis y dolor). Como los demás inmunosupresores, hasta un 39% de pacientes pueden presentar infecciones; además, diarrea, náuseas, neutropenia, neumonía, sinusitis, celulitis, rash, malignidades (linfoma y melanoma) y trombocitopenia.

Las precauciones y contraindicaciones son similares a las de cualquier inmunosupresor que sea ARME biológico. No hay suficiente información sobre su seguridad en embarazo. En pacientes con TFG < 30 ml/min se debe administrar cada 48 horas.

Se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide moderada a severa en adultos en quienes haya fallado uno o más ARMEs; puede usarse solo o en combinación con otros ARMEs, incluyendo anti-TNF, también en pericarditis recurrente y en la enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo en neonatos.

RITUXIMAB

Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B. Se le reconoció primero como un agente antineoplásico útil en linfomas no Hodgkin, posteriormente se amplió su utilidad a la artritis reumatoide. El mecanismo de acción antirreumático está relacionado con la inhibición de la actividad de los linfocitos B, que juegan un papel importante en el desarrollo y progresión de la enfermedad.

Se administra por vía intravenosa en infusión lenta, se estima que en artritis reumatoide tiene vida media de eliminación de 18 días (rango: 5-78 días). No está clara la vía de excreción, pero puede estar relacionada con fagocitosis y catabolismo en el sistema reticuloendotelial.

Las reacciones adversas son similares a las de otros agentes inmunosupresores, pero se deben destacar las reacciones infusionales, especialmente con la primera aplicación.

Rituximab tiene muchas otras indicaciones que son tratadas en el capítulo 15. Se emplea en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severa, que tuvieron respuesta inadecuada a uno o varios anti-TNF, en combinación con metotrexato, en administraciones cada 6 meses.

booksmedicos.org

TOCILIZUMAB

Es antagonista del receptor de interleuquina-6 (IL-6), la cual es inducida normalmente por estímulos inflamatorios y es mediadora de una variedad de respuestas inmunes. La inhibición del receptor de IL-6 reduce la producción de reactantes de fase aguda y de citoquinas.

Se administra por vía intravenosa y subcutánea, tiene vida media de eliminación que varía entre 6,3 y 23 días.

Es común que se presente elevación en transaminasas, hipertensión, edema periférico, rash, incremento de colesterol, hipotiroidismo, diarrea, úlceras en la boca, úlcera gástrica, estomatitis, ganancia de peso, neutropenia, trombocitopenia, conjuntivitis, nefrolitiasis, infecciones de tracto respiratorio superior, anticuerpos antitocilizumab, esclerosis múltiple, nefrolitiasis y algunas malignidades. Se ha reportado incremento de infecciones serias y potencialmente fatales por bacterias, hongos, virus o protozoos, incluyendo tuberculosis diseminada y extrapulmonar e infecciones por herpes virus. Además, se debe evaluar periódicamente el perfil lipídico y en caso de dislipidemia debe tratarse con las guías comunes de manejo de esta condición. Se han descrito reacciones infusionales al momento de la aplicación. Se han observado efectos adversos en estudios de animales en reproducción y pueden afectar la respuesta inmune de los infantes expuestos durante el embarazo y no se recomienda durante el periodo de lactancia. No puede usarse al mismo tiempo que abatacept, belimumab, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus, tofacitinib y vacunas vivas. No requiere ajustes en caso de alteración de la función renal y hepática.

Se emplea en monoterapia o en combinación con ARMEs para el tratamiento de la artritis reumatoide moderada a severa en pacientes adultos con respuesta inadecuada a uno o más anti-TNF; además, en el manejo de la artritis idiopática juvenil activa, como terapia única o combinada con metrotrexato.

TOFACITINIB

Es un novedoso ARME cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la enzima Janus kinasa (JAK), la cual se ubica a nivel intracelular y está relacionada con estimulación de la hematopoyesis y la función inmune de las células. JAK activa transductores de señal y activadores de la transcripción los cuales regulan la expresión de genes y la actividad intracelular. La inhibición de la JAK previene la expresión de genes mediados por citosinas o factores de crecimiento y la actividad de células de la inmunidad; además reduce los linfocitos natural killers, los niveles séricos de IgG, IgM, IgA y proteína C reactiva, mientras incrementa los linfocitos B.

Tiene absorción oral, se administra en comprimidos de liberación inmediata ($t_{1/2}$: 3 horas) o de liberación retardada ($t_{1/2}$: 6 horas), se liga un 40% a proteínas en plasma, sufre metabolismo hepático (70%) vía CYP3A4 y CYP2C19 a metabolitos inactivos y la excreción es principalmente por vía urinaria.

Se ha asociado a hipertensión, edema periférico, fatiga, insomnio, eritema, deshidratación, dispepsia, infecciones urinarias, anemia, carcinomas de piel, incremento de enzimas hepáticas, esteatosis, infecciones serias, tendinitis, disnea, infecciones de tracto respiratorio superior, elevación de creatinina y algunos tumores malignos.

Los pacientes que reciben tofacitinib presentan mayor riesgo de sufrir infecciones serias, que pueden resultar en hospitalización y muerte, las cuales son más comunes en aquellos tratados con inmunosupresores como metotrexato o corticoides. Se ha descrito que se active la tuberculosis, o infecciones micóticas sistémicas como criptococosis, pneumocistosis, o infecciones virales graves como citomegalovirus o herpes zoster. Se recomienda evaluar la presencia de tuberculosis latente con pruebas de tuberculina. También se han reportado linfomas y otras malignidades en quienes reciben tofacitinib. No requiere ajustes en pacientes con alteración de la función renal, sin embargo, debe aclararse que no ha sido estudiado aún en pacientes cuya TFG sea menor a 40 ml/min. La dosis se debe reducir a la mitad en caso de insuficiencia hepática moderada y no se recomienda su uso si la alteración es severa. Se han observado efectos adversos en estudios de animales en reproducción, pero no existe información suficiente para demostrar su seguridad durante el embarazo.

Debe evitarse el uso concomitante de abatacept, anakinra, cualquiera de los Anti-TNF, inductores fuertes de CYP3A4, dipirona, inmunosupresores, natalizumab, rituximab, tacrolimus y tocilizumab. Se sabe que incrementa la toxicidad de agentes que produzcan bradicardia y de clozapina.

Se está utilizando en monoterapia o en combinación con ARMEs no biológicos en el tratamiento de la artritis reumatoide.

booksmedicos.org

Tabla 10.5.
ARMEs BIOLÓGICOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Adalimumab	HUMIRA	Sol. Iny. 40 mg/0.8 ml	SubC: 40 mg cada 15 días	> 4 años con AR juvenil: SubC: 15-30 kg: 20 mg c/15 días; >30 kg: 40 mg c/15 días
Certolizumab pegol	CIMZIA	Jeringa prellenada sol iny 200 mg/1 ml	SubC: inicial: 400 mg y a la semana 2 y 4 y seguir con 200 mg c/15 días o 400 mg c/mes	
Etanercept	ENBREL, ETANAR	Sol. Iny. 25 mg y 50 mg; jeringa prellenada 25 mg y 50 mg; autoinyector 50 mg	SubC: 25 mg dos veces por semana o 50 mg/semanal	2-17 años co AR juvenil: 0,4 mg/kg dos veces por semana o 0,8 mg/kg semanal.
Golimumab	SIMPONI	Sol. iny. 100 mg/ ml/0.5 ml	SubC: 50 mg/mes	
Infliximab	REMICADE	Sol. Iny. 100 mg/10 ml	IV: En combinación con metotrexate, 3 mg/kg a las semanas 0, 2 y 6, seguido de 3-10 mg/kg c/4-8 semanas	Colitis ulcerativa: >6 años: 5 mg/kg a las semanas 0, 2, 6, seguido de 5 mg/kg cada 8 semanas
Abatacept	ORENCIA	Liofilizado 262.5 mg (equivalentes a. 250 mg)	IV: inicial de 500 a 750 mg, repetidos a la semana 2 y 4 y después c/4 semanas. El régimen SubC puede seguir al IV en quienes no lo toleran: 125 mg/semanal	6-17 años:<75 kg: 10 mg/kg repetidos a las semanas 2 y 4 y luego c/mes.
Anakinra	KINERET	Sol. Iny. 100 mg (0.67 ml	SubC: 100 mg/día	
Rituximab	MABTHERA	Sol. iny. 100 mg/10 ml y 500 mg/50 ml.	IV: 1000 mg los días 1 y 15, seguidos de dosis cada 16 a 24 semanas	
Tocilizumab	ACTEMRA	Sol. Iny. 80 mg/4 ml y 200 mg/10 ml	IV: 4 mg/kg cada 4 semanas, que puede incrementarse a 8 mg/kg hasta lograr la respuesta	> 2 años con AR juvenil: < 30 kg: 12 mg/kg c/2 semanas; > 30 kg: 8 mg/kg c/2 semanas
Ustekinumab	STELARA	Sol. iny 45 mg/0.5 ml	SubC: 45 mg la semana 0 y 4, y luego c/12 semanas	
ARMEs con diana específica				
Tofacitinib	XELJANZ Y XELJANZ XR	Tableta 5 mg y tableta de liberación sostenida 11 mg	5 mg cada 12 horas, la XR: 11 mg una vez al día	

RELAJANTES MUSCULARES

Hacen referencia a un grupo de medicamentos que difiere de los bloqueantes neuromusculares (tubocurarina, succinilcolina) en que poseen actividad en el SNC y porque sus usos se dirigen a trastornos espásticos y a espasmos musculares secundarios a problemas músculo-esqueléticos y neuromusculares. Se han utilizado diversos fármacos, muchos con escasa eficacia para tratar la espasticidad de las neuronas motoras alfa con el fin de incrementar la capacidad funcional y aliviar las molestias. Algunos tienen acción en el SNC (centros superiores o médula espinal) para bloquear los espasmos, como el baclofeno, las benzodiazepinas, la tizanidina y la ciclobenzaprina. Otros relajantes parecen basar sus efectos en las propiedades sedantes y en el bloqueo de vías nociceptivas, como carisoprodol, metaxalona, metocarbamol y tetrabenazina. El dantroleno es un relajante muscular que actúa directamente sobre las fibras musculares.

booksmedicos.org

BACLOFENO

Este relajante de músculo esquelético tiene como mecanismo de acción la inhibición de la transmisión tanto de reflejos monosinápticos como polisinápticos a nivel medular, posiblemente por hiperpolarización de las fibras aferentes terminales con el resultante alivio de la espasticidad muscular.

Se puede administrar tanto por vía oral como parenteral (incluso intratecal), la absorción oral es dosis dependiente, pero rápida, y alcanza una biodisponibilidad de 74%, se une 30% a proteínas, sufre metabolismo hepático y tiene vida media de eliminación de 3,5 horas. La excreción es renal y fecal, principalmente inalterada. El tiempo hasta que se establezca el efecto es de 3 a 4 días.

Más del 10% de pacientes hacen sedación, vértigo, discinesias, disturbios psiquiátricos, depresión, insomnio, alteraciones del habla, ataxia, hipotonía, convulsiones y debilidad. Entre el 1% y 10% de pacientes presentan hipotensión, edema periférico, confusión, rash, constipación, poliuria y se han reportado raros casos de dolor precordial, disnea, enuresis, impotencia, palpitaciones y retención urinaria. Se ha descrito síndrome de abstinencia cuando se descontinúa abruptamente.

Debe usarse con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o alteración de la función renal. Debe evitarse el retiro abrupto (la suspensión súbita de la forma de administración intratecal ha resultado en secuelas severas como hiperpirexia, obnubilación, exagerada espasticidad de rebote, rigidez muscular y rabdomiólisis), pues puede llevar a fallo orgánico y muerte. Puede deprimir el SNC, lo cual afecta las habilidades físicas y mentales con el consecuente riesgo para operarios de maquinaria o conductores de vehículos. Debe usarse con precaución en pacientes con historia de úlcera péptica y de reducción de la motilidad gástrica, en pacientes con desórdenes psiquiátricos y en los adultos mayores, pues son muy sensibles a sus efectos depresores del SNC. Se han observado efectos adversos en estudios de animales en reproducción y se ha observado síndrome de abstinencia en neonatos que estuvieron expuestos in útero. Requiere de ajuste de las dosis en casos de enfermedad renal, pero no en los trastornos hepáticos.

Debe evitarse su uso concomitante con azelastina y eleva la toxicidad del alcohol, analgésicos opioides, y otros depresores del SNC, flunitrazepam, mirtazapina, orfenadrina, pramipexol, rotigotina, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y zolpidem.

Está aprobado para el tratamiento de la espasticidad reversible asociada con esclerosis múltiple y lesiones de la médula espinal. También se emplea en el manejo del hipo intratable, alivio del dolor intratable, espasticidad de la vejiga, neuralgia del trigémino, abstinencia al alcohol, nistagmus, reflujo gastroesofágico, parálisis cerebral y corea de Huntington. La forma de aplicación intratecal es considerada como medicamento huérfano y se ha utilizado en el tratamiento de espasticidad severa a causa de traumatismo de la médula espinal, esclerosis múltiple, isquemia medular, tumores, mielitis transversa, espondilosis cervical y mielopatía degenerativa.

BENZODIAZEPINAS

Prácticamente todos los efectos de las benzodiazepinas son consecuencia de sus acciones en el SNC, en particular la sedación, hipnosis, disminución de la ansiedad, relajación muscular, amnesia anterógrada y los efectos anticonvulsivantes. La benzodiazepina empleada con mayor frecuencia como miorrelajante es el diazepam, basado en su efecto agonista completo y en la experiencia clínica.

El diazepam ejerce gran parte de sus efectos al agonizar receptores inhibidores, activados directamente por GABA, que son los encargados de casi toda la neurotransmisión inhibidora del SNC. El mecanismo exacto es la unión a un sitio específico del receptor $GABA_A$, que es diferente al sitio de unión de GABA, pero que potencia su actividad en la estructura de los canales de cloro, para lograr la despolarización y relajación de la neurona. Puede administrarse por vía oral o parenteral y el efecto puede durar hasta por 43 horas. Otras características de las benzodiazepinas pueden revisarse en los temas de psicofarmacología.

CARISOPRODOL

Es un relajante muscular cuyo mecanismo preciso de acción tampoco ha sido aclarado, pero muchos de sus efectos están relacionados con acciones depresoras del SNC. En animales, el carisoprodol bloquea la actividad interneuronal y deprime la transmisión neuronal polisináptica en la médula espinal y la formación reticular del cerebro; además, es metabolizado a meprobamato, el cual tiene efectos ansiolíticos y sedantes.

El efecto aparece rápidamente, en menos de 30 minutos después de su administración oral y dura unas 4 a 6 horas. Sufre metabolismo vía CYP2C19 que lo convierte en el metabolito activo. Su vida media de eliminación es de 2 horas y la de meprobamato de 10 horas. La excreción es urinaria.

La reacción adversa más común es la debilidad, seguida de discinesias y cefalea, pero también se asocia con agitación, anafilaxia, exacerbación de crisis de asma, ataxia, depresión, dependencia, disnea, dolor epigástrico, reacciones de hipersensibilidad, diplopía, disartria, hipotensión, leucopenia, convulsiones y síndrome de abstinencia. Se han presentado reacciones idiosincráticas con debilidad extrema, cuadriplejia, euforia y pérdida de la visión.

Está contraindicado en la porfiria intermitente aguda. Puede causar depresión del SNC, por lo que no debe ser utilizado por personas que operen

booksmedicos.org

maquinaria o conduzcan vehículos. Se ha descrito tolerancia y dependencia tras su uso prolongado. La utilización debe limitarse a 2 o 3 semanas. Los ancianos lo toleran poco por los efectos anticolinérgicos y sedantes. Tiene las mismas interacciones descritas para metocarbamol.

Tratamiento por cortos períodos de tiempo de dolor agudo músculo-esquelético. Puede venir asociado con acetaminofen, aspirina o codeina.

CICLOBENZAPRINA

Su mecanismo de acción está relacionado con los efectos relajantes sobre músculo esquelético de los antidepresivos tricíclicos; reduce el tono motor somático por actividad sobre neuronas motoras alfa y gamma.

Se administra por vía oral con biodisponibilidad que oscila entre el 33% y 55%, el efecto aparece una hora después, sufre metabolismo hepático vía CYP3A4, 1A2 y 2D6 y tiene circulación enterohepática. La vida media de eliminación es de unas 18 horas y su excreción es renal como metabolitos inactivos, y fecal en forma inalterada.

Las reacciones adversas más comunes son la sedación y la xerostomía, pero también se presentan discinesias, fatiga, cefalea, confusión, irritabilidad, somnolencia, dispepsia, dolor abdominal, constipación, regurgitación gástrica, visión borrosa, faringitis y otras infecciones respiratorias. Se han reportado raros casos de anafilaxia, arritmias, ataxia, disartria, hepatitis, hipotensión, psicosis y convulsiones.

Está contraindicada en caso de hipersensibilidad al medicamento, durante los 14 días siguientes de uso de un iMAO, hipertiroidismo, falla cardiaca y arritmias. La depresión del SNC asociada puede alterar las capacidades físicas y mentales, por lo cual no se recomienda en pacientes que requieran estar alertas (operarios de maquinaria, conductores). La ciclobenzaprina potencia los efectos indeseables de los antidepresivos tricíclicos (incluyendo arritmias, taquicardia y aumento del tiempo de conducción), por lo que no se deben combinar. Debe usarse con precaución en pacientes con incontinencia o retención urinaria, con glaucoma de ángulo cerrado, enfermedad hepática o edad avanzada. Su eficacia en ancianos es cuestionada por la dosis a que es tolerada por ellos. La combinación concomitante o 14 días después del uso de medicamentos con propiedades inhibitorias de MAO puede precipitar crisis hipertensivas y convulsivas. Se potencian sus efectos con todos los depresores del SNC, incluyendo el alcohol. Debe evitarse el uso conjunto con aclidinium y otros anticolinérgicos, azelastina, glucagón, levosulpiride, iMAO, nitroglicerina, moduladores de la serotonina, metoclopramida e hidroxicina. No se han observado efectos adversos en estudios de animales en reproducción, pero no se recomienda su uso en embarazadas hasta que se disponga de mayor información y no requiere ajuste de las dosis en caso de alteración de la función renal o hepática.

Se indica en el tratamiento del espasmo muscular asociado a condiciones musculo-esqueléticas dolorosas. También se ha utilizado en el espasmo muscular asociado al dolor de la articulación temporo-mandibular

DANTROLENO

Actúa directamente sobre el músculo esquelético, mediante la interferencia con la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico; el dantroleno reduce o previene en los miocitos el incremento de las concentraciones de calcio que activan el proceso catabólico agudo asociado con la hipertermia maligna. De este modo, el dantroleno disminuye las contracciones musculares ocasionadas por estimulación directa, así como las mediadas por reflejos mono y polisinápticos. A dosis terapéuticas no tiene efecto sobre musculaturas lisa o cardíaca.

La absorción oral es lenta e incompleta, alcanzando biodisponibilidad del 70%, pero también existe la forma de administración intravenosa. Sufre metabolismo hepático, tiene vida media de eliminación de 4 a 11 horas y es excretado por heces un 50% y por orina un 25% restante, en forma inalterada o como metabolitos.

Puede alterar la presión arterial, provocar bloqueos auriculoventriculares y precipitar falla cardíaca tras la administración intravenosa, flebitis y taquicardia. Además, se ha asociado con escalofríos, confusión, discinesias, sedación, fatiga, cefalea, insomnio, depresión, alteraciones del habla y convulsiones. Se ha reportado erupción eczematoide, crecimiento anormal del cabello, rash, urticaria, calambres abdominales, anorexia, constipación, disfagia, irritación gástrica, hemorragia gastrointestinal, cambios en el gusto, cristaluria, disfunción eréctil, dificultad para orinar, con nicturia, polaquiuria, poliuria, retención urinaria. También se ha descrito anemia, leucopenia y trombocitopenia, hepatitis, reacciones en el sitio de aplicación (con dolor, eritema), tromboflebitis, necrosis, mialgias, debilidad, visión borrosa, diplopia, lagrimeo, sensación de sofocación, derrame pleural, pericarditis, edema pulmonar, depresión respiratoria e incluso anafilaxia.

Está contraindicado en enfermedad hepática activa, pues es potencialmente hepatotóxico, especialmente en mujeres y personas mayores de 35 años. Se debe descontinuar la terapia si los beneficios no se han observado tras 45 días de manejo o se altera la función hepática. No se debe asociar con bloqueantes de los canales de calcio. Los pacientes deben ser advertidos sobre los efectos que provoca en el estado de alerta (operarios de maquinaria y conductores). Puede causar necrosis si se permite la extravasación. Se han observado eventos adversos en estudios de animales en reproducción. No se recomienda su uso durante el embarazo ni durante la lactancia.

booksmedicos.org

Debe evitarse el uso concomitante con alcohol y otros depresores del SNC, azelastina, analgésicos opioides, benzodiazepinas, droperidol, hidroxicina, pramipexol, rotigotina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, vecuronio y zolpidem.

Se puede utilizar para el tratamiento de la espasticidad asociada con los desórdenes de la neurona motora superior; por ejemplo, lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular, parálisis cerebral o esclerosis múltiple, donde produce relajación y disminución de las contracciones reflejas, de la hiperreflexia y del clonus, favoreciendo a veces la rehabilitación. En el manejo de la hipertermia maligna y en su prevención en individuos susceptibles (administración pre o post-operatoria). También se ha utilizado en el síndrome neuroléptico maligno (uso off-label).

METAXALONA

Es un relajante muscular cuyo mecanismo de acción no está aclarado, pero que parece ejercer sus efectos por depresión general del SNC. No tiene efectos directos sobre el músculo esquelético.

Se administra por vía oral, aunque la biodisponibilidad no está establecida, sufre extenso metabolismo hepático por múltiples enzimas CYP. La vida media de eliminación varía de 4 a 14 horas, pero el efecto puede durar unas 4 a 6 horas y la excreción es renal.

Las reacciones adversas más comunes son sedación, discinesias, cefalea, irritabilidad, rash, náuseas, vómito, pero se ha descrito anemia hemolítica, leucopenia, ictericia y reacciones de hipersensibilidad.

Está contraindicada en pacientes con alteración grave de la función hepática o con antecedente de anemias hemolíticas inducidas por fármacos. Como es depresor del SNC debe evitarse su uso en quienes requieren un estado alerta y en ancianos. Se recomienda monitoreo de transaminasas periódicamente.

Se usa en el manejo de condiciones músculo-esqueléticas agudas y dolorosas.

METOCARBAMOL

Es un relajante de músculo esquelético por depresión general de SNC, pero el mecanismo específico de acción aún no está aclarado, salvo que tiene propiedades sedantes.

Viene en presentaciones orales y para uso parenteral. Después de la administración oral, el efecto aparece en unos 30 minutos. Sufre metabolismo hepático, tiene vida media de eliminación de 1 a 2 horas y es excretado como metabolitos por vía urinaria.

Se ha asociado con bradicardia, hipotensión especialmente tras la administración parenteral, síncope, amnesia, confusión, problemas de coordinación, discinesias, fiebre, sedación, convulsiones y vértigo. Además, se han observado reacciones de hipersensibilidad con rash, urticaria y edema angioneurótico; también dispepsia, sabor metálico, leucopenia, ictericia, tromboflebitis en el sitio de inyección, visión borrosa y nistagmus.

Puede causar depresión del SNC con pérdida de funciones físicas y mentales, por lo que no se recomienda en pacientes que requieran estar alertas (como operarios de maquinaria o conductores). Puede potenciar la sedación de otros depresores del SNC y del alcohol. Deben ajustarse las dosis en caso de enfermedad hepática. Este tipo de medicamentos son pobremente tolerados por el anciano, debido a sus efectos anticolinérgicos, la sedación y debilidad que causan. La presentación parenteral está contraindicada en pacientes con falla renal, y la tasa de administración de la infusión no debería sobrepasar los 3 ml/min. Debe evitarse la extravasación.

Las interacciones más importantes se presentan con otros depresores del SNC y debe considerarse que eleva los efectos tóxicos del alcohol, analgésicos opioides, azelastina, benzodiazepinas, agonistas dopaminérgicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y zolpidem.

Se emplea en la terapia de apoyo para los espasmos musculares asociados a condiciones músculo-esqueléticas con dolor agudo, incluido el tétanos. Aunque muchos estudios no son concluyentes sobre los beneficios de metocarbamol, comparado con analgésicos, es muy utilizado solo o junto con analgésicos (acetaminofen o ibuprofeno) y medios físicos, en el tratamiento de problemas músculo-esqueléticos dolorosos agudos, secundarios a inflamación, trauma o estrés. Son ineficaces en espasmos musculares o espasticidad asociada a desórdenes neurológicos crónicos.

TETRABENAZINA

Se considera un agente que depleta monoaminas a nivel central.

Se administra por vía oral, sufre metabolismo hepático.

Se ha asociado a reacciones adversas tales como acatisia, fatiga, parkinsonismo, insomnio, depresión, ideas suicidas, ansiedad, sedación. No requiere ajustes ante alteraciones de la función renal, pero el deterioro del hígado contraindica su uso.

Se utiliza en la corea de Huntington y en desórdenes hiperquinéticos de movimiento.

TIZANIDINA

Se trata de un agonista alfa-2 adrenérgico el cual reduce la espasticidad por incremento de la inhibición presináptica y los efectos son mayores sobre las vías polisinápticas. El efecto general es la reducción de la facilitación de las neuronas motoras de la médula espinal.

booksmedicos.org

Tabla 10.6.
RELAJANTES MUSCULARES

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Baclofeno	LIORESAL, BACLOFEN, BACLOFENO	Tab 10 mg y 20 mg; sol. iny 0.05 mg/1 ml; sol. Iny 10 mg/5 ml.	VO: 5 mg c/8 horas, incrementando 5 mg/dosis hasta máximo 80 mg/dia; Intratecal: dosis de prueba: 50-100 mcg seguido de 50-100 mcg c/24 horas	VO: <2 años: 10-20 mg/día dividido en 3 dosis, incrementar 5-15 mg/día (max: 40 mg/día); 2-7 años: 20-30 mg/día, incrementar 5-15 mg/día (max: 60 mg/día); >8 años: 30-40 mg/día dividido en 3 dosis, incrementar 5-15 mg/día (max: 1200 mg/día)
Diazepam	VALIUM, DISTENSAR, DIAZEPAM	Tab 5 mg y 10 mg; sol. Iny. 10 mg/2 ml	IV o IM: inicial: 5-10 mg, luego 5-10 mg en 3-4 horas	IV o IM: 0,5-2 mg/dosis cada 4 horas
Tizanidina	SIRDALUD, CIMBRAR SR, MIORELAX, TIZANIDINA	Tab 2 mg y 4 mg; cap liberación programada 6 mg	VO: 2-4 mg c/8 horas (max: 36 mg/día)	
Ciclobenzaprina	TENSODOX, CICLORELAX, CICLOBENZAPRINE	Tableta 10 mg	VO: 5-10 mg c/8 horas	
Metocarbamol	ROBAXIN, BIOFLEX, METOCARBAMOL	Tab 500 mg y 750 mg; sol. Iny. 1 g/10 ml; Metocarbamol/acetaminofen tab 500+350 mg; metocarbamol/ibuprofeno tab 200+500 mg	VO: 1,5 g 4 veces al día por 2-3 días, seguido de 1-1,5 g c/8 horas; IV: inicial: 1 g, seguido de 1 g c/8 horas hasta que sea posible dar VO por no más de 3 días.	> 16 años: 1,5 g 4 veces al día por 2-3 días, seguido de 1-1,5 g c/8 horas
Carisoprodol/acetaminofen	MADIFEN	Tableta 175 + 350mg	VO: 350+700 mg c/8 horas	
Metaxalona	SKELAXIN	Tab 800 mg	VO: 800 mg c/8 horas	> 12 años: 800 mg c/8 horas
Dantroleno sodico	DANTROLENE	Cap 25, 50 y 100 mg; liofilizado 20 mg;	Espasticidad: VO: 25 mg/día por 7 días e incrementar 25 mg c/8 horas por 3 días hasta máximo 400 mg/día; hipertermina maligna: IV: 2,5 mg/kg, seguido de 4-8 mg/kg/día dividido en 4 dosis por VO	Espasticidad: VO: 0,5 mg/kg/día por 7 días, incrementar 0,5 mg/kg/dosis 3 veces al día por 7 días hasta máximo 400 mg/día
Tetrabenazina	TETMODIS TM, XENAZINE	Tableta 25 mg	Inicial: 12,5 mg/día en la mañana, puede incrementar 12,5 mg/dos veces al día después de una semana. Se puede incrementar 12,5 mg cada semana. Sin pasar de 50 mg/día.	

Se administra por vía oral, idealmente antes de consumir alimentos para mejorar la biodisponibilidad que se ve afectada por la presencia de éstos (40%). El efecto aparece 1 a 2 horas después de su administración. Se distribuye unida un 30% a proteínas, sufre extenso metabolismo hepático vía CYP1A2 a metabolitos inactivos. Tiene vida media de eliminación de 2,5 horas y el efecto dura entre 3 y 6 horas. La excreción se lleva a cabo por vía urinaria (60%) y fecal (20%).

Dosis únicas mayores de 8 mg frecuentemente producen hipotensión; también se presenta bradicardia, somnolencia, discinesias, xerostomía, debilidad, desordenes del habla, alucinaciones, ansiedad, depresión, rash, constipación, dispepsia, infecciones del tracto urinario y otras infecciones, polaquiuria, elevación de enzimas hepáticas, visión borrosa, infecciones respiratorias (faringitis, sinusitis), diaforesis, reacciones de hipersensibilidad, hiperglicemia e hipocalemia.

booksmedicos.org

Está contraindicado el uso concomitante con inhibidores CYP1A2, en particular con ciprofloxacina y fluvoxamina (tabla 1.1, capítulo 1). La hipotensión con bradicardia y la sedación obligan a que se utilice con mucho cuidado en pacientes con enfermedades cardíacas, ya que los efectos son más marcados con el uso concomitante de antihipertensivos y otros depresores del SNC. Las dosis deben ajustarse en pacientes con enfermedad renal y no deben emplearse en enfermedad hepática. Se debe usar con precaución en pacientes con desórdenes psiquiátricos por su asociación con alucinaciones. El retiro del medicamento se asocia con hipertensión, taquicardia e hipertonía de rebote, por lo que debe retirarse lentamente en pacientes que lleven periodos prolongados de utilización. Se han observado eventos adversos en algunos estudios de animales en reproducción y se desconoce si se excreta por la leche materna.

Debe evitarse el uso concomitante con azelastina, pero además incrementa la toxicidad de iECAs, alcohol, analgésicos opioides, antipsicóticos atípicos, ß-bloqueadores, depresores del SNC, duloxetina, flunitrazepam, agentes que incrementen el intervalo QT, hipotensores, ivabradina, lacosamida, levodopa, pramipexol, rotigotina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y zolpidem.

Debe reducirse la dosis cuanto el paciente tiene una TFG < 25 ml/min.

Es utilizado como relajante de músculo esquelético en el tratamiento de la espasticidad muscular, pero se ha probado en el manejo de cefaleas tensionales, lumbalgia y neuralgia del trigémino.

Ver tabla 10.6 página anterior.

ANTIMIGRAÑOSOS

La jaqueca o migraña se caracteriza por una cefalea inflamatoria con gran componente neurovascular, es un problema de salud social que afecta una quinta parte de la población general y es tres veces más frecuente en mujeres que en hombres, con un índice alto de incapacidad y de pérdidas de días laborales, de vida normal y lúdica. En su clasificación se reconocen dos formas mayores:

- Migraña con aura, que cursa con fotopsias, escotomas, espectros de fortificación previos a la crisis de dolor y luego la fotofobia, sonofobia, náuseas y vómito, con períodos de dolor mayor de cuatro horas.
- La forma sin aura, sin los síntomas previos descritos.

Puede desencadenarse por múltiples estímulos como estrés, comidas (menos del 4% de los pacientes migrañosos relacionan alimentos con la aparición o desencadenamiento de migraña) y bebidas (entre ellas el alcohol), ayuno o retraso en la ingestión de las comidas, fatiga, insomnio, algunos medicamentos y alteraciones hormonales, como la migraña menstrual.

En la migraña se reconocen mecanismos de sensibilización central del dolor y se ha demostrado inclusive activación cerebral por estímulos dolorosos o inflamatorios corporales. La migraña se explica como una disfunción neuronal con manifestaciones en vasos y otras estructuras del tallo cerebral, consecuencia de imbalance de los neurotransmisores serotonina y noradrenalina, y de la liberación de otros, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (calcitonin gene-related peptide, CGRP), la sustancia P y la neuroquinina-A, en axones perivasculares, que promueven inflamación neurogénica.

El tratamiento de la migraña se dirige al **control abortivo de la crisis** o a su **profilaxis**. En el primer caso, la medicación seleccionada depende de la fase evolutiva y su severidad, así: en la *fase prodrómica* o inmediatamente después, son de utilidad los alcaloides del ergot (ergotamina, dihidroergotamina) y los triptanes; un antiemético parenteral, como cualquiera de los procinéticos, puede ser útil para disminuir las náuseas y vómitos y para contrarrestar la paresia gástrica, con mejoría del vaciamiento estomacal y de la absorción de la medicación administrada por vía oral. Ya instalada la *fase álgica* tienen cabida los analgésicos, aunque adelantarse con el analgésico o el antiinflamatorio puede disminuir la duración del dolor

La profilaxis está aceptada para pacientes con más de una crisis semanal, o con más de una crisis mensual incapacitante. Se han evaluado como agentes profilácticos los siguientes: ß-bloqueadores (propranolol), pizotifeno, antidepresivos (tricíclicos), calcioantagonistas, clonidina, algunos antiepilépticos (ácido valproico, carbamazepina, gabapentina, pregabalina y topiramato), AINEs, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECAs), toxina botulínica y anticuerpos monoclonales para bloquear el CGRP.

ERGOTAMINA, DIHIDROERGOTAMINA

Estos agentes tienen acciones muy complejas y sus efectos son difíciles de explicar, ya que pueden actuar como agonistas, agonistas parciales o antagonistas de varios receptores. Su actividad antimigrañosa tiene que ver con el agonismo de receptores

booksmedicos.org

$5HT_1$ de la serotonina, el neurotransmisor cuya disfunción está implicada en la patogénesis de la migraña. Sin embargo, estos fármacos también interaccionan con receptores dopaminérgicos y adrenérgicos alfa y beta.

Por vía oral su absorción es variable y su biodisponibilidad muy baja, pues sufren metabolismo de primer paso en el hígado lo que, agregado a la disminución de vaciamiento gástrico en crisis migrañosas, puede determinar respuestas muy diferentes; se metabolizan extensamente en el hígado y se eliminan por bilis. A pesar de una vida media de 2 horas para estos medicamentos, sus efectos vasoconstrictores pueden durar más de 24 horas.

Reacciones adversas

Náuseas y vómito (menos frecuentes con la dihidroergotamina), sensación de malestar epigástrico, diarrea, dolores musculares, fatiga, parestesias, polidipsia y somnolencia. En pacientes susceptibles, el efecto vasoconstrictor (alfa adrenérgico) puede ser más acentuado y producir edema, frialdad, entumecimiento y claudicación, angina e insuficiencia renal. Dosis excesivas causan gangrena, especialmente en pacientes con enfermedad vascular periférica obstructiva. Dosis altas y por períodos prolongados pueden producir dependencia al medicamento, con síndrome de abstinencia indistinguible de una crisis jaquecosa.

Precauciones y contraindicaciones

Se contraindican en pacientes con enfermedad vascular periférica, función renal o hepática alteradas, en embarazo (pues tienen efecto oxitócico) y lactancia.

Debe instruirse al paciente sobre el uso adecuado del medicamento, las dosis máximas diarias o semanales y los efectos adversos. No deben utilizarse en la profilaxis crónica debido a los riesgos vasculares, dependencia y síndrome de abstinencia. Como norma general, en la migraña complicada o con aura prolongada (parestesias, disfasia, síntomas motores o comportamentales) no deben usarse medicaciones vasoespásticas como los triptanos o los derivados del ergot, por el riesgo de desencadenar un evento cerebral isquémico, principalmente en pacientes con migraña complicada, migraña con aura y en mujeres que usen anovulatorios orales.

Interacciones

Se aumenta el riesgo de vasoconstricción periférica excesiva si se coadministran con triptanes (no usar dentro de las 24 horas después del uso de derivados del ergot), propranolol, anticonceptivos orales, inhibidores de la proteasa, macrólidos, cigarrillo y vasoconstrictores. La cafeína potencia la eficacia antimigrañosa posiblemente por mejorar el vaciamiento gástrico facilitando su absorción.

Usos

Para abortar las crisis migrañosas en las primeras manifestaciones prodrómicas. Para ambos fármacos, la dosis indispensable para abortar la crisis debe ser la inicial en las siguientes crisis.

TRIPTANES

Almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan y zolmitriptan son agonistas selectivos de los subtipos de receptores 1_D y 1_B de la serotonina. La estimulación de los receptores 1_B produce vasoconstricción intracraneal, y la de los 1_D inhibición de la liberación de péptidos vasoactivos de nervios perivasculares trigeminales, con interrupción de la transmisión del dolor en el tallo cerebral.

La biodisponibilidad de la vía oral cambia según el fármaco, pero va del 14% para sumatriptan a 45-75% para los demás; la unión a las proteínas plasmáticas es baja. Se metabolizan por la MAO_A (almotriptan, risatriptan, sumatriptan y zolmitriptan) y/o por isoenzimas CYP (almotriptan, eletriptan, naratriptan y zolmitriptan) y se excretan principalmente por orina en forma de metabolitos inactivos. El zolmitriptan es transformado a un metabolito más activo que el fármaco inicial. Sus vidas medias oscilan entre 2 horas para sumatriptan hasta 6 horas para naratriptan.

Reacciones adversas

Náuseas, malestar general, somnolencia, mareo y fatiga. El más serio efecto adverso es el dolor precordial, con o sin aumento de la presión arterial, a veces acompañado de espasmo vascular coronario y, raramente, infarto.

Precauciones y contraindicaciones

Se contraindican en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, hipertensión arterial no controlada, arritmias, enfermedad cerebrovascular y vascular periférica. No existe evidencia de que haya un triptan más seguro que los demás y todos pueden producir vasoconstricción coronaria; sin embargo, hay que tener en cuenta que muchos pacientes pueden tener precordialgia por espasmo esofágico.

No deben administrarse en embarazo, lactancia, niños o ancianos. Se contraindican también en pacientes con migraña hemipléjica o basilar. Como norma general, en la migraña complicada o con aura prolongada (parestesias, disfasia, síntomas motores o comportamentales) no deben usarse medicaciones vasoespásticas como los triptanes o los derivados del ergot.

Sumatriptan, naratriptan y almotriptan deben emplearse con precaución en pacientes con antecedentes alérgicos a las sulfas. Se desconoce la seguridad de estos medicamentos cuando se emplean más de 4 veces al mes.

El sumatriptan carece de efectos en la fase inminente de la crisis (en la fase de aura) y tiene menos efectividad en los pacientes que presentan

booksmedicos.org

alodinia como manifestación migrañosa. La duración del inicio del efecto de acción del naratiptan lo hace más selectivo a las crisis programadas, como suelen ser la migraña menstrual o perimenstrual. Comparado con el sumatriptan, el eletriptan mejora las náuseas, fotofobia y sonofobia con mayor efectividad.

Interacciones

Con ergotamina, dihidroergotamina y análogos: efecto sinérgico de vasoconstricción severa y prolongada (no deben coadministrarse a intervalo menor de 24 horas). Con inhibidores de la MAO e inhibidores de recaptación de serotonina: riesgo de síndrome serotoninérgico e incremento de los efectos adversos. El fluconazol, el verapamilo y el propranolol causan aumentos de los niveles plasmáticos del eletriptan.

PIZOTIFENO

Medicamento del grupo de los antihistamínicos sedantes, estructuralmente relacionado con los antidepresivos tricíclicos, que ha demostrado utilidad en el tratamiento preventivo de las crisis recurrentes de migraña. No se conoce su mecanismo de acción, pero ha mostrado efectos antiserotonínicos, antihistamínicos y antimuscarínicos.

Comparte las mismas reacciones adversas de los antihistamínicos sedantes y tiene efectos anticolinérgicos. Se contraindica en glaucoma, hiperplasia prostática, asma, obstrucción gastrointestinal, embarazo, lactancia y niños menores de 2 años. Su efecto sedante puede incrementarse en forma importante cuando se coadministran otros agentes sedantes.

Aunque hoy en día se emplea muy poco, puede ser útil como alternativo para la profilaxis de las crisis migrañosas. El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas de 0.5 mg/día, aumentando gradualmente hasta las dosis de sostenimiento de 0.5 mg tres veces al día.

AGENTES BIOLÓGICOS

Los avances en el manejo del dolor crónico en migraña han sacado a la palestra una serie de medicamentos usados en otros procesos inflamatorios y autoinmunes. En este campo los estudios de anticuerpos monoclonales se han dirigido al bloqueo específico del CGRP; en proceso de comercialización están **fremanezumab**, **galcanezumab**, **ubrogepant**, **eptinezumab** y **erenumab**; este último es un anticuerpo monoclonal recombinante humano, que por vía intramuscular mensual logra disminuir a la mitad la severidad y frecuencia de las crisis de migraña con o sin aura y de la "cefalea en salvas".

Tabla 10.7.
ANTIMIGRAÑOSOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentaciones	Dosis en adultos
Ergotamina (sola o con cafeína, acetaminofen y otros)	MIGRADORIXINA, ERGOBEN	Spray nasal 9 mg/ml; tab. 1 mg	Oral: 2 mg + 1 mg c/30 min, sin pasar de 6 mg en un mismo día, o de 10 mg por semana. Inhal: 1 inhalación (0.36 mg) a la aparición del ataque, para repetir a necesidad cada 5 min, sin pasar de 6 inhal en 24 h, ni de 15 en una sem.
Dihidroergotamina (sola o con cafeína, acetaminofen y otros)	DIHYDERGOT, TAMIK, TONOPAN	Spray nasal 4 mg/ml; tab 1 mg	Una nebulización en cada orificio nasal (0.5 mg), para repetirse a los 15 min en caso de respuesta no satisfactoria, sin pasar los 2 mg (4 nebul) en tiempo corto, o 4 mg (8 nebul) en 24 h, ni de 12 mg (24 nebul) por sem.
Sumatriptan	IMIGRAN, CALMIGRAN, MIGRAGESIN, MEGRELAN, SUMATRIPTAN	Tab. 50 y 100 mg; amp. 6 mg/0.5 ml; sol oral 80 mg/ml.	6 mg SC, 100 mg oral, o 5 a 20 mg por vía nasal en la fase aguda del ataque. Excepcionalmente una segunda dosis puede darse, 2 h o más después de la primera dosis, sin pasar de 200 mg orales o de 2 dosis SC en 24 h.
Naratriptan	NARAMIG	Tab. 2.5 mg.	1.25 a 2.5 mg; en caso necesario puede darse una segunda dosis después de 4 h; no pasar de 5 mg en 24 h.
Zolmitriptan	ZOMIG ZOLNOX*	Tab. 2.5 mg. *Inhalador nasal.	2.5 a 5 mg; puede repetirse a intervalos de 2 h, sin pasar de 10 mg en 24 h y limitado a 3 ataques por mes. * 5 mgs por puff en dispensador de 7 dosis. Se puede repetir en dos horas y usarse en fase de aura. La tercera dosis se recomienda luego de 8 horas.
Eletriptan	RELPAX	Tab. 40 mg, caja por 2 tab.	Se recomienda repetir la segunda dosis después de dos horas y una tercera de ser necesaria luego de 8 horas.
Pizotifeno	SANDOMIGRAN	Tab. 0.5 mg.	0.5 mg tres veces al día.

booksmedicos.org

ANTIGOTOSOS

La gota resulta de una alteración en el metabolismo de las purinas o en la depuración del ácido úrico; al aumentar las concentraciones de éste en la sangre y precipitar como cristales de urato monosódico en diferentes tejidos u órganos, se desencadenan los signos y síntomas clínicos que caracterizan la enfermedad: ataques de artritis inflamatoria, artropatía crónica, tofos y uropatía obstructiva calculosa. La hiperuricemia según su origen puede ser:

Primaria: idiopática o asociada a alteraciones metabólicas o enzimáticas específicas, como la hiperactividad de la fosforribosilpirofosfato sintetasa.

Secundaria: asociada a deficiencias enzimáticas (como el síndrome de Lesch-Nyhan o la deficiencia de glucosa -6- fosfatasa), a trastornos hematológicos (como hemólisis, policitemia y leucemia), al uso de medicamentos (como diuréticos, ciclosporina, levodopa, aspirina a dosis bajas y antineoplásicos). Las radiaciones y la disminución de la excreción renal, pueden generar también hiperuricemia.

La hiperuricemia, por tanto, puede estar determinada por excesiva producción de ácido úrico, excreción disminuida, o por ambos factores, y su manejo está dirigido a:

- Controlar los síntomas y signos agudos: colchicina, AINEs, corticosteroides.
- Inhibir o disminuir la formación de urato: alopurinol, febuxostat, rasburicasa, pegloticasa.
- Aumentar la eliminación de ácido úrico: uricosúricos como el probenecid.

En el tratamiento general de la gota es de gran importancia la educación a los pacientes, para que identifiquen y manejen adecuadamente situaciones que empeoran su enfermedad, tales como sobrepeso y obesidad, cigarrillo, falta de adecuada hidratación, bebidas alcohólicas y alimentos con elevado contenido de purinas (hígado, res, cerdo, algunos mariscos) y fructosa (como algunas gaseosas). Se deben abordar también las demás comorbilidades usualmente presentes, tales como hipertensión, diabetes, dislipidemia y enfermedad renal. Una meta con niveles de urato en sangre menor a 6 mg/dL ha mostrado ser adecuada para guiar la terapia y disminuir las manifestaciones y complicaciones de la enfermedad (< 5 mg/dL para aquellos con tofos).

COLCHICINA

Antiinflamatorio que se extrae de plantas del género *Colchicum*. Específico para artritis gotosa o pseudogotosa, no altera las concentraciones plasmáticas de ácido úrico. Bloquea la liberación de factores quimiotácticos desde los neutrófilos y sinoviocitos, lo cual inhibe la migración celular al área de inflamación y la actividad fagocítica. A dosis mayores, el medicamento inhibe la polimerización de la tubulina, lo que interfiere con el proceso mitótico y la proliferación celular, así como en la activación y migración de neutrófilos.

Se absorbe bien del TGI, se metaboliza parcialmente en el hígado y se excreta por bilis y orina; tiene circulación enterohepática y una vida media plasmática de 27-31 horas, aunque persiste más tiempo en los leucocitos.

Reacciones adversas

Las más comunes son las relacionadas con el TGI, especialmente náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal, los cuales son más frecuentes al inicio de su administración. Con menor frecuencia, durante el uso a largo plazo, se producen neuropatías, dermatosis y reacciones hematológicas que van desde la depresión medular y agranulocitosis hasta anemia aplástica.

Puede ser letal en sobredosis al inhibir la replicación de las células de división rápida como las de la médula ósea y el TGI. Es potencialmente teratógena.

Precauciones y contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento y en pacientes de edad avanzada o con alteraciones gastrointestinales, cardíacas, hepáticas o renales. Su metabolismo principal es por el CYP3A4 y su transporte por la glucoproteína-P, por lo que deben evitarse potenciales interacciones (**tabla 1.1, capítulo 1**), especialmente con uso reciente de inhibidores moderados y fuertes de la CYP3A4. Se han reportado casos fatales por estas combinaciones. Cruza placenta y pasa a leche materna.

Usos

Para abortar las crisis de gota; prevenir ataques de gota cuando se inician hipouricémicos. Se debe mantener esta profilaxis hasta 3-6 meses luego de alcanzar la meta de urato en sangre, o hasta 6 meses después de la eliminación de los tofos. Otros usos descritos (off-label) incluyen pericarditis aguda, pseudogota, fiebre meditarránea familiar y síndrome de Behçet.

ALOPURINOL

Es el antigotoso más empleado, pues resulta benéfico en el manejo tanto de la gota primaria como

booksmedicos.org

de la secundaria. Inhibidor de la enzima xantina oxidasa, la cual cataliza la conversión de hipoxantina a xantina y de ésta a ácido úrico; al inhibir dicha enzima se bloquea el paso final de la síntesis de ácido úrico y disminuyen sus concentraciones sanguíneas y urinarias; adicionalmente el fármaco puede disminuir la biosíntesis *de novo* de purinas al aumentarse la reutilización de oxipurinas.

El alopurinol es 80-90% absorbido por el TGI; no se une a proteínas plasmáticas; es metabolizado por la xantina oxidasa a oxipurinol, metabolito también activo, y en esta forma se excreta principalmente por la orina. Las vidas medias de alopurinol y oxipurinol son de 1-3 horas y de 18-30 horas, respectivamente.

Reacciones adversas

Las más comunes son rash maculopapular con prurito, urticaria, eritema multiforme y otras reacciones de hipersensibilidad, incluyendo necrolisis epidérmica tóxica, Stevens-Johnson y síndrome de hipersensibilidad a medicamentos (DRESS), los cuales pueden presentarse meses o años después de iniciar su empleo. Con menor frecuencia se presenta alopecia, hepatotoxicidad, alteraciones hemáticas (leucopenia o leucocitosis, trombocitopenia, eosinofilia), trastornos GI difusos, neuropatías central y periférica, fiebre, artralgias y alteraciones del gusto. Se ha descrito insuficiencia renal, sin embargo, en estudios recientes no se ha encontrado que alopurinol disminuya la función renal en pacientes que inician el fármaco.

Precauciones y contraindicaciones

Debe administrarse con precaución en embarazo, lactancia, alteraciones hepáticas o renales. Puesto que al principio del tratamiento el alopurinol puede precipitar ataques de gota (moviliza ácido úrico desde los tejidos), se recomienda administrarlo inicialmente en forma gradual y acompañado de colchicina, así como evitar su uso en artropatía gotosa aguda y en hiperuricemia asintomática. Se debe ingerir abundante líquido y mantener la orina alcalina para evitar la formación de cálculos de xantina en pacientes que tienen altas concentraciones de ácido úrico. Se debe suspender el fármaco en casos de reacciones de hipersensibilidad. No se debe emplear en pacientes con la variante genética del alelo (HLA)-B*5801 (sospechar y buscar sobre todo en pacientes asiáticos).

Interacciones

Warfarina: aumento del efecto anticoagulante; azatioprina y mercaptopurina: aumento de la toxicidad de éstas, por lo que se recomienda reducir sus dosis en 75%, o no usarlos conjuntamente; ciclofosfamida: aumento de la toxicidad medular ósea; diuréticos tiazídicos: aumento de la toxicidad del alopurinol; ampicilina y amoxicilina: aumento de la frecuencia de reacciones dermatológicas. Aumenta la vida media del probenecid y éste a su vez aumenta la excreción de oxipurina. Aumenta las concentraciones sanguíneas de teofilina.

Usos

Manejo de primera línea en gota. El tratamiento debe ser por tiempo indefinido e ir acompañado inicialmente de dosis de mantenimiento con colchicina. También se usa en prevención de síndrome de lisis tumoral en pacientes que van a iniciar quimioterapia y en litiasis renal por cálculos de oxalato de calcio y ácido úrico.

FEBUXOSTAT

Disminuye la concentración sanguínea de ácido úrico por inhibir la xantina oxidasa. Se indica para el tratamiento de la hiperuricemia crónica cuando ya existen depósitos de urato con antecedentes o presencia de tofos y artritis gotosa.

Se metaboliza y excreta por el hígado, aunque también hay excreción renal.

Reacciones adversas

Erupciones cutáneas, anormalidades de la función hepática, artralgias, reacciones anafilácticas, angioedema, ansiedad, anorexia.

Precauciones y contraindicaciones

Puede aumentar los niveles de TSH y por ello se recomienda precaución en pacientes con función tiroidea alterada. Debe monitorearse la función hepática y se debe ajustar la dosis en falla renal severa. Evitar en pacientes con riesgo cardiovascular elevado (se ha asociado con eventos tromboembólicos). Contraindicado en embarazo y lactancia.

Interacciones

Aumenta las concentraciones séricas de azatioprina, mercaptopurina, teofilina, porque éstos también son metabolizados por la xantina oxidasa, por lo tanto se contraindica su uso simultáneo. Los hidróxidos de aluminio y magnesio disminuyen su absorción.

Se recomienda realizar tratamiento profiláctico (colchicina o AINEs) durante los primeros 6 meses del tratamiento.

Usos

Hiperuricemia. Aunque en algunas guías se incluye como terapia de primera línea, muchos autores lo prefieren en pacientes con intolerancia a otros fármacos hipouricemiantes, con depósitos extensos de tofos, con concentraciones basales elevadas de ácido úrico, o con insuficiencia renal leve a moderada.

PROBENECID

Con actividad uricosúrica debida a competencia por

booksmedicos.org

el transportador de urato localizado en el borde en cepillo del epitelio tubular renal. El probenecid puede también inhibir competitivamente la secreción de algunas sustancias ácidas orgánicas, como las penicilinas y otros antibióticos betalactámicos, metabolitos esteroideos, metotrexato y algunos AINEs. Se absorbe rápida y completamente del TGI y se metaboliza extensamente en el hígado, para luego excretarse por vía renal.

La incidencia de reacciones adversas es baja. Las más comunes son las referidas al TGI, como anorexia, náusea y vómito; ocasionalmente alteraciones hepáticas, renales, hematológicas y reacciones de hipersensibilidad. Se han descrito casos de anemia hemolítica, posiblemente relacionada con deficiencia eritrocítica de G6PD.

Se contraindica en pacientes hipersensibles al medicamento, con cálculos renales de ácido úrico, con discrasias sanguíneas o en menores de 2 años de edad. No debe usarse en pacientes con insuficiencia renal o úlcera péptica. No emplear concomitantemente con salicilatos por cuanto puede disminuir su efecto uricosúrico.

Debe usarse con precaución al iniciarse el tratamiento, por la posible exacerbación de la gota, por lo que se recomienda darlo con colchicina o AINEs en esta fase. Iniciar con dosis bajas, mantener una alta ingesta de líquidos y alcalinizar o evitar la acidificación urinaria para prevenir la precipitación de ácido úrico en los túbulos. Su seguridad en el embarazo no se ha establecido.

Probenecid no está actualmente aprobado en Colombia. Lesinurad, otro agente uricosúrico, tampoco se encuentra disponible en el país.

RASBURICASA

Es la enzima recombinante de la uricasa, la cual cataliza la conversión de ácido úrico en alantoína, un metabolito soluble e inactivo del ácido úrico. En otros países existe la pegloticasa, forma pegilada de la uricasa. Estos agentes no inhiben la formación de ácido úrico.

Se indica para el tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia aguda (y el consecuente daño renal) en personas con neoplasia hematológica, con elevada carga tumoral y riesgo de lisis, o reducción tumoral rápida al inicio de la quimioterapia.

Se asocia con edema periférico, fiebre, cefalea, erupciones, ansiedad, vómito, náuseas, diarrea o estreñimiento, metahemoglobinemia e hiperfosfatemia y reacciones de hipersensibilidad, incluyendo broncoespasmo y anafilaxia, con casos fatales. Su uso prolongado puede producir anticuerpos que antagonizan el fármaco. Está contraindicada en embarazo, lactancia y deficiencia de G6PD.

Presentaciones y dosis

Tabla 10.8.
ANTIGOTOSOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentaciones	Dosis en adultos
Colchicina	COLCHICINA, COLCHIMEDIO	Tab. 0,5 mg	Ataque agudo: 2 tab de 0,5 mg iniciales VO, seguidos de 1 tab a la hora. Profilácticamente entre 0,5 y 1,5 mg/día en una o dos tomas.
Alopurinol	ALOPURINOL, ALLO, UROCUAD	Tab. 100 mg y 300 mg	Iniciar con 100 mg/día VO y aumentar 100 mg cada 2-4 semanas hasta que las concentraciones de ácido úrico estén dentro de metas, o cuando se haya llegado a los 800 mg/día. Las dosis orales mayores de 300 mg/día pueden repartirse en 2-3 tomas.
Probenecid		Tab. 500 mg.	250 mg VO 2 veces/día, aumentando gradualmente hasta 500 mg 2 veces/ día.
Febuxostat	FENOX, GOUTEX, UREXIL	Tab. 40, 80 y 120 mg	40 mg VO una vez al día y aumentar (después de dos semanas) hasta alcanzar metas (máximo 120 mg/día)
Rasburicasa	FASTURTEC	Polvo y disolvente para infusión con 1,5 mg	Hiperuricemia de malignidad: 0,2 mg/kg/día, una vez al día en una infusión intravenosa, máximo por 5 días.

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

American Pharmacist Association. Drug Information Handbook. 2017. Wolters Kluwer. 26th Edition.

Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(10):1431-46.

Brat GA, Agniel D, Beam A, Yorkgitis B, Bicket M, Homer M, et al. Postsurgical prescriptions for opioid naive patients and association with overdose and misuse: retrospective cohort study. BMJ. 2018;360:j5790.

Catterall WA, Mackie K. Local Anesthetics. En: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC (editors). Goodman and Gilman´s. The Pharmacological Basis of Therapeutics.13 ed. McGraw Hill; 2018.p 405-20.

Ceylan M, Yalcin A. Coexistence of Symptoms Associated with Trigeminal Pathways in Chronic and Episodic Migraine and the Effects on Quality of Life. Pain Med. 2018. doi: 10.1093/pm/pny118.

Diener HC, Holle D, Dresler T, Gaul C. Chronic Headache Due to Overuse of Analgesics and Anti-Migraine Agents. Dtsch Arztebl Int. 2018;115(22):365-370.

Doherty M, Jenkins W, Richardson H, Sarmanova A, Abhishek A, Ashton D, et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial. Lancet. 2018;392(10156):1403-1412.

Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain—United States, 2016. JAMA. 2016;315(15):1624–1645.

Edvinsson L. Headache advances in 2017: a new horizon in migraine therapy. Lancet Neurol. 2018;17(1):5-6.

Emery P, Pope JE, Kruger K, Lippe R, DeMasi R, Lula S, et al. Efficacy of Monotherapy with Biologics and JAK Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. Advances in therapy. 2018.

FDA approves novel preventive treatment for migraine (Acceso septiembre de 2018). Disponible en: https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm608120.htm

Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. N Engl J Med 2017; 377:2123.

Granella F. Inhaled migraine drug therapy: a start of the art therapeutic strategy or just another gimmick? Expert Opin Pharmacother. 2018:1-3.

Grazzi L, Raggi A, D'Amico D, Sansone E, Leonardi M, Andrasik F, et al. A prospective pilot study of the effect on catecholamines of mindfulness training vs pharmacological prophylaxis in patients with chronic migraine and medication overuse headache. Cephalalgia. 2018. doi: 10.1177/0333102418801584.

Haladyj E, Sikora M, Felis-Giemza A, Olesinska M. Antimalarials - are they effective and safe in rheumatic diseases? Reumatologia. 2018;56(3):164-73.

Harkouk H, Pares F, Daoudi K, Fletcher D. Farmacología de los opioides. EMC-Anestesia-reanimación. 2018:44(2):1-24.

Hemkens LG, Ewald H, Gloy VL, Arpagaus A, Olu KK, Nidorf M, et al. Cardiovascular effects and safety of long-term colchicine treatment: Cochrane review and meta-analysis. Heart (British Cardiac Society). 2016;102(8):590-6.

Hosseininejad SM, Amini Ahidashti H, Bozorgi F, Goli Khatir I, Montazar SH, Jahanian F, et al. Efficacy and Safety of Combination Therapy with Ketorolac and Morphine in Patient with Acute Renal Colic; A Triple-Blind Randomized Controlled Clinical Trial. Bulletin of emergency and trauma. 2017;5(3):165-70.

Jackson JL, Kay C, Scholcoff C, Nickoloff S, Fletcher K. Migraine prophylactic management in neurology and primary care (2006-2015). J Neurol. 2018. doi: 10.1007/s00415-018-9066-6.

Jain S, Yuan H, Spare N, Silberstein SD. Erenumab in the treatment of migraine. Pain Manag. 2018. doi: 10.2217/pmt-2018-0037.

Jebali C, Boukadida L, Chabaane W, Haj Ali A, Ousgi A, Boukef R. Ketoprofen versus Diclofenac sodium in the treatment of renal colic. La Tunisie medicale. 2017;95(4):286-9.

Karila L, Marillier M, Chaumette B, Billieux J, Franchitto N, Benyamina A. New synthetic opioids: Part of a new addiction landscape. Neurosci Biobehav Rev. 2018. pii: S0149-7634(18)30114-3.

Kaye AD, Cornett EM, Patil SS, Gennuso SA, Colontonio MM, Latimer DR, Kaye AJ, Urman RD, Vadivelu N. New opioid receptor modulators and agonists. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2018;32(2):125-136.

Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al; American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia.

Kolodziejska J, Kolodziejczyk M. Diclofenac in the treatment of pain in patients with rheumatic diseases. Reumatologia. 2018;56(3):174-83.

Lawrence T, Girolamo C, Brian MC, Charles C, MacDonald JC, Olivier C, et al. Opioid receptors, introduction. Última modificación 10/08/2015. Acceso noviembre 2018. IUPHAR/BPS Guide to pharmacology, http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyIntroductionForward?familyId=50.

Machado-Alba JE, Garcia-Betancur S. Calvo-Torres LF, Medina-Morales DA, Bañol-Giraldo AM, Time to and factors associated with initiation of biological therapy in patients with rheumatoid arthritis in Colombia. Rev Colomb Reumatol. 2018;25(1):3-8.

Machado-Alba JE, Ruiz AF, Machado-Duque ME, Effectiveness of treatment with biologic- and diseasemodifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients in Colombia. Int J Clin Pract, 2016;70(6): 506–511.

Machado-Alba JE, Ruiz AF, Machado-Duque ME. Adverse drug reactions associated with the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. Rev Panam Salud Publica. 2014; 36(6):396-401.

booksmedicos.org

Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, McAnally H, Slavin K, Trescot AM, et al. Responsible, Safe, and Effective Prescription of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. Pain Physician. 2017 Feb;20(2S):S3-S92.

McDonald E, Winters B, Nicholson K, Shakked R, Raikin S, Pedowitz DI, et al. Effect of Postoperative Ketorolac Administration on Bone Healing in Ankle Fracture Surgery. Foot & ankle international. 2018:1071100718782489.

McDonald J, Lambert DG. Opioid mechanisms and opioid drugs. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2011;12(1):31-35.

McNicol ED, Ferguson MC, Schumann R. Single-dose intravenous diclofenac for acute postoperative pain in adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;8:Cd012498.

McNicol ED, Rowe E, Cooper TE. Ketorolac for postoperative pain in children. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;7:Cd012294.

Moore N, Scheiman JM. Gastrointestinal safety and tolerability of oral non-aspirin over-the-counter analgesics. Postgraduate medicine. 2018;130(2):188-99.

Mort JR, Shiyanbola OO, Ndehi LN, Xu Y, Stacy JN. Opioid-paracetamol prescription patterns and liver dysfunction: a retrospective cohort study in a population served by a US health benefits organization. Drug Saf. 2011;34(11):1079-88.

Mutlu A. Association between epilepsy and headache. Neurol Sci. 2018. doi: 10.1007/s10072-018-3558-0.

Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2017;76(6):1113-36.

Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Luscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. The New England journal of medicine. 2016;375(26):2519-29.

Padberg S, Tissen-Diabate T, Dathe K, Hultzsch S, Meixner K, Linsenmeier V, et al. Safety of diclofenac use during early pregnancy: A prospective observational cohort study. Reproductive toxicology (Elmsford, NY). 2018;77:122-9.

Qian X, Wang T, Shen J, Ran Z. Low dose of azathioprine is effective to induce and maintain remission in active Crohn disease: A prospective observational study. Medicine. 2018;97(34):e11814.

Rane MA, Foster JG, Wood SK, Hebert PR, Hennekens CH. Benefits and Risks of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: Methodologic Limitations Lead to Clinical Uncertainties. Therapeutic innovation & regulatory science. 2018:2168479018794159.

Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Prescription of Long-Acting Opioids and Mortality in patients With Chronic Noncancer Pain. JAMA. 2016;315(22):2415-23.

Reed GW, Abdallah MS, Shao M, Wolski K, Wisniewski L, Yeomans N, et al. Effect of Aspirin Coadministration on the Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71(16):1741-51.

Sacco S, Merki-Feld GS, Ægidius KL, Bitzer J, Canonico M, Kurth T, et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). J Headache Pain. 2018;19(1):81. doi: 10.1186/s10194-018-0912-9..

Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Annals of the rheumatic diseases. 2017;76(6):960-77.

Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. Health technology assessment (Winchester, England). 2016;20(35):1-610.

Tepper SJ. History and Review of anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: From Translational Research to Treatment. Headache. 2018. doi: 10.1111/head.13379.

Uttley L, Bermejo I, Ren S, Martyn-St James M, Wong R, Scott DL, et al. Tofacitinib for Treating Rheumatoid Arthritis After the Failure of Disease-Modifying Anti-rheumatic Drugs: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. PharmacoEconomics. 2018;36(9):1063-72.

Vargas-Santos AB, Peloquin CE, Zhang Y, Neogi T. Association of Chronic Kidney Disease With Allopurinol Use in Gout Treatment. JAMA Intern Med. 2018;178(11):1526-1533.

Vécsei L, Lukács M, Tajti J, Fülöp F, Toldi J, Edvinsson L. The therapeutic impact of new migraine discoveries. Curr Med Chem. 2018. doi: 10.2174/0929867325666180530114534.

Vicente-Sanchez A, Segura L, Pradhan AA. The delta opioid receptor tool box. Neuroscience. 2016;338:145-159.

Vo P, Wen S, Martel MJ, Mitsikostas D, Reuter U, Klatt J. Benefit-risk assessment of erenumab and current migraine prophylactic treatments using the likelihood of being helped or harmed. Cephalalgia. 2018 doi: 10.1177/0333102418801579.

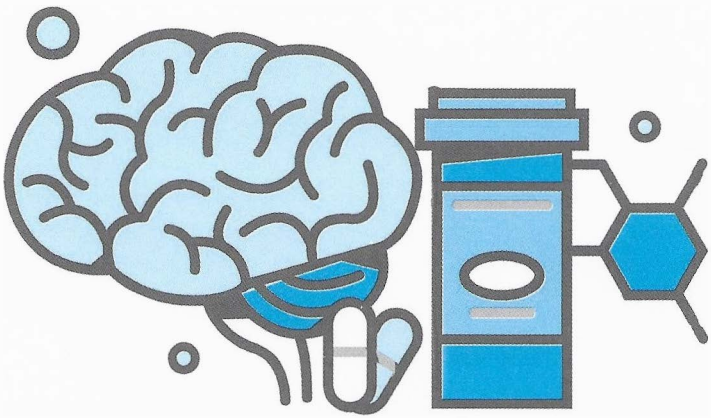
Vu M, Jarrett TL, Newsom LC. Consider Cardiovascular Risk Factors Before Prescribing Triptans for Migraine. Am Fam Physician. 2018;98(6):342.

Vu M, Jarrett TL, Newsom LC. Consider Cardiovascular Risk Factors Before Prescribing Triptans for Migraine. Am Fam Physician. 2018;98(6):342.

White WB, Kloner RA, Angiolillo DJ, Davidson MH. Cardiorenal Safety of OTC Analgesics. Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics. 2018;23(2):103-18.

Wiese AD, Griffin MR, Schaffner W, Stein CM, Greevy RA, Mitchel EF Jr, Grijalva CG. Opioid Analgesic Use and Risk for Invasive Pneumococcal Diseases: A Nested Case-Control Study. Ann Intern Med. 2018;168(6):396-404.

booksmedicos.org



Capítulo **ONCE**

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFÉRICO

- ***Anestésicos inhalados*** 287
- ***Anestésicos intravenosos*** 290
- ***Bloqueantes neuromusculares*** 295
- ***Antipsicóticos*** 298
- ***Estabilizantes del ánimo*** 305
- ***Ansiolíticos e hipnóticos*** 307
- ***Antidepresivos*** 314
- ***Antiepilépticos*** 322
- ***Antiparkin sonianos*** 330
- ***Estimulantes del sistema nervioso central*** 334

booksmedicos.org

booksmedicos.org

ANESTÉSICOS INHALADOS

Generalidades

Desde el 16 de octubre de 1846, cuando el odontólogo William Morton, del Hospital General de Boston, administró mediante inhalación éter a un paciente aquejado por un tumor maxilar para permitir su cirugía sin dolor, gran variedad de gases y de líquidos volátiles han sido utilizados para producir anestesia: ciclopropano, xenón, óxido nitroso y alcanos halogenados. Aunque los anestésicos inhalados suelen emplearse para el mantenimiento de la anestesia general, también sirven para su inducción, sobre todo en pacientes pediátricos. La introducción de nuevos agentes inhalados busca elevar su margen de seguridad y disminuir la probabilidad de efectos adversos y tóxicos, permitiendo al anestesiólogo elegir la sustancia más adecuada, de acuerdo a las enfermedades que tenga un paciente determinado.

La anestesia general inhalada se apoya en el principio de la difusión de los gases. Todos los anestésicos inhalados son moléculas pequeñas altamente liposolubles, que atraviesan libremente las membranas biológicas, pasando de un sitio a otro, por gradiente de concentración. Durante la inducción anestésica, el agente difunde desde los alvéolos hasta la sangre arterial y luego a los tejidos, incluyendo sus sitios de acción en el SNC. La profundidad de la anestesia depende de la concentración que alcance el fármaco en el cerebro.

Algunas variables, tales como la concentración del anestésico en la mezcla de gases administrada al paciente ("tensión inspirada") y la ventilación pulmonar, pueden ser manipuladas por el anestesiólogo; sin embargo, un factor inherente al anestésico, es su solubilidad en sangre, expresada como el "coeficiente de partición sangre:gas", entendido como la relación de concentraciones entre la sangre y el aire alveolar, cuando se ha alcanzado el equilibrio alvéolo-capilar; cuanto mayor sea dicho coeficiente, más lenta será la velocidad con la que el anestésico alcance el SNC, de modo que la rapidez con la que un agente induce anestesia, es inversamente proporcional a su coeficiente de partición.

Tanto el mecanismo como el sitio de acción de los anestésicos generales todavía son motivo de discusión; sin embargo, todo indica que estos agentes actúan a nivel de la transmisión sináptica y no de la conducción axónica. Parece que se unen a proteínas de membrana y estimulan vías inhibitorias o inhiben vías excitatorias. En algunos anestésicos generales se ha demostrado la intensificación de la afinidad del receptor $GABA_A$ por su ligando endógeno.

Por convención se ha adoptado el concepto de "concentración alveolar mínima" (CAM) como la unidad de potencia de los anestésicos; se define como la concentración de un anestésico a la cual no se produce respuesta a estímulos nociceptivos (como la incisión quirúrgica), en el 50% de los pacientes. La "CAM-Alerta" es la concentración del anestésico a la cual se pierde la respuesta apropiada a órdenes, y se correlaciona con amnesia y pérdida de la conciencia. Estas medidas son de conveniencia clínica, porque tienen efectos aditivos, presentan poca variabilidad inter-individual y no se modifican por factores como sexo, peso, talla o tiempo de anestesia. Característicamente las curvas dosis-respuesta de los anestésicos inhalados, son de gran pendiente, de modo que si 1 CAM es la dosis efectiva en el 50% de las personas (DE 50%), la DE 99% podría estar alrededor de 1.3 CAM. Los factores que determinan la cinética de la recuperación anestésica son los mismos de la inducción, pero en sentido contrario, al suprimirse el anestésico de la mezcla de gases inspirada por el paciente. El porcentaje de metabolismo de un agente inhalado, no sólo influye en la terminación de la anestesia, sino que se relaciona con su capacidad de producir toxicidad.

Aunque para la *inducción* de la anestesia se prefieren los anestésicos venosos debido a su rapidez de acción, en la población pediátrica son muy utilizados los agentes inhalados, por la angustia que en los niños generan las punciones venosas. Los gases anestésicos se prefieren para el *mantenimiento* de la anestesia, sobre todo en procedimientos largos, haciendo parte de la llamada *anestesia balanceada,* en la que se complementan con opioides y bloqueantes neuromusculares. En la actualidad, los más utilizados son el isoflurano, el desflurano y el sevoflurano, debido a sus características de potencia, velocidad de inducción y recuperación y bajo perfil de toxicidad.

ÓXIDO NITROSO (N_2O)

Es un gas incoloro, de olor agradable y químicamente estable en las condiciones del quirófano. Es poco soluble en la sangre (c.p. sangre: gas = 0.47), por lo que produce inducción y recuperación rápidas, gracias a que difunde a gran velocidad desde el alvéolo al capilar y "arrastra" al anestésico halogenado que se está administrando concomitantemente, facilitando una inducción mucho más rápida (hecho conocido como "efecto de segundo gas"). Por la misma razón, al terminar su administración, difunde velozmente desde el capilar al alvéolo, disminuyendo la concentración del O_2 allí, lo que lleva al fenómeno conocido como "hipoxia por difusión",

booksmedicos.org

haciendo necesario que se asista al paciente, durante varios minutos con oxígeno al 100%, para evitar hipoxemia. Como es muy poco potente (CAM > 100%), se requieren altas concentraciones de él en la mezcla de gases inhalada, si se desea llevar a un paciente a niveles adecuados de anestesia quirúrgica; estas concentraciones hiperbáricas, tienen el riesgo de producir hipoxia y alterar el adecuado suministro de oxígeno a los tejidos.

Como difunde fácilmente a través de todas las membranas, desplaza al nitrógeno de aquellos espacios en los que haya colección cerrada de dicho gas, provocando cuadros de neumotórax, neumoperitoneo, neumoencéfalo u obstrucción del oído medio. Se considera un fármaco virtualmente desprovisto de actividad arritmogénica y que altera poco o nada la presión arterial. Deprime levemente el centro respiratorio y no es irritante de las vías aéreas. No tiene propiedades relajantes del músculo esquelético y como se elimina casi en su totalidad por los pulmones, sin metabolizarse en el organismo, no se asocia con toxicidad renal, hepática o neurológica. Está asociado con náuseas y vómito post-operatorios (NVOP). Luego de su uso, en cirugías muy prolongadas, puede presentarse anemia megaloblástica, leucopenia y neuropatía por deficiencia de vitamina B-12; a este mismo riesgo, sobre todo por la exposición crónica, están sometidas todas las personas del equipo quirúrgico.

Una revisión de numerosos ensayos clínicos arroja evidencia importante de que el óxido nitroso aumenta el riesgo de atelectasia pulmonar (por el desplazamiento del nitrógeno, encargado de mantener abiertos los alvéolos), por lo que es razonable no emplearlo en pacientes con antecedentes de patología pulmonar. Como ya se manifestó, es conocida su relación con NVPO, por lo que también es importante evitar su uso en aquellos pacientes identificados en el preoperatorio con alto riesgo de presentar dicha complicación anestésica.

Debido a su baja potencia se utiliza casi siempre como coadyuvante en una anestesia general, combinado con otros anestésicos más potentes. Es un excelente analgésico a concentraciones tan bajas como del 20%, con conservación del estado de conciencia.

Usos

Se puede utilizar para aprovechar sus efectos analgésicos, en los procedimientos que requieran anestesia general. Excepcionalmente se emplea solo en intervenciones de corta duración o como analgésico (al 20%), durante el primer período del parto (analgesia obstétrica).

Por su efecto depresor del Sistema Nervioso Central, sin depresión respiratoria importante, se usa principalmente en población pediátrica, en procedimientos odontológicos y quirúrgicos menores, realizados con anestesia local, para producir un estado de "sedación consciente", que les permite tolerar satisfactoriamente sus intervenciones, con excelente margen de seguridad.

Desde hace varios años viene usándose en pacientes con depresión mayor, en quienes los tratamientos clásicos han sido poco efectivos. Sus efectos persisten por varios días, lo que demuestra que el cambio de ánimo del paciente no está circunscrito al tiempo de inhalación del gas.

En la actualidad su empleo está muy controvertido por algunos anestesiólogos, debido a que se han publicado estudios que lo relacionan con mayores tasas de defunción y con efectos deletéreos en el desempeño intelectual del personal de cirugía que está en contacto crónico con él; sin embargo, en otro importante número de ensayos clínicos, no se ha podido comprobar que su uso esté relacionado con menores tasas de supervivencia de los pacientes; en esencia, por el hecho evidente del riesgo de hipoxia, de que durante su empleo sea necesario monitoreo estricto de la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) y de que se hayan desarrollado otros fármacos con excelente efecto analgésico y rápida recuperación (remifentanilo), ha llevado a que cada vez se use menos.

Debido a la euforia y a la sensación de risa que produce (gas hilarante), es consumido como droga psicoactiva, (especialmente por jóvenes europeos), al inhalarlo desde globos de fiesta.

Se distribuye en cilindros con óxido nitroso líquido, para conectar a las redes hospitalarias de gases medicinales.

ANESTÉSICOS HALOGENADOS

Este grupo, representado por halotano, enflurano, isoflurano, desflurano y sevoflurano, reúne las mejores condiciones de seguridad y eficacia y constituye el principal soporte farmacológico de la anestesia general inhalatoria.

HALOTANO

Este líquido volátil no es inflamable ni explosivo. Moderadamente soluble en la sangre, se clasifica como de velocidad de inducción y recuperación intermedias. Es un potente agente, con el que se puede lograr cualquier nivel de anestesia; sin embargo, su eficacia analgésica es baja.

Durante una anestesia general con halotano la presión arterial puede caer en forma importante, debido a su directo efecto depresor miocárdico, con la consecuente disminución del gasto cardíaco. Aunque se observa bradicardia, también puede sensibilizar el miocardio a la acción arritmogénica de las catecolaminas. Deprime el centro respiratorio en relación con su potencia anestésica. No es irritante de la vía aérea y relaja el músculo liso bronquial, lo que produce broncodilatación. Provoca náuseas y

booksmedicos.org

vómito. Se ha relacionado con la aparición de hipertermia maligna, sobre todo si se asocia a bloqueantes musculares despolarizantes (succinilcolina), en pacientes susceptibles (con enfermedades musculares congénitas progresivas). El daño hepático es el principal efecto adverso del halotano ("hepatitis por halotano"), que puede ser fulminante en 1 de cada 10.000 usuarios, con mortalidad en hasta el 50% de los casos.

Halotano: FLUOTHANE, HALOTHANE, se administra a concentraciones del 0,5% al 3% para inducción y del 0,5 al 1,5% para mantenimiento. Actualmente se usa poco, debido a la aparición de otros anestésicos halogenados que producen rápida inducción, rápida recuperación y tienen más bajo potencial citotóxico. En Colombia ya no se distribuye ni el líquido volátil, ni los vaporizadores para administrarlo.

ENFLURANO

Tiene propiedades farmacocinéticas similares a las del halotano. También produce hipotensión, dependiente de la disminución de la contractibilidad miocárdica y de la resistencia vascular periférica; no sensibiliza el miocardio a la acción arritmogénica de las catecolaminas y tiene efectos mínimos sobre la frecuencia cardíaca, por lo que no se observa bradicardia, como en el caso del halotano. También es depresor respiratorio, al disminuir en mayor medida la respuesta del centro respiratorio del bulbo raquídeo a la hipercapnia y a la hipoxemia. También provoca náuseas y vómito. No es nefrotóxico y se puede usar con seguridad en pacientes con función renal afectada, especialmente si la concentración utilizada no es alta y la cirugía no es muy larga.

Es un vasodilatador cerebral y puede aumentar la presión intracraneal. En ocasiones aparecen cambios en el EEG acompañados de sacudidas clónicas, compatibles con actividad epiléptica. Estas convulsiones son de corta duración, autolimitadas y no afectan las funciones mentales del paciente, quien no se convierte en un epiléptico crónico; por lo anterior debe evitarse en pacientes con antecedentes de epilepsia. Por esta característica es utilizado todavía en algunos centros psiquiátricos, en terapia electroconvulsiva, que se practica en pacientes con depresión severa. Esta terapia parece tener mejor efecto terapéutico cuando las convulsiones motoras se extienden por más de 25 segundos, y algunos estudios señalan que el enfluorano, por encima de otros anestésicos halogenados e inclusive del propofol, cumple muy bien con la tarea de no cortar las convulsiones que presenta el paciente.

Su uso también ha decrecido mucho con la aparición de nuevos agentes inhalados, con preferible farmacocinética y mejor perfil de efectos adversos. En Colombia tampoco se distribuye ni el fármaco ni sus vaporizadores.

Enfluorano: ETHRANE. La anestesia se mantiene con concentraciones entre 1.5 y 3.0%.

ISOFLURANO

Tampoco es inflamable ni explosivo. Es potente anestésico (CAM: 1.2%, CAM-A:0.4%), con velocidad de inducción mayor a la del halotano y el enflurane (c.p. sangre: gas = 1.4).

Más del 99% del isofluorano se elimina sin cambios por los pulmones y solo el 0.2% es metabolizado en el hígado. La pequeñísima cantidad de sus metabolitos no es suficiente para generar toxicidad hepática, renal o de otros órganos.

Es potente relajante muscular. Deprime la contracción miocárdica y provoca vasodilatación, por lo cual baja la presión arterial, pero no sensibiliza el miocardio a la actividad arritmogénica de las catecolaminas. Frecuentemente se observa aumento importante de la frecuencia cardíaca, posiblemente por estimulación simpática. A nivel del SNC carece de los efectos epileptoides del enflurano y, al poseer menor efecto vasodilatador cerebral, no aumenta la presión intracraneal, por lo que es muy utilizado en neurocirugía; adicionalmente parece tener algunas propiedades neuroprotectoras que serían particularmente benéficas en pacientes con riesgo de ACV o con trauma cerebral. Desencadena aumento de las secreciones en la vía aérea y, al ser irritante de ella, puede producir tos y facilitar laringoespasmo, por lo que no se usa en inducciones inhaladas en niños.

Isoflurano: FORANE. Por sus características de seguridad y eficacia, fue uno de los halogenados más ampliamente utilizado para el mantenimiento de la anestesia general, a concentraciones del 1.5 al 2.5%, pero al igual que los dos anteriores su uso ha caído notablemente en los últimos años, aunque todavía hay centros hospitalarios en los que se utiliza.

DESFLURANO

Es un agente potente (MAC: 6%, MAC-A: 2.4%) y muy poco soluble (c.p. sangre: gas = 0.45), que se acumula muy poco en grasa y otros tejidos, lo cual garantiza que se pueda conseguir cualquier nivel de anestesia e inducción y recuperación muy rápidas. Estas características resultan de especial utilidad en cirugías ambulatorias. Se metaboliza en grado mínimo dentro del organismo y más del 99% se elimina inalterado por los pulmones, por lo que carece de toxicidad en riñón, hígado u otros órganos. No se ha asociado con hipertermia maligna.

Sus efectos cardiovasculares y respiratorios son semejantes a los del isoflurano; se diferencia de éste en que incrementa la presión intracraneana; también es broncodilatador, pero por su fuerte efecto irritante de la vía aérea facilita el aumento de secreciones, de tos y el consecuente riesgo de laringoespasmo. Por esta razón no se recomienda para inducción inhalada en niños.

Desflurano: SUPRANE. Se usa al 2%. Cabe anotar que el desflurano, a pesar de las evidentes

booksmedicos.org

ventajas en rapidez de inducción, recuperación, casi cero metabolismo orgánico y falta de toxicidad, no se usa tanto como el sevoflurano, por ser mucho más costoso.

SEVOFLURANO

Es un líquido volátil, no inflamable ni explosivo. Es de alta potencia (MAC: 2%, MAC-A: 0.6%) y baja solubilidad (c.p. sangre: gas = 0.6), lo cual asegura cualquier nivel de anestesia y rápidas inducción y recuperación, características que también lo hacen muy útil en cirugía ambulatoria.

No sensibiliza el miocardio a las arritmias inducidas por catecolaminas, provoca limitada depresión cardio-respiratoria y, a diferencia del desfluorano y del isofluorano, no produce taquicardia, por lo que puede preferirse en pacientes con tendencia a la isquemia miocárdica; no irrita la vía aérea y es potente brocodilatador, razón por la cual es muy valioso en la inducción inhalada, especialmente en pacientes pediátricos. Se metaboliza en un 3% en el hígado, hacia fluoruro inorgánico; puede reaccionar con la soda que se usa en las máquinas de anestesia, para permitir la captación de CO_2 espirado por el paciente y evitar su re-inhalación, produciendo una sustancia de desecho llamada "Compuesto A", a la que se ha relacionado con cambios bioquímicos transitorios, sugestivos de daño renal; aunque no hay evidencia de lesión renal permanente, la recomendación de la FDA es que el sevoflurano debe administrarse con flujos frescos de gases de 1 a 2 litros por minuto, sin sobrepasar las 2 horas CAM. No se recomiendan velocidades de flujo menores a 1 litro/min. Se debe usar con precaución en pacientes con historia de insuficiencia renal. No hay estudios concluyentes que lo relacionen con hepatotoxicidad, pero se considera prudente no usarlo en paciente con antecedentes conocidos de trastorno de la función hepática, después de una anestesia general con halogenados. En estos casos debería pensarse mejor en una técnica de anestesia total intravenosa (TIVA) o anestesia regional.

Puede asociarse en pocos casos a hipertermia maligna, sobre todo cuando se utiliza concomitantemente con succinilcolina y el paciente es susceptible de presentar esta complicación (generalmente con enfermedades musculares distróficas progresivas, de índole familiar).

Tiene efecto miorrelajante uterino, por lo que se debe tener precaución en anestesia general obstétrica, por la posibilidad de hemorragia importante.

Se han reportado algunos casos de convulsiones, sobre todo en niños y pacientes jóvenes, relacionados con un plano muy profundo de anestesia. El monitoreo BIS (Monitoreo Biespectral del EEG), ayuda a optimizar las concentraciones de sevoflurano a administrar.

Los tiempos de recuperación de una anestesia general con sevoflurano, son cortos, por lo que se recomienda manejar con antelación el dolor postoperatorio, mediante la técnica de analgesia multimodal preventiva.

La dosificación debe ser ajustada e individualizada, de acuerdo a los efectos deseados, al momento de la anestesia (inducción, mantenimiento), al tipo de paciente (niño, adulto, anciano) y a su estado clínico.

Sevoflurano: ULTANE. Es el anestésico halogenado que se usa en la mayoría de los quirófanos de Colombia.

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

Con este nombre se denominan los agentes químicos que, administrados por vía endovenosa, permiten alcanzar un estado de anestesia quirúrgica, mediante la depresión del SNC, buscando tres componentes básicos: hipnosis (sueño), analgesia y relajación muscular. Dichos fármacos pertenecen a una amplia gama de sustancias y pueden ser utilizados con diferentes objetivos:

- Inducción de la anestesia general.
- Mantenimiento de la anestesia general, en combinación con anestésicos inhalados.
- Anestesia total intravenosa (TIVA), en ausencia de anestésicos inhalados.

TIOPENTAL

El tiopental fue el primer medicamento utilizado como anestésico intravenoso, ya que se introdujo en la práctica médica en 1934; rápidamente se extendió y popularizó su uso; los peligros de su administración fueron señalados tempranamente y desde entonces se reconocen su utilidad y sus limitaciones: por ser un potente hipnótico y un potente depresor respiratorio (induce apnea) no debe administrarse si no se tienen a mano oxígeno, recursos para intubación traqueal y medios adecuados de resucitación.

Es un barbitúrico de acción ultracorta, que se difunde muy rápido al SNC: en 30 segundos se obtiene pérdida de la conciencia y posterior amnesia, sin analgesia y con pobre relajación del músculo esquelético; el efecto en el SNC es breve, a causa de la redistribución del medicamento en varios tejidos, en especial el tejido graso.

Su efecto se logra por el aumento que produ-

booksmedicos.org

ce en la actividad del ácido γ-aminobutírico, prolongando la duración del GABA-A en la apertura de los canales iónicos y el paso del ion cloruro, hecho que lleva a la hiperpolarización de la célula nerviosa.

Disminuye el gasto cardíaco y en presencia de hipovolemia o shock puede generar marcada hipotensión y taquicardia compensadora. A diferencia de algunos anestésicos inhalados, no sensibiliza el corazón a las catecolaminas. Reduce el flujo sanguíneo cerebral, la presión intracraneana y el edema cerebral causado por trauma o isquemia, haciéndolo importante como protector cerebral. Deprime el centro respiratorio, en relación con la dosis, la velocidad de aplicación y el uso concomitante de otros fármacos, que pueden potenciar sus efectos (como las benzodiazepinas y los narcóticos). No posee efectos analgésicos y libera histamina, lo que puede desencadenar broncoespasmo en pacientes con hiperreactividad bronquial. Debido a que es una sustancia alcalina, puede producir irritación en el sitio de administración y, si llega a infiltrarse, causar necrosis tisular local (se recomienda administrarlo en dilución al 2.5%).

Se metaboliza en el hígado y su eliminación por el riñón es lenta. Aun cuando la terminación del efecto anestésico es muy rápida, a causa de su redistribución en tejido graso, su vida media es larga (12 horas) y tiende a acumularse, cuando se usan dosis suplementarias, ocasionando retardo en la recuperación.

Reacciones adversas

El El tiopental, al igual que otros barbitúricos, no es depresor selectivo del SNC y tiene un bajo índice terapéutico. Además de la depresión respiratoria y cardiovascular se pueden presentar arritmias (en especial cuando hay acidosis), laringoespasmo y broncoespasmo, vómito, tos, estornudos e hipo y somnolencia prolongada, amnesia y cefalea durante la recuperación.

Precauciones y contraindicaciones

Las contraindicaciones absolutas son la porfiria intermitente aguda, el shock hipovolémico no corregido y el status asmático. Se debe usar con precaución en broncoespasmo, embarazo (atraviesa la placenta y puede deprimir el feto), trastornos cardiovasculares y daño hepático. Como se dijo, se debe evitar su administración en diluciones superiores al 2.5% y, en caso de extravasación o de administración arterial, puede producir vasoespasmo, arteritis, trombosis e incluso gangrena. El tratamiento de esta complicación se hace con vasodilatadores –tipo nitroprusiato– o con lidocaína (sin adrenalina), infiltrada en el sitio de la lesión, heparinas para evitar la trombosis y un bloqueador alfa adrenérgico, que puede aliviar el intenso dolor y el vasoespasmo. Su dosis debe disminuirse en ancianos, anemia severa, mixedema y enfermedad renal o hepática.

Interacciones

Las sulfonamidas aumentan el efecto del tiopental, por disminuir la fijación de éste a la albúmina. Las fenotiazinas pueden incrementar la hipotensión. Los medicamentos que bloquean la liberación de norepinefrina a través de una estimulación en los receptores alfa-2 presinápticos, como la clonidina, disminuyen los requerimientos de anestésicos volátiles y del tiopental; parece que estos adrenérgicos, atenúan la respuesta simpática al dolor y a otras maniobras quirúrgicas.

Usos, presentación y dosis

Continúa siendo uno de los más populares inductores intravenosos. Se emplea como anestésico en procedimientos quirúrgicos cortos (10-20 minutos), como inductor en anestesia general combinada, como hipnótico en anestesia balanceada y como anticonvulsivante. También como protector cerebral, en pacientes con presión intracraneana aumentada. En algunos países se usa como ayuda diagnóstica en psiquiatría, en técnicas denominadas narcoanálisis y narcoterapia.

Tiopental: genéricos con viales de 0.5 y 1 g, PENTOTHAL, polvo para disolver de 0.5 y 1 g, para uso IV exclusivamente. En nuestro medio se usa disuelto en agua estéril a una concentración del 2.5% y se aplica intermitentemente; las soluciones menores del 2% producen hemólisis y las soluciones muy concentradas (5%) pueden producir tromboflebitis. En el adulto las dosis iniciales anestésicas son de 3 a 5 mg/kg para una duración de 10 min aproximadamente; las dosis de mantenimiento son de 25 a 50 mg. Otros clínicos prefieren 50 a 200 mg administrados intermitentemente cada 30 a 40 seg, hasta que se obtenga el efecto y luego las dosis de mantenimiento a requerimiento del paciente, o bien una dosis inicial de prueba de 25-75 mg y observación por 60 seg. Como anticonvulsivante se dan 100 a 150 mg en adultos y luego dosis de mantenimiento.

KETAMINA

Es un potente hipnótico no barbitúrico, cuyo mecanismo de acción consiste en bloquear receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato) del glutamato. Por vía IV en 30 segundos produce anestesia y marcada analgesia, conservando los reflejos laríngeo, corneal y luminoso. Se ha denominado anestesia disociativa a la producida por este medicamento, en razón de la analgesia profunda y el nivel superficial de sueño que produce. La inconciencia dura unos 15 min y la analgesia puede persistir hasta 40 min.

Su acción parece deberse a una interrupción selectiva de las vías de asociación cerebrales relacionadas con el dolor, en particular las del tálamo y la neocorteza; también afecta el sistema límbico y la formación reticular activadora, lo que podría explicar las intensas reacciones psicológicas que pueden presentar algunos pacientes.

Produce aumento del gasto cardíaco, de la

booksmedicos.org

frecuencia cardíaca y de la presión arterial, secundarios a aumento de la actividad simpática, de la resistencia vascular periférica y acción directa en el músculo cardíaco y en las fibras de Purkinje.

No desencadena broncoespasmo al no liberar histamina, aumenta el flujo sanguíneo cerebral, la presión intracraneana y el tono muscular; este último efecto hace que su uso sea inconveniente cuando se requiera buena relajación muscular, como es el caso de la reducción de fracturas.

Se distribuye bien en todos los tejidos y cruza la barrera placentaria. Su metabolismo es hepático y su eliminación renal.

Reacciones adversas

Las reacciones psicológicas incluyen sueños vívidos a veces desagradables, delirios, excitación, confusión, alucinaciones visuales y auditivas que se presentan, tanto en el período trans-anestésico como en el post-anestésico inmediato. Manifestaciones tales como trastornos del sueño, problemas visuales, inquietud y agresividad pueden persistir en niños, hasta tres semanas después de la cirugía y, en algunos casos, por más tiempo. Debido a lo anterior, no es aconsejable utilizar la ketamina sola, sino concomitantemente con otros fármacos, principalmente benzodiazepinas (como midazolam). Además de los efectos cardiovasculares mencionados, se pueden presentar arritmias, así como náuseas, vómito y aumento de las secreciones con riesgo de laringoespasmo.

Precauciones y contraindicaciones

En pacientes con hipertensión arterial grave, insuficiencia o daño cardíaco severo, accidentes cerebrovasculares e hipertensión endocraneana, aumento de la presión intraocular, trastornos convulsivos y enfermedades psiquiátricas. La administración IV debe hacerse en un minuto o más, para evitar que se desencadene depresión respiratoria.

Usos, presentación y dosis

Se emplea como inductor anestésico, sobre todo en pacientes hemodinámicamente comprometidos (shock hipovolémico) y como anestésico en desbridamientos, cirugías superficiales y procedimientos diagnósticos dolorosos. Es una alternativa útil como inductor, en presencia o historia de broncoespasmo. En pacientes en los que ha sido imposible la canalización de una vía venosa, puede inducir anestesia, mediante su aplicación intramuscular.

Debido a que su mecanismo de acción no se limita a ser antagonista no competitivo de los receptores NMDA, sino que involucra también receptores GABA y de opioides y actúa sobre canales de calcio y de sodio e inhibe la recaptación de serotonina, adquiere papel importante en aspectos como el dolor, la inflamación, la neuroprotección y la tolerancia a los opioides; a dosis sub-anestésicas, se utiliza como coadyuvante analgésico en pacientes con dolor crónico oncológico, con síndrome doloroso regional complejo, con dolor de origen neuropático y con dolor del miembro fantasma; para tal fin puede usarse por vía oral o en infusiones IV, durante varias sesiones diarias.

Igualmente se ha demostrado su rápida eficacia en la mejoría de síntomas depresivos, en pacientes con intentos suicidas. En el trastorno bipolar II, en el que prevalecen los episodios de depresión, o en los casos de depresión mayor, se han reportado buenos resultados, aunque no hay seguridad de que su efecto sea duradero. Podría recomendarse como coadyuvante en pacientes en tratamiento con antidepresivos, con respuesta incompleta a ellos o en pacientes resistentes; para eso se utiliza en infusiones continuas IV a dosis sub-anestésicas (con el concurso de un especialista experto en el manejo de la vía aérea y en reanimación). Se han publicado prometedores ensayos clínicos con la esketamina (derivado de la ketamina), en preparaciones en polvo o en aerosol para uso intranasal.

Por su potencial efecto alucinógeno se está usando con fines recreativos, solo o en combinación con otros estimulantes (cocaína, anfetaminas), en preparados conocidos como "polvo k", por vía inhalada, oral o parenteral.

Ketamina: varios genéricos en soluciones inyectables de 50 mg/ml, 500 mg/10 ml, o 200 y 500 mg/20 ml; KETALAR amp. para uso IM o IV de 50 mg/ml. Por vía IV 2 mg/kg producen anestesia quirúrgica que dura de 5 a 10 min; dosis de 1 mg/kg se pueden administrar adicionalmente para mantener la anestesia por más tiempo. Por vía IM se dan dosis promedio de 10 mg/kg, con duración de la anestesia de alrededor de 20 min; la dosis de mantenimiento es la mitad de la dosis de inducción.

PROPOFOL

Es un fármaco utilizado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general. Cuando se administra a dosis bajas, produce "sedación consciente", convirtiéndolo en una interesante alternativa cuando se requiere este efecto por un corto período de tiempo. Actúa en las sinapsis inhibitorias del GABA, aumentando su actividad. Adicionalmente interactúa con receptores del glutamato y nicotínicos en el SNC e inhibe canales de sodio. A dosis de inducción lleva muy rápidamente a la inconsciencia (en menos de un minuto), con muy poca excitación y un despertar rápido, debido a su redistribución; tiene pocos efectos residuales (resaca), a diferencia de otros hipnóticos. Es depresor cardiovascular y causa disminución de las cifras tensionales y del gasto cardíaco; igualmente es depresor respiratorio, ya que disminuye tanto la frecuencia respiratoria como el volumen corriente. Carece de propiedades analgésicas; disminuye la presión intracraneana y la presión intraocular y no induce broncoespasmo, por lo que es útil en pacientes con hiperreactividad bronquial.

booksmedicos.org

Las náuseas y el vómito post-operatorio, se presentan con menor frecuencia cuando se utiliza el propofol, comparado con otras técnicas de anestesia general.

Reacciones adversas

La más llamativa es la marcada hipotensión que produce, a causa de la disminución de la resistencia periférica y del gasto cardíaco, con bradicardia. Además, se han reportado excitación, hipo, reacciones anafilactoides, movimientos involuntarios hipertónicos y parestesias. Puede sensibilizar el miocardio a las catecolaminas.

En un alto porcentaje de los pacientes se registra dolor en el sitio de aplicación, debido a irritación venosa, por lo que preferiblemente debe ser administrado a través de una vena de buen calibre; adicionalmente se puede adicionar lidocaína a la emulsión, o premedicar con opioides, para disminuir esta molestia.

Precauciones y contraindicaciones

El peso, la edad, el sexo y la historia de enfermedades previas (dislipidemias), son los factores que más influyen en su dosificación: en ancianos se debe disminuir la dosis (20% menos de la usada en adultos). Los efectos cardiovasculares se incrementan en pacientes debilitados, hipotensos y con enfermedad cardíaca severa; igualmente, sus efectos depresores se pueden potenciar cuando se usa con otros anestésicos, por lo que en estos casos es aconsejable reducir sus dosis. Se contraindica en pacientes hipovolémicos, epilépticos y en niños menores de 3 años. Se contraindica como sedante (no como anestésico) en niños menores de 16 años, pues se relacionó con acidosis metabólica, bradiarritmias, falla cardíaca y muerte. No se conoce su seguridad en madres lactantes. Como emulsión que es, debe usarse con precaución en pacientes con alteraciones del metabolismo de los lípidos.

Usos, presentación y dosis

En la actualidad es el anestésico IV más usado. Viene con una emulsión lipídica como vehículo, a la que se le adicionan algunos principios químicos, con el objetivo de manejar algunos efectos no deseados, que se reportan tras su administración: lipuro para disminuir el dolor durante la inyección y la hipertrigliceridemia (sobre todo cuando se usa por tiempo prolongado) y EDTA (quelante) para evitar la contaminación bacteriana.

Se emplea principalmente como inductor de anestesia general (en bolos IV) y para mantenerla durante toda la cirugía (en infusión continua).

Presenta características de rápido inicio de acción, vida media de corta duración, buena amnesia, efecto antiemético y despertar placentero, por lo que es muy utilizado para sedación, en numerosos procedimientos, especialmente de endoscopias digestivas y de odontología (a dosis menores que las anestésicas). Sin embargo, debido a que su ventana terapéutica es estrecha, lo que obliga a un ajuste preciso de las dosis y la posibilidad, siempre latente, de depresión respiratoria y cardiovascular, esa sedación debería ser administrada por un anestesiólogo.

En pacientes hospitalizados en UCI, que presentan la llamada tríada de "dolor – agitación – delirio", el propofol ha mostrado beneficios para la sedación, cuando se busca que ella no sea profunda y que no dure mucho tiempo; sus propiedades de efecto corto y facilidad de ajustar las dosis, la ausencia de metabolitos activos y de síndrome de abstinencia, avalan su empleo; simultáneamente se deben implementar medidas para aliviar el dolor (analgesia) y el delirio (estrategias ambientales de ruido, luz, estimulación). En estos casos se administra mediante infusión continua por vía IV.

Por su efecto antiemético se usa a dosis bajas en el vómito refractario post operatorio y en el vómito post quimioterapia.

Las dosis usuales son 2 mg/kg, con mantenimiento de 4 a 12 mg/kg/h, o bolo de 25 a 50 mg. Dosis de 6 a 9 mg/kg/h se usan para la inducción de la sedación y 1.5 a 4.5 mg/kg/h para el mantenimiento.

Propofol: DIPRIVAN, emulsión inyectable IV con 10 mg/ml y 500 mg/50 ml.

ETOMIDATO

Es un hipnótico no barbitúrico que se administra por vía IV. Aumenta el tono inhibidor del GABA en el SNC. Al igual que el propofol, lleva a la inconsciencia rápidamente e igualmente su recuperación es rápida; sus efectos cardiovasculares son mínimos, por lo que es especialmente útil en pacientes hemodinámicamente comprometidos. Aunque puede llevar a apnea, sus efectos depresores respiratorios también son menores que los que ocurren con otros hipnóticos. No tiene propiedades analgésicas.

La incidencia de náuseas y vómito en el post-operatorio es mayor, comparado con otros hipnóticos. Puede producir hipo, tos, excitación, movimientos epileptiformes y laringoespasmo. Existen reportes de que, cuando se administra en forma prolongada y aún en bolos para intubación rápida en pacientes en estado crítico, puede haber incremento de la mortalidad, probablemente a causa de depresión de la función adrenocortical, imposibilitando una adecuada respuesta neurohormonal al estrés, al inhibir la respuesta a la ACTH. Sin embargo, un metaanálisis de numerosos estudios realizados sobre este tópico no encontró razones sólidas para justificar esos reportes. En dosis única esta supresión adrenal probablemente tiene poca significación clínica.

Se usa como anestésico en procedimientos cortos y como inductor de la anestesia en dosis de 300 ug/kg, con dosis adicionales de 100-200 ug/kg.

booksmedicos.org

No se recomienda para infusiones prolongadas, por la depresión suprarrenal.

Etomidato: HYPNOMIDATO, amp. 2 mg/ml.

DEXMEDETOMIDINA

Es un potente agonista selectivo de los receptores adrenérgicos alfa-2 en el SNC, con propiedades simpaticolíticas, sedativas, amnésicas y analgésicas. Proporciona excelente sedación consciente, con un magnífico margen de seguridad (sin depresión respiratoria) y con buena analgesia. Aunque se usa más frecuentemente como sedante en pacientes críticos en las unidades de cuidados intensivos, ha ido adquiriendo importancia en la sedación en los quirófanos (procedimientos pediátricos o de intubación con fibra óptica en pacientes despiertos, con vía aérea difícil) o como coadyuvante en anestesias generales.

Durante su administración el paciente bajo sedación hace poca depresión respiratoria, abre los ojos a la estimulación verbal, obedece a órdenes sencillas y puede colaborar con procedimientos de enfermería, por lo que es útil, en pacientes con ventilación mecánica que toleren esos niveles de sedación o estén en proceso de "destete" del ventilador, o no estén intubados.

Como se mencionó, su mecanismo de acción es la estimulación de receptores alfa-2 adrenérgicos en el locus ceruleus, a diferencia de la mayoría de sedantes disponibles, que actúan en el receptor GABA. Por ese hecho es eficaz en el control de pacientes que presentan fenómeno de tolerancia a otros sedantes o tienen síndrome de abstinencia por ellos. Igualmente, existen reportes que lo relacionan en menor cantidad con delirium, por lo que también estaría bien indicado para la prevención y el manejo de dicha complicación, que aparece comúnmente en pacientes críticos.

Se usa en el postoperatorio de pacientes que requieren ventilación mecánica corta (cirugía cardíaca), prolongada (cirugía maxilofacial), para mantenerlos bajo sedación.

Como los receptores alfa-2 adrenérgicos median los efectos de disminución de la presión arterial sistémica y de la frecuencia cardíaca, a pesar de que al inicio de su administración puede haber aumento transitorio de la presión arterial, lo que persiste es tendencia a hipotensión y bradicardia; dichos efectos cardiovasculares pueden minimizarse con la administración lenta del fármaco o con la inyección de anticolinérgicos (atropina).

Se han relatado algunos casos de parada cardíaca, así como la posibilidad de bloqueos AV, por lo que está contraindicado en pacientes con inestabilidad hemodinámica, bloqueos AV de primer o de segundo grado o bradicardia marcada. Las náuseas, el vómito y la resequedad de mucosas son otros efectos adversos que pueden ocurrir, la mayoría de ellos luego de la administración de una dosis de impregnación. Actualmente se está investigando si puede llegar a tener importancia como cardioprotector, neuroprotector y nefroprotecto.

Dexmedetomidina: PRECEDEX, vial de 2 ml con 100 mg/ml.

BENZODIAZEPINAS

Las benzodiazepinas se utilizan en premedicación anestésica (gracias a su efecto ansiolítico), prefiriendo en la actualidad las de acción corta (midazolam), debido a que muchos de los procedimientos quirúrgicos son ambulatorios y ello contribuye a un movimiento fluido de pacientes, en el quirófano y la unidad de recuperación.

Pueden servir como agentes inductores de la anestesia (en pacientes en malas condiciones generales) o para coadyuvar en ella, por sus efectos hipnóticos y por la característica estabilidad hemodinámica que provee en los pacientes. En procedimientos bajo anestesia local o regional tienen importante papel, ya que producen excelente sedación y amnesia anterógrada, mejorando la comodidad del paciente, durante su evento quirúrgico. Como ayudan a calmar la ansiedad frente a un procedimiento quirúrgico, contribuyen a disminuir la incidencia de náuseas y vómito en el post-operatorio. Son medicamentos seguros, pues las variables fisiológicas cardíacas (frecuencia, ritmo y gasto) tienden a permanecer estables, aunque en pacientes ancianos o en jóvenes hipovolémicos pueden causar hipotensión. Desde el punto de vista respiratorio también se consideran fármacos seguros, pues en general no llevan a depresión respiratoria. No son analgésicos y deben combinarse con éstos, cuando se requiera.

Por todas las ventajas ya mencionadas, además de su rápido inicio de acción, el midazolam es un excelente fármaco para lograr la hipnosis indispensable en una secuencia de intubación rápida (SIR), sobre todo en escenarios hospitalarios fuera del quirófano (administrado concomitantemente con bloqueadores neuromusculares).

Las benzodiazepinas más usadas en el campo de la anestesia son el diazepam, que tiene tiempo de acción prolongado, y el midazolam, que por tener tiempo de latencia corto y rápido período de recuperación es el más empleado.

ANESTESIA BALANCEADA

Una anestesia general de calidad debe incluir analgesia, hipnosis, amnesia, relajación muscular y protección neurovegetativa (ausencia de respuestas autonómicas al dolor). El concepto de anestesia balanceada se refiere a una técnica de anestesia general realizada con el uso simultáneo de medicamentos venosos e inhalados, para hacerla equilibrada y mantener al paciente estable hemodinámicamente, y disminuir al máximo la probabilidad de efectos adversos y complicaciones. Se combinan inductores e hipnóticos con bloqueantes neuromusculares y analgésicos

booksmedicos.org

opioides. El uso de opioides disminuye las respuestas somáticas y autonómicas al dolor, lo que ayuda a conseguir esa estabilidad hemodinámica y a que se rebajen los requerimientos de los hipnóticos venosos e inhalados. El opioide más utilizado en la actualidad es el **remifentanilo** (Ultiva) por ser potente, de acción ultracorta y ser metabolizado por esterasas séricas, lo que hace que la duración de su acción sea independiente de las funciones hepática y renal; de esa manera permite que el paciente llegue a una ventilación espontánea muy rápidamente y que pueda ser extubado precozmente. Con ese mismo propósito se combina con hipnóticos venosos e inhalados, que permitan recuperación rápida (propofol, sevofluorane) y con bloqueantes neuromusculares de acción intermedia o corta (rocuronio, mivacurio).

ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA (TIVA)

Es una técnica de anestesia general en la que, tanto para su inducción como para su mantenimiento, se usan sólo agentes intravenosos, evitando los fármacos inhalados. Ello es posible gracias al desarrollo de fármacos de acción rápida y corta (propofol, remifentanilo), lo que permite mantener buen control sobre el estado de hipnosis-analgesia durante todo el trans anestésico. Persigue mantener gran estabilidad hemodinámica y minimizar la probabilidad de efectos adversos, como náuseas y vómito post-operatorio, hipertermia maligna, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad por anestésicos halogenados. Se considera adecuada también en pacientes en los que el uso de halogenados esté contraindicado y en los casos en que se quiera evitar la contaminación atmosférica en el quirófano. Los fármacos se administran mediante bombas de infusión continua.

La mayor preocupación alrededor de esta técnica consiste en la posibilidad de error en la administración de las dosis de los fármacos, lo que podría llevar a acumulación de los agentes y efectos deletéreos, o a un evento de despertar trans-operatorio. Por ello es necesario un monitoreo estricto durante todo el procedimiento quirúrgico, aunque se han desarrollado dispositivos que posibilitan el uso de algoritmos para hacer una infusión más segura, como es el caso de las bombas de infusión por objetivo (TCI) y las jeringas inteligentes.

La técnica TIVA no facilita adecuado control del dolor postoperatorio, debido a que los fármacos utilizados son de acción corta, por lo que se deben implementar simultáneamente estrategias tales como bloqueos regionales con anestésicos locales, desde el preoperatorio, y analgesia multimodal preventiva durante todo el perioperatorio.

BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES

Son medicamentos que interfieren con el mecanismo de transmisión del impulso eléctrico entre la terminal nerviosa motora (membrana pre-sináptica) y el músculo estriado (membrana post-sináptica). De acuerdo con la forma como actúan en el receptor colinérgico nicotínico de la placa motora, se dividen en dos grupos:

No despolarizantes

Que actúan por antagonismo competitivo con la acetilcolina: tubocurarina, pancuronio, vecuronio, atracurio, rocuronio, mivacurio, cisatracurio, son ejemplos de ellos. Los últimos cinco son más recientes en la investigación clínica y se busca que sus efectos aparezcan más rápidamente y sean menos prolongados, y que se disminuyan sus reacciones adversas, en comparación con las de la tubocurarina.

Despolarizantes

Como la succinilcolina (suxametonio), el único utilizado de este grupo y que ocupa el receptor nicotínico post-sináptico, permitiendo la contracción de la fibra muscular, seguida de una relajación completa, durante un período corto de tiempo.

BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES NO DESPOLARIZANTES

Se cree que desde hace varios milenios y quizás adelantándose a la nefasta guerra química, los antiguos envenenaban sus flechas; los griegos citan el Toxicón y los galos el *Veratrum album*. Uno de los hallazgos más excitantes de la investigación médica etno-farmacológica del siglo pasado fue que los indios de las Guayanas, el Amazonas, el Orinoco y el Río Negro, utilizaban el **curare** en sus flechas y cerbatanas, obteniéndolo de bejucos del género *Strychnos* y *Chondodedron*. Después de que fue estudiado en Europa se introdujo en el uso médico; su nombre de **tubocurarina** (curare de tubo) proviene de la forma del recipiente en que lo envasaban. Los demás bloqueantes neuromusculares competitivos son sintéticos.

booksmedicos.org

Aspectos farmacológicos

Al impedirse la unión de la acetilcolina con su receptor nicotínico post-sináptico se produce relajación muscular con atonía y sin pérdida de la sensibilidad ni de la conciencia. Los primeros músculos en relajarse son aquellos de movimientos finos y rápidos (faciales, oculares, faríngeos y laríngeos); luego se relajan los de los miembros superiores e inferiores, los intercostales y el diafragma; la incapacidad de los músculos respiratorios para contraerse puede llevar a apnea y muerte por hipoxia; se considera que es una de las formas más angustiantes de morir, ya que la persona está consciente y con la sensibilidad intacta, pero es incapaz de respirar, gritar o moverse.

La **tubocurarina** posee dos importantes efectos farmacológicos que tienen implicaciones clínicas: produce bloqueo ganglionar, con la posibilidad de hipotensión, y libera histamina, lo que también puede llevar a hipotensión, taquicardia, broncoconstricción y erupciones cutáneas; este alcaloide tiene gran importancia histórica, pero por los efectos mencionados se usa muy poco en la actualidad. Con la posterior síntesis de otros agentes, se buscó tener fármacos con acciones más breves y menos efectos colaterales. Para distinguir su comportamiento farmacocinético y sus efectos secundarios, resultan útiles dos clasificaciones: la primera, de acuerdo al tiempo de acción del fármaco, según la cual los hay de duración prolongada (**metocurina**, **pancuronio**), intermedia (**vecuronio**, **atracurio**, **rapacuronio**, **rocuronio**) y breve (**mivacurio**); en general, los de acción prolongada son bloqueantes potentes, por lo que se deben usar a dosis bajas, con el consecuente retraso en el inicio de su acción (tiempo de latencia largo), mientras que otros, como el rocuronio y el rapacuronio, a pesar de ser de acción intermedia, son de potencia baja y tienen principio de acción rápido, lo que a determinadas dosis les proporciona tiempo de latencia corto, convirtiéndolos en una excelente alternativa para el acceso rápido a la vía aérea, en casos de intubación traqueal urgente.

La otra clasificación está basada en la naturaleza química de los compuestos e incluye además de los alcaloides (que como dijimos ya están en desuso), a los esteroides del amonio (pancuronio, rapacuronio, rocuronio, vecuronio) y a los derivados de las benzilisoquinolinas (atracurio, cisatracurio, mivacurio). En el caso del atracurio y el cisatracurio hay hidrólisis por esterasas plasmáticas y desintegración espontánea de hoffman, con excreción inalterada por bilis y orina de sólo el 10% de ellos, lo que los hace muy útiles en pacientes con disfunción hepática o renal. El pancuronio libera histamina rara vez, en general relacionado con dosis altas, pero puede desencadenar taquicardia por bloqueo de los receptores muscarínicos colinérgicos (su administración lenta minimiza este efecto); el vecuronio, el rocuronio y el cisatracurio no se consideran liberadores de histamina y si lo hacen es en cantidades insignificantes; el atracurio y el mivacurio liberan histamina, pero no en la magnitud del curare (su administración lenta y el pre-tratamiento con antihistamínicos, puede prevenir este fenómeno); estos dos relajantes musculares, así como el vecuronio, el cisatracurio y el rocuronio, carecen de efectos bloqueantes ganglionares o bloqueantes vagales.

Que un relajante tenga un comienzo de acción rápido es muy importante en procedimientos urgentes. Además, los que tienen efecto prolongado pueden tener desventajas en la recuperación del paciente. En intervenciones quirúrgicas largas, donde son necesarios los relajantes a lo largo de todo el procedimiento, se pueden utilizar infusiones continuas de bloqueantes de acción corta.

Reacciones adversas

La más frecuente es la prolongación del bloqueo neuromuscular (los relajantes no despolarizantes no son metabolizados por las colinesterasas y su metabolismo es hepático), lo que puede conducir a debilidad muscular, parálisis, insuficiencia respiratoria (depresión respiratoria residual) y apnea. La sobredosis debe tratarse manteniendo buena ventilación y controlando adecuadamente la vía aérea; la neostigmina o cualquiera de las otras anticolinesterasas (fisostigmine) pueden revertir el efecto relajante muscular (por aumento de la acetilcolina en la hendidura sináptica, al inhibir su degradación por las esterasas), pero es necesario administrarla combinada con atropina para evitar sus peligrosos efectos muscarínicos colinérgicos (aumento de secreciones, bradicardia, broncoespasmo); en la práctica se utiliza una combinación de 2 a 2.5 mg de neostigmina más 1 mg de atropina (administrada lentamente para evitar arritmias cardíacas). Más recientemente se introdujo el **sugammadex** (bridion), un agente selectivo de unión a los agentes bloqueantes neuromusculares, que puede revertir inmediatamente su efecto, permitiendo una extubación rápida; está indicado específicamente para revertir la relajación producida por el rocuronio y el vecuronio, en pacientes con patología cardiovascular o respiratoria, en quienes los efectos colinérgicos de la neostigmina son deletéreos.

Cada vez cobra más importancia la monitorización de la función neuromuscular cuando se usan los bloqueantes neuromusculares (tanto en cirugía como en la manipulación urgente de la vía aérea), con el propósito de disminuir la incidencia de reacciones adversas, disminuir posibilidad de lesión de la vía aérea, mantener relajación muscular adecuada, mejorar la calidad de la extubación y hacer diagnóstico de la parálisis residual. Dicho monitoreo se realiza con estimuladores de nervio periférico, principalmente en los músculos abductor poliici (abductor corto del pulgar – nervio cubital) y corrugator supercillii (superciliar – nervio facial).

Como se mencionó anteriormente, los antihistamínicos pueden disminuir los efectos adversos de la liberación de histamina, si se administran previamente; también se pueden administrar vasoconstrictores y líquidos para tratar la hipotensión,

booksmedicos.org

y estimulantes adrenérgicos beta-2 para el manejo del broncoespasmo. El atracurio produce un metabolito (la laudanosina), que se concentra en el SNC y puede inducir convulsiones a dosis altas, en animales de experimentación.

Interacciones

Se potencia el efecto relajante si se utilizan simultáneamente relajantes despolarizantes y no despolarizantes y también anestésicos inhalados. Algunos antibióticos usados parenteralmente, como las tetraciclinas, la clindamicina y especialmente los aminoglicósidos, pueden incrementar el bloqueo neuromuscular de estos relajantes. Igual efecto tienen el magnesio parenteral, los antiarrítmicos, los anestésicos locales y los bloqueadores de los canales de calcio.

Usos y presentaciones

En cirugía como relajantes musculares en anestesia general, para ayudar a un acceso óptimo a la vía aérea y para conseguir tono muscular adecuado, que facilite el procedimiento quirúrgico.

En urgencias son fármacos esenciales en la secuencia de intubación rápida (sir).

En la terapia electroconvulsiva, para el manejo de síndromes depresivos refractarios.

En las unidades de cuidados intensivos:

a) Adaptación a la ventilación mecánica (síndrome de distrés respiratorio del adulto, status asmático).
b) Hipertensión endocraneana (control de aumentos suplementarios por valsalva, agitación, aspiración de secreciones).
c) Reducción en el consumo de oxígeno (recalentamiento de pacientes sometidos a hipotermia).
d) Reducción del tono muscular (status epiléptico, tétanos, síndrome neuroléptico maligno).

Tubocurarina: TUCURIN, fco. amp. de 20 ml con 3 mg/ml, para administrar IV 0.3 mg/kg de peso.

Pancuronio: BROMUREX, PANCURONIO, amp. 4 mg/2 ml, PAVULON, amp. 2 mg/ml, dosis entre 0.05 a 0.1 mg/kg.

Vecuronio: VECURONIO polvo para reconstituir de 4 y 10 mg; NORCURON, amp. 4 mg con 1 ml de solvente, dosis promedio de 0.08 a 0.1 mg/kg.

Rocuronio: ESMERON, amp IV, 50 mg/5 ml, 25 mg/2.5 ml y 100 mg/10 ml.

Atracurio: RELATRAC amp. 25 mg/2.5 ml y 50 mg/5 ml y viales de 100 mg/10 ml; TRACRIUM, amp de 25 mg/2.5 ml, 50 mg/5 ml y 100 mg/10 ml.

Cisatracurio: NIMBIUM, NIMBEX, amp. 10 mg/5 ml.

BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES DESPOLARIZANTES

SUCCINILCOLINA

Medicamento de síntesis, denominado también **suxametonio**. Durante mucho tiempo ha sido uno de los relajantes más empleados para facilitar la intubación traqueal, debido a su rápido inicio de acción y a la brevedad de su efecto; se insiste en la necesidad de que para su uso y el de los bloqueantes no despolarizantes es necesario que el médico conozca bien su farmacocinética y cuente con el entrenamiento y los medios adecuados para manejar la apnea y las complicaciones graves que puedan presentarse.

Ocupa el receptor colinérgico post-sináptico (nicotínico) de la placa motora y, en forma similar a como lo hace la acetilcolina, produce despolarización manifestada por fasciculaciones (características de este relajante), seguida de bloqueo de la transmisión neuromuscular y relajación muscular. El efecto comienza a los 45 a 60 segundos, cuando se administra por vía IV, y dura de 5 a 10 min, mientras es metabolizado por las colinesterasas. La secuencia de relajación muscular es similar a la descrita para los relajantes no depolarizantes.

Las infusiones continuas producen taquifilaxia; si se administra succinilcolina por un tiempo prolongado se produce un bloqueo dual, caracterizado porque de la acción despolarizante (fase 1), pasa a acción no desporalizante (fase 2); en esta segunda fase, es más probable la aparición de apnea y depresión respiratoria prolongadas.

Reacciones adversas

Apnea prolongada a causa de dosis altas o por deficiencia genética de colinesterasas, o por quemaduras graves, desnutrición, hepatopatías, anemias severas o pacientes en contacto con organofosforados. Produce estimulación vagal (bradicardia, sobre todo cuando se usan dosis repetidas) y puede liberar histamina, pero menos frecuentemente que la tubocurarina. Algunas veces se presentan bradicardia con hipotensión y arritmias, o taquicardia e hipertensión. También se puede producir hiperkalemia por pérdida intracelular de potasio (debido a las contracciones musculares bruscas o fasciculaciones), efecto que hace importantísimo utilizarlo con cuidado en pacientes que reciben digital, corticoides o diuréticos, así como en aquellos afectados por insuficiencia renal, lesiones extensas con destrucción de tejidos blandos (quemaduras y avulsiones) y atrofia muscular por desuso. Aunque tradicionalmente se ha considerado que aumenta las presiones intraocular e intracraneana, han aparecido estudios importantes que minimizan estos efectos.

Debido a las fasciculaciones de la pared abdominal podría aumentar la presión intragástrica, con el riesgo de regurgitación gastroesofágica, aunque parece que este efecto no es lo suficientemente importante como para favorecer la posibilidad de broncoaspiración.

Debido a las fasciculaciones (contracciones

booksmedicos.org

musculares generalizadas) puede producir mialgias, bastante molestas para el paciente. Este efecto adverso se puede evitar con el uso previo de una dosis pequeña de un relajante no despolarizante (pre-curarización).

La succinilcolina es uno de los medicamentos que puede desencadenar hipertermia maligna, patología de alta mortalidad en nuestro medio, caracterizada por temperaturas corporales muy altas, hiperkalemia, acidosis metabólica, incremento del metabolismo muscular y contracturas, taquicardia, falla cardíaca e insuficiencia renal. La liberación excesiva de calcio desde el retículo sarcoplásmico hacia el citoplasma de la célula muscular es la responsable del cuadro clínico; es una patología genética transmitida por un gen autosómico dominante y se presenta en familias susceptibles, con individuos afectados por enfermedades distróficas musculares degenerativas (Duchenne, Becker); se trata con dantroleno en dosis de 1-2 mg/kg IV, repetidos hasta un máximo de 10 mg/kg, y con medidas de soporte, usualmente en una UCI.

Tanto para los bloqueantes musculares despolarizantes como los no despolarizantes deben tenerse en cuenta algunas precauciones y contraindicaciones, en caso de alteraciones neuromusculares, tales como la miastemia gravis, el síndrome miasténico de Eaton-Lambert y los síndromes miotónicos.

Sus interacciones también son similares a las descritas para los no despolarizantes, pero la potenciación con los anestésicos inhalados es menor. Los digitálicos incrementan la probabilidad de arritmias; los inhibidores de la colinesterasa tienen efectos aditivos sobre la relajación muscular de la fase I, pero antagonizan la apnea y depresión respiratoria de la fase II; por lo tanto, puede administrarse neostigmina, pero sólo si se está absolutamente seguro de que el paciente se encuentra en la fase II (monitoreo con estimulador de nervio periférico).

Usos, presentación y dosis

En cirugía: relajación muscular para intubación traqueal en la anestesia general.

En urgencias: relajación en la secuencia de intubación rápida en pacientes con estómago lleno, con deterioro neurológico (Glasgow menor de 8), con hipoxemia refractaria-insuficiencia respiratoria aguda, para soporte cardíaco avanzado o pacientes con detritus en la vía aérea.

En laringoespasmo es el relajante muscular de elección.

En terapia electroconvulsiva, en pacientes con síndromes depresivos refractarios.

Dosis: 1 mg/kg IV, 2 a 3 mg/kg de peso por vía IM. De todas maneras, las dosis deben ser individualizadas.

Succinilcolina: UXICOLIN amp. 40 mg/2 ml, QUELICIN, fco de 100 mg/10 cc.

ANTIPSICÓTICOS

Psicosis es un término que ha sido utilizado para describir un conjunto de serias alteraciones psiquiátricas en las que el paciente presenta una o más de las siguientes manifestaciones: pérdida del sentido de la realidad, disminución o distorsión de la capacidad de procesar la información y llegar a conclusiones lógicas, deterioro del juicio y de la autocrítica, alucinaciones, delirios, catatonia u otros desórdenes del comportamiento, como agitación severa, agresividad o conductas violentas. La esquizofrenia es un desorden neuro-comportamental complejo; los rasgos clínicos de la esquizofrenia aguda pueden ser divididos en rasgos psicóticos tales como alucinaciones, excitación o delirios (síntomas "positivos") y rasgos desorganizados como desórdenes del habla, del pensamiento y del comportamiento; las manifestaciones más frecuentes de la esquizofrenia crónica son apatía, pérdida del impulso y de la afectividad, retraimiento social (síntomas "negativos") y disfunciones cognitivas.

En la década de los 50, la síntesis de la clorpromazina y el haloperidol, llevó a la deducción de las propiedades antipsicóticas del antagonismo dopaminérgico; posteriormente fueron sintetizados otros compuestos, con algunas diferencias en sus perfiles farmacológicos, a los que se les llamó también **neurolépticos** o **sedantes mayores**; más recientemente, luego del descubrimiento de la clozapina, con capacidad de antagonizar los receptores $5HT_{2a}$ y menor afinidad sobre los receptores D_2 de dopamina, se han venido sintetizando los llamados **antipsicóticos atípicos** que son hoy los más utilizados.

Los antipsicóticos alivian los síntomas de la mayoría de los pacientes, pero algunos no mejoran y muchos mejoran sólo parcialmente; los síntomas "positivos" (alucinaciones, excitación, delirios) responden mejor que los síntomas "negativos" (apatía, pérdida del impulso y de la afectividad y retraimiento social); los síntomas negativos y las disfunciones cognitivas, tardan más en mejorar, pueden no mejorar y suelen responder mejor a los antipsicóticos atípicos. Si bien es cierto que los antipsicóticos no modifican el pronóstico de la enfermedad en el sentido de que el porcentaje de personas "curadas" es el mismo que el de antes de su descubrimiento, la mejoría sustancial que producen en la sintomatología significó un gran avance en el tratamiento y en el difícil manejo del

booksmedicos.org

paciente psicótico. La política de "puertas abiertas" adoptada por muchos hospitales mentales del mundo en la actualidad, no habría sido posible sin estas sustancias.

La eficacia de los antipsicóticos típicos (los más antiguos) como de los atípicos, para tratar los síntomas positivos, es similar, independientemente de su potencia; sin embargo, los antipsicóticos atípicos además de presentar menos problemas neurológicos, han demostrado mayor eficacia en pacientes con síntomas negativos, disfunción cognitiva o que no responden a los antipsicóticos tradicionales, como en la esquizofrenia resistente o refractaria; por ello prácticamente han desplazado a los típicos en el tratamiento de las psicosis.

Los antipsicóticos son pues útiles en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia, manía, desórdenes esquizoafectivos, desórdenes psicóticos no especificados, breves episodios de psicosis reactiva, brotes psicóticos inducidos por anfetaminas, cocaína u otros estimulantes, depresión mayor con rasgos psicóticos, síndromes de deprivación sensorial y en episodios psicóticos asociados a demencia, delirio o a crisis parciales complejas. Los antipsicóticos se suelen administrar por cortos períodos de tiempo para controlar los síntomas agudos y, en ocasiones, a largo plazo, para prevenir las recidivas en algunos trastornos psicóticos. Dado que los pacientes psicóticos son tratados cada vez más en la comunidad, su cuidado exige una estrecha colaboración entre el equipo de salud mental y los médicos generales, quienes deben tener un buen conocimiento de estos fármacos que son parte sustancial de un manejo que comprende, además, rehabilitación ocupacional y cognitiva y apoyo psicosocial.

Clasificación

Con anterioridad, los antipsicóticos se clasificaban, fundamentalmente, por su estructura química; hoy da mejor idea de ellos la clasificación en **típicos** y **atípicos** con base en su actividad sobre diferentes receptores y sus efectos farmacológicos. Aunque cada vez se les utiliza menos, algunos antipsicóticos típicos permanecen aún en el mercado. Los atípicos, de más reciente aparición, además de tener buena eficacia antipsicótica, producen menos efectos adversos neurológicos.

ANTIPSICÓTICOS DE PRIMERA GENERACIÓN (TÍPICOS)

La mayoría son derivados de la fenotiazina, se diferencian por su potencia para bloquear el receptor dopaminérgico D2 y su capacidad de producir más efectos neurológicos (extrapiramidales) los de mayor bloqueo dopaminérgico o más efectos sedantes, anticolinérgicos y bloqueantes alfa adrenérgicos –los menos potentes–.

Alta potencia

Haloperidol, **flufenazina**, **tioproperazina**, **trifluoperazina**. Presentan alta potencia para bloquear el receptor D2 y baja actividad sobre el receptor de histamina y muscarínicos. Asociados con poca sedación, aumento de peso o efectos anticolinérgicos, pero con alto riesgo de efectos extrapiramidales.

Baja potencia

Clorpromazina, **levomepromazina**, **pipotiazina**, **tioridazina**. Presentan baja potencia para bloquear el receptor D2, pero con alta actividad sobre antagonista del receptor de histamina y muscarínico, con alta prevalencia de sedación, hipotensión y efectos anticolinérgicos, y un menor riesgo de efectos extrapiramidales.

ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN (TÍPICOS)

Desde el advenimiento de la **clozapina** estos nuevos antipsicóticos, pertenecientes a diversos grupos químicos y con menor afinidad sobre los receptores D2 que los típicos, han mostrado mayor eficacia en el manejo de los síntomas negativos y las disfunciones cognitivas y en el control de esquizofrenias resistentes o refractarias al tratamiento. Por su menor bloqueo D2 producen muy pocos efectos extrapiramidales y no aumentan la –prolactina excepto la risperidona–, pero causan considerable sedación y fuertes efectos anticolinérgicos, mayor riesgo de convulsiones y, con relativa frecuencia, aumento de peso y cambios metabólicos; la clozapina, además, tiene el grave riesgo de producir agranulocitosis, lo que ha llevado a que su uso se limite al tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento.

Se consideran antipsicóticos **atípicos** los siguientes: **amisulprida**, **aripiprazol**, **asenapina**, **ciprazidona**, **iloperidona**, **lurasidona**, **olanzapina**, **paliperidona**, **quetiapina**, **risperidona**, **sertindol**, **sulpirida**, **sultopride**, **tiapride**, **ziprasidona** y **zotepina**.

Aspectos farmacológicos

No toda psicosis es igual a esquizofrenia, y la fisiopatología para el tratamiento de esta patología puede no ser aplicable a otros trastornos psicóticos, sin embargo, la eficacia de los antagonistas dopaminérgicos para los síntomas positivos de la psicosis en la mayoría de los trastornos psicóticos sugiere una etiología común relacionada con la neurotransmisión dopaminérgica excesiva en las vías mesolímbicas.

booksmedicos.org

Se reconocen como mecanismo de acción común de todos los antipsicóticos el antagonismo sobre el receptor de dopamina D2 con diferentes niveles de potencia y afinidad, asimismo, los antipsicóticos de segunda generación, además de ser débiles antagonistas dopaminérgicos, presentan un bloqueo de receptores $5HT_{2a}$ de serotonina, los cuales explican su menor incidencia de extrapiramidalismo. Es conocida también la capacidad variable de cada uno de los antipsicóticos de presentar interacción y bloqueo de receptores muscarínicos, adrenérgicos e histaminérgicos, lo cual determinará su capacidad sedante o de otros efectos relacionados como hipotensión ortostática y síncope, sedación, somnolencia, aumento del apetito y de peso, visión borrosa, boca seca, estreñimiento, etc.

Los efectos encontrados con estos medicamentos pueden variar según su acción sobre los diversos receptores, por ejemplo, aquellos de menor potencia antipsicótica presentan un importante efecto sedante y son conocidos como sedantes mayores, útiles en el manejo de pacientes excitados o agitados. Así como aquellos con mayor capacidad antidopaminérgica se les conoce como neurolépticos, debido a los efectos relacionados con el medicamento como apatía y desinterés, disminución de actividad motora espontánea, de la impulsividad, de la agresividad, de la agitación y de la tensión afectiva; el paciente tratado con estos medicamentos muestra clara disminución en su iniciativa y reactividad, tornándose indiferente a los estímulos del medio ambiente.

Todos los antipsicóticos disminuyen la agitación y la excitación, atenúan o hacen desaparecer las alucinaciones y los trastornos del pensamiento, mejoran las ideas delirantes y paranoides y la conducta catatónica o gravemente desorganizada, aunque una evidente mejoría de la psicosis puede tardar varios días o semanas de tratamiento. Algunos síntomas negativos como amotivación, abulia y trastornos afectivos asociados a depresión, pueden presentar mejor respuesta con los antipsicóticos de segunda generación (atípicos). El aripiprazol es un antipsicótico atípico agonista parcial de los receptores dopaminérgicos, sumado al efecto antagonista sobre el receptor $5HT_{2a}$.

Poseen los antipsicóticos, sobre todo los típicos, un buen efecto antiemético que se correlaciona bien con la potencia para bloquear los receptores D2 en la zona quimiorreceptora gatillo (ZQG) del vómito. Tienen actividad analgésica y potencian el efecto de otros analgésicos y anestésicos.

Por su liposolubilidad la mayoría de los antipsicóticos tiene muy buena absorción y gran volumen de distribución y su permanencia en el SNC es mucho mayor que en el plasma. Se suelen utilizar por vía oral, pero puede haber grandes diferencias individuales en los niveles séricos logrados, con picos máximos de absorción que oscilan entre una y cuatro horas; la risperidona está disponible además en tabletas orodispersables que se adhieren a la mucosa oral, no se pueden escupir y por ello facilitan la administración en pacientes que no cooperan con la medicación. Por vía intramuscular se logra mayor biodisponibilidad y muy buenos niveles séricos en menos de media hora, lo que la hace muy útil en pacientes agitados o que no cooperan; la vía intravenosa se utiliza poco; en pacientes que rechazan la medicación se pueden utilizar formas de depósito de flufenazina, pipotiazina, haloperidol, risperidona o paliperidona que pueden aplicarse cada dos a cuatro semanas. Administrados diariamente los antipsicóticos orales suelen alcanzar el estado de equilibrio en cuatro a cinco días y sus tiempos de vida media oscilan entre ocho y sesenta horas; las formas de depósito pueden tardar varios meses en alcanzar su estado de equilibrio y por ello pueden requerir de la administración de antipsicóticos por vía oral durante las primeras semanas; así mismo puede haber concentraciones séricas apreciables luego de varios meses de suspendida la medicación. Pasan la barrera placentaria, se encuentran en la leche y son metabolizados en el hígado por diferentes isoenzimas del citocromo P-450 (1A2, 2D6, 3A4); una vez metabolizados se excretan por bilis y riñón.

Reacciones adversas

La elección de un antipsicótico no solo está determinada por el tipo de psicosis y por la sintomatología predominante, sino que en gran medida tiene que ver con la susceptibilidad del paciente a sus reacciones adversas, tanto a corto como a largo plazo; es por esta razón que, siendo considerados equiefectivos en el manejo de la psicosis (a excepción de la clozapina para el manejo de la esquizofrenia resistente), se prefiere hoy el uso de los de segunda generación en la mayoría de ocasiones.

Los antipsicóticos de primera generación producen con frecuencia hiperprolactinemia con galactorrea y alteraciones neurológicas como las discinesias tardías y, en especial, síntomas extrapiramidales: parkinsonismo o Parkinson medicamentoso; acatisia, caracterizada por una intensa inquietud motora que no le permite al paciente estar quieto; y distonías agudas, que son intensos espasmos musculares agudos -persistentes o intermitentes- en cara, cuello, espalda, brazos o piernas que hacen adoptar inusuales gestos y posturas (sacar la lengua, opistótonos o crisis oculogiras) y que pueden comprometer músculos faríngeos o laríngeos y dificultar la respiración en forma grave. Estos síntomas extrapiramidales aparecen a las pocas horas o días, pueden mejorar espontáneamente o al disminuir las dosis y, si no mejoran, se pueden tratar con antiparkinsonianos anticolinérgicos (biperideno), difenhidramina, benzodiazepinas o amantadina que tiene la ventaja, en ancianos, de carecer de efectos anticolinérgicos. La mayoría de estos efectos adversos neurológicos son explicados por el antagonismo dopaminérgico sobre la vía nigro-estriada, razón por la cual son más frecuentes con aquellos más potentes.

También relacionados con el bloqueo D2,

booksmedicos.org

trastornos endocrinos como amenorrea, galactorrea, ginecomastia, hipogonadismo, disfunción sexual o infertilidad son frecuentes con los de primera generación. Aunque aquellos de segunda generación han sido asociados con mínima incidencia de hiperprolactinemia, la risperidona, la paliperidona y la sulpirida pueden producir incrementos de los niveles de prolactina superiores a los producidos por haloperidol. La hiperprolactinemia es reversible a la suspensión del fármaco o al cambio por uno atípico de mínima incidencia; en caso de no ser posible esto, se puede utilizar bromocriptina.

Más grave, por su alto índice de mortalidad (10%), pero poco frecuente, es el síndrome neuroléptico maligno, una reacción explicada por bloqueo de dopamina. Se caracteriza por un serio compromiso extrapiramidal, grave inestabilidad autonómica (sudoración, taquicardia, alteraciones de la presión arterial, incontinencia) y cambios en el estado de conciencia; la temperatura corporal puede alcanzar los 40°C y la rigidez muscular puede ocasionar grandes elevaciones de la creatincinasa. Su aparición obliga a la suspensión inmediata del antipsicótico y a un manejo inespecífico y de sostén, en una unidad de cuidados intensivos: se han utilizado agonistas dopaminérgicos, como bromocriptina, y relajantes musculares como dantroleno o benzodiazepinas.

Por bajar el umbral convulsivo los antipsicóticos pueden producir convulsiones, sobre todo en pacientes epilépticos; esto es más probable con los atípicos y en especial con clozapina. Efectos menos serios son sedación y somnolencia, efectos antimuscarínicos (visión borrosa, boca seca, retención urinaria, estreñimiento) y bloqueantes adrenérgicos (hipotensión ortostática con o sin síncope, congestión nasal, disfunción eyaculatoria) que son ocasionados especialmente por típicos poco potentes como las fenotiazinas alifáticas y piperidínicas y por algunos atípicos como clozapina, olanzapina, quetiapina, paliperidona y risperidona; con los días aparece algún grado de tolerancia a estos efectos. La disminución crónica de la producción de saliva puede ocasionar estomatitis, fisuras labiales y trastornos de la lengua y dientes que se conocen como el síndrome oral. Con el uso parenteral se puede acentuar la aparición de taquicardia, hipotensión y síncope; las arritmias ventriculares graves con prolongación del intervalo QT son más frecuentes con el uso de tioridazina, haloperidol IV y ziprasidona, pero todos los antipsicóticos aumentan el riesgo de muerte súbita, en una relación dosis dependiente. También se ha observado un mayor riesgo de muerte en pacientes ancianos con demencia expuestos a antipsicóticos, así como en pacientes terminales con episodios de agitación por delirium.

Es importante resaltar que los antipsicóticos de segunda generación presentan menor incidencia de efectos adversos neurológicos asociados al bloqueo dopaminérgico, sin embargo, aumentan la incidencia de alteraciones metabólicas adversas, especialmente con clozapina, olanzapina y quetiapina, como aumento de peso de manera considerable, mayor incidencia de dislipidemia (aumento importante de triglicéridos y menor impacto sobre colesterol total y LDL), intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, hiperglicemia y diabetes mellitus tipo 2, por lo cual en pacientes con indicación de terapia a largo plazo se deberían preferir aquellos fármacos con un perfil metabólico más favorable.

Especialmente con clozapina es reconocido el riesgo de producir agranulocitosis, granulocitopenia, leucopenia, trombocitopenia y eosinofilia, razón por la cual su uso es preferido para el tratamiento de la esquizofrenia resistente, asociado a un control con hemograma de manera periódica, realizando seguimiento del conteo de leucocitos.

Aunque los antipsicóticos no producen dependencia, puede haber algunas manifestaciones de abstinencia, como malestar, insomnio o alteraciones del sueño, luego de la suspensión brusca tras uso prolongado; también pueden ocasionar, cuando se han utilizado altas dosis de antipsicóticos potentes, la aparición de manifestaciones más serias como coreoatetosis u otras formas de discinesias tardías. Se debe procurar suspensión gradual tras el uso prolongado.

Precauciones y contraindicaciones

En vista del gran número de reacciones adversas, los riesgos y los beneficios del uso de estos medicamentos deben ser evaluados en cada caso, siempre deben usarse a las menores dosis que sean necesarias y, salvo circunstancias excepcionales, no deben usarse en pacientes con grave enfermedad cardiovascular, epilepsia incontrolada, depresión del SNC o estados comatosos.

Deben usarse con precaución en ancianos –por su susceptibilidad a los efectos sedantes y anticolinérgicos y por el gran riesgo de efectos neurológicos y metabólicos–, en niños y en pacientes con alcoholismo activo, angina de pecho, daño cerebral, enfermedad cerebrovascular, cáncer de mama (por el aumento de la prolactina), insuficiencia hepática o renal, enfermedad de Parkinson, caso éste en el que se deben utilizar los atípicos por su débil efecto bloqueante D2; los pacientes con epilepsia deben recibir tratamiento profiláctico. En tratamientos a largo plazo debe vigilarse la presión arterial, el peso, la glicemia y los lípidos y se prefiere el uso de aquellos que alteran poco el peso y la glicemia, como por ejemplo, iloperidona, ziprasidona, aripiprazol, asenapina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para diabetes. En pacientes con delirium o demencia el uso de antipsicóticos aumenta el índice de mortalidad, y el uso de los que tienen notorios efectos anticolinérgicos puede empeorar el delirio, razón por la cual se prefieren aquellos que carecen de efectos anticolinérgicos como haloperidol, asenapina, risperidona, iloperidona, paliperidona y en dosis muy bajas. En niños y adolescentes se prefieren la risperidona y el aripiprazol.

booksmedicos.org

La clozapina, útil sólo en esquizofrenia resistente, se contraindica en pacientes con antecedentes de agranulocitosis, depresión medular, desórdenes mieloproliferativos o cualquier anormalidad en el recuento de los glóbulos blancos, y no debe usarse junto con otros medicamentos que puedan producir depresión medular (cloranfenicol, sulfonamidas, carbamazepina, antineoplásicos, etc.). Antes de iniciar el tratamiento con clozapina debe hacerse un cuadro hemático con recuento de células blancas, el cual se debe repetir a cortos intervalos durante las primeras 18 semanas y cada dos semanas por el resto del tratamiento y hasta un mes después de suspenderlo; debe suspenderse inmediatamente si el número de glóbulos blancos está por debajo de 3500/mm^3; y se debe advertir sobre la necesidad de informar la aparición de fiebre o cualquier síntoma de infección.

Los neurolépticos de depósito, por su larga duración, sólo deben utilizarse cuando no se pueda lograr la ingestión regular del medicamento. Luego de la administración de un antipsicótico intravenoso, como la clorpromazina, el paciente debe permanecer acostado por una hora; la inyección debe hacerse lentamente. La fatiga física y el estrés, las infecciones, la deshidratación y las enfermedades cerebrales orgánicas predisponen a cuadros graves como el síndrome neuroléptico maligno. Niños y ancianos son más susceptibles a los efectos extrapiramidales. Se considera un mal uso de los antipsicóticos su prescripción en casos mal definidos como en ancianos "agitados" o niños "difíciles", en los que se busca un efecto sedante. El deterioro de las habilidades motoras puede interferir algunas ocupaciones e implicar riesgos para el manejo de máquinas o vehículos, especialmente con el uso de los sedantes.

Aunque el riesgo de toxicidad o de malformaciones es mínimo, debe sopesarse muy bien el uso de antipsicóticos en el embarazo y la lactancia, en términos de riesgo y beneficio. En tratamientos prolongados debe vigilarse estrechamente al paciente y hacerse adecuados controles periódicos.

Interacciones

El efecto sedante de algunos antipsicóticos se potencia con otros depresores del SNC, como opioides, benzodiazepinas, algunos antidepresivos y alcohol; los que tienen efectos antimuscarínicos se potencian con diversos anticolinérgicos, antihistamínicos de primera generación y antidepresivos tricíclicos; con otros bloqueantes alfa y antihipertensivos aumenta el riesgo de hipotensión y síncope. Pueden antagonizar el efecto de algunos anorexígenos, de las anfetaminas, de la bromocriptina y de la levodopa. Con el uso concurrente con litio se ha reportado un síndrome encefalopático. No deben usarse con medicamentos que prolonguen el QT. Por disminuir el umbral convulsivo, debe ajustarse el tratamiento anticonvulsivante cuando se utilizan antipsicóticos.

Usos

En esquizofrenia, buscando inicialmente la reducción de la agitación, el comportamiento desorganizado y hostil, así como el impacto de las alucinaciones y mejorar su interacción con el entorno social. A pesar de que la esquizofrenia es el trastorno psicótico en el que más estudios se han realizado, los usos se extienden a otros trastornos en los que hay, o puede haber, síntomas psicóticos: trastorno esquizoafectivo (tipo bipolar), trastorno delirante, episodio maníaco (todos pueden estar indicados a excepción de la clozapina), demencias, depresión y psicosis inducidas por el uso de drogas como L-dopa, alcohol, cocaína, anfetaminas, fenciclidina, ketamina, LSD u otras psicoactivas. Los antipsicóticos son entonces los principales medicamentos utilizados en el tratamiento sintomático de los trastornos psicóticos agudos -sean de origen funcional, orgánico o inducidos por drogas-, en los que generalmente se administran sólo durante el episodio y un poco después, así como en el manejo de la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo y el trastorno delirante, en los que generalmente se requiere un tratamiento a largo plazo para mejorar los síntomas, estabilizar al paciente y evitar las recaídas; en el trastorno bipolar se suelen combinar con un estabilizante del ánimo, sin embargo, aripriprazol, olanzapina y risperidona pueden ser usados como terapia de mantenimiento. Los atípicos presentan menos efectos extrapiramidales, razón por la cual se les prefiere en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos a largo plazo, prefiriendo aquellos con menor incidencia de trastornos metabólicos.

Otros usos son: depresión mayor con características psicóticas, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por estrés postraumático y ansiedad generalizada resistentes al tratamiento, casos en los que los atípicos (quetiapina, risperidona, olanzapina) han demostrado eficacia, siempre como complemento de los antidepresivos; delirium; severos trastornos del comportamiento en niños (irritables, explosivos, agresivos, impulsivos, lábiles y con déficit de atención con hiperactividad); severos trastornos del comportamiento en adultos, asociados a desórdenes neurológicos. También está demostrada la efectividad de los antipsicóticos en el control de algunos síntomas conductuales asociados con desórdenes autísticos.

Algunos antipsicóticos típicos como el haloperidol, la clorpromazina y la levomepromazina, también se han utilizado en: hipo intratable; vómito; ansiedad del paciente alcohólico; síndrome de abstinencia alcohólico; prurito; corea de Huntington y el hemibalismo; tétanos y porfiria intermitente aguda. En el síndrome de Guilles de la Tourette -una enfermedad rara caracterizada por tics y coprolalia o emisión de sonidos vocales- se ha utilizado el haloperidol, pero hoy se prefiere el uso de atípicos como risperidona, aripiprazol o ziprasidona.

booksmedicos.org

Presentaciones y dosis

Tabla 11.1.
ANTIPSICÓTICOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Amisulprida	SOCIAN	Tab. 50 y 200 mg	50 a 1200 mg/día en dosis divididas.	
Aripiprazol	ABILIFY, ABIPREN, APIPRAX, ILIMIT, IPIPRAL, PRAZENTOL	Tab. 10, 15 y 30 mg. Sol. Oral 1mg/ml/ 150ml	10 a 15 mg/día; se puede incrementar hasta una dósis máxima de 30 mg/día.	≥ 6 años: inicial 2 mg/ día x 7 días; incrementar a 5 mg/día; se puede incrementar cada mes hasta una dósis máxima de 15 mg/día.
Asenapina	SAPHRIS (disponible en algunos paises)	Tab. orodispersables 5 y 10 mg	Tratamiento agudo: 5 a 10 mg dos veces al día mantenimiento: 5 a 10 mg/día.	
Clorpromazina	LARGACTIL	Sol. Inyectable 25 mg/ml/5ml; sol. oral 40 mg/ml; tab. 25 y 100 mg	Oral: 30 a 800 mg/día en 2 a 4 dosis; IM o IV: inicial 25 mg; usual 300 a 800 mg/día en 4 a 6.	Oral: 0.5 a 1 mg/kg dosis cada 4 a 6 horas IM o IV: 0.5 a 1 mg/kg dosis cada 6 a 8 horas.
Clozapina	CLOFAX, CLOPINAR, CLOZAPINA, DISCOLE, DRUGTECH DICOMEX, LABINCLOZ, LEPONEX, SICOZAPINA, TANYL, ZAPEN	Tab. 25 y 100 mg	Inicial: 12.5 mg una o dos veces al día; incrementar 25 a 50 mg/día hasta 300 a 450 mg/día después de 2 semanas; max: 900 mg.	
Flufenazina	PROLIXIN D (disponible en algunos paises)	Sol. Inyectable de depósito 25 mg.	12. 5 a 25 mg cada 2 a 4 semanas.	
Haloperidol	APRACAL, HALOPERIDOL, HALOPIDOL, HALOPIDOL FORTE	Sol. Inyectable 5 mg/ml; susp. inyectable de depósito 50 mg/ ml; tab. 5 y 10 mg; sol. oral 2 mg y 10 mg /ml	Oral: 0.5 a 5 mg 2 a 3 veces al día; máximo 30 mg/día. IM(sol): 2 a 5 mg cada 4 a 8 horas; IM depósito: 50 a 200 mg cada 4 semanas.	3 a 12 años: inicial 0.5 mg/día en 2 o 3 dosis; maximo 0.15 mg/kg día; mantenimiento: 0.05 a 0.15 mg/kg/día en dosis divididas.
Levomepromazina	LEVOMEPROMA-ZINA, SINOGAN	Tab. 25 y 100 mg; sol. Oral (4%) 40 mg/ml; sol. Iny. 25mg/ml	Oral, psicósis: inicial 25 a 75 mg/dia en 2 a 3 tomas hasta 100 a 200 mg/día en 2 a 3 tomas; otros usos: 25 a 75 mg/día en 2 a 3 tomas. IM: 75mg - 100 mg dividido en 3 a 4 tomas.	0.25 mg/kg/día divididos en dos o tres dosis; dosis máxima: 40 mg/dia.
Lurasidona	LATUDA (disponible en algunos paises)	Tab. 40 y 80 mg	Inicial 40 mg/día; máximo: 80 mg/día.	
Olanzapina	COLPOSEC, DOZIC, FRENIAL, IPCA OLEX, LANZAM, MEFLAX, OLANZAMAX, OLANZAMET, OLANZAPINA, OXEPINE, PRO-LANZ, ZAPIN, ZELTA, ZYPREXA	Sol. Inyectable 10 mg; tab. 5 y 10 mg en presentación convencional y orodispersable.	IM: inicial 5-10 mg cadas 2-4 horas; máximo 30 mg/ día. Oral: inicial 10-15 mg/dia; ajustar 5 mg/día; rango 5-20 mg/día.	Oral ≥ 13 años, inicial 2.5-5 mg/día; incrementar 2.5-5 mg/día hasta 10 mg/día. Rango: 2.5-20 mg/día.

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Paliperidona	INVEGA, INVEGA TRINZA, INVEGA SUSTENNA	Susp. inyectable de depósito base 50, 75, 100 y 150 mg; susp. Inyectable (palmitato) 410mg. 546mg y 819 mg; tab. liberación prolongada 3, 6, 9 mg	Oral: 6 mg/día en las mañanas; rango 3 mg - 12 mg/día. IM depósito: Iniciar con 150 mg y base (234mg palmitato) y 100 mg (156mg palmitato) a los 8 días; 25-150 mg cada 4 semanas, dosis de mantenimiento.	Oral 12 a 17 años: inicial 3 mg/día; incrementar 3 mg/día cada 5 días, si se requiere.
Pimozida	ORAP (disponible en algunos países)	Tab. 1, 2 y 4 mg.	S. Tourette > 12 años y adultos: inicial 1-2 mg/día en dosis divididas; rango: 7-10 mg/día.	S. Tourette ≤ 12 años: inicial 0.05 mg; incrementar cada 3 días; rango: 2-4 mg/día .
Pipotiazina	PIPORTIL L-4, PIPOTIAZINA, TRIPIPOT	Sol. Inyectable de depósito 25 mg/1ml y 100mg/4ml	IM: inicial 50-100 mg cada 4 sem. Incrementos de 25mg, dosis usual 75-150 mg cada 4 semanas.	
Quetiapina	QUETIDIN XR, KETIAN XR, NORSIC, SEROQUEL, SEROQUEL XR, QUEKLINE, QUETIAMET, QUETIAPINA, QUETIAZIC, QUETIREL, QUITIDE, TIAMAX, TISDERAN	Tab. 25, 100, 200, 300 mg; tab. liberación prolongada 50, 150, 200, 300, 400 mg	Oral adultos: inicial 50 mg/día; segundo día 50-100 mg; ajustar 100 mg/día hasta 300 mg/día. Tab lib. prol. Adultos: inicial 50 mg; 100 mg/día al seg día; 300 mg/día a partir del tercer día. En manía y esquizofrenia: hasta 400 - 800mg/día.	Oral ≥ 10 años: inicial 25 mg/día en 2-3 dosis; ajustar a 50 mg al segundo día y luego 100 mg/día hasta 400 mg/día. Rango: 400-600 mg/día en 3 dosis. Autismo: 100-350 mg/día.
Risperidona	RISPERDAL, PERIDON, ISPERIN, RISPERIMED, SPIRON, TRACTAL, RISOFREN, RISPOLUX	Susp. Iny. de depósito 25mg/2ml y 37.5mg/2ml ; tab. 1, 2, 3, 4 mg; tab. orodisperables 0.5, 1, 2 mg; sol. oral 1 mg/ml	Oral: inicial 2 mg/día; ajustar 1-2 mg/día hasta un rango de 4-8 mg/día en 1-2 dosis.. IM de depósito: inicial 25 mg cada 2 semanas; rango: 12.5 a 50 mg c/2 semanas. En manía: 2-3mg/día hasta 6mg/día.	Oral: Autismo en ≥ 5 años: 15-20 Kg de peso, 0.25-1 mg/día; ≥ 20 kg de peso: 0.5-2.5 mg/día. Esquizofrenia y manía niños 10-17 años: inicial 0.5 mg/día; ajustar 0.5-1 mg/día hasta 2.5-3 mg/día.
Sulpiride	DOGMATIL, EQUILID	Tab. 50 y 200 mg	Psicosis: 400-1600 mg/día en 3-4 tomas; vértigo y otras patologías: 150-300 mg/día.	
Tioridazina	MELERIL, TEROD, TIORIDAZINA BCN (disponible en algunos países)	Tab. 25 mg; tab. liberación prolongada 50 y 200 mg, susp. Oral. 25%/200ml	Inicial 10-50 mg 3 veces al día; máxima 300 mg/día. Rango: 100-600 mg/día.	
Trifluoperazina	STELAZINE, MODIUR	Grageas 5 mg; tab. 1 y 2 mg	Inicial 2 - 5 mg dos veces al día; ajustar hasta 15-20 mg/día. Ansiedad: 1 - 2mg dos dosis.	6-12 años: inicial 1-2 mg/día; ajustar hasta 15 mg/día.
Trifluoperazina + Amitriptilina	CUAIT - D, ZINDEP	Tab. 0.5 mg + 5 mg	1-2 tab. 3 veces al día.	
Ziprasidona	GEODON	Cap. 40 y 80 mg; sol. Iny. 20mg/5ml	Manía: Inicial 40 mg 2 veces/día; máx 60-80 mg 2 veces día. Esquizofrenia: 20mg dos veces día, aumentar hasta dosis usual entre 40 - 100mg 2 veces/día.	

booksmedicos.org

ESTABILIZANTES DEL ÁNIMO

Los trastornos bipolares se caracterizan por episodios agudos, irregulares y de difícil manejo, de depresión, manía, hipomanía o mixtos; son causa prevalente de enfermedad mental en el mundo y producen gran impacto en la vida personal y familiar de quienes los sufren; el diagnóstico y el tratamiento temprano son muy importantes pero, para muchos pacientes, pasan años antes de que esto suceda, pese a que hoy se dispone de medicamentos para el adecuado manejo de las fases agudas de manía o depresión y para la prevención de las recidivas. Los fármacos utilizados pertenecen a diferentes grupos y tienen distintos mecanismos de acción que serán estudiados en sus respectivos capítulos (antidepresivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes). La elección del medicamento se basa en su eficacia y toxicidad, así como en el tipo de trastorno, la fase de la enfermedad por la que cursa el paciente y la comorbilidad que pueda presentar.

Los medicamentos más utilizados, según la evidencia de su eficacia y la fase de la enfermedad son:

	Manía aguda	Depresión aguda	Prevención manía
• Litio	Buena	Buena	Buena
• Valproato	Buena	Limitada	Buena
• Carbamazepina	Limitada	No buena	Limitada
• Lamotrigina	Negativa	Buena	Limitada

Algunos antipsicóticos pueden ser útiles en terapia combinada, como olanzapina junto a los anteriores. Quetiapina y lurasidona pueden funcionar a dosis bajas en monoterapia, en pacientes con depresión bipolar. Clozapina podría utilizarse en pacientes con manía refractaria en terapia combinada.

Los antidepresivos, utilizados en la fase depresiva, no son estabilizantes del ánimo y en el trastorno bipolar no han mostrado evidencia en la prevención de las recaídas a largo plazo. Siempre que se vayan a utilizar en pacientes con trastorno bipolar se debe sopesar el riesgo de inducir elevaciones del ánimo y episodios de manía y, si se requiere su uso, se deben combinar con un estabilizante del ánimo como el litio que, además, aumenta la eficacia de los antidepresivos.

En muchos pacientes y en especial aquellos con comorbilidad (ansiedad, uso de sustancias, episodios mixtos, etc) se puede requerir la combinación de medicamentos, situación en la que es muy importante el monitoreo y la vigilancia de la aparición de reacciones adversas. Durante el embarazo y la lactancia aumenta el riesgo de aparición de episodios agudos; se debe tener muy presente el riesgo inherente a cada uno de estos medicamentos y sopesar las ventajas del tratamiento.

Otras medidas no farmacológicas han mostrado evidencia de su utilidad tanto para el manejo de algunas fases de la enfermedad, como para la prevención de las recaídas: diferentes tipos de terapias o intervenciones psicológicas y psicosociales; ejercicio regular; ciclos adecuados de sueño; y abstenerse de sustancias psicoactivas lícitas (alcohol, nicotina, cafeína) e ilícitas que pueden desencadenar trastorno bipolar, igual que otras psicosis.

Como la mayoría de estos medicamentos se estudiarán en sus respectivos capítulos (antipsicóticos y anticonvulsivantes), aquí se revisará el **litio**, que sólo tiene la condición de estabilizante del ánimo.

LITIO

Con cerca de 70 años de uso sigue siendo el medicamento más eficaz para el tratamiento de la fase aguda y la prevención de las recaídas en el trastorno bipolar, aunque hoy es subutilizado por sobrevaloración de sus reacciones adveras, poco frecuentes, y por la falta de conocimiento y poca familiaridad con el fármaco, por parte de los médicos. Es un catión monovalente con muchos efectos farmacológicos, pero al que no se le conocen funciones fisiológicas. A diferencia de otros iones monovalentes, como sodio y potasio, el litio tiene muy pequeño gradiente de distribución transmembranal, por lo que no es capaz de producir potenciales de acción; esta característica sobresaliente del litio altera la distribución de otros cationes, como el sodio, en el SNC. Se presentan varias hipótesis del mecanismo de acción como la modificación de la liberación de norepinefrina y serotonina, la expresión genómica y la actividad de moléculas vitales para la transducción de señales intraneuronales y la activación de neurotropinas: inhibe el inositol monofosfato y la glucógeno sintetasa cinasa y reduce la proteinkinasa en las isoformas alfa y beta; reducción de ácido araquidónico en las membranas fosfolipídicas cerebrales. Estos cambios explicarían el crecimiento axónico, la remodelación sináptica y la disminución de la apoptosis neuronal que produce. En general altera la liberación de una variedad de neurotransmisores y hormonas con múltiples mecanismos. Vale la pena anotar que el valproato comparte gran parte de estos efectos.

El litio se absorbe muy bien por vía oral,

booksmedicos.org

se distribuye ampliamente por todos los tejidos y fluidos corporales y se excreta sin metabolizar por la orina, alcanzando vida media que soporta administración única al día, con beneficios como mejor adherencia y menor riesgo de daño renal.

Reacciones adversas

Dependen de la dosis y ocurren generalmente a concentraciones séricas mayores de 1-1.3 mEq/L; los niños y los ancianos son más sensibles: letargia, fatiga, debilidad muscular, tremor, cefalea, deterioro de la memoria, confusión, ataxia, fasciculaciones, hipertonía, hiperreflexia, movimientos coreoatetósicos, síndrome de pseudotumor cerebral y convulsiones; neutrofilia, aumento del recuento eritrocítico y del número de plaquetas y disminución de los linfocitos; dermatitis, foliculitis, vasculitis, empeoramiento del acné, psoriasis, alopecia y diabetes insípida; el litio disminuye la capacidad de concentración del riñón y aumenta la excreción de sodio y potasio con poliuria, así como disminución de la filtración. También aumenta el tamaño de la glándula tiroides, con disminución de la liberación de tiroxina y triyodotironina, llevando a hipotiroidismo. Altera la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina y puede inducir aumento de peso. En el corazón puede producir arritmias y alteraciones electrocardiográficas (aplanamiento de la onda T, bradicardia, bloqueos auriculoventriculares).

En pacientes con intoxicaciones agudas por litio el manejo es de soporte con monitoreo cardíaco continuo e intubación si es requerida, así como diálisis en pacientes con intoxicaciones severas.

Precauciones y contraindicaciones

Por su bajo índice terapéutico es necesario hacer periódicamente mediciones séricas del litio, con un rango aceptable entre 0,6-1,5 mEq/L, con un rango esperado en pacientes con manía aguda entre 1,0 y 1,5 mEq/L y algo menores para la profilaxis a largo plazo; las personas que reciben litio deben ser cuidadosamente instruidas sobre la necesidad de mantener adecuada ingesta de agua (2.5-3 L/día) y sodio. El litio debe usarse cuidadosamente en ancianos, personas con disfunción tiroidea o enfermedad cardiovascular y no debe utilizarse si hay severa disfunción renal o cardiovascular, deshidratación o hiponatremia. Puede lesionar el feto y por ello sólo en situaciones que amenazan la vida puede emplearse en el embarazo y se prefiere el uso de antipsicóticos o la terapia electroconvulsivante; en el caso de madres lactantes debe descontinuarse la lactancia. En niños está aprobado en mayores de 12 años de edad. El paciente y sus familiares deben ser advertidos sobre el riesgo en la conducción de vehículos o manejo de aparatos y sobre la aparición de efectos adversos para que suspendan el medicamento y avisen al médico.

Interacciones

Los diuréticos tiazídicos reducen la poliuria inducida por el litio así como la excreción de éste, lo que puede aumentar los niveles séricos hasta concentraciones tóxicas; igual cosa puede ocurrir con furosemida, espironolactona y aminofilina; también los antiinflamatorios no esteroideos, los iECA, la carbamazepina y el metronidazol pueden aumentar su toxicidad por incremento en la reabsorción. Los cambios en la ingesta del sodio alteran la eliminación renal del litio: si se aumenta un 30 a 50% la ingesta de sodio, también aumenta un 30-50% la eliminación de litio y si se disminuye la ingesta también disminuye la eliminación en igual proporción.

Usos

El litio ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la *manía* y de la *fase depresiva* y en la *profilaxis del trastorno bipolar* en pacientes con función renal y cardíaca normal. Se utiliza sólo o combinado con el valproato, combinación que ha demostrado ser más eficaz que el uso del litio o del valproato como únicos medicamentos, así como en algunas ocasiones junto a antipsicóticos como olanzapina o risperidona. En episodios de manía aguda se utiliza en combinación

Presentación y dosis

Tabla 11.2.

LITIO

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Carbonato de litio	CARBOLIT, ESKALIT SR, THERALITE	Tab. 300 mg (convencional) y 450 mg (liberación retardada)	Desorden bipolar: mania: dosis bajas 300mg tres veces/día, incrementar gradualmente hasta 900 - 1800mg/día en 3 o 4 dosis. Lib. Prolongada: iniciar 450mg dos veces/día aumentando hasta 900-1800mg/día en 2 dosis. En depresión: 300mg/día aumentando hasta 600 - 1200mg en dosis divididas.	< 30kg: iniciar 300mg dos veces/día. Hasta una dosis máxima: < 23kg: 900mg/día y ≥ 23kg: 50mg/kg/día.

Las dosis deben ajustarse para que los niveles séricos permanezcan entre 0.6-1.4 mEq/L, para la fase aguda y 0.4-0.8 mEq/L para la profilaxis. La dosis debe ajustarse en pacientes con falla renal y en los ancianos.

booksmedicos.org

con antipsicóticos atípicos, buscando un complemento en sus mecanismos de acción, aunque estos pueden ser utilizados como monoterapia por vía oral o IM. El litio puede ser iniciado con dosis de carga, para disminuir gradualmente hasta alcanzar niveles terapéuticos. El litio tiene la mayor eficacia en la reducción del riesgo de suicidio en pacientes bipolares y con depresión mayor recurrente. Además, el litio puede tener otros usos por sus propiedades neuroprotectoras, como en eventos cerebrovasculares y desórdenes neurodegenerativos: enfermedad de Parkinson, Huntington, Esclerosis Lateral Amiotrófica, parálisis supranuclear y demencia tipo Alzheimer.

ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS

Los comúnmente llamados ansiolíticos o hipnóticos comprenden varias clases de medicamentos utilizados para el tratamiento de los trastornos de ansiedad y del sueño; algunos de ellos también se pueden utilizar como sedantes en diferentes procedimientos quirúrgicos o diagnósticos. En este capítulo nos referiremos especialmente a los ansiolíticos, y en el capítulo de anestésicos a los que tienen propiedades sedantes.

La *ansiedad* es un estado emocional poco placentero, caracterizado por una sensación de aprehensión, de tensión, de expectación frente a algo que se presiente y que puede ser generado por pensamientos, ideas o imágenes, o por situaciones externas que el individuo considera amenazantes; suele acompañarse de algunas manifestaciones como palpitaciones, hiperventilación, sudoración, anorexia, náuseas, vómito, diarrea, temblores, temor, angustia, desasosiego, agitación, pánico e irritabilidad, entre otras. Puede tener causas orgánicas de diferente naturaleza (enfermedades cardiorrespiratorias, tumores, endocrinopatías, etc) o ser producida por el uso de estimulantes como cafeína, anfetaminas o simpaticomiméticos, o ser una de las manifestaciones de la abstinencia de algunas sustancias, pero en la mayoría de los casos que requieren tratamiento, la ansiedad es manifestación de un trastorno mental. Su duración y la falta de un estímulo que la produzca, o la desproporción de la respuesta en relación con el estímulo, o su aparición frente a estímulos inadecuados, diferencian la ansiedad patológica de la respuesta fisiológica normal que, ante situaciones nuevas, amenazantes o demasiado intensas, puede producir ansiedad transitoria, proporcional al estímulo, como respuesta adaptativa al medio.

El *insomnio,* entendido como la incapacidad para conciliar o para mantener el sueño, es el más común de los trastornos del sueño, es motivo frecuente de consulta para el médico y puede tener muchas causas: los trastornos transitorios del sueño, en una persona que duerme bien, suelen deberse a cambios en las condiciones que lo hacen propicio, como cambio de lugar, viajes, ruido, preocupaciones o problemas agudos; el insomnio a corto plazo suele deberse a problemas emocionales (tristeza, duelos), dolor u otra condición médica; el insomnio crónico puede deberse a desordenes psiquiátricos, depresión, ansiedad, abuso de alcohol u otras sustancias como la cafeína, el uso de algunos medicamentos o alguna enfermedad crónica.

Tanto el insomnio como la ansiedad tienen alta prevalencia, razón por la cual muchas y diferentes sustancias y medicamentos han sido utilizadas por el hombre, a través de la historia, tanto para mitigar la ansiedad como para combatir el insomnio; hoy en día el grupo más importante de medicamentos para su tratamiento es el de las benzodiazepinas que, desde los años 60, han dominado el panorama de los medicamentos hipnóticos y ansiolíticos (junto con los antidepresivos, en este caso), aunque el hecho de que las benzodiazepinas tengan el grave riesgo de producir dependencia ha presionado la búsqueda de nuevos medicamentos para el manejo de tales trastornos, los cuales en una gran proporción son actualmente recomendados para el manejo en primera línea de estas patologías.

En este capítulo se revisarán el grupo de las benzodiazepinas y la buspirona (ansiolíticos), y la melatonina, ramelteon, zaleplon, zopiclona, eszopiclona y zolpidem (hipnóticos), medicamentos que no están estructuralmente relacionados con las benzodiazepinas. La hidroxicina y la difenhidramina, antihistamínicos incluidos en la lista de hipnóticos, se revisan en el capítulo correspondiente.

BENZODIAZEPINAS

Desde la síntesis del clordiazepóxido en 1957 y su utilización clínica en 1961, el consumo de estas sustancias ha ido en aumento hasta el punto de aceptarse hoy que un gran número de prescripciones médicas hacen uso inadecuado de estos medicamentos, especialmente en lo que se refiere a la duración del tratamiento y la forma de utilización. Por ello las organizaciones de salud hacen grandes esfuerzos por racionalizar su uso, insisten en que se ha subestimado el riesgo de producir dependencia con estos medicamentos y enfatizan el hecho de que en ningún momento estos fármacos deben ser considerados como el instrumento único y aisla-

booksmedicos.org

do de la terapia, sino que deben considerarse dentro de una estrategia de intervención integral. Debe recordarse además que, en la mayoría de las situaciones, las benzodiazepinas atienden a los síntomas, que son la manifestación de cuadros clínicos a veces no bien definidos, y no a las causas del padecimiento; muchas veces el médico prescribe tales agentes sólo para suprimir los síntomas agudos, posponiendo la búsqueda de la verdadera solución a los problemas del paciente.

A la fecha han salido al mercado cerca de 30 benzodiazepinas y aunque todas producen similares efectos farmacológicos, los usos clínicos de las distintas benzodiazepinas varían según su perfil farmacocinético y su especificidad para el manejo de ciertos problemas, de acuerdo con los resultados de las pruebas clínicas. Todas las benzodiazepinas son medicamentos de control. Se han aprobado para su uso de la siguiente manera:

Sedantes-hipnóticos: **brotizolam**, **diazepam**, **flunitrazepam**, **midazolam**, **triazolam**.

Ansiolíticos: **alprazolam**, **bromazepam**, **mexazolam**, **clobazam**, **diazepam**, **lorazepam**.

Aspectos farmacológicos

Las benzodiazepinas son depresores específicos del SNC y aunque pueden producir desde moderada sedación hasta estupor o coma, dependiendo de la dosis, difícilmente producen la muerte con sobredosis, salvo que se combinen con otros depresores como alcohol u opioides. Las benzodiazepinas son moduladores del receptor $GABA_A$, aumentando la afinidad de GABA sobre este receptor y así la depresión del SNC. El receptor $GABA_A$ es un complejo receptorial, con multiples subunidades específicas que median los diferentes efectos asociados con estos medicamentos. Las benzodiazepinas aumentan la frecuencia de apertura del canal de cloro del receptor $GABA_A$ en presencia de GABA, lo que aumenta el flujo del ión al interior de la neurona, produciendo así su hiperpolarización y la disminución de su excitabilidad. La mayoría de los medicamentos aquí revisados actúan como agonistas del sitio de unión de benzodiazepinas. El **flumazenil** es un *antagonista* sobre el sitio de unión de las benzodiazepinas en el receptor $GABA_A$, por lo que evita o revierte la acción de estos agentes.

Los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas son producidos casi todos a través del sistema nervioso central (sistema límbico, tálamo, hipotálamo, sistema reticular, médula espinal, cerebelo, corteza cerebral); las benzodiazepinas prácticamente están exentas de efectos en otros órganos o sistemas, salvo vasodilatación coronaria e hipotensión cuando se aplican por vía intravenosa y el bloqueo neuromuscular que se provoca a grandes dosis.

El efecto hipnótico y el ansiolítico se pueden lograr con dosis que no provocan depresión del SNC; al incrementar la dosis se puede producir sedación y estupor, pero es prácticamente imposible lograr un estado de anestesia general porque aun con dosis altas el conocimiento persiste y no tienen ningún efecto analgésico. Su propiedad sedante consiste en que moderan la acción, disminuyen la reactividad, el tiempo de reacción y la capacidad de respuesta a estímulos; por cuanto disminuyen la excitación y la tensión y calman al paciente agitado se les ha llamado también tranquilizantes. A ciertas dosis las benzodiazepinas pueden deteriorar la memoria reciente y producir amnesia anterógrada, efecto útil en premedicación anestésica.

Por su acción sobre los reflejos polisinápticos medulares y sobre centros superiores inhibidores, las benzodiazepinas pueden producir relajación muscular sin deteriorar la actividad locomotora; a dosis mayores pueden inhibir las vías aferentes monosinápticas y deprimir directamente el nervio motor y la actividad muscular. De este modo, a altas dosis como las que se utilizan en sedación, endoscopias o premedicación anestésica, pueden disminuir la ventilación alveolar con producción de acidosis e hipoxia.

Las benzodiazepinas, especialmente el diazepam, el clonazepam, el clobazam, el midazolam y el lorazepam tienen actividad anticonvulsivante, pues por la hiperpolarización que producen disminuyen la capacidad de la neurona para despolarizarse hasta el umbral requerido para desencadenar un potencial de acción, elevando el umbral convulsivo y evitando así la diseminación de la descarga.

Sobre las etapas del sueño producen modificaciones importantes que redundan en mayor facilidad para conciliar y mantener el sueño, en menor número de despertares y en incremento del tiempo total del sueño. De otro lado, al reducir la duración de la etapa de sueño profundo, pueden lograr la desaparición de los terrores nocturnos, las pesadillas y el sonambulismo.

Farmacocinética. Todas las benzodiazepinas se absorben completamente por vía oral, iniciando su efecto entre los 30 minutos y tres horas después, y alcanzando su máxima concentración al cabo de 2 a 4 horas; la absorción muscular del lorazepam es rápida y completa, mientras la del diazepam y el clordiazepóxido es lenta y errática; se distribuyen ampliamente y alcanzan rápidamente altas concentraciones en el sistema nervioso central, por lo que pueden sufrir, cuando se administran por vía intravenosa, un fenómeno de redistribución; su unión a proteínas oscila entre 70 y 99% por su forma activa o los metabolitos; todas se metabolizan en el hígado por medio de las enzimas del citocromo P450 y casi todas pasan por tres etapas metabólicas (oxidación, hidroxilación y conjugación con ácido glucurónico) produciendo muchas de ellas, como el diazepam y el nitrazepam, metabolitos activos que determinan su vida media biológica, la duración de su efecto y la posibilidad de acumularse; de este modo, fármacos con vida media larga o intermedia podrían presentar muchos efectos residuales al día siguiente, de ser usados como hipnóticos, y podrían acumularse con el

booksmedicos.org

uso diario. En algunos casos entonces es preferible el uso de benzodiazepinas de vida media corta o ultracorta las que, por no tener metabolitos activos, presentando menos efectos residuales al día siguiente. Todas las benzodiazepinas cruzan la barrera placentaria y son excretadas en la leche materna.

Vidas medias de las benzodiazepinas

Larga (> 24 Horas)	Intermedia (6 A 24 horas)	Corta y ultracorta (< 6 Horas)
Clobazam	Lorazepam	Triazolam
Flurazepam	Clonazepam	Midazolam
Diazepam	Alprazolam	

Reacciones adversas

Las más frecuentes son somnolencia, fatiga, incoordinación motora, ataxia, mareo y palpitaciones que pueden ir disminuyendo con el tiempo (tolerancia) o al reducir la dosis. Con menor frecuencia puede aparecer deterioro de las funciones mentales, confusión, vértigos, depresión, ideas suicidas, desinhibición, cambios de conducta, amnesia anterógrada, dificultad para recordar lo sucedido unas horas después de ingerir el fármaco, confabulación; en ocasiones producen efectos paradójicos como irritabilidad y agresividad. En pacientes con edad avanzada se han relacionado con caídas, fracturas, fatiga durante el día, amnesia, dependencia y demencia. La aplicación intravenosa rápida de benzodiazepinas puede ocasionar depresión respiratoria, hipotensión y paro cardíaco. Raros casos de hepatotoxicidad, trastornos hematológicos y reacciones de hipersensibilidad se han asociado con el uso de triazolam y flurazepam.

Precauciones y contraindicaciones

Las personas que necesiten estar alerta o manejen vehículos y maquinaria pueden sufrir accidentes y deben ser advertidas del riesgo; a los individuos con tendencias suicidas se les debe prescribir pequeñas cantidades, administrar dosis bajas y ser vigilados; los pacientes con depresión del SNC por alcohol, tóxicos o drogas, pueden empeorar. Están contraindicadas en miastenia gravis y deben utilizarse con sumo cuidado en depresión respiratoria, asma u otra enfermedad respiratoria grave, por el riesgo de producir hipoxia y narcosis; en la apnea obstructiva del sueño pueden empeorar el impacto de los episodios de apnea sobre la ventilación alveolar, por lo que algunas autoridades contraindican su uso.

Los pacientes ancianos y los debilitados son más propensos a presentar mareo, somnolencia, ataxia y caídas, y por lo tanto hay que tener con ellos mayores precauciones, especialmente el uso de aquellas benzodiazepinas de más larga acción, donde los riesgos de caidas, fracturas, delirium, deterioro cognitivo llevan a considerar estos medicamentos como terapias potencialmente inapropiadas en pacientes mayores de 65 años según criterios Beers; en los pacientes con enfermedad hepática y en los ancianos deben utilizarse medicamentos de fácil metabolismo como el lorazepam.

En el primer trimestre del embarazo incrementan el riesgo de malformaciones congénitas (labio leporino y paladar hendido) por lo que la FDA ha clasificado en la categoría de evidencia de riesgo en humanos al clonazepam, diazepam, lorazepam, alprazolam, y como categoría de contraindicado en el embarazo al triazolam. Durante el trabajo de parto las benzodiazepinas pueden provocar depresión del neonato (hipotérmico, hipoactivo, hipotónico, con apneas) y los efectos pueden durar hasta varios días; por excretarse en la leche, pueden sedar al lactante.

Las benzodiazepinas son más útiles en el tratamiento de los estados agudos que en los crónicos, razón por la cual debe tratar de evitarse su empleo por más de 4 a 8 semanas, máxime si se tiene en cuenta que algún grado de tolerancia ocurre con el uso continuado y que el riesgo de dependencia física y psíquica es grande, especialmente con el empleo de dosis altas o por largos períodos; el síndrome de abstinencia puede aparecer después de la suspensión de algunas benzodiazepinas y por ello, después del uso prolongado a dosis altas, la suspensión debe ser gradual; las de vida media corta presentan rápidamente síntomas de abstinencia (ansiedad, insomnio, irritabilidad, náuseas, vómito, cefalea, confusión), mientras que con las de vida media larga los síntomas de abstinencia pueden tardar varios días en aparecer.

El riesgo de tolerancia y dependencia a estos medicamentos es considerado bajo y está relacionado con la dosis y la duración del tratamiento, pero de todos modos debe tenerse cuidado en personas con antecedentes de abuso de alcohol u otras sustancias, con personalidad adictiva o en aquellas que por la naturaleza de su problema requieran tratamiento prolongado.

Pese a su seguridad con sobredosis, en la intoxicación aguda puede sobrevenir hipotermia, hipotensión, hiporreflexia, confusión, coma y depresión respiratoria pero, salvo cuando se han combinado con alcohol, opioides u otros depresores, rara vez producen la muerte. En casos graves, además de las medidas de sostén, se utiliza como antagonista específico para revertir los efectos el **flumazenil** (LANEXAT, amp. 0.5 mg/5 ml y 1 mg/10 ml): 0.2-0.3 mg IV iniciales, para continuar con 0.1 mg cada minuto, si es necesario, hasta un máximo de 2 mg. Puesto que la mayoría de las benzodiazepinas son de acción prolongada, es posible que el estado de depresión del SNC reaparezca, por lo que debe observarse de cerca el paciente y repetir la dosis o mantener una infusión.

El flumazenil se puede utilizar también para la terminación de la anestesia inducida o mantenida con benzodiazepinas y para la reversión de la sedación producida en la realización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos o en cuidados intensivos, pero debido a su alto costo se requiere clara indicación y buen balance costo/beneficio.

booksmedicos.org

Interacciones

Las comidas y los antiácidos que contengan aluminio retardan el inicio de su efecto; los depresores como alcohol, antipsicóticos, antihistamínicos, anestésicos, antidepresivos, opioides, clonidina, potencian sus efectos sedantes; en los fumadores disminuye su efectividad por aumento del metabolismo; con el consumo excesivo de cafeína (tinto, bebidas colas, etc.) u otros estimulantes, disminuye su eficacia; su combinación con valproato ha ocasionado brotes psicóticos.

Usos

En principio todas las benzodiazepinas a dosis equivalentes tienen los mismos efectos farmacológicos y por ende las mismas indicaciones; sin embargo, algunas son reconocidas para usos específicos, bien sea por su vida media que se ajusta a las necesidades, o por por una mayor selectividad sobre determinados efectos. La mayoría de los estados de ansiedad e insomnio tienen duración limitada, bien sea porque la situación que los origina desaparece, porque el paciente aprende a convivir con ellos o porque presentan remisión espontánea. En muchas ocasiones puede ser efectiva la terapia psicológica o la psicoterapia.

Ansiedad: aunque los antidepresivos (especialmente los SSIRs) se consideran de primera elección, sobre todo si se requiere terapia a largo plazo o si hay depresión, la eficacia de las benzodiazepinas en el tratamiento de la ansiedad ha sido demostrada y su uso aceptado en las crisis de angustia (ataques de pánico), el trastorno de ansiedad generalizada, la agorafobia, la fobia social y el estrés postraumático, sobre todo por la rápida mejoría que producen, frente a los antidepresivos, que pueden tardar varias semanas en mejorar los síntomas; como pueden producir tolerancia al efecto ansiolítico y dependencia, deben ser utilizadas dentro de una terapia integral que puede comprender el manejo combinado con antidepresivos, la psicoterapia, los tratamientos cognitivos conductuales y el uso de beta bloqueadores. Se prefieren aquellos con vida media más larga, por cortos períodos de tiempo o durante el manejo inicial de estos episodios.

Insomnio: la eficacia de estos medicamentos en el tratamiento de trastornos del sueño, tales como dificultad para conciliar el sueño, frecuentes despertares o despertar muy temprano en la mañana, ha sido suficientemente demostrada, pero su utilización no ha sido racional: se abusa de ellos con las consecuencias previamente expuestas. En el manejo racional del insomnio se deberían identificar inicialmente las causas subyacentes del insomnio, y si es posible buscar una terapia enfocada (depresión, dolor, hipertiroidismo, disnea paroxística, etc.). Siempre se recomendará primero buscar medidas no farmacológicas como higiene del sueño, psicoterapia, relajación o, en caso de requerir terapia farmacológica, actualmente son recomendados en primera linea los medicamentos especificos conocidos como Z (eszopiclona, zolpidem, etc); en el caso de ser necesario el uso de las benzodiazepinas se debe preferir una de acción corta o ultracorta, como el midalozam o el triazolam, buscando prevenir los efectos residuales.

Parasomnias: en el bruxismo, en los terrores nocturnos y en el sonambulismo de los niños, las benzodiazepinas pueden ser de utilidad. El clonazepam ha demostrado ser útil en el síndrome de la pierna inquieta.

Síndrome de abstinencia al alcohol: diazepam, clordiazepóxido, clorazepato y lorazepam han sido los más usados para aliviar el temor, la agitación, el temblor y la inminencia de *delirium tremens* o alucinosis alcohólica, con poco riesgo de depresión cardiovascular y respiratoria.

Convulsiones: ver antiepilépticos.

Espasmos musculares y espasticidad: en espasmos musculares dolorosos de origen psicógeno, traumático o inflamatorio, o asociados a problemas de la articulación temporomandibular o de oclusión, se utilizan el diazepam y el lorazepam, junto con analgésicos y medios físicos. Hay investigadores que ponen en duda la mayor eficacia de los relajantes musculares comparados con analgésicos en estos pacientes. El diazepam se utiliza además en estados espásticos causados por lesión de neurona motora superior, parálisis cerebral, esclerosis múltiple, lesión medular, tétano, esclerosis lateral amiotrófica, atetosis, etc. En estos pacientes el diazepam sí ha demostrado ser tan eficaz como el dantroleno o el baclofeno.

Sedación y anestesia: se usan las benzodiazepinas, especialmente el diazepam y el midazolam, en premedicación anestésica, por su efecto sedante y por la amnesia anterógrada que producen; también se utilizan como agentes inductores anestésicos y como sedantes en procedimientos quirúrgicos menores, endoscopia, cardioversión y en cuidados intensivos especialmente midazolam en aquellos pacientes en ventilación mecánica.

Otros usos menos frecuentes de manera off-label son: lorazepam parenteral, asociado a otros medicamentos, para reducir la severidad y duración de las náuseas y el vómito producidos por la quimioterapia; rápida tranquilización del paciente agitado; agitación en el paciente de unidad de cuidados intensivos; catatonias psicogénicas.

COMPUESTOS Z

Zolpidem, zopiclona, eszopiclona (enantiómero S(+) de la zopiclona) son conocidos como los "compuestos Z", caracterizados por ser selectivos de los receptores $GABA_A$ que contienen la subunidad alfa1. Sustancias no relacionadas estructuralmente con las benzodiazepinas, utilizadas para el tratamiento a corto plazo del insomnio. A diferencia de las benzodiazepinas no se unen a otras subunidades donde tienen acción éstas, lo que podría explicar la carencia de efectos anticonvul-

booksmedicos.org

sivantes, miorrelajantes y ansiolíticos, y su menor incidencia de ciertos efectos indeseables, a dosis terapéuticas, lo que ha llevado en las últimas décadas a reemplazar las benzodiazepinas como los medicamentos de elección en el insomnio. Acortan el tiempo de latencia para el inicio del sueño y mejoran su mantenimiento.

Una caracteristica especial es que tienen absorción e inicio de acción rápidos, se consideran de especial utilidad para el manejo del insomnio caracterizado por dificultad para conciliar el sueño. Tienen buena absorción oral, sus vidas medias son cortas y su acción es de breve duración; se metabolizan en diferentes proporciones vía CYP3A4 y se eliminan principalmente por el riñón.

Reacciones adversas

Por la especificidad de su mecanismo de acción es de esperar que los compuestos Z presenten menor incidencia de efectos colaterales que las benzodiazepinas. Por sus vidas medias cortas tienen mínimo riesgo de presentar efectos residuales al día siguiente, pero pueden presentar insomnio de rebote con su suspensión.

Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, mareo, somnolencia, náuseas y diarrea; con menor frecuencia producen boca seca, estreñimiento, vómito, taquicardia, astenia, ataxia, mialgias, alteraciones visuales, depresión, sueños anormales, amnesia anterógrada, vértigo, ansiedad, euforia, agitación, confusión, labilidad emocional, alucinaciones, entre otros. Al igual que las benzodiazepinas, se han asociado en pacientes de edad avanzada con amnesia, caídas, fracturas, fatiga durante el día, dependencia y demencia. La experiencia clínica con zolpidem y zopiclona ha demostrado que pueden producir tolerancia y dependencia, razón por la cual han sido incluidos en el listado de medicamentos de control especial. Aunque el riesgo es bajo, la suspensión brusca luego de un tratamiento continuado puede ocasionar síndrome de abstiencia: ansiedad, insomnio, disforia, calambres musculares, temblor, convulsiones.

Precauciones y contraindicaciones

Aunque la probabilidad es menor que con las benzodiazepinas, se debe tener presente el riesgo de tolerancia y síndrome de abstinencia, con insomnio de rebote; por el potencial de adicción, se debe tener cuidado en personas con antecedentes de abuso de drogas, o con personalidad adictiva; aunque no está demostrado el riesgo de su uso en el embarazo y en la lactancia deben sopesarse muy bien los riesgos y los beneficios; tampoco se recomienda su uso en menores de 18 años; deben usarse con precaución, y reducir las dosis si fuere necesario, en personas de edad avanzada, cuando hay deterioro de la función hepática o renal, depresión mental, problemas respiratorios severos, miastenia gravis o apnea del sueño. Al igual que con las benzodiazepinas, deben observarse todas las recomendaciones dadas para el manejo del insomnio y en caso de requerirse alguno de estos medicamentos se debe tomar intermitentemente y por un corto período de tiempo, en todo caso no mayor de 3 a 4 semanas continuas; deben tomarse inmediatamente antes de ir a la cama y garantizar al menos 7 horas de sueño, porque pueden producir efectos indeseables y ocasionar riesgos en la vigilia; cuando se toman por más de 1 o 2 semanas deben suspenderse gradualmente para evitar insomnio de rebote u otras manifestaciones de abstinencia.

Interacciones

No deben combinarse con alcohol y deben usarse con precaución en pacientes que reciben depresores del SNC; combinados con antidepresivos han ocasionado raros casos de desorientación y alucinaciones visuales; tienen interacciones a nivel del CYP3A4 (tabla 1.1, capítulo 1). Cuando se ingieren sobredosis se puede utilizar el flumazenil a las mismas dosis que en la intoxicación con benzodiazepinas.

Usos

En la actualidad son de elección en el manejo a corto plazo (1 a 2 semanas) y mediano plazo del *insomnio*; especialmente eszopiclona es recomendado como el tratamiento de primera línea, por el rápido inicio de su acción y su vida media corta, han mostrado superioridad en el manejo del insomnio con una menor tasa de reacciones adversas como insomnio de rebote, efectos residuales o tolerancia.

ETIFOXINA

Los llamados neuroesteroides (pregnenolona, progesterona) tienen propiedades neuroprotectoras en el SNC y modulan la actividad del receptor $GABA_A$. El paso limitante de su síntesis en el cerebro depende de la actividad de la "proteína de translocación mitocondrial" (mitochondrial translocator protein, TSPO), la cual transporta el colesterol del exteror al interior de la mitocondria. La etifoxina estimula la actividad del transportador TSPO y, por tanto, estimula el receptor $GABA_A$, a la vez que tiene interesantes efectos neuroprotectores, aunque hasta ahora sólo ha sido aprobada para el tratamiento a corto plazo de la *ansiedad*. Sobre las benzodiazepinas tiene la ventaja de la falta de efectos depresores (sedación, trastornos de memoria) y del riesgo de abuso y síndrome de abstinencia; en relación con los antidepresivos, carece del largo tiempo de latencia de éstos. Además, presenta potenciales efectos neuroprotectores y benéficos en neuropatías inducidas por fármacos contra en cáncer. Desafortunadamente, a medida que aumenta su empleo se le asocia con una amplia variedad de efectos indeseables, siendo el más peligroso su hepatotoxicidad (la hepatitis aguda, que puede ser letal). En la actualidad no se encuentra aprobado su uso en los Estados Unidos, y existen importantes preocupaciones por su seguridad.

booksmedicos.org

BUSPIRONA

Pertenece a un grupo de fármacos conocidos como azapironas, usados en el tratamiento del desorden de ansiedad generalizada, particularmente en pacientes que no han respondido a benzodiazepinas. Aunque su mecanismo de acción no ha sido completamente explicado se sabe que el efecto ansiolítico está relacionado con su actividad agonista parcial serotoninérgica (en particular del receptor 5-HT_{1A}) y ligeramente dopaminérgica, sin interaccionar con el receptor $GABA_A$. Su efecto ansiolítico puede tardar varias semanas.

En relación con las benzodiazepinas carece de efectos sedante, relajantes o anticonvulsivantes y no deteriora el desempeño psicomotor ni la esfera cognitiva; además, carece de potencial de abuso y no potencia los efectos del alcohol u otros depresores y no produce síndrome de abstinencia.

Es rápidamente absorbida del tracto gastrointestinal, se une ampliamente a las proteínas en el plasma (86%) y se metaboliza extensamente en el hígado a través de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, presentando vida media de 2 a 3 horas; se excreta por orina y heces.

Provoca somnolencia y mareo (hasta un 12% de pacientes), cefalea, nerviosismo, disturbios del sueño, tinitus, congestión nasal, dolor torácico, náuseas, diarrea, parestesias, palpitaciones, taquicardia, excitación, convulsiones y reacciones psicóticas.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con deterioro hepático o renal e historia de convulsiones; quienes manejan vehículos o maquinaria peligrosa deben ser advertidos y no debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia.

Usada concomitantemente con los inhibidores de la MAO la buspirona puede producir aumento de la presión arterial; incrementa los niveles plasmáticos de haloperidol; puede potenciar los efectos de otros depresores como el alcohol; sus concentraciones plasmáticas pueden variar si se usa concomitantemente con inductores o inhibidores CYP3A4 (tabla 1.1, capítulo 1).

En estudios comparativos con benzodiazepinas se ha demostrado que éstas tienen un efecto ansiolítico más temprano pero que, transcurridas unas cuatro semanas de tratamiento (similar a otros antidepresivos), la buspirona es tan efectiva como aquéllas en el control de la ansiedad generalizada en adultos, aunque los pacientes tratados previamente con benzodiazepinas tienen una menor respuesta al tratamiento con buspirona. También se ha utilizado en la fobia social, para mejorar la eficacia de los SSRIs en pacientes con depresión refractaria al tratamiento y en el tratamiento de la conducta agresiva en pacientes con daños neurológicos. La buspirona ha demostrado su utilidad en el tratamiento del *trastorno de ansiedad generalizada* y por ello se considera una buena alternativa de las benzodiazepinas, especialmente en pacientes hipersusceptibles. También ha sido utilizada de manera off-label en el manejo de la depresión unipolar, sola o en combinación con otros antidepresivos. Además, se evalúa actualmente como opción de tratamiento de la irritabilidad, la agitación y la agresividad en pacientes adultos mayores con demencia, así como en pacientes pediátricos.

MELATONINA, RAMELTEON, AGOMELATINA

Clasificada en el grupo de sedantes hipnóticos, la melatonina es una hormona producida en la glándula pineal, que aumenta la concentración de ácido gama aminobutírico, dopamina y serotonina en el cerebro y está comprometida con el ritmo circadiano. Se conocen dos receptores específicos para melatonina en el nucleo supraquiasmático MT_1 y MT_2, jugando cada uno un papel diferente en el sueño: la unión sobre el receptor MT_1 promueve el inicio del sueño, mientras que la unión al MT_2 modifica el ritmo circadiano. Normalmente la melatonina es secretada durante las horas de oscuridad y afecta el patrón del sueño, por lo que ha sido utilizada para el alivio de los trastornos del sueño ocasionados por los cambios de horario en los viajes intercontinentales (*jet lag*); también se ha estudiado su utilidad en el manejo del *insomnio* y de algunos desórdenes depresivos como los *trastornos afectivos estacionales*. La melatonina puede aumentar la actividad convulsiva en niños con daño neurológico.

El ramelteon es un agonista del receptor de melatonina MT_1 y MT_2. Aprobado para el uso en el manejo de insomnio de conciliación, así como de manera off-label en la prevención del *delirium* en pacientes hospitalizados, aunque se debe ser cauteloso respecto a potenciales efectos adversos como mareo, somnolencia y fatiga.

La agomelatina es un agonista del receptor de melatonina y antagonista de los receptores $5HT_{2c}$, está aprobado en el manejo de depresión y puede ser útil en el manejo del insomnio asociado en un paciente depresivo.

booksmedicos.org

Presentaciones y dosis

Tabla 11.3.
ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentaciones	Dosis en adultos
Alprazolam	ALPRAZOLAM, DIXIN, TENSIVAN, XANAX	Tab. 0,25mg, 0,5mg y 1mg; tab. Lib. Reg. 0.5mg y 1mg; tab. Sublingual 0.5mg; sol. Oral 0.75mg/ml.	0,25 a 0,5 mg tres veces al día, con incrementos que pueden ir hasta una dosis de 3 a 4 mg diarios. En ataques de pánico han sido utilizadas dosis de más de 10 mg.
Bromazepam	BROMAZEPAM, LEXOTAN, OCTANYL, ANSIOSEL	Tab. 1.5mg, 3mg, 6 mg.	6 a 18 mg por día, en dosis divididas, la dosis usual: 6 - 30mg/dia. En pacientes debilitados: dosis 3 mg/día, en dosis divididas.
Brotizolam	LINDORMIN	Tab. 0,25 mg.	0,125 mg a 0,25mg en la noche.
Clobazam	URBADAN, QUIBAZAM, OBAX.	Tab. 10 mg y 20 mg; sol. Oral. 1mg/ml/50ml.	Inicial 5 a 15 mg al día, en dosis divididas, hasta un máximo 80mg/día.
Clonazepam	CLONAZEPAM, RIVOTRIL, COQUAM, CLOXAQUIM, SEDATRIL, ACEPRAN	Tab. 0,5 mg y 2 mg; sol. iny. 1mg/ml/1ml; sol. oral. 2.5mg/ml (gotas: 1ml=30gotas)	En ataques de pánico se recomiendan dosis iniciales de 0,25 mg dos veces al día, que pueden incrementarse después de tres días hasta 1 a 2 mg por día. En desordenes convulsivos: 1.5mg en tres dosis, aumentando entre 0.5 a 1mg cada tres días, hasta 20mg/día máximo.
Diazepam	DIAZEPAM, VALIUM, DISTENSAR, CLAFER.	Tab. 5 mg y 10 mg; sln. iny. 10mg/2ml.	Para el tratamiento de la ansiedad severa, dosis iniciales de 2 mg tres veces al día, con incrementos posteriores, de ser necesarios, a 4 mg tres veces al día. Por vía IV en adultos 5 a 10 mg administrados lentamente. Dichas dosis pueden repetirse cada 3 a 4 horas. En episodios convulsivos entre 0.15 - 0.2mg/kg (máx: 10mg).
Flunitrazepam	ROHYPNOL	Tab. 1 mg.	Como hipnótico 0.5 a 1 mg en la noche. En premedicación o inducción anestésica 1 a 2 mg.
Lorazepam	LORAZEPAM, ATIVAN	Tab. 1 y 2 mg.	Como ansiolítico 2 a 3 mg diarios divididos en dos a tres dosis, hasta una dosis usual de 2 a 6mg. Como hipnótico 1 a 4 mg al acostarse.
Midazolam	MIDAZOLAM, DORMICUM, DORMIPRON, MIZOLAM, ESPATABS, MIDASEDAN.	Tab. 7,5 mg; sln. iny. 5mg/ml, 5mg/5ml, 5mg/3ml y 50mg/10m, 50mg/50ml; jarabe. 1mg/ml/20ml.	Para la sedación una dosis IV de 2.5 mg. En inducción anestésica se recomienda una dosis de 0.05 a 0.2 mg/kg de peso en pacientes premedicados o de 0,3 a 0,35 mg/kg de peso para los no premedicados. Para la premedicación se han utilizado dosis de 5 mg IM o de 0,1 mg/kg IM. Status epiléptico: 10mg IM o 0.2mg/kg.
Triazolam	TRIAZOLAM, SOMESE, TRIALAM	Tab. 0,25 mg.	Para el tratamiento del insomnio 0,125 mg o 0,25 mg en la noche. Máximo 0.5mg/dia.
Buspirona	BUSPIRONA, BUSPAR	Tab. 5 mg y 10 mg.	10 a 15 mg diarios inicialmente, divididos en dos a tres dosis; pueden ser incrementados 5mg/día a intervalos de tres días si es necesario, sin sobrepasar 60 mg/día.
Etifoxina	EXSIST (disponible en algunos países)	Cáps. 50 mg.	150 a 200 mg, divididos en dos a tres dosis.
Zolpidem	ZOLPIDEM, DORMIREX, STILNOX	Tab. o comp. 10 mg, Tab. de liberación prolongada de 6,25 mg y 12,5 mg.	Tabletas de liberación inmediata 5 - 10 mg inmediatamente antes de acostarse; en ancianos o personas con disfunción hepática y mujeres 5 mg; tabletas de liberación prolongada 6.25 mg a 12.5 mg en hombres y 6.25mg en mujeres.
Zopiclona	ZOPICLONA, IMOVANE, EZOLIN, ZOIPLON, SEDORM	Tab. 7,5 mg.	Inicial: 3.75mg en la noche, incrementando a 5mg o 7.5mg en la noche. En ancianos o pacientes con deterioro de la función hepática: 3.75 mg en la noche.
Eszopiclona	VALNOC, NOPTIC, INDUCTAL, ZOPLIMAX, ISOKLON	Tab. 1mg, 2 mg y 3 mg.	Inicial 1 mg antes de acostarse, aumentando a 2 mg o 3mg si es necesario. Pacientes ancianos y pacientes con insuficiencia hepática severa 1 mg al acostarse e incrementar a 2 mg si es necesario.
Melatonina	MELATONINA, MELATONIN, CIRCADIN	Tab. 3mg y 5mg; tab. lib. reg. 2 mg.	Una cápsula o tableta antes de acostarse.

booksmedicos.org

ANTIDEPRESIVOS

Conocidos y descritos desde los tiempos de los antiguos griegos, hace más de 2.500 años, los trastornos del ánimo y los de ansiedad siguen siendo hoy las más comunes de las enfermedades mentales. La depresión es la manifestación común de una serie de trastornos del ánimo que, con diferentes grados de severidad, cronicidad y recurrencia, pueden presentarse solos o asociados con otros trastornos mentales, como psicosis o trastornos de la personalidad. Pese a que su incidencia es alta en casi todas las edades, la depresión puede pasar inadvertida para el médico general, lo que puede implicar grave riesgo para el paciente, habida cuenta de que las personas deprimidas con relativa frecuencia hacen intentos de suicidio.

Los episodios depresivos suelen caracterizarse por la presencia de grados variables de tristeza, pesimismo, irritabilidad, disminución del interés y del placer por ciertas actividades, pérdida del apetito, pérdida de peso, insomnio, retardo psicomotor, pérdida de la energía vital, adinamia, disminución de la libido, dificultad para concentrarse o tomar decisiones, ideas suicidas u otras manifestaciones que pueden ser leves y transitorias o severas, crónicas, recurrentes y debilitantes. De acuerdo con la gravedad, los desórdenes depresivos pueden ser clasificados como leves, moderados, severos y severos con psicosis.

Según el DSM V los principales *trastornos del estado de ánimo,* que se caracterizan por presentar depresión, son: el trastorno depresivo mayor, el trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo, el trastorno depresivo persistente (distimia), el trastorno depresivo no especificado, el trastorno bipolar (I y II) y relacionados, el trastorno bipolar no especificado y los trastornos del estado de ánimo inducidos por enfermedad o consumo de sustancias (abuso de drogas o medicamentos prescritos). El más importante de estos trastornos, por su frecuencia y severidad, es el trastorno depresivo mayor, que se caracteriza esencialmente por la historia de uno o más episodios depresivos mayores, los que a su vez tienen como característica esencial "un período de al menos 2 semanas durante el que hay un estado de ánimo deprimido o una pérdida del interés o placer en casi todas las actividades".

Por su parte, los *trastornos de ansiedad* pueden ser agudos y transitorios o recurrentes y persistentes; sus manifestaciones pueden incluir síntomas como cambios en el estado de ánimo, angustia, disforia, aprensión, miedo, pánico, fobias, ideas irracionales, cambios comportamentales, compulsiones, conversiones, palpitaciones, sensación de asfixia o muerte inminente, miedo a perder el control, etc; el DSM V tipifica, entre otros, los siguientes: trastorno de pánico, la agorafobia, la ansiedad social (fobia social), el mutismo selectivo, la ansiedad por separación, la fobia específica, el trastorno de ansiedad generalizado, el trastorno de ansiedad por enfermedades médicas y el trastorno de ansiedad inducido por sustancias. Se tipifican además trastornos asociados con el trauma como el estrés postraumático o el trastorno por estrés agudo. Y finalmente trastornos del espectro obsesivo como el trastorno obsesivo compulsivo. Con alguna frecuencia concurren en un paciente síntomas de depresión y de ansiedad. Aunque se dispone de otras formas de tratamiento, los antidepresivos siguen siendo los más ampliamente utilizados y de elección para la mayoría de los trastornos depresivos y de ansiedad, donde además algunos de los antidepresivos son la elección en el manejo de ambas patologías. Pese a que los estados depresivos suelen pasar inadvertidos o ser inadecuadamente tratados, son un hallazgo frecuente en la consulta general y así como en muchos trastornos de ansiedad, el tratamiento inicial le corresponde hacerlo, en muchos casos, al médico general, soportado por la aparición de antidepresivos con mejores perfiles de seguridad; el manejo por parte de un especialista puede requerirse cuando falla el tratamiento inicial, el paciente rehúsa hacerse el tratamiento, los síntomas lo incapacitan seriamente, está muy ansioso o agitado o tiene ideas suicidas, sintomatología psicótica o enfermedades intercurrentes que dificulten el manejo. De otro lado, no debe olvidarse que la ansiedad es una respuesta adaptativa normal y necesaria frente a muchas situaciones de la vida; por ello, salvo que la severidad, duración o desproporción frente al factor desencadenante así lo requiera, puede no ser necesario tratamiento farmacológico para su manejo.

Debe tenerse presente que todos los antidepresivos tardan varias semanas en producir mejoría sintomática, razón por la cual debe brindarse apoyo y protección al paciente deprimido hasta tanto esto suceda; en algunos trastornos de ansiedad puede requerirse de medicamentos de acción inmediata, como las benzodiazepinas, la etifoxina o los beta bloqueadores, para el tratamiento de la fase aguda. Por la gran variedad de efectos indeseables que pueden producir y por las diferencias interindividuales en las respuestas de los pacientes, se debe iniciar el tratamiento con dosis bajas de antidepresivos, para incrementarlas paulatinamente hasta alcanzar, lo más pronto que sea posible y conforme a la tolerabilidad del paciente, las dosis recomendadas. Los pacientes que responden a un solo antidepresivo dentro de las primeras 6 a 12 semanas de tratamiento deben ser tratados durante varios meses después de la remisión. Para la depresión mayor se recomienda que la medi-

booksmedicos.org

cación antidepresiva se continúe por lo menos durante 16 a 20 semanas después de la desaparición de los síntomas; otros expertos recomiendan continuar durante 6 a 12 meses para evitar una pronta recaída. Hay evidencias de que aquellos pacientes que no responden a un antidepresivo lo pueden hacer a otro, razón por la cual se debe cambiar por un antidepresivo de otro grupo cuando, transcurridas ocho semanas, el tratamiento ha fracasado.

Clasificación

Los antidepresivos se pueden clasificar con base en su estructura química y sus acciones sobre neurotransmisores en el SNC, lo que a su vez se refleja, de manera notoria, en sus reacciones adversas, toxicidad e interacciones y en el hecho evidente de que en la actualidad se prefiere el uso de los nuevos medicamentos, más selectivos, que el de los más antiguos.

Primera generación

- **Antidepresivos tricíclicos**: **amitriptilina**, **butriptilina**, **clomipramina**, **doxepina**, **imipramina**, **nortriptilina**, **trimipramina**. La **maprotilina** es un tetracíclico con características similares.
- **Inhibidores irreversibles no selectivos de la MAO (iMAO)**: **tranilcipromina**. Rara vez se le utiliza por su toxicidad e interacciones.
- **Inhibidores selectivos de la MAO**: **moclobemide** (inhibidor reversible de la MAO_A), **selegilina** (inhibidor selectivo e irreversible de la MAO_B, útil también en el tratamiento del Parkinson).

Segunda generación

- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs)**: **citalopram**, **escitalopram**, **fluoxetina**, **fluvoxamina**, **paroxetina**, **sertralina**. Es el grupo más utilizado, tanto para el tratamiento de la depresión como para el tratamiento de diversos trastornos de ansiedad. La **dapoxetina** es otro SSRI aprobado para el tratamiento de la eyaculación precoz.
- **Inhibidores de la recaptación de noradrenalina**: **reboxetina**.
- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRIs)**: **duloxetina**, **milnacipram**, **venlafaxina**, **desvenlafaxina**, **hierba de San Juan (hiperico)**.
- **Antidepresivos atípicos**: **mirtazapina**, **nefazodona**, **trazodona** son antagonistas de los receptores de serotonina ($5\text{-}HT_{2A}$) y agonistas de los receptores $5\text{-}HT_{1A}$ pero en grado menor, son inhibidores de la recaptación de serotonina o norepinefrina y bloqueantes alfa2 adrenérgicos. El **bupropion** es inhibidor de la recaptación de dopamina y de noradrenalina. La **agomelatina**, es agonista de los receptores de melatonina (MT_1 y MT_2) a la vez que antagonista de los receptores $5\text{-}HT_{2C}$ que aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina en la corteza frontal; no inhibe la recaptación de neurotransmisores ni antagoniza receptores colinérgicos, histamínicos, ni adrenérgicos. La **vortioxetina** inhibe la recaptación de serotonina, pero además tiene actividad agonista sobre el receptor $5\text{-}HT_{1A}$ y antagonista sobre el receptor $5\text{-}HT_3$ (multimodal).

Aspectos farmacológicos

Desde hace muchos años se conoce que algunas drogas que aumentan la disponibilidad de aminas simpaticomiméticas y serotonina –o que mimetizan sus efectos en el cerebro– como las anfetaminas, la cocaína y el LSD, producen euforia y aumento de la actividad psicomotora; y que algunos medicamentos que disminuyen su disponibilidad, como la reserpina, pueden producir depresión. Esto ha llevado a pensar que la disminución de la actividad de la norepinefrina y la serotonina en ciertas áreas del cerebro, es lo que produce los síntomas de la depresión. Pese a que no existe aún certeza sobre ello, esta hipótesis y la evidencia experimental han llevado a que el mecanismo de acción de los antidepresivos se defina en los siguientes términos:

Todos tienen en común que producen incremento en las concentraciones de serotonina y/o norepinefrina y aumento de su permanencia en la sinapsis, sea por bloqueo de la recaptación presináptica (antidepresivos tricíclicos, SNRIs, SSRIs) o por inhibición de la degradación de estos neurotransmisores (iMAO).

La recaptación de serotonina (5HT) en las terminales presinápticas es mediada por el receptor SERT, y la de norepinefrina es mediada por el NET, siendo estos fármacos selectivos sobre uno de los receptores o ambos en los duales. Se reconoce una tardanza de dos o más semanas para el inicio de la mejoría clínica, explicada por el hecho de que el inicial aumento de las concentraciones sinápticas de serotonina y norepinefrina produciría sobreestimulación de los autorreceptores $5\text{-}HT_7$ y $5\text{-}HT_{1A}$ presinápticos, lo que causaría disminución de la producción de estos neurotransmisores, fenómeno que sería revertido, luego de dos semanas, por regulación a la baja de dichos receptores, lo que llevaría a aumento persistente de estos neurotransmisores.

A largo plazo se ha observado que los efectos incluyen la alteración en los receptores acoplados a proteína G, señalización de nucleótidos, inducción de factores neurotróficos e incremento en la neurogénesis del hipocampo. Finalmente, el uso continuo reduce la expresión del receptor SERT y NET, llevando a disminución en el "clearance" de estos neurotransmisores, con aumento en su actividad.

Todo esto es consistente con la hipótesis monoaminérgica que trata de explicar la fisiopatolo-

booksmedicos.org

gía de la depresión con base en la disminución de los niveles serotonina y noradrenalina en el cerebro, con la consecuente disminución de su actividad sináptica pues, estos neurotransmisores, junto con la dopamina, han sido relacionados con procesos neurológicos que tienen que ver con el estado de ánimo, el afecto, el estado de alerta, el placer y la motivación; la serotonina también se ha relacionado con el apetito, el miedo y la ansiedad.

Algunos antidepresivos (amitriptilina, doxepina, trimipramina, nefazodona, trazodona, mianserina y mirtazapina) tienen efecto sedante o hipnótico, lo que puede ser de utilidad en el tratamiento de pacientes deprimidos que tengan además ansiedad, agitación o insomnio; por el contrario, si el paciente presenta inhibición o enlentecimiento psicomotor, y la sedación es indeseable, deben preferirse antidepresivos sin efecto sedante.

Los antidepresivos tienen un efecto ansiolítico pero la reducción de los síntomas de ansiedad tampoco se presenta de manera inmediata, cosa que sí se produce con las benzodiazepinas o la etifoxina. Todos los antidepresivos tricíclicos y el bupropion disminuyen el umbral epiléptico.

Los antidepresivos tricíclicos, pero no los demás antidepresivos, producen efectos anticolinérgicos antimuscarínicos; además aumentan la capacidad de la vejiga y disminuyen su respuesta a la repleción, lo que aunado a un aumento en el tono del esfínter vesical ha sido aprovechado en el tratamiento de la enuresis nocturna en niños y en la incontinencia urinaria; también producen bloqueo alfa adrenérgico, lo que en el aparato cardiovascular se puede traducir en hipotensión ortostática, y causan fuerte bloqueo del receptor histamínico H1, lo que explica en parte sus efectos hipnóticos y sedantes.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRIs) y otros antidepresivos atípicos se caracterizan por tener un mecanismo de acción más selectivo, por producir un bloqueo más potente y específico en la recaptación de norepinefrina, serotonina y, algunos, de dopamina (bupropion), por tener mínima afinidad por receptores de histamina, alfa1, beta y muscarínicos, por producir menos efectos cardiovasculares, antimuscarínicos y neurológicos y por tener menor toxicidad con sobredosis. El incremento en la disponibilidad sináptica de serotonina, producida por los SSRIs y los SNRIs, y el consecuente estímulo de algunos receptores de 5-HT postsinápticos, parece explicar algunos de sus efectos indeseables como náuseas, vómito, diarrea, retardo de la eyaculación, agitación e inquietud.

La agomelatina actúa como agonista en los receptores de melatonina (MT1 y MT2), los cuales pueden proporcionar efectos beneficiosos sobre las alteraciones del sueño, al ayudar a restaurar los ritmos circadianos normales, por lo cual en aquellos pacientes con insomnio puede preferirse. Este fármaco también antagoniza el receptor serotonérgico 5-HT_{2C}, que a su vez mejora la liberación de dopamina y norepinefrina.

La monoaminoxidasa (MAO) cataliza la desaminación oxidativa de catecolaminas y serotonina en el SNC y en los tejidos periféricos; se han descrito dos tipos de monoaminoxidasas: la MAO_A, que degrada preferentemente la norepinefrina y la serotonina, y la MAO_B que metaboliza preferentemente la dopamina en las neuronas cerebrales. Puesto que la MAO hepática tiene un importante papel en la degradación de aminas circulantes y de simpaticomiméticos de acción indirecta presentes en algunos alimentos, como la tiramina, la inhibición de la MAO en el TGI permite su absorción de tiramina, lo que puede producir serios efectos colaterales como por ejemplo graves crisis hipertensivas, con el consumo de ciertos alimentos. La inhibición de la MAO_A está más relacionada con la efectividad en el tratamiento de la depresión mientras que la inhibición de la MAO_B, por parte de medicamentos como la selegilina, está orientada al tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Farmacocinética. Todos los antidepresivos tienen buena absorción oral y aunque la biodisponibilidad y vida media varía mucho entre ellos, suelen administrarse por vía oral en una sola dosis diaria. Por su elevada liposolubilidad alcanzan altas concentraciones en el cerebro; la mayoría tienen alta unión a proteínas (alrededor del 90%). La mayoría son metabolizados por los CYP hepáticos y sus metabolitos se excretan por el riñón y por la bilis; algunos de los antidepresivos inhiben estas isoenzimas, lo que puede disminuir el metabolismo de otros fármacos, aspecto que debe ser tenido en cuenta al elegir el antidepresivo o al combinar con otros medicamentos. También se excretan por la leche y deben usarse con cuidado en la lactancia, como en el embarazo, porque pasan la placenta. En general su vida media es larga, lo que es importante tener en cuenta en las intoxicaciones y en las interacciones medicamentosas, pues puede haber interacciones peligrosas hasta 15 días después de suspendido el tratamiento, sobre todo si se combinan con iMAO; en el caso de la fluoxetina, por su larga vida media, se recomienda esperar hasta 5 semanas luego de suspender el tratamiento, antes de empezar a usar un antidepresivo iMAO. Las dosis de escitalopram y citalopram deben ser ajustadas en pacientes ancianos, así como duloxetina y venlafaxina no son recomendados en pacientes con falla renal terminal o hepática.

Reacciones adversas

Los antidepresivos tricíclicos, por producir bloqueo de varios receptores (histaminérgicos, colinérgicos, adrenérgicos) son los que producen más efectos colaterales; los más comunes se deben a sus efectos sedantes y anticolinérgicos: fatiga, dificultad para concentrarse, somnolencia, torpeza, alteraciones de la memoria, desorientación y confusión; boca seca, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa,

booksmedicos.org

íleo y glaucoma. Tanto los efectos sedantes como los anticolinérgicos son más frecuentes e intensos en los ancianos. Disminuyen el umbral epiléptico y pueden producir convulsiones. Los delirios y las alucinaciones son más frecuentes en pacientes con sintomatología psicótica; en los pacientes con enfermedad bipolar, los antidepresivos tricíclicos pueden ocasionar manía o hipomanía. La hipotensión postural y una leve taquicardia sinusal son frecuentes con su uso; los trastornos electrocardiográficos (prolongación del PR, QRS y QT), los problemas de conducción AV, la bradicardia y la ICC, no son raras. En ocasiones producen aumento de peso, disminución de la libido, impotencia, anorgasmia y eyaculación dolorosa y, rara vez, hepatitis colestática, toxicidad hepática, agranulocitosis u otras discrasias sanguíneas, reacciones alérgicas, galactorrea, tinitus, síndrome parkinsoniano, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

Como se ha dicho atrás, los nuevos antidepresivos (SSRIs, SNRIs y atípicos) tienen mínima afinidad por receptores de histamina, alfa1, beta, muscarínicos y otros y, por ello, producen muchos menos efectos cardiovasculares, antimuscarínicos y neurológicos, no disminuyen el umbral convulsivo (excepto el bupropion) y son menos tóxicos con sobredosis. Sin embargo, no son raros con su uso la aparición de cefalea, tinitus, temblor, sequedad en la boca, mareo, temblor, náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento, ansiedad, inquietud, agitación (especialmente el bupropion), insomnio, pesadillas, signos extrapiramidales, disminución de la libido, disfunción eréctil, inhibición de la eyaculación o deterioro del orgasmo; algunos producen sedación y somnolencia (trazodona, nefazodona, mianserina y mirtazapina), aumento de apetito y de peso (mirtazapina), priapismo (trazodona) o casos raros de insuficiencia hepática (nefazodona). La suspensión brusca de un antidepresivo puede precipitar síndrome de descontinuación (mareo, cefalea, nerviosismo e insomnio).

La agomelatina, un nuevo antidepresivo análogo de la melatonina tiene un perfil farmacológico diferente a los demás antidepresivos, pero su tolerancia global no parece ser sustancialmente mejor; puede elevar los niveles de las transaminasas hepáticas y en raros casos puede producir hepatitis; otros efectos frecuentes son cefalea, náuseas, mareo, boca seca, diarrea, somnolencia, fatiga, dolor abdominal, ansiedad y síndrome gripal.

Los iMAO y especialmente la tranilcipromina, además de las graves interacciones que abajo se señalan, pueden producir agitación, hipotensión arterial, sequedad de la boca, estreñimiento, sedación, somnolencia, fatiga, aumento de peso y disfunción sexual.

Precauciones y contraindicaciones

Los antidepresivos tricíclicos no se deben administrar a pacientes con prostatismo o glaucoma, por su efecto anticolinérgico; a los pacientes que desarrollan actividades que requieren atención se les debe advertir sobre el riesgo que implica su efecto sedante; también deben usarse con precaución en pacientes con arritmias u otras cardiopatías y están contraindicados en el postinfarto inmediato; los pacientes con enfermedad cerebral orgánica o síndrome de abstinencia alcohólica pueden empeorar y las personas epilépticas pueden presentar convulsiones con este tipo de antidepresivos y con el bupropion, por lo que las dosis de anticonvulsivantes deben ajustarse. Se reconoce como un problema importante la relación descrita entre todos los antidepresivos y un mayor riesgo de suicidio, especialmente en niños y adolescentes, por lo cual la monitorización estrecha es importante, especialmente al inicio de la terapia. En los pacientes deprimidos con enfermedad bipolar no se recomiendan en monoterapia, debido a que pueden inducir cuadros de manía o hipomanía, razón por la cual se debe combinar el antidepresivo con un estabilizante del ánimo; en los pacientes esquizofrénicos deprimidos o con depresión con rasgos psicóticos, pueden precipitar comportamientos agresivos y exacerbar el cuadro psicótico, por lo que deben ser usados junto con antipsicóticos.

Así tengan menor toxicidad, los nuevos antidepresivos también deben usarse con cautela y ajustar las dosis en los pacientes con daño hepático o renal, enfermedad bipolar, hipertrofia prostática, glaucoma, epilepsia y enfermedad cardiovascular, especialmente infarto del miocardio reciente o enfermedad cardíaca inestable; los ancianos son más susceptibles y por ello tienen más riesgo. Aunque hay evidencia de su eficacia para el tratamiento de la depresión y de los desórdenes obsesivo compulsivos en niños, sólo unos pocos SSRIs se han recomendado -en especial la fluoxetina, el más estudiado, y otros como sertralina, citalopram y paroxetina-, pero deben usarse en ellos con mucha precaución por ser más sensibles que los adultos a los efectos adversos y en especial a las alteraciones del comportamiento (manía, desinhibición social, irritabilidad, insomnio, etc); se ha sugerido que los SSRIs aumentan el riesgo de suicido en niños y jóvenes, razón por la cual se debe evaluar este riesgo antes de iniciar tratamiento; y cuando se utilicen fluoxetina u otros que disminuyan el apetito, debe evaluarse cuidadosamente la evolución del peso y la talla. La fluoxetina puede empeorar a los enfermos de Parkinson y a los diabéticos (altera el control de la glicemia). La agomelatina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática y en pacientes que toman fármacos que inhiben la isoenzima 1A2 del citocromo P450 y, debido a que elevan con frecuencia las enzimas hepáticas y al riesgo -poco frecuente- de afecciones graves del hígado, se debe hacer evaluación periódica de la función hepática durante el tratamiento.

Para disminuir el riesgo de toxicidad se suele iniciar con dosis bajas que gradualmente se van incrementando; la suspensión también debe ser gradual porque luego de la suspensión brus-

booksmedicos.org

ca puede aparecer un síndrome de abstinencia que generalmente es moderado y transitorio, pero que en algunos pacientes puede manifestarse con síntomas más severos de agitación, confusión, sudoración, vértigo, vómito, temblor, dolor muscular, resfriado y síntomas gastrointestinales.

La inhibición de la MAO_A en el TGI permite la absorción de tiramina, un simpaticomimético presente en muchos alimentos, lo que puede producir serios efectos colaterales y graves crisis hipertensivas; debe por lo tanto explicarse esta limitación al paciente y restringirse el consumo de ciertos alimentos y de medicamentos simpaticomiméticos.

Aunque no se han reportado malformaciones en animales de experimentación, la falta de estudios en mujeres embarazadas ha hecho que la FDA clasifique casi todos los antidepresivos en la categorí de "el riesgo no puede excluirse" por lo que, en el embarazo, sólo se deben utilizar cuando los beneficios justifiquen el riesgo. Por otro lado, la paroxetina se ha asociado con incremento en el riesgo de malformaciones congénitas cardiacas y la venlafaxina con incremento en las complicaciones perinatales. Por excretarse en la leche y porque se han reportado cuadros de sedación y depresión respiratoria en lactantes alimentados al pecho por madres que han recibido antidepresivos, no se recomienda su uso en madres que estén lactando.

Toxicidad aguda. La toxicidad por sobredosis de los antidepresivos tricíclicos es mucho mayor que la de los nuevos antidepresivos; dosis de 10-20 mg/kg pueden ser gravemente tóxicas y de 30-40 mg/kg pueden causar la muerte; los niños y los ancianos son más sensibles; si hay estados predisponentes pueden causar la muerte con dosis menores. Los síntomas son la manifestación de una mayor gravedad de las reacciones adversas en SNC, autónomo y aparato cardiovascular: excitación, inquietud, mioclonias, distonías, convulsiones, midriasis, sequedad de la piel y las mucosas, hipertermia, retención urinaria y estreñimiento, taquicardia y arritmias cardíacas graves. La sobredosis de iMAO puede producir agitación, alucinaciones, hiperreflexia, fiebre y convulsiones; su manejo, aunque difícil, es fundamentalmente de tipo sintomático.

Interacciones

Los antidepresivos tricíclicos pueden interactuar con un gran número de medicamentos: disminuyen la eficacia antihipertensiva de clonidina; potencian los efectos anticolinérgicos de antihistamínicos, fenotiazinas, antiparkinsonianos anticolinérgicos, amantadina; por su efecto sedante potencian al alcohol y otros depresores del SNC. Con el uso simultáneo de un antidepresivo iMAO con cualquier otro antidepresivo puede presentarse un cuadro de crisis hipertensiva, hiperpirexia, convulsiones, rigidez, mioclonos, inestabilidad autonómica, extrema agitación, delirio y coma, razón por la cual este tipo de combinación debe hacerse sólo por personas experimentadas y bajo estricta vigilancia; por esta misma razón y dada la vida media larga de los antidepresivos, debe esperarse al menos 15 días antes de cambiar de un antidepresivos iMAO a otro de grupo diferente y viceversa. Los antidepresivos en general potencian los efectos estimulantes de la cocaína y las anfetaminas, así como su toxicidad cardíaca.

La combinación de SSRIs con otras sustancias que aumenten la actividad de la serotonina (anfetaminas, cocaína, sumatriptan, dihidroergotamina, buspirona, litio, triptófano) puede ocasionar el raro, pero a veces fatal, "síndrome serotoninérgico" que puede ocasionar cefalea, agitación, confusión, convulsiones, coma, hipomanía, diarrea, fiebre, hiperreflexia, incoordinación, intranquilidad, temblor y sudoración. La hipericina, uno de los 10 principios activos que contiene el extracto del *Hypericum* (Hierba de San Juán) ha demostrado tener efectos inhibidores de la MAO, pero el extracto como tal y otro de sus componentes, la hyperforina, han demostrado *in vitro* sus propiedades inhibidoras de la recaptación de serotonina, razón por la cual su combinación con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) ha ocasionado también síndrome serotoninérgico; debe pues vigilarse la administración concomitante del extracto de *Hypericum* con otros antidepresivos, y la administración de uno u otro no debería iniciarse hasta transcurridas al menos dos semanas de la suspensión del primero.

Todos los antidepresivos, excepto la reboxetina y la dapoxetina, pueden inhibir algunas o todas las isoenzimas 2D6, 1A2, 3A4 y 2C19 del citocromo P450; por el contrario, la Hierba de San Juán es un poderoso inductor de la isoenzima 3A4; por lo anterior, debe vigilarse el uso de otros medicamentos que utilicen estas vías metabólicas (tabla 1.1, capítulo 1).

Los iMAO, por inhibir una enzima de la cual son sustrato un gran número de fármacos, tiene un alto riesgo de ocasionar interacciones que pueden producir crisis hipertensivas y síndrome serotoninérgico al combinarse con efedrina, pseudoefedrina, adrenalina, antigripales y simpaticomiméticos, anfetaminas, cocaína, meperidina, dopamina, L-dopa, entre otros medicamentos, o con tiramina, una amina simpaticomimética presente en muchos alimentos, como quesos, vinos, etc.

Usos

Todos los antidepresivos han demostrado ser más eficaces en el manejo de los episodios depresivos mayores y episodios moderados, comparados con placebos, entre la segunda y sexta semana. Debido a que no hay diferencias importantes en eficacia, la decisión respecto al antidepresivo a utilizar debe estar basada en su tolerabilidad, razón por la cual se prefieren los SSRIs, los SNRIs y algunos atípicos, como agomelatina, debido a su menor incidencia de efectos adversos.

booksmedicos.org

En el manejo de la ansiedad los SSRIs y SNRIs han sido muy bien valorados, con mejoría en los síntomas, mejores tasas de remisión y mantenimiento a largo plazo de la eficacia. Se recomienda, igual que en depresión, iniciar con dosis bajas hasta alcanzar respuesta clínica en cerca de 4 semanas.

Los antidepresivos SSRIs, como fluoxetina, sertralina o paroxetina, están indicados en el manejo de episodios depresivos, control de trastornos alimentarios como bulimia nerviosa, trastorno obsesivo compulsivo, desorden disfórico premenstrual, desórdenes asociados con ansiedad, como ataques de pánico con o sin agorafobia, ansiedad generalizada, trastorno por estrés postraumático, y en combinación con estabilizantes del ánimo para el manejo de episodios depresivos en pacientes bipolares. De manera off-label se han utilizado en manejo de fibromialgia, fenómeno de Raynaud, síntomas vasomotores en menopausia y como coadyuvantes en depresiones severas resistentes.

Los SSRIs también se han utilizado en el tratamiento de los trastornos dismórficos, la tricotilomanía y la hipocondriasis, yla dapoxetina en el control de la eyaculación precoz.

Los SNRIs, como duloxetina o venlafaxina, están indicados en el manejo de episodios depresivos, ansiedad generalizada, ataques de pánico y por sus propiedades duales son elección en el manejo de dolor de carácter neuropático como fibromialgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética y dolor crónico musculoesquelético. De manera off-label se indican en incontinencia urinaria por estrés en mujeres, y venlafaxina en trastorno por déficit de atención e hiperactividad, profilaxis de migraña, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno por estrés post-traumático.

Los antidepresivos tricíclicos, como amitriptilina o Imipramina, se encuentran aprobados para su uso en depresión, y de manera off-label han sido utilizados ampliamente por sus capacidades sobre diferentes receptores en el manejo del dolor neuropático crónico, neuropatía diabética, neuralgia post-herpética, fibromialgia, insomnio (propiedades sedantes-hipnóticas), cistitis intersticial, síndrome del intestino irritable, profilaxis de migraña, sialorrea, trastorno por estrés post-traumático, ataque de pánico, bulimia nerviosa; en niños ≥ 6 años la imipramina se indica en el manejo de enuresis.

Los otros antidepresivos atípicos como trazodona, mirtazapina, bupropion y agomelatina se indican en depresión en adultos y de manera off-label trazodona en insomnio y bupropion en la cesación del tabaquismo.

La vortioxetina conocida como un antidepresivo multimodal se ha aprobado en el tratamiento de los episodios depresivos mayores.

Por su toxicidad y difícil manejo el uso de inhibidores de la monoaminoxidasa (iMAO) ha decrecido notoriamente y debe reservarse para pacientes con trastornos depresivos que no han respondido a otros antidepresivos y que pueden ser cuidadosamente vigilados por terapeutas que estén plenamente capacitados para su utilización.

Presentaciones y dosis

Tabla 11.4.
ANTIDEPRESIVOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Agomelatina	VALDOXAN	Tabletas recubiertas 25 mg	25-50 mg diarios.	
Amitriptilina	AMITRIPTILINA	Tab. 10 y 25mg	Depresión: inicial 25-50 mg/día, máxima 300 mg/día, sostenimiento: 100-300 mg/día. En dolor neuropático: 25 - 50mg/día hasta 50 - 150 mg/día. Otros usos entre 10 - 25mg /día.	Dolor crónico y profilaxis de la migraña: inicial 0.25 mg/kg día a la hora de acostarse; se puede aumentar 0.25mg/kg según, tolerancia, luego de 2 a 3 semanas. Adolescentes: Desórdenes depresivos: 10mg tres veces al día y 20mg al acostarse a dormir.
Bupropion	ODRANAL, WELLBUTRIN XL	Tab. de liberación prolongada 150 y 300 mg	Inicial 150 mg diarios, que se pueden incrementar a 300 mg diarios, en dos tomas, una vez transcurridos por lo menos tres dias del inicio del tratamiento.	
Citalopram	ZENTIUS, IPRAN	Tab. 20 mg	Inicial 20 mg diarios en una sola toma; se puede incrementar a 40 mg diarios.	Via oral 10 a 40 mg/día (off label).

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Dapoxetina	PRILIGY (disponible en algunos paises)	Tab. 30 y 60 mg	Eyaculación precoz, hombres de 18 a 64 años, 30 a 60 mg 1 hora y media antes de la actividad sexual.	
Clomipramina	ANAFRANIL, ANAFRANIL RETARD	Tab. 25 mg y liberación prolongada de 75 mg	Inicial 25 - 50 mg día, o un comprimido retard de 75 mg en la noche; se va incrementando hasta 100-150 mg/día; sostenimiento 50-150 mg/día.	Mayores de 10 años: 25 mg/día en la noche, que pueden incrementarse después de 2 o 3 semanas a 3 mg/kg día en dosis divididas.
Desvenlafaxina	PRISTIQ, FAPRIS, STYMA, VENCONTROL D	Tab. Liberación prolongada 50 y 100 mg	Inicial y mantenimiento 50 mg/día.	
Doxepina	EXPAN	Tab. 50 mg	Inicial 25 a 50 mg al acostarse o en dosis divididas; se puede incrementar gradualmente hasta alcanzar 300 mg en tomas divididas.	
Duloxetina	DUXETINA, ALACIR, DU-TWO, NITEXOL, CIMAL, INMOX, CYMBALTA	Cap. con gránulos recubiertos 30 y 60 mg	Inicial 30 a 60 mg diarios en una o dos tomas; se puede incrementar hasta un máximo de 120 mg/día; mantenimiento 60 mg/día.	
Escitalopram	ANIMAXEN, CITALOP, DEPRALIN, DEXAPRON, ESCITALOPRAN, ESLOPRAN, LEXAPRO, LEXPRAM, NEO ZENTIUS, NEXITO, OPTIMURE, PRAMOKLINE, BRULIVA	Tab. recubierta 10 y 20 mg	Inicial 10 mg/día, con incrementos graduales hasta 20 mg a 30mg/día.	Mayores de 12 años iniciar con 10 mg/día que se pueden incrementar a 20 mg/día luego de 3 semanas.
Fluoxetina	ANSILAN, DIZPAZIL, FLUTIN, FLUOXETINA, MOLTOBEN, PRAGMATEN, PPROZAC, ZEPAX	Solución oral 20 mg/5ml, jarabe 20mg/5ml, cap. 20 mg	10 a 20 mg/día en la mañana; se puede incrementar gradualmente, después de varias semanas, hasta 80 mg/día.	De 7 a 18 años: inicial 10 mg/dia para incrementar según respuesta, luego de 2 semanas a 20 mg/día. En trastorno obsesivo compulsivo se puede llegar hasta 30 mg/día si es necesario.
Fluvoxamina	LUVOX, VOXAMIN	Tab. 100 mg	Inicial 50 mg al acostarse que se pueden incrementar cada 4 a 7 días, según respuesta, hasta un máximo de 100 a 300 mg/dia, en dos dosis, la mayor en la noche.	De 8 a 17 años: inicial 25 mg al acostarse que se pueden incrementar cada 4 a 7 días, según tolerancia, hasta 50-200 mg/día, en dos dosis, la mayor en la noche.
Hierba de San Juán (Hipericina)	HIERBA DE SAN JUAN, ST. JOHNS WORT, OKEY	Cap. y tab. 300 mg	300 mg dos o tres veces al día.	
Imipramina	IMIPRAMINA	Tab. 10mg, 25mg y 75mg.	Inicial 25 a 50 mg/día en dosis dividida o en la noche; máxima 300 mg/día; sostenimiento 50-150 mg/día.	Depresión 30 a 40mg/día; máxima de 2.5 mg/kg/día en 1 a 4 tomas. Enuresis > de 6 años 10 a 25 mg al acostarse; se puede incrementar 25mg/día sin exceder 2.5mg/kg/día ni 50 mg (entre 6 y 12 años, ni 75 mg si > de 12 años (al acostarse).

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis Adulto	Dosis Niño
Maprotilina	LUDIOMIL	Tab. 25 mg y 75 mg	Inicial 25 - 75 mg/día; máxima 225 mg al día; sostenimiento 100-225 mg/día.	
Mirtazapina	REMERON SOLTAB, MIRTAPAX, TAZEPIN, EPILFARMO	Tab. 30 mg; tabletas orodispersables de 15 y 30 mg	Depresión 15mg/día inicial aumentando hasta 45 mg/día; profilaxis de cefaleas: 15mg/día hasta 30mg/día	
Paroxetina	MOXETIN, PAROXETINA, PACEX, PAXAN, SEROXAT, SEROXAT CR, TRAVIATA	Tab. 20 mg; tab. liberación sostenida 12,5 y 25 mg	Inicial 10-20 mg/día en la mañana; se puede incrementar 10 mg/día, cada 7 días, hasta 50mg/día; CR 25 mg/día con incrementos de 12,5 mg/día cada 7 días hasta 62,5 mg/día	En > de 8 años: trastorno obsesivo compulsivo o ansiedad social iniciar con 10 mg/día e incrementar, luego de 1 o 2 semanas, 5 a 10 mg/día; máxima 50 mg/día
Reboxetina	INTEGREX (disponible en algunos paises)	Tab. 4 mg	8 mg/día en dos tomas; se puede incrementar hasta 10-12 mg/dia después de 3 semanas	
Selegilina	SELEGIL	Parches transdérmicos 6mg. (no disponible en Colombia). Tab. 5mg (manejo enfermedad de Parkinson)	Inicial 6 mg (1 parche) cada 24 horas; se puede incrementar 3 mg/día cada 2 semanas hasta 12 mg/día	
Sertralina	SERTRANQUIL, SOSSER, SEROLUX, ZOLOF, INOSERT, DOMINIUM, SETRAX, PANDOMIL	Tab. 25, 50 y 100 mg	Inicial 25 a 50 mg/día en una sola toma; se puede incrementar 50 mg/dia, cada semana, hasta 200 mg/día, en dosis divididas. En algunos casos de depresión mayor dosis de hasta 300mg/día pueden utilizarse.	Trastorno obsesivo compulsivo, niños de 6 a 12 años, inicial 25 mg/día; niños de 13 a 17 años, inicial 50 mg/día; se puede incrementar a intervalos de 1 semana hasta 200 mg/día. Depresión (off-label) 25 a 50mg aumentando las dosis en un rango entre 25 a 200mg/día.
Tranilcipromina	PARNATE	Tab. 10 mg	Inicial 10 a 30 mg/día en tomas divididas; se puede incrementar 10 mg/día sin sobrepasar los 60 mg/día	
Trazodona	TRAZODONA, TRITTICO, TRITTICO A.C	Tab. 50 y 100 mg; tab. liberación sostenida 150 mg	Inicial 50 a 150mg/dia en una sola toma o dosis divididas; se puede aumentar 50 mg cada 3 a 4 días sin pasar de 400 mg/día	Insomnio (off-label) 25 a 50mg en el momento de acostarse (0.5 a 2mg/kg/dia).
Trimipramina	SURMONTIL (disponible en algunos paises)	Tab. 25 mg	Iniciar con 25-50 mg/dia; sostenimiento 75 mg/día a máxima 300 mg/dia	En adolescentes inico con 50mg/día con incrementos graduales hasta 100mg/dia.
Venlafaxina	DESMARIL, EDUXON, EFEXOR XR, MEZINE, NIZTEC, NORPILEN, SESAREN, VENDEP, VENLAFAXINA, VENLAX, VENOXOR	Cap. liberación sostenida 37.5, 50, 75 y 150 mg	Inicial 37.5 a 75 mg/día; se puede incrementar 75 mg/día cada 7 días hasta un máximo de 225 mg/día en dosis divididas	Desordenes de hiperactividad y deficit de atención, inicial 12.5 mg/día; se puede incrementar 12.5 mg/día cada 7 días, hasta un máximo de 1.4 mg/kg en 2 o 3 tomas

booksmedicos.org

ANTIEPILÉPTICOS

Bien conocida desde la antigüedad por todos los pueblos y descrita en muchos textos de diferentes culturas, la epilepsia ha sido un trastorno que, a través de la historia, ha motivado tanto interpretaciones mágico-religiosas y tratamientos absurdos –y en ocasiones brutales, como la castración y la clitoridectomía– como aproximaciones racionales como la de Alcmeón de Crotona y la de Hipócrates quienes, ya desde el siglo V antes de Cristo, proponían una explicación científico-natural para este "mal"; pese a que por siglos todos los tratamientos fueron infructuosos, desde la utilización del fenobarbital en 1912 y la fenitoína en 1938, el número de medicamentos eficaces ha ido en aumento, hasta el punto de poder contar hoy con un buen arsenal terapéutico para el adecuado control de la enfermedad, en la mayoría de los pacientes.

La epilepsia se define como un síndrome neurológico crónico caracterizado por la ocurrencia de crisis súbitas y transitorias de tipo motor, sensitivo, autónomo o psíquico. Las crisis son la manifestación clínica de una actividad eléctrica anormal de un grupo de neuronas, debido a alteraciones de carácter genético, traumático, metabólico, infeccioso, maligno o farmacológico (por intoxicación o por supresión), que afectan sistemas de neurotransmisores, receptores y canales iónicos, y modifican el delicado equilibrio entre factores excitadores e inhibidores en los circuitos neuronales.

Dos sistemas de neurotransmisores están implicados en la génesis de las crisis:

- La disminución de la actividad de mecanismos inhibitorios, principalmente GABAérgicos.
- La sobreactivación de mecanismos excitatorios, principalmente los que activan receptores de NMDA (N-metil-D-aspartato). El receptor GABA y el subtipo NMDA del glutamato pertenecen a la familia de receptores ionóforos, que aumentan la conductancia, respectivamente, al cloro o a cationes (sodio, potasio, calcio).

Los medicamentos antiepilépticos modifican la actividad de canales iónicos, bien porque incrementan la acción del GABA o antagonizan al glutamato, o bien porque en forma directa bloquean canales de sodio o calcio.

La correcta elección de un antiepiléptico depende del tipo de crisis a tratar; de ahí que el perfil de los medicamentos desarrollados en este capítulo se base en la Clasificación Internacional de la Epilepsia (según la International League Against Epilepsy de 2017), la cual hace énfasis en las *características clínicas* del ataque y en su *patrón electroencefalográfico*.

Clasificación

Habida cuenta de que el tratamiento de un paciente con epilepsia y la escogencia del medicamento se basan fundamentalmente en el tipo de crisis que padece (focal, focal con generalización secundaria o primariamente generalizada) y teniendo presente que la protección frente a las descargas repetidas se hace mediante la inactivación de los canales de sodio o calcio o modificando la actividad del GABA o del glutamato, clasificaremos los anticonvulsivantes de acuerdo con su mecanismo de acción fundamental, no sin antes advertir que algunos fármacos tienen varios de estos mecanismos de acción.

Fármacos que inhiben canales de sodio

Estos antiepilépticos tienen en común su capacidad de bloquear los canales de Na^+ dependientes de voltaje. Pertenecen a este grupo ácido valproico (valproato), carbamazepina, divalproato, felbamato, fenitoína, lacosamida, lamotrigina, oxcarbazepina, rufinamida, topiramato, zonisamida; si bien no se conoce exactamente el mecanismo de acción del sulfato de magnesio, sí se sabe que el magnesio es necesario para el movimiento del Na^+, el Ca^{++} y el K^+, dentro y fuera de la célula, y que es un elemento estabilizador de la membrana celular.

Fármacos que inhiben canales de calcio

Este grupo se puede subdividir en tres:

- Los que inhiben el canal de calcio tipo T, cuya disfunción está asociada con las características descargas de las crisis de ausencia; son ellos el ácido valproico, la etosuximida y la zonisamida.
- Los que inhiben el canal de calcio de alto voltaje ubicado en la terminal presináptica, que regula la liberación de neurotransmisores excitatorios; pertenecen a este grupo: felbamato, flunarizina, lamotrigina, levetiracetam y topiramato.
- Los que inhiben el canal de calcio $\alpha 2\delta$, modulando la liberación de neurotransmisores: pregabalina y gabapentina.

booksmedicos.org

Fármacos que potencian la actividad inhibitoria del GABA

Al unirse el GABA al receptor $GABA_A$, que es un receptor ionotrópico, se abre el canal y entra cloro que, por su carga negativa hiperpolariza la neurona, lo que suprime el foco de la crisis e inhibe la difusión de las descargas; esto lo pueden hacer de diferente manera los medicamentos:

- Mediante la unión a un sitio alostérico del recetor $GABA_A$, aumentando la afinidad del GABA por su receptor, bien sea de manera selectiva como lo hacen las benzodiazepinas (clonazepam, diazepam, lorazepam, midazolam), o de manera más generalizada como lo hace el fenobarbital, la primidona y el tiopental (anestésico IV útil en el tratamiento del status epiléptico).
- Por inhibición irreversible de la GABA transaminasa, la enzima que lo metaboliza: el ácido valproico y la vigabatrina.
- Bloqueando la recaptación del GABA mediante la inhibición del transportador: tiagabina.
- Además de sus efectos sobre los canales de calcio, el levetiracetam estimula la vesícula sináptica conocida como SV2A (glicoproteína transmembrana integra) que funciona como transportador de galactosa.

La unión de levetiracetam a SV2A reduce la excitabilidad neuronal, al modificar la liberación de glutamato y GABA.

Fármacos que antagonizan la actividad excitatoria del glutamato

Puesto que el glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del SNC, no es raro que los medicamentos que bloquean los receptores NMDA y AMPA del glutamato inhiban la generación de crisis; los más reconocidos son topiramato, felbamato, rufinamida y perampanel.

Aspectos farmacológicos

La mayoría de estos medicamentos se utilizan por vía oral con % de absorción superiores al 80%. La absorción de la fenitoína varía considerablemente con el preparado (liberación convencional o prolongada), la presencia de alimentos o los antiácidos. La carbamazepina se absorbe en forma lenta e irregular y su biodisponibilidad puede aumentar cuando se consume con alimentos o en formas líquidas, mientras que en formas farmacéuticas de liberación regulada tienen mejor biodisponibilidad, intercambiabilidad y regímenes posológicos más cómodos. Aunque la absorción de la gabapentina es buena, se lleva a cabo por un mecanismo de transporte activo que es saturable a partir de cierta dosis, lo que le confiere un buen margen de seguridad a sobredosis. El divalproato o divalproex es un profármaco que se disocia a ácido valproico en el tracto digestivo y tiene mejor tolerabilidad gastrointestinal. El uso IV se reserva para el tratamiento de las crisis y del estatus epiléptico.

Salvo el gabapentin, la pregabalina y la vigabatrina, que se excretan inalterados por la orina, y el levetiracetam que es hidrolizado en el plasma y otros tejidos, los demás antiepilépticos se metabolizan en mayor o menor grado en el hígado, con algunas particularidades: la velocidad a la que se metaboliza la fenitoína tiene gran variabilidad interindividual, cambia con la edad y, a dosis altas, satura el sistema enzimático P-450, lo que aumenta el riesgo de toxicidad con el incremento de las dosis; esto, aunado al gran número de interacciones ha llevado a que el uso de este fármaco sea cada vez menos frecuente. La carbamazepina tiene un metabolito activo, el 10,11-epóxido de carbamazepina, al que se le atribuyen la autoinducción de su metabolismo -luego de 2 a 4 semanas de tratamiento pueden disminuir un 50% sus concentraciones plasmáticas-, sus interacciones medicamentosas y algunos de sus efectos indeseables; esto llevó al desarrollo de la oxcarbazepina, un derivado de aquella que, por tener una ruta metabólica diferente, independiente del citocromo P-450, tiene claras ventajas farmacocinéticas y mejor tolerabilidad. La primidona es una prodroga que se transforma en el hígado en fenobarbital y en feniletilmalonilamida, otro metabolito con propiedades anticonvulsivantes. El metabolismo del topiramato depende de si se usa en monoterapia, caso en el que el 85% se excreta inalterado por el riñón, o si se combina con otros anticonvulsivantes inductores hepáticos, caso en el que sus concentraciones plasmáticas pueden reducirse en un 50% y requerir ajustes en la dosificación.

La vida media de la mayoría de estos fármacos es larga por lo que, una vez alcanzadas las concentraciones séricas de equilibrio, se pueden dosificar una vez al día; se exceptúan ácido valproico, gabapentina y vigabatrina. El fenobarbital tiene un t½ de alrededor de 100 horas, lo cual significa que se requieren 3 a 4 semanas para alcanzar concentraciones séricas de equilibrio.

Reacciones adversas

Estos fármacos se caracterizan porque con mucha frecuencia presentan efectos indeseables que deterioran la calidad de vida de los pacientes. Por cuanto de una u otra manera todos ellos disminuyen la actividad neuronal, la mayoría de ellos, aunque con mayor frecuencia los más antiguos (fenitoína, fenobarbital, primidona, clonazepam), pueden presentar, sobre todo al comienzo y dependiendo de la dosis, los siguientes efectos sobre el SNC: mareo, se-

booksmedicos.org

dación, visión borrosa, diplopía, nistagmo, ataxia, incoordinación motora, enlentecimiento cognitivo, alteraciones de la memoria, confusión, depresión, tremor y cefalea; en los niños son frecuentes los cambios de comportamiento. También son frecuentes, inespecíficos y dosis dependiente, síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito, dolor abdominal, estreñimiento o diarrea. Las siguientes son reacciones adversas características de algunos de ellos:

Carbamazepina: además de una alta incidencia de los efectos generales ya descritos, son frecuentes el exantema cutáneo que mejora al disminuir la dosis; en ocasiones se presentan otras reacciones como fotosensibilidad, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica; el tratamiento crónico puede provocar síndrome de secreción inadecuada de ADH; las discrasias sanguíneas que provoca pueden ser de tipo tóxico o idiosincrático: la leucopenia (5 a 10%) es leve, se relaciona con la dosis y es reversible; la anemia aplástica es rara (1 en 200.000) y es de tipo idiosincrático; al comienzo del tratamiento puede aparecer trombocitopenia; la hepatotoxicidad (ictericia y hepatitis) es inusual y sólo se han reportado unos pocos casos fatales, aunque se encuentra elevación transitoria de enzimas hepáticas hasta en el 10% de los pacientes; bradicardia, arritmias, bloqueo AV pueden presentarse. Con poca frecuencia produce asterixis y distonías.

Divalproato o divalproex: aunque con mejor tolerancia gastrointestinal, por ser una prodroga del ácido valproico comparte sus mismos efectos adversos.

Etosuximida: tiene un buen índice terapéutico; los efectos indeseables más comunes son de tipo gastrointestinal y dosis dependientes (anorexia, hipo, vómito, diarrea y cólicos); con menor frecuencia se han reportado síntomas psicológicos con euforia o depresión, irritabilidad, pánicos nocturnos y rara vez, psicosis. Además, se reportan síntomas tipo Parkinson y fotofobia, urticaria y reacciones de hipersensibilidad cutáneas que pueden llegar hasta síndrome de Stevens-Johnson.

Felbamato: anorexia y pérdida de peso, insomnio y cambios en el patrón del sueño son dosis dependientes; la anemia aplástica (1:2.000 pacientes) se inicia a los 4-5 meses de tratamiento y al igual que la insuficiencia hepática (1:10.000) son de tipo idiosincrático.

Fenitoína: por su cinética de eliminación no lineal con mucha frecuencia presenta los síntomas tóxicos del SNC arriba referidos, una de las razones por las cuales su uso ha venido disminuyendo y ya no se le considera de primera línea; puede producir además rash, hiperplasia gingival (20%), hipertricosis, linfadenopatías, hiperglicemia y glucosuria; por la inducción metabólica de las vitaminas D y K y del ácido fólico, puede producir osteomalacia, disminución de los factores de coagulación y anemia megaloblástica; hiponatremia por secreción inadecuada de ADH; la sobredosis endovenosa puede precipitar arritmias cardíacas, hipotensión, colapso cardiovascular e intensa depresión del SNC. Rara vez produce Stevens-Johnson, lupus, agranulocitosis, anemia aplástica o insuficiencia hepática.

Fenobarbital y **primidona**: por su acción más generalizada sobre el receptor $GABA_A$ el fenobarbital y la primidona son los que más deterioran la esfera cognitiva; del 20 al 40% de los niños que los toman desarrollan desórdenes del comportamiento, hiperactividad, irritabilidad, excitación (paradójica) y trastornos del sueño; también alteraciones de la memoria y de la comprensión, así como confusión, especialmente en ancianos; por ser depresores generales del SNC, a sobredosis pueden producir depresión respiratoria; si se suspenden súbitamente pueden producir estatus epiléptico. Son de poco uso actual.

Gabapentina: por su absorción saturable posee un buen margen de seguridad en sobredosis aguda; es muy bien tolerado y no hay reportes de reacciones adversas graves; puede producir aumento de peso y los síntomas característicos GI y de depresión del SNC, comunes a los demás antiepilépticos ya descritos; en niños se ha descrito hiperactividad y agresividad. La **pregabalina** comparte las mismas cualidades, pero tiene mejor tolerabilidad.

Lamotrigina: con baja incidencia de efectos indeseables comunes a los agentes antiepilépticos arriba descritos, pero con alta incidencia de dermatitis alérgicas (rash máculopapular, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), más frecuentes en niños y en los primeros dos meses de uso y con mayor riesgo si se emplean dosis iniciales altas o se asocia con valproato; alta incidencia de efectos gastrointestinales; agitación, irritabilidad, depresión e ideas suicidas; linfadenopatías y síntomas respiratorios (rinitis, faringitis, tos, bronquitis); mialgias y artralgias.

Levetiracetam: son frecuentes los síntomas gastrointestinales; ansiedad, agitación, hiperactividad, irritabilidad, agresividad, despersonalización, depresión, psicosis, son frecuentes sobretodo en niños; síntomas respiratorios (influenza, rinitis, asma), dermatológicos (prurito, rash), y albuminuria tampoco son raros.

Oxcarbazepina: por su ruta metabólica que evita la formación del 10,11-epóxido de carbamazepina, tiene mejor tolerabilidad y menor riesgo de reacciones alérgicas que la carbamazepina; sin embargo, a dosis altas puede presentar alta incidencia de los efectos GI y del SNC arriba descritos para estos medicamentos, así como nerviosismo, insomnio, agitación, desórdenes del sueño, rash, acné, hiponatremia, mialgias, rinitis e infecciones del tracto respiratorio superior.

Perampanel: nuevo medicamento aprobado para el manejo de convulsiones focales, se relaciona con las reacciones adversas comunes para estos

booksmedicos.org

agentes, además de alteraciones gastrointestinales, aumento de peso y, de manera extraña, hostilidad, agresividad y comportamientos suicidas.

Rufinamida: este nuevo medicamento, aprobado específicamente para el tratamiento de síndrome de Lennox-Gastaut no ha evidenciado efectos adversos graves, pero se describen en la literatura, además de los comunes a los antiepilépticos, alta incidencia de acortamiento del QT –dosis dependiente–, disminución del apetito, tremor, dolor de espalda, alteraciones de la marcha y, en los niños, convulsiones, déficit de atención con hiperactividad, rash, prurito, nasofaringitis, otitis, sinusitis, bronquitis, influenza.

Sulfato de magnesio: sensación de calor, hipotensión, taquicardia, hipermagnesemia grave (si hay insuficiencia renal o sobredosis): somnolencia, trastornos del habla, parálisis muscular, dificultad respiratoria, paro cardio-respiratorio.

Tiagabina: como todos los fármacos que aumentan la actividad del GABA sus RAM más frecuentes son las ya descritas sobre el SNC; también puede presentar euforia, agitación, excitación, agresividad, despersonalización, psicosis, depresión; trastornos GI, de piel, musculoesqueléticos y respiratorios (tos, influenza, bronquitis, disnea).

Topiramato: además de los efectos descritos sobre el SNC se asocia con parestesias, lentitud en el habla y dificultad para encontrar las palabras, dificultad para concentrarse, insomnio, ansiedad y agitación, que mejoran al reducir la dosis, como también mejora la pérdida del apetito y de peso; como otros inhibidores de la anhidrasa carbónica aumenta el pH de la orina y predispone a nefrolitiasis, razón por la cual se debe beber agua en abundancia y realizar exámenes periódicos de orina.

Valproato (ácido valproico): la anorexia y el vómito al inicio pueden minimizarse dando el medicamento encima de los alimentos o utilizando el **divalproato** o **divalproex** (profármaco del valproato); los trastornos menstruales y el aumento del apetito con ganancia de peso son frecuentes; otros efectos relacionados con la dosis son la inhibición de la agregación plaquetaria y la trombocitopenia; se han reportado casos de ovario poliquístico con hiperandrogenismo; efectos dosis dependientes son la alopecia y el rash. Se ha relacionado el uso de estos medicamentos en mujeres gestantes con malformaciones congénitas mayores como defectos del tubo neural y en los niños nacidos de estas madres disminución de sus capacidades neurológicas como bajo coeficiente intelectual, retraso del desarrollo cognitivo, motor y del lenguaje. Otros efectos descritos son síndrome gripal, faringitis, bronquitis, disnea, otitis y tinitus, además de los que sobre el TGI y el SNC producen estos medicamentos y se describen arriba. Más raros son pancreatitis y la hepatopatía, de curso casi siempre fatal, pero que se limita a los primeros seis meses de terapia en niños menores de 2 años con trastornos neurológicos, retardo mental, convulsiones intratables y enfermedades metabólicas, casos en los cuales se debe vigilar estrechamente la función hepática; luego de los dos años de edad la frecuencia decrece progresivamente y no se reportan casos fatales en pacientes por encima de los 10 años de edad.

Vigabatrina: bien tolerada; aumento de peso, trastornos del afecto, depresión, agitación, irritabilidad, psicosis. Se han reportado defectos del campo visual con el consumo crónico de vigabatrin, atribuidos a atrofia retiniana irreversible; se recomiendan estudios de campimetría antes y durante el tratamiento.

Zonisamida: anorexia, urolitiasis, exantema cutáneo, síndrome de Stevens-Johnson, psicosis.

Las reacciones adveras de las benzodiazepinas clobazam, clonazepam, diazepam y midazolam se revisan en el tema de ansiolíticos e hipnóticos; las de la acetazolamida en diuréticos.

Precauciones y contraindicaciones

Dada la toxicidad que presentan estos medicamentos, sobre todo de tipo neurológico y a altas dosis, se debe vigilar estrechamente a los pacientes para tratar de lograr la dosis óptima, es decir, aquella que controla las crisis con mínimas reacciones adversas; excepto para la fenitoína, no suele ser necesario hacer determinaciones periódicas de las concentraciones plasmáticas del fármaco, como una ayuda para el ajuste de dosis. Se debe insistir a los pacientes sobre la necesidad de seguir estrictamente las recomendaciones de los médicos y se deben hacer controles periódicos del paciente durante todo el tratamiento. Si transcurridos 2 años o más sin presentarse convulsiones, se decide suspender el tratamiento en forma gradual por varios meses, debido al riesgo de status epiléptico; si el paciente recibe varios medicamentos sólo se debe retirar uno a la vez.

La mayoría de los antiepilépticos, en mayor o menor grado, pueden afectar la capacidad de realizar ciertas actividades, como por ejemplo manejar maquinaria peligrosa, conducir vehículos, etc. Dado que casi todos se metabolizan en el hígado y se excretan por el riñón, deberán ajustarse las dosis cuando hubiere alteraciones de la función hepática o renal. Como los ancianos y los niños son más proclives a sufrir los efectos neurológicos de estos medicamentos, se deben ajustar las dosis y se deben tener cuidados especiales.

Por su capacidad de producir alteraciones hematológicas, se debe advertir al paciente sobre los síntomas y sobre la necesidad de realizar recuentos periódicos de células sanguíneas, cuando se utilice carbamazepina, fenitoína, valproato, divalproex, etosuximida o felbamato.

La aplicación IV de anticonvulsivos implica un alto riesgo de depresión respiratoria o alteraciones cardiovasculares, razón por la cual su aplicación debe hacerse en un lugar adecuado y siempre contando con equipo de reanimación.

booksmedicos.org

Algunos medicamentos y sustancias de uso común disminuyen el umbral convulsivo y pueden ocasionar crisis, razón por la cual se debe advertir al paciente sobre el riesgo de su consumo y, en el caso de que sea necesaria la prescripción de uno de estos medicamentos, se debe ajustar la dosis: cafeína, cocaína, anfetaminas, antidepresivos, antipsicóticos, teofilina, esteroides sistémicos, quinolonas, entre otros.

Embarazo y lactancia: toda paciente epiléptica que recibe medicamentos debe ser advertida sobre los riesgos al quedar en embarazo, para que se tomen las medidas pertinentes; pese a que varios de estos medicamentos aumentan el riesgo de defectos del tubo neural y de otras malformaciones congénitas –el valproato se asocia además con retardo del neurodesarrollo y "desórdenes del espectro autista"– el hecho de que la epilepsia no tratada aumente también el riesgo de sufrir daño y muerte fetal, ha llevado a que no se recomiende la suspensión brusca del tratamiento, cuando sobreviene un embarazo; para algunos autores, la suspensión paulatina del tratamiento puede ser una opción si la paciente ha estado libre de convulsiones mínimo durante los 2 años anteriores; después del primer trimestre se puede considerar el reinicio del tratamiento. En la mayoría de los casos en los que se debe continuar el tratamiento, se recomienda un solo fármaco y con la mínima dosis necesaria, con ajustes de la dosis según los cambios en los niveles plasmáticos asociados a la gestación. En la medida de lo posible se deben evitar los que implican mayor riesgo: *ácido valproico,* carbamazepina, oxcarbazepina, divalproex y fenitoína; sin embargo, si hay un buen control de la epilepsia, se debe evaluar muy bien la racionalidad de cambiar el medicamento que toma la paciente.

Para disminuir el riesgo de defectos del tubo neural, se aconsejan suplementos periconcepcionales de ácido fólico (antes y durante la gestación) y, dado el alto riesgo de hemorragia neonatal asociada a la disminución de vitamina K con carbamazepina, fenobarbital, primidona y fenitoína, se recomienda la fitomenadiona profiláctica en la madre y el neonato; también se recomiendan suplementos de calcio con los que aumentan el metabolismo de la vitamina D.

Durante la lactancia se pueden continuar los antiepilépticos, pero se debe buscar que la hora de la misma no coincida con los picos máximos de concentración plasmática.

En los ancianos de debe prestar importante atención debido a las alteraciones en la unión a proteínas, reducción del metabolismo hepático y de la filtración renal, asociado además a polifarmacia y múltiples comorbilidades.

Interacciones

Además de la posibilidad que tienen de potenciar los efectos de cualquier otro depresor del SNC (alcohol, antipsicóticos, antidepresivos, anestésicos, etc), una característica relevante de muchos de estos medicamentos es que tienen interacciones de importancia entre ellos mismos y con otros fármacos, la mayor parte de ellas debidas a su capacidad de inducir o de inhibir las isoenzimas del citocromo P-450 (CYP), lo que lleva a cambios en sus concentraciones séricas y vida media, razón por la cual pueden reducir la eficacia de sí mismos y de un número importante de fármacos que son sustratos de enzimas CYP, o aumentar su toxicidad, en especial se recomienda la atención sobre el método anticonceptivo en mujeres en edad fértil utilizando aquellos antiepilépticos inductores, donde la OMS recomienda utilizar otros método diferentes a los hormonales, debido a la falla en la anticoncepción por la inducción del metabolismo de estos. Entre los principales inductores metabólicos están la fenitoína, la carbamazepina, el fenobarbital y la primidona; se consideran inductores débiles la oxcarbazepina, la rufinamida y el topiramato; son inhibidores de enzimas CYP el ácido valproico y el felbamato. En la tabla 1.1 del capítulo 1 se encuentran los sistemas enzimáticos de los cuales son sustratos estos agentes, con sus respectivos inductores e inhibidores. La oxcarbazepina, la gabapentina y pregabalina, el levetiracetam, la vigabatrina y la zonisamida no tienen interacciones de importancia con otros medicamentos.

Usos

Epilepsia. Como para la mayoría de las enfermedades crónicas, el tratamiento de la epilepsia se debe iniciar con un solo medicamento y su elección se hará con base en su eficacia para el tipo de crisis que presenta, las condiciones particulares del paciente, su tolerancia al medicamento y la toxicidad de éste; la dosis inicial debe ser baja -pero teniendo presente la gravedad del caso, la potencia del fármaco y la edad u otra condición fisiopatológica del paciente- para ir incrementado gradualmente hasta que se obtenga una respuesta adecuada; si un fármaco no es eficaz después de haber sido administrado a dosis terapéuticas durante un período de tiempo suficiente o si el paciente no lo tolera, debe ser sustituido por otro, iniciando la suspensión gradual del primero e iniciando simultáneamente con dosis bajas e incrementales del segundo, para retirar aquél cuando se alcancen dosis terapéuticas del nuevo. Si la monoterapia no es eficaz para controlar la aparición de las crisis, se puede prescribir la combinación de dos medicamentos; puede ser necesario ensayar varias combinaciones antes de encontrar la más adecuada. Estos serían los fármacos de elección y alternativos para los diferentes tipos de crisis:

booksmedicos.org

Tipo de crisis	Elección	Alternativos
• Focales motoras.	Carbamazepina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina.	Divalproex, gabapentin, lacosamida, fenitoína, pregabalina, topiramato, valproato, zonisamida, benzodiazepinas, perampanel.
• Generalizadas tónico-clónicas, tónicas, clónicas y mioclónicas.	Divalproex, lamotrigina, valproato.	Felbamato, carbamazepina, clobazam, levetiracetam, fenitoína, topiramato, zonisamida.
• Generalizadas no-motoras (Ausencias).	Etosuximida.	Divalproex, valproato, lamotrigina, benzodiazepinas, azetazolamida, levetiracetam.

Epilepsias asociadas a síndromes específicos: síndrome de Lennox-Gastaut: lamotrigina, clonazepam, rufinamida, topiramato.

El *status epiléptico* es una urgencia médica y tiene gran mortalidad, razón por la cual debe ser manejado con todas las medidas generales necesarias y con los anticonvulsivantes adecuados: si la convulsión dura más de 3 min se administra lorazepam (0,1 mg/kg) o diazepam (5 a 10 mg) por vía IV; la administración rectal de la solución parenteral (5 mg en menores de 3 años y 7.5 a 10 mg en mayorcitos) resulta útil como alternativa a la vía intravenosa; si persiste otros tres min o más (hasta 30 min) se administra fenitoína (20 mg/kg a 50 mg/min); si aún persiste se administra fenitoína (5-10 mg/kg); si no cede se administra fenobarbital (20 mg/kg a 50 mg/min) y si finalmente no cede el status epiléptico se debe transferir a la UCI para anestesia general con propofol, tiopental o midazolam. De los fármacos más nuevos, están disponibles por vía parenteral, para el manejo del status epiléptico, levetiracetam y lacosamida.

En profilaxis de convulsiones en pacientes con hemorragia subaracnoidea se recomienda de manera off-label el levetiracetam.

En las convulsiones asociadas a la *eclampsia* y la *preeclampsia grave* se utiliza sulfato de magnesio IV, y en la *epilepsia catamenial* y de modo intermitente, acetazolamida.

En la *enfermedad bipolar* el valproato tiene buena eficacia en la prevención de la manía y en el tratamiento de la manía aguda, pero su eficacia es limitada en la prevención y el tratamiento de la fase depresiva; la carbamazepina ha demostrado limitada eficacia en la prevención de la manía y en la manía aguda y poca eficacia en la prevención y tratamiento de la fase depresiva; la lamotrigina tiene buena eficacia en la prevención y tratamiento de la *depresión aguda*, limitada eficacia en la prevención de la manía y ninguna eficacia en la manía aguda; también se han utilizado en la profilaxis o el tratamiento de la enfermedad bipolar el divalproato, la oxcarbazepina, el levetiracetam y la zonisamida.

En la *profilaxis de la migraña* se utilizan divalproex, topiramato (aprobado en manejo de migraña crónica), gabapentin o flunarizina. En la *profilaxis de las cefaleas en salvas o racimos* valproato o topiramato.

En los *dolores neuropáticos, neuralgia del trigémino, neuropatía diabética, neuralgia post-herpética,* valproato, divalproato, carbamazepina, gabapentin, pregabalina, oxcarbazepina, fenitoína o topiramato. En la *fibromialgia*, gabapentin o pregabalina. En el *síndrome de pierna inquieta*, carbamazepina o gabapentin. En el *temblor esencial* primidona y topiramato. En los *espasmos infantiles,* vigabatrina. En el *estrés postraumático*, valproato o carbamazepina. Y en el *trastorno de ansiedad generalizada,* gabapentina.

Otros usos off-label: topiramato como coadyuvante en el manejo de abuso del alcohol, ganancia de peso inducida por antipsicóticos y bulimia nerviosa. Pregabalina en síndrome de piernas inquietas y ansiedad generalizada. Gabapentin en ansiedad generalizada, dependencia y síndrome de abstinencia por alcohol, prurito braquioradial y urémico, tos crónica.

Presentaciones y dosis

Tabla 11.5.
ANTIEPILÉPTICOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niño
Acetazolamida	ACETAZOLAMIDA, GLAUCOMED, DIAMOX	Tab. 250 mg	Epilepsia: 8 a 30mg/kg/día en dosis divididas. Enfermedad de alturas: Entre 500 a 1000mg/día cada 8 a 12 horas.	Epilepsia: 8 a 30mg/kg/día en dosis divididas. Enfermedad de alturas: 2.5mg/kg/dosis cada 12 horas.
Carbamazepina	CARBAMAZEPINA, CARBEPIL, CARZEPHIN, EPOSAL, NEUGERON, SIGILEX, TEGRETOL, VULSIVAN	Susp. oral 2%/120ml o 200ml; tab. 200 y 400 mg; tab. liberación prolongada 200mg y 400 mg.	Iniciar 400 mg/día en 2 dosis (lib. prolongada) o 4 dosis (susp. oral); ajustar c/semana 200 mg/día; dosis usual: 800-1200 mg/día; máxima: 1.600 mg.	< 6 años: iniciar 10-20 mg/kg/día en 2 dosis (lib. prolongada) o 4 dosis (susp. oral); ajustar c/semana hasta respuesta óptima; dosis máxima 35 mg/kg/día. > 6años: iniciar 200mg/día dividido en 2 dosis.

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niño
Clobazam	CLOBAZAM, OBAX, QUIBAZAM, URBADAN	Tab. 10 y 20 mg	Iniciar 5 a 15 mg/día; ajustar a 30-60 mg/dia, máximo 80mg/día.	< 2 años: iniciar 0.5 a 1 mg/kg/día. 2 a 16 años: 5 mg/día.
Clonazepam	CLONAZEPAM, RIVOTRIL, COQUAM, CLOXAQUIM, SEDATRIL, ACEPRAN	Tab. 0,5 mg y 2 mg; sol. iny. 1mg/ml/1ml; sol. oral. 2.5mg/ml (gotas: 1ml=30gotas)	En desordenes convulsivos: 1.5mg en tres dosis, aumentando entre 0.5 a 1mg cada tres días, hasta 20mg/día máximo.	Inicial 0.01-0.03 mg/kg/dia en 3 dosis; ajustar 0.5 mg cada 3 días hasta respuesta óptima; dosis usual: 0.1-0.2 mg/kg/día en 3 dosis. Crisis: 0.5 mg IV.
Diazepam	DAIV, DIAZEPAM, PLIDAN, RIPID, VALIUM	Tab. 5 y 10 mg; cap. blanda 5 mg; sol inectable 10 mg/ 2 ml	Crisis o status epiléptico: 0.15 a 0.2 mg/kg; se puede repetir una aplicación. hasta máx. 10 mg. Convulsiones mantenimiento: 2 a 10 mg en 2 a 4 tomas.	Crisis o status epiléptico: 0.1-0.3 mg/kg IV en 3-5 minutos; repetir la dosis a los 5-10 minutos.
Divalproato (divalproex)	DIVALPROEX, NEURACTIN, VALCOTE, PROVALNOVA	Tab. 250mg y 500 mg; tab. lib. retardada 250 y 500 mg; cap. lib. retardada 125 mg. Sol. Iny. 500mg/5ml.	Iniciar 10-15 mg/kg/día; ajustar 5-10 mg/kg/día c/sem. hasta dosis óptima o máximo 60 mg/kg/día.	Iniciar 10-15 mg/kg/día; ajustar 5-10 mg/kg/día c/sem. hasta dosis óptima o máximo 60 mg/kg/día.
Etosuximida	ZARONTIN (disponible en algunos paises)	Cap. 250 mg	Iniciar 500 mg/día en 2 dosis; ajustar 250 mg/día cada sem; mantenimeinto: 750 a 2000 mg/día.	Iniciar 20 mg/kg/día en 2 dosis; ajustar 10 mg/kg/día c/semana; mantenimiento: 20-30 mg/kg/día.
Felbamato	FELBATOL, TALOXA	Tab. recubierta 600 mg	Iniciar 800-1200 mg/día en 2 dosis; ajustar 400-600 mg/día c/sem; mantenimieto: 1.6-3.6 g/día.	Iniciar 15-30 mg/kg/día en 2 dosis; ajustar 7.5-15 mg/kg c/semana; mantenimiento 45 mg/kg/día.
Fenitoína	BLASK, EPAMIN, EPAMIN XR, FENATEN, FENITOÍNA, FENNYN	Susp. oral 125 mg/ 5 ml; tab. 100 mg y cap. lib. retardada: 100mg; sol. inyectable 250 mg/ 5 ml	Oral: Inicial 100mg tres veces/día. Mantenimieto: 300-600 mg/día en 3 dosis. Status: dosis carga: 20mg/kg y si es necesario dosis adicional de 5 - 10 mg/kg IV, a máximo 50 mg/minuto.	Iniciar 5 mg/kg/día en 2-3 dosis; mantenimiento 4-8 mg/kg/día. Status: dosis carga: 20mg/kg y si es necesario dosis adicional de 5 - 10 mg/kg IV, a máximo 50 mg/minuto.
Fenobarbital	FENOBARBITAL	Elixir 0.40%; tab. 10, 50 y 100 mg; sol. Inyectable 40mg/ml y 200mg/ml	Mantenimiento: 50-100 mg 3 veces al día. Status: 15mg/kg IV a rata ≤ 60 mg/minuto dosis única.	Mantenimiento: 3-6 mg/kg/día en 1-2 dosis. Status: 15 g/kg IV a rata ≤ 30 mg/minuto.
Flunarizina	DINEGAL, FLUDIL, FLUIDEX, FLUNARIZINA, FLUNIK, FLUZINA, SIBELIUM	Tab. y cap. 5 y 10 mg	Profilaxis migraña: 5 - 10mg/día.	
Gabapentina	AGNA, GABAPENTIN, GAFEN, IPCA GABATA, KAPTIN, NERODEN, NEURONTIN	Tab. recubierta 300, 400, 600 y 800 mg; susp. oral: 200mg/ml	Iniciar 300 mg 3 veces/día; mantenimiento: 900-1800 mg/día en 3 dosis; máxima 3.600 mg.	Iniciar 10-15 mg/kg/día en 3 dosis; ajustar 5 mg/kg/día c/sem. hasta dosis usual 25-40 mg/kg/día.
Lacosamida	VIMPAT, LACOTEM, COSAMIDE, BENVIDA	Jarabe 10 mg/ml; tab. 50, 100, 150, 200 mg; sol. para infusión 10 mg/ml (200mg/20ml)	Iniciar 100 mg 2 veces al día; ajustar 100 mg/día semanalmente; mantenimiento: 200-400 mg/día en dos tomas. Status IV: 200 a 400 mg seguido de mantenimiento 200 a 600mg/día en 2 dosis IV.	Inicial 1mg/kg/dosis en 2 tomas día. Incrementando de a 1mg/kg/dosis hasta encontrar respuesta. Mantenimiento entre 2 a 6 mg/kg/dosis dos veces día.

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niño
Lamotrigina	LAMOGIN, FENEBRA, LAFIGIN, LAFIGIN DT, LAMEP, LAMETEC, LAMICTAL, LAMOTRIGINA, LATRIMED, NAKIMAL	Tab. 25, 50, 100, 200 mg; tab. dispersable 25, 50, 200 mg; tab. lib. prol. 25, 50, 100, 200, 300 mg	Iniciar 50 mg (12.5 con valproato) 2 v/día; ajustar 50-100 mg/día (25 con valproato) c/sem.; mant. 200-500 mg/día (100-200 con valproato).	Iniciar 0.3 mg/kg/día (0.15 con valproato); ajustar 0.3 mg/kg/día (0.15 con valproato) c/sem.; mant. 4.5-7.5 mg/kg/día (1-5 con valproato) en 2 dosis.
Levetiracetam	CEUMID, CONVULAM, KEPERTAN, KEPPRA, KOPODEX, LEVETIRACETAM, LEVIPIL, LEVORE, LEVTEC, PEGRA, SINEPIL, VISIONEER, XITUCIRA	Sol. oral 100 mg/ml; tab. 250, 500, 1000 mg; tab. lib. prol. 500mg; sol para infusión 100mg/ml	Iniciar 500 mg 2 veces/día; ajustar 500 mg/día c/semana; mantenimiento: 1500-3000 mg/día divididos. Status: IV 1000 a 3000 mg (tasa de 2 a 5 mg/kg/min).	Inciar 10 mg/kg 2 veces/día; ajustar 10 mg/kg/día cada 2 semanas; máxima: 30 mg/kg 2 veces/día. 20 a 40kg: 250mg 2 veces/día.
Oxcarbazepina	TRILEPTAL, OXCAR, OXICODAL, LONAZET, OXCAR	Susp. oral 6%; tab. 300, 600 mg	Iniciar 600 mg/día en 2 dosis; ajustar 600 mg/día cada 2 sem; mantenimiento: 900-1200 mg/día. En dolor neuropático iniciar 300mg/día.	Iniciar 8-10 mg/kg/día en 2 dosis; ajustar 10 mg/kg/dia c/semana; dosis máxima: 600 mg/día (edad 2-3 años), 900-1200 mg/dia (4-16 años).
Pregabalina	LYRICA, PRELUDYO, LEGABIN SR, GABALIN, ALOND, MARTESIA, EPIBALIN, PREGALEX, PROCLOR, DOLICA	Sol. oral 20 mg/ml; tab. o cap. 25, 50, 75, 150, 300 mg; Tab lib. prol. 75 y 150 mg.	Iniciar 150 mg/día en 2 dosis; incrementar hasta dosis óptima o máximo 450 - 600 mg/día.	≥ 4 años: entre 11 - 30kg: 3.5mg/kg/día en 2 o 3 dosis. ≥30kg: 2.5mg/kg/día en 2 o 3 dosis. Hasta un máximo de 10mg/kg/día o 600mg/día.
Primidona	MYSOLINE	Tab. 250 mg.	Iniciar 100-125 mg/día; ajustar 125 mg/dia c/sem; mantenimiento 750-1.500 mg/día en 3-4 dosis.	Iniciar 50 mg/día en 3 dosis; aumentando hasta una dosis usual entre 375 - 750mg/día.
Rufinamida	INOVELON	Tab. Recubierta 400mg.	Sind. Lennox-Gastaut: iniciar 400-800 mg/día en 2 dosis; dosis máxima: 3.200 mg/día en 2 dosis.	Sind. Lennox-Gastaut: ≥ 4 años 10 mg/kg día en 2 dosis; incrementar 10 mg/kg/día, hasta máximo 45 mg/kg/día, en dos dosis.
Sulfato de magnesio		Sol. Inyectable 10, 20 y 25%	Dosis de carga IV 2-4 g (1 gramo/minuto); continuar con 1 g/hora en infusión continua.	
Tiagabina	GABITRIL (disponible en algunos paises)	Tab. 2, 4, 12, 16 mg.	30-70 mg/día en 2-4 tomas.	12-18 años: 15-30 mg/día en 2-4 tomas.
Topiramato	TOPAMAC, PROTOMAX, TOPICTAL	Tab. y cap. 15, 25, 50 y 100 mg; Susp. Oral 14mg/ml/50ml.	Iniciar 25 mg 2 veces al día; ajustar 25-50 mg/día c/semana; mantenimiento: 100-200 mg 2 v/día.	Iniciar 25 mg una vez al día; ajustar 25 mg dos veces día e ir incrementando hasta una dosis de mantenimiento entre 150 a 250mg día.
Valproato (acido valproico)	ACIDO VALPROICO, DEPAKENE, ATEMPERATOR, NEURACTIN, EPIGEL, FERBIN, VALPROSID, VALSUP	Solución oral 250mg/5ml, cápsulas o tab. 250 y 500 mg; solución inyectable 500 mg/ 5 ml.	Incial 15 mg/kg/día; ajustar 5-10 mg/kg/día cada semana; máximo 60 mg/kg/día; mantenimiento 1000-3000 mg/día. Status: 15-45 mg/kg IV lenta.	Incial 15 mg/kg/día; ajustar 5-10 mg/kg/día cada semana; máximo 60 mg/kg/día (se pueden requerir dosis mayores). Status: 15-45 mg/kg IV lenta.
Vigabatrina	SABRIL	Tab. 500 mg.	iniciar 500 mg 2 veces/día; ajustar 500 mg/día c/semana; mantenimiento 1500 mg/ dos veces día	Iniciar 40 mg/kg 2 veces/día; ajustar 25 mg/kg/día c/semana; mantenimiento 40-200 mg/kg/día
Zonisamida	ZONEGRAM (disponible en algunos paises)	Cap. 25, 50 y 100 mg.	Iniciar 100 mg/día; ajustar hasta 200-400 mg/día.	Iniciar 1 - 2 mg/kg/día; ajustar hasta 4-8 mg/kg/día.

booksmedicos.org

ANTIPARKIN SONIANOS

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por destrucción progresiva y altamente selectiva de neuronas dopaminérgicas de la vía nigro-estriada, asociado a la aparición de inclusiones intracelulares conocidos como cuerpos de Lewy (alfa sinucleína). La muerte selectiva de grupos neuronales induce a pensar que estas neuronas poseen características biológicas particulares, que las hacen vulnerables a ciertas agresiones. Numerosas evidencias clínicas y experimentales apoyan las siguientes hipótesis que explican la causa de dicha susceptibilidad:

- **Injuria excitotóxica**, según la cual el exceso de actividad de glutamato (neurotransmisor excitador del SNC) desata una avalancha de ingreso de calcio al interior de la neurona y activa procesos potencialmente letales.
- **Estrés oxidativo**: en las neuronas dopaminérgicas del cuerpo estriado, la dopamina es oxidada por la MAO-B con formación de radicales libres de oxígeno.

En condiciones normales las células disponen de sustancias capaces de neutralizar estas especies fuertemente citotóxicas, pero si, como parece ocurrir en la enfermedad de Parkinson, los mecanismos encargados de controlar el estrés oxidativo funcionan en forma deficiente, los radicales libres causan degeneración neuronal. Los síntomas parkinsonianos aparecen tardíamente en la enfermedad, cuando se ha agotado el 80% de la dopamina en las neuronas dopaminérgicas, lo que limita no solo las probabilidades de intervención temprana, sino las opciones terapéuticas sobre las escasas células funcionantes. Es interesante anotar que, pese al alto grado de degeneración neuronal, la enfermedad de Parkinson comienza en forma unilateral, a diferencia del parkinsonismo o la reacción a sustancias antidopaminérgicas.

Desde el punto de vista neurobioquímico es preciso anotar que de los cinco subtipos de receptores dopaminérgicos que median las acciones de la dopamina en el cerebro, en el núcleo estriado se encuentran los subtipos D_1 excitatorio y D_2 inhibitorio, aunque en la EP predomina la actividad D_2 inhibitoria. Por otro lado, una importante subpoblación de interneuronas, que conectan entre sí las neuronas del cuerpo estriado, tienen como sus neurotransmisores a la acetilcolina y neuropéptidos. Por último, la corteza motora excita al núcleo estriado vía receptores NMDA del glutamato. En consecuencia, se acepta que los síntomas motores de la EP son causados por desequilibrio en los sistemas de neurotransmisores, que incluye el déficit de dopamina en el cuerpo estriado, la sobreactivación de vías glutamatérgicas y la excitación del sistema colinérgico interneuronal del cuerpo estriado. Aunque este modelo neurobioquímico es todavía incompleto, proporciona un buen sustento al enfoque farmacológico del manejo del parkinsonismo con agonistas dopaminérgicos, antagonistas colinérgicos, o antagonistas del receptor NMDA del glutamato.

Sin embargo, cada vez hay mayor preocupación y conocimiento por las complicaciones "no motoras" de la EP, las cuales no se explican por la fisiopatología planteada anteriormente; algunas características iniciales (pueden aparecer antes de los síntomas motores) son la anosmia, trastorno del sueño con agitación y movimiento durante los períodos REM, alteraciones del sistema nervioso autónomo en especial estreñimiento y algunas más tardías como depresión, ansiedad y demencia.

El manejo clínico de la enfermedad de Parkinson deberá estar enfocado a tres alteraciones que limitan la salud del paciente: el temblor característicamente de reposo "temblor cuenta-monedas", la rigidez de las extremidades, que afecta la postura y la marcha, y el deterioro cognitivo (demencia por cuerpos de Lewy).

Podemos clasificar entonces los medicamentos en la siguiente forma:

Estimulantes del sistema dopaminérgico central

- Por aumento de dopamina disponible para la neurotransmisión (levodopa, iMAO-B).
- Por estimulación del receptor de DA (pramipexol, ropinirol, rotigotina.
- Por inhibición de la enzima catecol-o-metiltransferasa, COMT (entacapona, tolcapona).

Inhibidores del sistema colinérgico central

- Biperideno.
- Trihexifenidilo.

Inhibidores de la actividad del glutamato en el cuerpo estriado

- Amantadina.

booksmedicos.org

El manejo adecuado de la EP, basado en el tratamiento con fármacos, mejora la funcionalidad del paciente, así como su calidad y expectativa de vida. Pero el abordaje integral no se debe limitar al control de los trastornos motores, sino que debe hacerse extensivo al control de los componentes no-motores (cognitivos y psiquiátricos) asociados con la enfermedad.

LEVODOPA

Ya que la dopamina (DA) es rápidamente degradada por la MAO en la pared del tracto gastrointestinal, se utilizó con éxito la estrategia de administrar L-dopa, precursor de la dopamina, cuya absorción a través del intestino delgado y su penetración al cerebro se llevan a cabo por un mecanismo de transporte activo. Dentro y fuera del SNC la L-dopa es convertida por descarboxilación en dopamina, la verdadera responsable de los efectos benéficos e indeseables.

Si la levodopa se administrara sola por vía oral, es rápidamente metabolizada periféricamente por la dopa-descarboxilasa en dopamina, llegando a requerir dosis muy altas para que se alcanzaran concentraciones efectivas en el SNC, con el consecuente incremento de los efectos adversos. Por esta razón, se sintetizaron dos sustancias que inhiben la dopa-descarboxilasa en la periferia (no atraviesan la barrera hematoencefálica): **benserazida** y **carbidopa**. Al administrarse conjuntamente levodopa con benzerazida o con carbidopa se reduce la formación periférica de dopamina, la cual puede alcanzar mayores concentraciones disponibles para actuar en el SNC.

El fármaco se absorbe bien en intestino delgado por un mecanismo activo de absorción de aminoácidos; en presencia de alimentos su absorción se hace lenta y las concentraciones pico en sangre se disminuyen, por lo que se aconseja que la medicación sea suministrada con el estómago vacío. Se alcanzan picos entre 0,5 a 2 horas y su vida media es corta (1 a 3 horas).

Reacciones adversas

Al principio de su administración se consiguen con frecuencia excelentes resultados, con regresión casi completa del temblor, la rigidez y la bradicinesia. Lamentablemente, con el uso continuado el fármaco va perdiendo efectividad y el incremento de las dosis mejora el cuadro clínico, pero provoca discinesias y distonías, fenómeno de desgaste conocido como "*wearing off*" (mejoría de los síntomas durante 1 a 2 horas, con rigidez y acinesia posterior antes de la siguiente dosis). Esta evolución de la respuesta al fármaco podría ser el reflejo de la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas, cuya integridad funcional es indispensable en la acción de la levodopa.

También suele presentarse el fenómeno "*on/off*", donde el paciente oscila entre períodos de no respuesta al fármaco y períodos de relativo beneficio, pero con discinesias; la evidencia sugiere que este fenómeno se debe a fluctuaciones en las concentraciones cerebrales de levodopa. Recientemente se han aprobado una presentación de levodopa-carbidopa de liberación prolongada (presenta capsulas de liberación inmediata y retardada), la cual puede producir beneficios en los tiempos de "off".

Por otro lado, es un medicamento difícil de manejar por su gran número de precauciones, contraindicaciones e interacciones. Los efectos indeseables aparecen en especial en SNC, aparato cardiovascular y tracto gastrointestinal. Los primeros se caracterizan por psicotoxicidad (confusión, alucinaciones, depresión o hipomanía) y movimientos coreiformes, disquinesias, bradiquinesias y fenómeno on-off. También se asocia con el desarrollo de desórdenes del control de los impulsos como juego patológico, comportamientos compulsivos e hipersexualidad, así como con mayor riesgo de suicidio.

Los gastrointestinales son anorexia y vómito. Entre los cardiovasculares están la hipotensión ortostática y las arritmias.

Los cuadros psicóticos inducidos por levodopa deben ser tratados con antipsicóticos "atípicos" para no empeorar los trastornos extrapiramidales.

La levodopa produce hiperhomocisteinemia, la cual se relaciona con bajos niveles de vitamina B_{12} y folato.

No se debe administrar con inhibidores no selectivos de la MAO debido al riesgo de crisis hipertensivas e hiperpirexia. La suspensión brusca de levodopa puede precipitar síndrome neuroléptico maligno; además se ha demostrado que el paciente al reiniciar la medicación no vuelve al estado en que se encontraba cuando suspendió el fármaco.

Usos

Este agente es el medicamento más efectivo para el tratamiento de la EP y se utiliza como referente para comparar otras terapias. Sus mayores limitaciones son las disquinesias y las fluctuaciones motoras, que mejoran con la adición de otros antiparkinsonianos. Viene en presentaciones con relaciones 1:4 o 1:10 entre carbidopa y levodopa.

Se tiene como norma general que en los pacientes mayores de 65 años se prefiere la levodopa para iniciar tratamiento, porque es más efectiva y mejor tolerada. En pacientes menores de 65 años los agonistas dopaminérgicos son una mejor elección porque, aunque son menos efectivos y con más reacciones adversas que la levodopa, ellos retardan la aparición de las complicaciones motoras; sin embargo, hay excepciones a estas reglas, por lo que la terapia debe ser individualizada.

La levodopa se indica también en el parkin-

booksmedicos.org

sonismo idiopático, el postencefálico y el parkinsonismo sintomático posterior a intoxicaciones por monóxido de carbono, manganeso o aterosclerosis. No es útil en el parkinsonismo medicamentoso. Se ha utilizado de manera off-label en el síndrome de piernas inquietas.

AGONISTAS DEL RECEPTOR DE DOPAMINA

El desarrollo de agonistas directos del receptor dopaminérgico en el cuerpo estriado ha sido esperanzador no sólo por la posibilidad de activar selectivamente subtipos de receptores, sino porque ya no se dependería de la integridad de la neurona presináptica.

Actualmente se tienen disponibles los agonistas dopaminérgicos D_2 y D_3 **pramipexol** y **ropinirol**; **rotigotina** es preferentemente agonista D_2 con algo de actividad sobre el D_1. Estos medicamentos pueden disminuir los síntomas de la EP, con una duración entre 8-24 horas (mayor que levodopa) y buen efecto en pacientes que han desarrollado el fenómeno on/off, además de tener potenciales efectos neuroprotectores al disminuir la producción endógena de DA y, por tanto, el estrés oxidativo.

Pueden provocar hipotensión ortostática, náuseas y, raramente, cuadros confusionales y alucinatorios. Un efecto común a los agonistas dopaminérgicos son los ataques súbitos y a veces incontrolables de sueño; aunque éste es un raro fenómeno, debe advertirse al paciente sobre la posibilidad que se presente, especialmente al manejar. Deben iniciarse a dosis bajas e ir titulando lentamente para minimizar los efectos adversos.

Usos

Se recomiendan como terapia inicial de la enfermedad de Parkinson en pacientes menores de 65 años, con una relación seguridad/eficacia muy aceptable y mejoría de síntomas motores y no motores (ansiedad y depresión/anhedonia). También son efectivos en pacientes que han desarrollado el fenómeno "on/off" con levodopa. Se han utilizado en el síndrome de piernas inquietas.

INHIBIDORES DE LA MAO_B

La MAO_A y la MAO_B son las isoenzimas que catalizan la desaminación oxidativa de los neurotransmisores dopamina, norepinefrina y serotonina en el SNC. La MAO_B, que se localiza principalmente en las células gliales, es responsable de la mayoría del metabolismo oxidativo de la dopamina en el cerebro.

Estos fármacos son inhibidores selectivos e irreversibles de la MAO_B. Los $iMAO_B$ **selegilina** y **rasagilina** son moderadamente efectivos en la EP, por disminuir la descomposición de la dopamina en el cuerpo estriado, además de algunas potenciales propiedades neuroprotectoras, por un mecanismo que tiene que ver con la inducción de factores antiestrés y anti-apoptosis y por incremento en la producción de neurotrofinas.

En el metabolismo de la selegilina se producen derivados anfetamínicos, con los consecuentes efectos estimulantes centrales. La rasagilina no produce metabolitos anfetamínicos. Ambos fármacos se excretan por riñón como compuestos originales y metabolitos.

La tolerabilidad de estos fármacos es similar al placebo, son inhibidores de la MAO_B altamente selectivos y no alteran el metabolismo periférico de catecolaminas. Los metabolitos de la selegilina pueden provocar ansiedad e insomnio.

Usos

Los $iMAO_B$ tienen poca utilidad en la enfermedad avanzada y como agentes únicos producen beneficios pasajeros. Pero, puesto que inhiben la degradación intraneuronal de dopamina, potencian a otros antiparkinsonianos, como la levodopa. La asociación con levodopa sirve además para controlar las fluctuaciones motoras.

INHIBIDORES DE LA COMT

La enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT), junto con la MAO, participa en la degradación de la levodopa y de la dopamina, produciendo los metabolitos inactivos metildopa y metoxitiramina, respectivamente. Un hecho desafortunado cuando se administra levodopa con carbidopa o benzerazida es que se aumenta la proporción de levodopa que queda a merced de la COMT; el papel de los iCOMT **entacapona** y **tolcapona**, consiste precisamente en bloquear esta ruta degradativa de la levodopa, consiguiendo así que haya más levodopa y por más tiempo disponible para actuar en el SNC.

La tolcapona se ha asociado con hapatotoxicidad, razón por la cual queda la entacapona como el iCOMT de elección, la cual también viene en presentaciones conjuntas con levodopa/carbidopa.

Usos

Estos fármacos reducen las manifestaciones del desgaste (fenómeno de "wearing off") cuando se agregan al paciente tratado con levodopa más carbidopa o benzerazida.

ANTICOLINÉRGICOS

Se han utilizado el **trihexifenidilo** y el biperideno, así como la difenhidramina y otros antihistamínicos que tienen potentes efectos anticolinérgicos. El más prescrito en Colombia es el **biperideno**, cuyas acciones son similares a las descritas para la atropina, pero sus efectos bloqueantes colinérgicos son más pronunciados en los receptores muscarínicos del cuerpo estriado, que en los receptores muscarínicos periféricos. Su capacidad antiparkinsoniana

booksmedicos.org

es modesta y es útil solo en etapas tempranas de la EP o como coadyuvante en la terapia.

Sus reacciones adversas son las propias de los anticolinérgicos: xerostomía, visión borrosa, midriasis y fotofobia, retención urinaria, taquicardia, desorientación. Incoordinación e hipotensión postural se pueden presentar con la administración parenteral.

Las precauciones, contraindicaciones e interacciones corresponden a las de los antimuscarínicos y se describen en el capítulo 5.

Usos

Producen modesta mejoría sintomática en los estadíos tempranos de la enfermedad de Parkinson y sinergizan a los medicamentos dopaminérgicos. Es de elección para el parkinsonismo inducido por medicamentos, como los antipsicóticos, antidepresivos y procinéticos.

AMANTADINA

Medicamento caracterizado inicialmente como antiviral. Su mecanismo de acción antiparkinsoniano no está definido, pero todo indica que bloquea los receptores NMDA del glutamato en el cuerpo estriado, donde dichos receptores tienen un papel estimulante y podrían estar involucrados en el fenómeno de la excitotoxicidad, como se mencionó al principio; además tiene algunas propiedades anticolinérgicas y puede alterar la liberación de dopamina en el cuerpo estriado.

Su eficacia es inferior a la levodopa, pero se considera útil asociada a ésta en el tratamiento de diversas formas de parkinsonismo. También se emplea como terapia inicial de la forma leve de enfermedad de Parkinson.

En general es un agente bien tolerado, aunque puede producir vómito, mareo y trastornos del sueño.

Presentaciones y dosis

Tabla 11.6.
ANTIPARKINSONIANOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentaciones	Dosis en adultos
Levodopa + benserazida	MADOPAR	Tab. 200+50 mg.	Comenzar con dosis bajas 100mg+25mg una o dos veces día, e incrementar según tolerabilidad y respuesta. Hasta una dosis usual de mantenimiento de 400mg levodopa + 100mg benserazida o el doble, divididas en 4 a 6 dosis.
Levodopa + carbidopa genérico	CINETOL, SINEMET	Tab. 100+25 y 250.+.25 mg.	Iniciar con 100mg levodopa + 25mg carbidopa; 3 ó 4 veces al día, para incrementar según necesidad.
Pramipexol	MIRAPEX ER	Tab. lib reg 0.375, 0.75, 1.5, 3 y 4.5 mg.	Liberación prolongada: 0.375 mg/ una al día. Incrementando cada semana de a 0.75mg, hasta un máximo de 4.5mg día.
Rotigotina	NEUPRO	Sistemas transdérmicos de 9, 13.5 y 18 mg que suministran 4, 6 y 8 mg/24 h.	En enfermedad de Parkinson temprana iniciar 2mg/24h aumentando de a 2mg/24h. En etapar avanzadas iniciar 4mg/24horas. Hasta un máximo de 8 mg/24 h.
Selegilina	CEBROCAL, SELEGIL	Tab. 5 mg.	5 mg dos veces al día con el desayuno y almuerzo, en general combinado con levodopa/carbidopa.
Entacapona	COMTADE, COMTESS	Tab. 200 mg.	Consumo oral 200mg con cada dosis de levodopa/ carbidopa, hasta máximo 8 veces día (total: 1600mg/día).
Entacapona+ levodopa+ carbidopa	STALEVO	Tab. 200+50+12.5; 200+100+25; 200+150+37.5 200+200+50	No exceder la dosis diaria de entacapona de 1.6 g/día.
Biperideno	AKINETON, RORON	Tab. 2 mg y amp. 5 mg/ml.	Oral: 1-16 mg/día, en dosis divididas. Las ampollas se usan especialmente en las reacciones extrapiramidales medicamentosas agudas, en dosis inicial de 2 mg IM o IV lenta.
Amantadina	ZINTERGIA	Tab. o cap 100 mg.	100-200 mg/día, dos veces al día. Se puede incrementar hasta 400mg/día.

booksmedicos.org

Muchos son los productos naturales utilizados por el hombre, desde tiempos inmemoriales, para aumentar el rendimiento físico y psíquico, calmar el hambre, aumentar el estado de vigilia, combatir el sueño y la fatiga y producir una sensación de mayor energía y bienestar. Desde la efedra, el khat y el té orientales, pasando por el café, el mate, el cacao y la hoja de coca, los estimulantes han sido universalmente apreciados como sustancias de gran valor, no solo por el placer que proporcionan sino por las posibilidades adaptativas que brindan a sus consumidores. Sin embargo, la obtención por Nieman de la cocaína –principio activo de la *Erythroxylon coca*, planta sagrado de muchos pueblos indígenas suramericanos– en 1864 y su utilización por otras vías diferentes a la tradicionalmente usada por los aborígenes americanos para la hoja de coca (el "mambeo" y su absorción por la mucosa oral), así como la disponibilidad de drogas de síntesis como las anfetaminas, han conducido a muchas personas a la dependencia de estas sustancias, con serias consecuencias para la salud pública.

Las anfetaminas (anfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina), utilizadas primero como descongestionantes nasales, después como estimulantes respiratorios y para la narcolepsia, incrementan la concentración de dopamina, norepinefrina y serotonina en la sinapsis, más por aumento de su liberación que por inhibición de su recaptación. Estos estimulantes producen euforia, aumento de la actividad, del rendimiento físico y del estado de alerta, relacionados con sus efectos estimulantes, con la gratificación y el reforzamiento positivo que producen.

Debido a la dependencia que pueden ocasionar, en Colombia han sido retiradas del mercado progresivamente, de modo que solo unos pocos estimulantes se encuentran disponibles: metilfenidato, atomoxetina, modafinil y armodafinil

METILFENIDATO

Es un análogo de las anfetaminas, con efecto estimulante leve sobre la corteza y las estructuras subcorticales, que inhibe la recaptación de dopamina y norepinefrina, con un efecto predominante sobre las actividades mentales y motoras. Es un medicamento rápidamente absorbido vía oral, con vida media de aproximadamente 6 horas, que alcanza concentraciones mayores en cerebro que en plasma.

Puede producir ansiedad, agitación, insomnio, agresividad, depresión, estados confusionales, síntomas psicóticos, convulsiones, trastorno obsesivo compulsivo; taquicardia, arritmias, hipertensión, angina, accidentes cerebrovasculares, fenómeno de Raynaud; alopecia, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, hiperhidrosis; anemia, leucopenia, trombocitopenia; midriasis, visión borrosa; en niños puede retardar el crecimiento. Puede aumentar los efectos de agonistas dopaminérgicos (antiparkinsonianos), clonidina, anestésicos inhalados, fenitoína, fenobarbital, primidona y antidepresivos tricíclicos.

Puesto que se le ha asociado con muerte súbita, los pacientes que lo requieran deben evaluarse cuidadosamente y evitarse en pacientes con problemas cardiovasculares o hipertiroidismo; debe usarse con precaución en pacientes bipolares o con antecedentes psicóticos. Se contraindica en glaucoma; en embarazo existen datos limitados, pero se ha asociado con eventos adversos en animales de experimentación.

A pesar del riesgo de producir dependencia y abuso que comparte con las anfetaminas es utilizado para el tratamiento del trastorno *de déficit de atención e hiperactividad* en niños y adultos y para el manejo de la *narcolepsia*. Se ha utilizado además de manera off-label en fatiga de pacientes con cáncer y episodios depresivos en pacientes ancianos con enfermedades terminales o en cuidados paliativos.

ATOMOXETINA

Es un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina, por bloqueo del transportador en la membrana presináptica neuronal. Su metabolismo, vía isoenzima CYP2D6, tiene amplia variabilidad interindividual y puede ser inhibida por muchos fármacos (tabla 1.1, capítulo 1); se excreta principalmente por orina.

Puede producir irritabilidad, hostilidad, insomnio, ideación suicida, parestesias, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, vómito, sequedad de la boca, anorexia, retención urinaria, taquicardia, hipertensión, disfunción eréctil y eyaculatoria.

Se recomienda precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, cerebrovascular, glaucoma o prostatismo; debe monitorizarse el desarrollo pondoestatural en los niños; los conductores de vehículos o maquinaria deben ser advertidos de los riesgos; no debe utilizarse en menores de 6 años ni en ancianos; se contraindica en pacientes con severa enfermedad cardiovascular, hipertensión, hipertiroidismo no controlado y feocromocitoma; debe evitarse su administración hasta 15 días después de la suspensión de iMAO; se ha asociado con eventos adversos en animales de experimentación.

Ha sido aprobada para el *trastorno por déficit de atención con hiperactividad,* en niños mayores de seis años, adolescentes y adultos

MODAFINIL Y ARMODAFINIL

Son dos psicoestimulantes no anfetamínicos. Se ha demostrado que aumentan las concentraciones de dopamina en el cerebro, al bloquear su transpor-

booksmedicos.org

te, a la vez que disminuyen la neurotransmisión mediada por GABA. Tienen buena absorción oral, aunque puede retrasarse con los alimentos, vida media larga (15 horas) y excreción principalmente urinaria.

Muestran pocos efectos indeseables en comparación con sus predecesores, las anfetaminas, y han sido bien tolerados durante la terapia a largo plazo. Pueden producir cefalea, nerviosismo, ansiedad, insomnio, depresión, dolor de espalda, taquicardia, hipertensión, dolor torácico, rinitis, faringitis, diarrea, náuseas, dispepsia, boca seca, estreñimiento y rash; en raras ocasiones se ha reportado Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. No deben utilizarse en pacientes con historia reciente de angina o infarto del miocardio, prolapso de la válvula mitral, hipertrofia ventricular, y utilizarse con precaución en pacientes con daño hepático y renal. Se han asociado en gestantes con mayor probabilidad de abortos espontáneos y restricción del crecimiento intrauterino. A diferencia de las anfetaminas, tienen mínimo potencial de abuso. Su asociación con iMAO induce disquinesia, hipertermia y confusión.

Se encuentran aprobados para el tratamiento de la excesiva somnolencia diurna asociada con *narcolepsia*, trastornos de sueño por cambios de turno laboral y como coadyuvantes en la terapia de la apnea obstructiva del sueño. Se han utilizado de manera offlabel en personas sanas aumentando el estado de alerta, en depresión mayor junto a los antidepresivos, en el manejo del trastorno por uso de cocaína y para el control de la fatiga en pacientes con cáncer y esclerosis múltiple.

Presentaciones y dosis

Tabla 11.7.
PSICOESTIMULANTES

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niño
Armodafinil	NEORESOTYL	Tab. 50 y 150 mg.	150-250 mg en la mañana	
Atomoxetina	ATTENTHO, STRATTERA	Cap. 10, 18, 25, 40, 60 y 80 mg	Inicial 40mg/día, incrementando después de 3 días hasta un máximo de 80 - 100mg/día, en dosis única o dos dosis.	≥ 6 años: Iniciar 0.5 mg/kg y ajustar hasta 1.2 mg/kg max., en una sola dosis en la mañana o dividida en 2 dosis. Hasta una dosis máxima de 1.4mg/kg o 100mg/día.
Modafinil	VIGIA	Tab. 100 y 200 mg	Narcolepsia: inicial 200mg en la mañana, aumentando hasta 400mg/día. En la mayoría de indicaciones entre 100-400 mg en la mañana.	
Metilfenidato	RITALINA, RITALINA LA, CONCERTA	Tab. 10mg; cap. lib. prolongada 18, 20, 30, 36 mg	Lib. Convencional: inicial 5 mg dos veces día, incrementando hasta 5 a 10mg/día. Máximo 60mg/día (dividido en 2 o 3 dosis). Lib. Prolongada: inicial entre 18 - 36mg en la mañana.	Lib. Convencional (≥6años): inicial 5 mg dos veces día, incrementando hasta 5 a 10mg/día. Máximo 60mg/día (dividido en 2 o 3 dosis). Lib. Prolongada (≥6 años): inicial 18 mg en la mañana.

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Abbass K. Efficacy of gabapentin for treatment of adults with phantom limb pain. Ann Pharmacother. 2012; 46(12):1707-11.

Abdallah CG, et al. Ketamine as a promising prototype for a new generation of rapid-acting antidepressants. Ann N Y Acad Sci, 2015, 1344:66–77.

American Pharmacists Association. Drug Information Handbook. 26 ed; Lexicomp. 2017.

Au CC, Branco RG, Tasker RC. Management protocols for status epilepticus in the pediatric emergency room: systematic review article. J Pediatr (Rio J). 2017;93 Suppl 1:84-94.

Barr J, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit Care Med. 2013 Jan;41(1):263-306.

Bialer M. Why are antiepileptic drugs used for nonepileptic conditions? Epilepsia. 2012; 53 Suppl 7:26-33.

Brandt C, May TW. Extended-release drug formulations for the treatment of epilepsy. Expert Opin Pharmacother. 2018 Jun;19(8):843-850.

Cardinali DP, Srinivasan V, Brzezinski A, Brown GM. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. J Pineal Res. 2012 May; 52(4):365-75.

Charles A. Migraine. N Engl J Med. 2017 Aug 10;377(6):553-561.

Chiu CT, Wang Z, Hunsberger JG, Chuang DM. Therapeutic potential of mood stabilizers lithium and valproic acid: beyond bipolar disorder. Pharmacol Rev. 2013; 65(1):105-42.

Chou KL. In the clinic. Parkinson disease. Ann Intern Med. 2012; 157(9):ITC5-1 - ITC5-16.

Cipriani A, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet. 2018 Apr 7;391(10128):1357-1366.

Corruble E, de Bodinat C, Belaïdi C, Goodwin GM. Efficacy of agomelatine and escitalopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-wk randomized, controlled, double-blind trial. Int J Neuropsychopharmacol. 2013 Jul 3:1-16.

Dang LT, Silverstein FS. Drug Treatment of Seizures and Epilepsy in Newborns and Children. Pediatr Clin North Am. 2017 Dec;64(6):1291-1308.

Di Iorio G, Matarazzo I, Di Tizio L, Martinotti G. Treatment-resistant insomnia treated with pregabalin. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013; 17(11):1552-4.

Diav-Citrin O, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. Am J Psychiatry, 2014, 171:785–794.

DLyseng-Williamson KA. Melatonin prolonged release: in the treatment of insomnia in patients aged ≥ 55 years. Drugs Aging. 2012 Nov;29(11):911-23.

Dumps C, Bolkenius D, Halbeck E. Etomidate for intravenous induction of anaesthesia. Anaesthesist. 2017;66(12):969-980.

Etifoxine: too many serious adverse effects. Prescrire Int. 2013; 22(136):73.

Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. CNS Drugs. 2012; 26(12):1033-49.

Finnerup NB, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2015, *14*:162–173.

Fisher RJ, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy. Epilepsia, 2017, 58:522–530.

Gadot Y, Koren G. The use of antidepressants in pregnancy: focus on maternal risks. J Obstet Gynaecol Can, 2015, 37:56-63.

Gazewood JD, Richards DR, Clebak K. Parkinson disease: an update. Am Fam Physician. 2013; 87(4):267-73.

Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. Lancet. 2013; 381(9878):1672-82.

Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Brunton, Laurence L; Knollmann, Björn C; Hilal-Dandan, Randa. Thirteenth edition. New York : McGraw Hill Medical, [2018].

Greenblatt DJ, Zammit GK. Pharmacokinetic evaluation of eszopiclone: clinical and therapeutic implications. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012; 8(12):1609-18.

booksmedicos.org

Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Eady A, Tomlinson G, Dennis CL, Koren G, et al. The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: a systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry. 2013; 74(4):e309-20.

Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Roerecke M, Rehm J, Dennis CL, et al. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. J Clin Psychiatry. 2013; 74(4):e293-308.

Hancock EC, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 2:CD003277.

Häuser W, Urrútia G, Tort S, Uçeyler N, Walitt B. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 1:CD010292.

Hemming K, Maguire MJ, Hutton JL, Marson AG. Vigabatrin for refractory partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 1:CD007302.

Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, Simmons MB, Merry SN. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14; 11:CD004851.

Höfler J, Trinka E. Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus. Epilepsia. 2013; 54(3):393-404.

Hu Q, Zhang F, Teng W, Hao F, Zhang J, Yin M, Wang N. Efficacy and safety of antiepileptic drugs for refractory partial-onset epilepsy: a network meta-analysis. J Neurol. 2018 Jan;265(1):1-11.

Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, Klonizakis M, Siriwardena AN. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. BMJ. 2012 Dec 17;345:e8343.

Hulsman N, Hollmann MW, Preckel B. Newer propofol, ketamine, and etomidate derivatives and delivery systems relevant to anesthesia practice. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2018;32(2):213-221.

Huot P, Johnston TH, Koprich JB, Fox SH, Brotchie JM. The pharmacology of L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease. Pharmacol Rev. 2013; 65(1):171-222.

Huybrechts KF, et al. Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations. JAMA Psychiatry, 2016, 73:938-946.

Ioachimescu OC, El-Solh AA. Pharmacotherapy of insomnia. Expert Opin Pharmacother. 2012 Jun; 13(9):1243-60.

Kasper S, Hajak G. The efficacy of agomelatine in previously-treated depressed patients. Eur Neuropsychopharmacol. 2013 Jun 29.

Kolla BP, Mansukhani MP, Schneekloth T. Pharmacological treatment of insomnia in alcohol recovery: a systematic review. Alcohol Alcohol. 2011; 46(5):578-85.

Leach JP, Abassi H. Modern management of epilepsy. Clin Med. 2013; 13(1):84-6.

Leucht C, Huhn M, Leucht S. Amitriptyline versus placebo for major depressive disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 12:CD009138.

Liu G, Slater N, Perkins A. Epilepsy: Treatment Options. Am Fam Physician. 2017 Jul 15;96(2):87-96. Review.

Liu J, Wang LN. Ramelteon in the treatment of chronic insomnia: systematic review and meta-analysis. Int J Clin Pract. 2012; 66(9):867-73.

Liu J, Wang LN. Ramelteon in the treatment of chronic insomnia: systematic review and meta-analysis. Int J Clin Pract. 2012 Sep;66(9):867-73. .

Luquin MR, García-Ruiz PJ, Martí MJ, Rojo A, Vela L, Grandas FJ, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: myths and realties. Rev Neurol. 2012; 55(11):669-88.

Mandrioli R, Mercolini L, Raggi MA. Metabolism of benzodiazepine and non-benzodiazepine anxiolytic-hypnotic drugs: an analytical point of view. Curr Drug Metab. 2010; 11(9):815-29.

Mattson RH, et al. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. N Engl J Med, 1992, 327:765-771.

Maust DT, et al. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. JAMA Psychiatry, 2015, 72:438-445.

Mercier A, Auger-Aubin I, Lebeau JP, Schuers M, Boulet P, Hermil JL, et al. Evidence of prescription of antidepressants for non-psychiatric conditions in primary care: an analysis of guidelines and systematic reviews. BMC Fam Pract. 2013; 14:55.

Murman DL. Early treatment of Parkinson's disease: opportunities for managed care. Am J Manag Care. 2012; 18(7 Suppl):S183-8.

Nevitt SJ, Marson AG, Weston J, Tudur Smith C. Sodium valproate versus phenytoin monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 9;8:CD001769.

booksmedicos.org

Ng KT, Shubash CJ, Chong JS. The effect of dexmedetomidine on delirium and agitation in patients in intensive care: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. Anaesthesia. 2018. doi: 10.1111/anae.14472.

Nguyen TM, Crowther CA, Wilkinson D, Bain E. Magnesium sulphate for women at term for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 2:CD009395.

Owen RT. Eszopiclone: an update on its use in insomnia. Drugs Today (Barc). 2011; 47(4):263-75.

Pavone KJ, Cacchione PZ, Polomano RC, Winner L, Compton P. Evaluating the use of dexmedetomidine for the reduction of delirium: An integrative review. Heart Lung. 2018. pii: S0147-9563(18)30257-7.

Reed RV, Fazel M, Goldring L. Posttraumatic stress disorder. Praxis. 2013; 102(1):45-8.

Reinhold JA, Mandos LA, Rickels K, Lohoff FW. Pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. Expert Opin Pharmacother. 2011; 12(16):2457-67.

Schulze-Bonhage A. A 2017 review of pharmacotherapy for treating focal epilepsy: where are we now and how will treatment develop? Expert Opin Pharmacother. 2017 Dec;18(17):1845-1853.

Smith JM, Lowe RF, Fullerton J, Currie SM, Harris L, Felker-Kantor E. An integrative review of the side effects related to the use of magnesium sulfate for pre-eclampsia and eclampsia management. BMC Pregnancy Childbirth. 2013; 13:34.

Song L, Liu F, Liu Y, Zhang R, Ji H, Jia Y. Clonazepam add-on therapy for refractory epilepsy in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2018 May 2;5:CD012253.

Srinivasan V, Zakaria R, Othaman Z, Brzezinski A, Prasad A, Brown GM. Melatonergic drugs for therapeutic use in insomnia and sleep disturbances of mood disorders. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2012; 11(2):180-9.

Stead LF, Lancaster T. Behavioural interventions as adjuncts to pharmacotherapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 12:CD009670.

Striano P, McMurray R, Santamarina E, Falip M. Rufinamide for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: evidence from clinical trials and clinical practice. Epileptic Disord. 2018 Feb 1;20(1):13-29.

Stripp TK, Jorgensen MB, Olsen NV. Anaesthesia for electroconvulsive therapy -new tricks for old drugs: a systematic review. Acta Neuropsychiatr. 2018;30(2):61-69.

Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. Epilepsia. 2013; 54(3):405-14.

Torniainen M, et al. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. Schizophr Bull, 2015, 41:656-663.

Tran DTT, Newton EK, Mount VAH, Lee JS, Mansour C, Wells GA, et al. Rocuronium vs. succinylcholine for rapid sequence intubation: a Cochrane systematic review. Anaesthesia. 2017;72(6):765-777.

Trimble M. Treatment issues for personality disorders in epilepsy. Epilepsia. 2013; 54 Suppl 1:41-5.

Verster JC, Spence DW, Shahid A, Pandi-Perumal SR, Roth T. Zopiclone as positive control in studies examining the residual effects of hypnotic drugs on driving ability. Curr Drug Saf. 2011; 6(4):209-18.

Vu LC, Piccenna L, Kwan P, O'Brien TJ. New-onset epilepsy in the elderly. Br J Clin Pharmacol. 2018 Jun 1.

Wang Z, Hu Z, Dai T. The comparison of propofol and midazolam for bronchoscopy: A meta-analysis of randomized controlled studies. Medicine (Baltimore). 2018;97(36):e12229. doi: 10.1097/MD.0000000000012229.

Wikner BN, Källén B. Are hypnotic benzodiazepine receptor agonists teratogenic in humans? J Clin Psychopharmacol. 2011; 31(3):356-9.

Wojdacz R, Święcicki Ł, Antosik-Wójcińska A. Comparison of the effect of intravenous anesthetics used for anesthesia during electroconvulsive therapy on the hemodynamic safety and the course of ECT. Psychiatr Pol. 2017;51(6):1039-1058.

Yadegari S, Bahrami P. Idiopathic (primary) generalized epilepsy. Traditional versus new antiepileptic drugs. Neurosciences (Riyadh). 2013; 18(2):117-21.

Yapko MD. Treating depression with antidepressants: drug-placebo efficacy debates limit broader considerations. Am J Clin Hypn. 2013; 55(3):272-90.

Zafirova Z, Sheehan C, Hosseinian L. Update on nitrous oxide and its use in anesthesia practice. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2018;32(2):113-123.

Zisapel N. Drugs for insomnia. Expert Opin Emerg Drugs. 2012 Sep; 17(3):299-317.

Zou YQ, Li XB, Yang ZX, Zhou JM, Wu YN, Zhao ZH, et al. Impact of inhalational anesthetics on postoperative cognitive function: Study protocol of a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018;97(1):e9316. doi: 10.1097/MD.0000000000009316.

booksmedicos.org

Capítulo **DOCE**

SISTEMA ENDOCRINO Y METABOLISMO

- *Corticosteroides* 341
- *Fármacos para la diabetes mellitus* 345
- *Hiperglicemiantes* 358
- *Medicamentos para el manejo de la obesidad* 359
- *Medicamentos para el hipotiroidismo* 361
- *Antitiroideos* 364
- *Medicamentos que afectan el metabolismo óseo del calcio* 366
- *Estrógenos y progestágenos* 373
- *Andrógenos* 384
- *Reguladores hormonales* 386
- *Ocitócicos* 396
- *Relajantes uterinos* 400

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CORTICOSTEROIDES

Son fármacos derivados del cortisol o hidrocortisona, hormona glucocorticoide de la corteza suprarrenal, la cual consta de tres capas: glomerulosa, fasciculata y reticular, funcionalmente independientes, hecho que tiene importancia fisiológica y farmacológica. La glomerulosa secreta aldosterona, principal mineralocorticoide; la segunda y la tercera secretan cortisol y andrógenos y son dependientes de ACTH para su secreción, funcionando mediante un sistema de retroalimentación negativa, de notable trascendencia en la administración exógena de glucocorticoides.

Otros estímulos tales como estrés, infecciones severas, cirugía, hipoglicemia, ejercicio físico intenso, frio, miedo y trauma, actuando generalmente a través del hipotálamo y ocasionalmente fuera de él, pueden incrementar en forma marcada (hasta 10 a 30 veces) la producción de cortisol. Las interleucinas (1, 2 y 6) y el TNF, a través del hipotálamo, pueden incrementar también la liberación de ACTH como parte de la respuesta en problemas inmunes; la subsecuente secreción de glucocorticoides interviene en el control de esta respuesta y la autorregulación de las interleucinas. Finalmente, los corticosteroides son hormonas vitales para el mantenimiento del metabolismo de carbohidratos, proteínas, lípidos, equilibrio hidroelectrolítico, preservación de función normal cardiovascular, inmune, renal, muscular, endocrina y del sistema nervioso, además de proveer la capacidad de responder al estrés y a cambios ambientales.

Aspectos farmacológicos

Los corticoides son compuestos hormonales producidos en la corteza suprarrenal u obtenidos en forma sintética, de donde podemos colegir la siguiente clasificación:

Naturales: n Otros de uso tópico se describen en los capítulos de terapia dermatológica y sistema respiratorio.

Según la duración de su acción pueden dividirse en:

- De acción corta (menos de 12 horas): hidrocortisona.
- Intermedia (12 a 36 horas): prednisona, prednisolona, metilprednisolona y triamcinolona.
- Larga (36 a 72 horas): betametasona, dexametasona y deflazacort.

Químicamente todos tienen estructura esteroidea y por su número de carbonos reciben la nominación de C21 esteroides. Las diferencias que existen entre ellos corresponden a introducción de dobles enlaces o grupos de carbonos y/o halógenos a la estructura básica del cortisol. Dichas modificaciones, si bien han aumentado la potencia antiinflamatoria, paralelamente han incrementado los efectos colaterales. Por eso es de interés práctico reconocer los corticosteroides según su potencia antiinflamatoria y mineralocorticoide, como puede verse en la tabla 12.1.

La versatilidad de sus efectos y los múltiples lugares donde actúan han hecho difícil dilucidar su mecanismo íntimo de acción; se acepta que ellos se unen a su receptor citoplásmico, el cual es activado con la unión del fármaco y juntos se desplazan al núcleo, para unirse a fragmentos específicos del genoma denominados GRE (elementos de respuesta a glucocorticoides), que son los encargados de modular genes y, por tanto, inducir o inhibir la síntesis de proteínas específicas (enzimas, receptores, mediadores de inflamación, etc). Es importante resaltar que los efectos clínicos se ven después de varias horas de la administración. Los principales efectos de los corticosteroides pueden enumerarse así:

1. **Leucocitos**:
   - Aumentan el recuento total de leucocitos polimorfonucleares y de neutrófilos, a la vez que disminuyen los otros tipos de glóbulos blancos (linfocitos, eosinófilos, monocitos y basófilos). Este efecto se observa entre 4 y 6 horas posterior a una administración única, y puede persistir por 24 horas.
   - Aumentan la apoptosis de las células blancas.
2. **Disminución del número y alteración de funciones de linfocitos y macrófagos**:
   - Alteración en el reconocimiento del antígeno por parte del linfocito, mediante la modificación de la expresión de los receptores.
   - Disminución de la actividad de las molécu-

Tabla 12.1 .

POTENCIAS RELATIVAS DE LOS CORTICOSTEROIDES

	Potencia antiinflamatoria*	Potencia mineralocorticoide**
Hidrocortisona (cortisol)	1	2
Deflazacort	3.5	1
Prednisolona	4	1
Metilprednisolona	5	0.5
Triamcinolona	5	0
Betametasona	25	0
Dexametasona	30	0
Fluorohidrocortisona	10	200

* Comparativa con hidrocortisona.

** Comparativa con aldosterona, la cual tiene un valor de 200 a 400.

booksmedicos.org

las de adhesión celular, bloqueando la acumulación de leucocitos en áreas específicas de inflamación.

- Inhibición de la producción y liberación de IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, FNT-alfa, INF-gamma, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (G-MCSF) y factor activante plaquetario (PAF), por linfocitos T, macrófagos y monocitos. Las citoquinas IL-1, IL-2, IL-6 y el TNF estimulan el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS), estableciendo claro vínculo entre un sistema hormonal de respuesta al estrés y el sistema inmune. La IL-1, por ejemplo, puede estimular directamente la liberación de CRH, ACTH y glucocorticoides.
- Interferencia con fagocitosis y digestión del antígeno por los macrófagos.

3. **Estabilización de membranas celulares** (endoteliales, por ejemplo) y subcelulares (lisosomales y mitocondriales), disminuyendo la permeabilidad y la liberación de enzimas líticas, lisozimas y secretagogos de moco por los macrófagos.
4. **Potenciación de la actividad** de las aminas simpaticomiméticas.
5. **Inhibición de la fosfolipasa A2 y COX-2**, enzimas que intervienen en la producción de ácido araquidónico y prostaglandinas, con la consecuente inhibición de la síntesis de PG, LT y PAF.
6. **Reducción de la respuesta a las reacciones** de hipersensibilidad retardada.
7. **Supresión de las inmunoglobulinas** séricas (G, A y M).
8. **Disminución de células dendríticas** en el epitelio del aparato respiratorio, las cuales captan y procesan alergenos. A este nivel pueden también inhibir la secreción de moco por las células de las glándulas de la submucosa, así como aumentar la apoptosis de eosinófilos (útil en pacientes con asma).

Todos estos efectos explican la respuesta antiinflamatoria, inmunomoduladora, antialérgica, antiedematosa y estabilizante de membranas que muestran los corticosteroides y que les ha dado el papel de medicamentos de gran utilidad en las más diversas enfermedades.

Además, este grupo de fármacos tiene actividad en otros sistemas, que se reflejan en:

- Estimulación hepática para la síntesis de glucosa y almacenamiento en glucógeno, y disminución en la utilización de glucosa en los tejidos periféricos con la consiguiente hiperglicemia.
- Activación de la lipólisis.
- Mantenimiento de la presión arterial, la reactividad arterial, el ánimo y el comportamiento.

Los corticosteroides pueden administrarse por vía tópica en piel y mucosas, oral, parenteral (IV, IM, SC, intraocular e intralesional) e inhalada. De estos sitios de aplicación se pueden absorber y producir manifestaciones sistémicas, incluso inhibición del eje HHS. Se distribuyen ampliamente por el organismo, su capacidad de unión a las proteínas plasmáticas es variable, siendo máxima para la hidrocortisona. La biotransformación se lleva a cabo fundamentalmente en el hígado a metabolitos inactivos; la excreción se hace a través de los riñones.

Reacciones adversas

Generales

SNC: cambios psíquicos que van desde nerviosismo, insomnio, cambios en estado de ánimo y hasta psicosis; pseudotumor cerebral.

TGI: desarrollo de úlcera péptica y sangrado gastrointestinal, así como potencian el efecto ulcerogénico de otros compuestos como los AINEs.

CV: hipertensión arterial, retención hidrosalina con edema o insuficiencia cardíaca.

Ojos: los corticoides sistémicos y los locales pueden aumentar la presión intraocular al disminuir el drenaje del humor acuoso en pacientes genéticamente predispuestos, diabéticos y miopes; también puede presentarse catarata, principalmente en niños y pacientes que reciben tratamientos prolongados.

Piel: atrofia celular subcutánea y, al inhibir la formación del colágeno, se pueden dificultar los procesos de cicatrización.

Endocrinología y metabolismo: hiperglicemia e hiperinsulinemia, alcalosis hipokalémica, catabolismo proteico, redistribución de lípidos e hiperlipoproteinemias.

Osteoporosis y alteración del crecimiento: hasta el 30-50% de los pacientes con uso crónico desarrollan osteoporosis, necrosis aséptica del hueso y alteraciones del crecimiento en población pediátrica, El freno en la formación de hueso parece estar mediado por inhibición de la secreción local de "factor-1 de crecimiento semejante a la insulina" y por aceleración de la apoptosis osteoblástica, además de su efecto mineralocorticoide sobre el calcio. Se ha propuesto que el deflazacort, a dosis equiefectivas con prednisolona, tiene menor potencial de efectos adversos óseos y metabólicos, aunque los resultados de los estudios son inconsistentes y puede afirmarse que este fármaco no ha demostrado ventajas reales sobre otros corticoides.

Secundarias a inmunosupresión: las dosis inmunodepresoras pueden predisponer al paciente a infecciones por gérmenes oportunistas, o a activación de infecciones latentes y riesgo de sepsis.

Miopatías: miopatía caracterizada por debilidad proximal de los músculos de las extremidades.

Síndrome de Cushing

booksmedicos.org

La supresión brusca

Después del uso del medicamento por tiempo prolongado y a dosis suprafisiológicas, puede precipitar insuficiencia corticosuprarrenal potencialmente letal. Por ello debe establecerse un esquema de disminución gradual, excepto si se han utilizado por pocos días (7-10 días).

La supresión brusca del medicamento

También puede causar reactivación del proceso patológico que estaba siendo tratado.

Otros efectos sobre el eje hipotálamo-hipofisiario

Pueden suprimir las gonadorrelinas y gonadotropinas (con anovulación e irregularidades menstruales y oligospermia), así como afectar la secreción de hormona de crecimiento (somatropina).

Precauciones y contraindicaciones

Se derivan de los efectos adversos. Así, una enfermedad ácido-péptica activa es contraindicación para el uso de los corticosteroides, mientras que un antecedente de enfermedad ácido-péptica antigua, cicatrizada, es una precaución. Del mismo modo, pueden figurar como contraindicaciones relativas: diabetes, hipertensión arterial, alteraciones psiquiátricas. No se deben usar en infecciones, sin el empleo concomitante del antiinfeccioso adecuado.

Debido a las alteraciones del crecimiento generalmente irreversibles en niños, la decisión de su empleo en pediatría también requiere estricta evaluación del balance riesgo-beneficio y debe hacerse con esquemas y vías, tales como la inhalada en el caso del asma, que eviten o minimicen dicho riesgo.

Como precaución general debe evitarse el uso prolongado de los corticosteroides y en caso de que se requiera así, ejercer vigilancia médica. Su prescripción durante el embarazo se hace sopesando el balance riesgo-beneficio.

Interacciones

Con diuréticos: pérdida excesiva de potasio; con antiácidos: disminución de la absorción; con barbitúricos, fenitoína y rifampicina: aumentan el metabolismo de los corticosteroides; con AINEs: aumento de la incidencia o gravedad de úlcera péptica.

Usos

Terapia sustitutiva: cuando existe deficiencia de la hormona natural, como en la insuficiencia suprarrenal aguda o crónica y en la hiperplasia suprarrenal congénita.

Terapia antiinflamatoria: como alternativa o para agregar cuando otros antiinflamatorios han resultado ineficaces, en entidades como artritis reumatoidea, lupus eritematoso diseminado, artritis gotosa aguda, algunas nefropatías (síndrome nefrótico), algunas hepatitis, enfermedades inflamatorias intestinales autoinmunes como enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa. Elección en arteritis de células gigantes, así como alternativos en otras vasculitis. En algunas enfermedades articulares degenerativas no inflamatorias como osteoartritis, o en tendinitis con aplicación local inyectable durante los cuadros agudos.

Inmunosupresora: en casos de trasplante de órganos, algunas neoplasias, leucemias, enfermedades autoinmunes como colagenosis, púrpura trombocitopénica idiopática y enfermedad hemolítica autoinmune.

Dermatológica: en reacciones inflamatorias como el pénfigo, o alérgicas como las manifestaciones cutáneas de reacciones de hipersensibilidad, o en eczemas. Se emplean en forma tópica o sistémica.

Oftalmológicas: en afecciones inflamatorias o alérgicas el uso con colirios tópicos se encuentra indicado, en patologías del segmento posterior pueden utilizarse aplicaciones intraoculares.

Otorrinolaringológicas: en afecciones inflamatorias o alérgicas.

Antialérgica en general: cuando los antihistamínicos solos no han controlado los síntomas, sugiere desde el principio la necesidad de adición del corticoide. Los corticosteroides solos no deben utilizarse para las reacciones de anafilaxia o edema angioneurótico, pero son importantes coadyuvantes de la adrenalina y los antihistamínicos.

Asma y EPOC (manejo crónico y crisis). Los ciclos cortos de esteroides sistémicos son útiles en crisis agudas de asma o descompensación aguda de la EPOC. En el manejo crónico del asma constituyen el eje del tratamiento, preferiblemente por vía inhalatoria, así como coadyuvantes en el manejo crónico de la EPOC.

Shock. Es indiscutible la eficacia de los glucocorticoides en el shock adrenal (insuficiencia suprarrenal aguda) y en el shock medular en dosis altas y precozmente. En shock séptico no hay resultados concluyentes; parecen ser útiles cuando se emplean en forma precoz y a concentraciones elevadas, antes de que ocurra el compromiso tóxico de la mitocondria, pero hacen falta más es1tudios.

Otros. Se han utilizado los corticosteroides en meningitis por *H. influenzae* tipo b en niños de 2 meses de edad en adelante para disminuir o inhibir la aparición de las secuelas. Asimismo, se han mostrado útiles en los pacientes con SIDA y neumonía por *Pn. jirovecii*, donde mejoran la oxigenación y disminuyen la incidencia de falla respiratoria y muerte. En cada uno de estos casos, los corticosteroides deben administrarse simultáneamente con el tratamiento antimicrobiano correspondiente. Son medicamentos útiles,

booksmedicos.org

particularmente por vía parenteral y a dosis altas, en el manejo del edema cerebral de origen vascular, especialmente secundario a metástasis o a glioblastomas, pero no a meningiomas, astrocitomas, trauma encéfalo-craneano, abscesos o infartos cerebrales. Además, en formas de cáncer son utilizados junto a la quimioterapia en leucemias linfocíticas y linfomas por sus efectos antilinfocitos. También tienen valor como coadyuvantes analgésicos y antieméticos en ciertos tipos de dolor crónico y en casos de quimioterapia antineoplásica. Son utilizados también en otras condiciones como sarcoidosis, trombocitopenia, anemia hemolítica (Coombs +), trauma agudo de médula espinal.

Se emplean además en mujeres seleccionadas con amenaza de parto prematuro (con ruptura precoz de membranas, preeclampsia, hemorragia del tercer trimestre), a fin de acelerar la maduración pulmonar y vascular cerebral fetal. La administración prenatal a la madre puede disminuir la incidencia y severidad del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, con menor necesidad de soporte ventilatorio o uso del surfactante, con el cual tiene efecto sinérgico. Este efecto parece deberse a activación de los pneumocitos tipo 2 del pulmón. Las dosis maternas son 2 inyecciones de 12 mg de betametasona intramuscular con un intervalo de 24 horas entre ellas. El beneficio es máximo cuando se hace en el tiempo recomendado y el parto ocurre dentro de las 48 horas del tratamiento, pero puede extenderse hasta 7 días. La dexametasona puede utilizarse en lugar de la betametasona a dosis de 6 mg IM cada 12 horas por dos días. Estos dos corticoides (beta y dexametasona) cruzan la placenta más rápida y efectivamente que los otros, tienen mayor duración de acción, menor efecto mineralocorticoide y posiblemente menor efecto inmumosupresor. Además de promover la maduración del pulmón fetal, estos medicamentos estabilizan la circulación neonatal y reducen la incidencia o severidad de hemorragia intraventricular. Tales beneficios se dan para edades gestacionales de 26 a 34 semanas y no existen diferencias por raza o sexo. Otros corticosteroides no han sido suficientemente evaluados.

Cuando se busca un efecto mineralocorticoide y en caso de síndromes disautonómicos se debe emplear la fluorohidrocortisona (fludrocortisona).

Esquemas de dosificación

Las dosis, vías y preparados varían según la entidad a tratar y su severidad: son bajas y permanentes en la terapia crónica sustitutiva (25 a 50 mg de hidrocortisona IM, o 5-10 mg de prednisolona diarios); o altas y transitorias como antiinflamatorios e inmunodepresores (1-2 mg/kg/día oral de prednisolona, hasta la remisión de la enfermedad). También se pueden emplear dosis muy altas únicas, o repartidas unas pocas veces, en la terapia del shock o crisis suprarrenal aguda (100 a 500 mg de hidrocortisona IV o IM en crisis suprarrenal aguda; 50 mg/kg de hidrocortisona, o 30 mg/kg de metilprednisolona, o 3-6 mg/kg de dexametasona por vía IV, dosis única o repartidas 2 a 3 veces, en shock séptico).

En caso de ser necesario el tratamiento prolongado, una vez la enfermedad tratada se encuentre en remisión, puede recurrirse a una forma de terapia de día alterno, con el fin de minimizar los efectos adversos, en especial la atrofia córtico-suprarrenal, o evitar la recurrencia de la enfermedad tratada. Esta forma de terapia permite recuperación gradual del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y está concebida básicamente para corticosteroides de acción intermedia tipo prednisona o prednisolona.

Los corticosteroides más utilizados por vía oral son la prednisona y prednisolona, y es por eso que los esquemas de tratamiento prolongado se hacen con base en ellos. Otro esquema para casos de disminución gradual de tratamientos prolongados es hacer reducciones de 25% de la dosis semanalmente, hasta llegar al equivalente a 10 mg/día de prednisolona; luego se dosifica interdiaria hasta la supresión total.

Por vía parenteral los más utilizados son la hidrocortisona y la metilprednisolona, especialmente en casos de urgencias, o en pacientes con intolerancia a la vía oral.

Los corticosteroides de acción larga, por esta misma característica, se consideran sólo como agentes alternativos, pues pueden inducir mayores efectos de supresión del eje HHS y más rápidamente un síndrome de Cushing, con excepción de los casos mencionados de situaciones en preparto.

Para infiltraciones en dermatología o reumatología se prefieren la triamcinolona, la dexametasona y la betametasona.

booksmedicos.org

Presentaciones y dosis

Tabla 12.2.
CORTICOSTEROIDES

Nombre genérico	Nombres comerciales	Presentación y concentración
Hidrocortisona	SOLUCORTEF, SUMICORT, LIMICORT	Amp. 100 mg, tab. 5 y 10mg
Prednisolona	SCHERISOLONA, PEPRED	Tab. 5 mg, sol. oral 1mg/ml/100ml.
Prednisona	METICORTEN SOLU MEDROL	Tab. 50 mg Amp. 40 y 500 mg
Metilprednisolona	MEDROL DEPO MEDROL (preparado de depósito)	Tab. 4 y 16 mg (como acetato) iny. 40 mg/ml con y sin lidocaína
Triamcinolona	KENACORT KENACORT A, TRINAKORT	Amp. 40 mg/ml Sol. Iny. 50 mg/5ml
Betametasona	CELESTONE CELESTONE, INFLACOR, CORTI-BET CELESTONE CRONODOSE, INFLACOR Retard (preparados de depósito) DIPROSPAN	Tab. 0.5 y 2 mg; sol. 0.5 mg/ml (como fosfato sódico) amp. 4 mg/ml (como fosfato disódico + acetato) amp. 3 mg + 3mg/ml (como dipropionato + fosfato sódico) amp.5mg/ml
Dexametasona	DECADRON DUO DECADRON (preparado de depósito) DELTAFLUORENE, MYECORT	(como fosfato sódico) amp. 4 mg/ml. sol. *Oral* 20 mg/100ml (como acetato + fosfato) amp con 8 mg y 2 mg/ml de cada uno. Tab. 0.75 mg y 4mg
Deflazacort	LANTADIN, CLOBAK, DEFLACORT, DEFLAX, DEFLAZACORT	Tab. 6 y 30 mg y gotas con 1mg/gota aprox. (22.75 mg/ml)

NOTA: las formas inhaladas se presentan en el capítulo de respiratorio, y las tópicas en el de dermatología.

FÁRMACOS PARA LA DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es un trastorno del metabolismo con diversos mecanismos fisiopatológicos que resultan finalmente en hiperglicemia. Se reconocen factores como insuficiente secresión de insulina, reducción en la respuesta a la insulina endógena o exógena, incremento en la producción de glucosa o anormalidades en el metabolismo de proteínas y grasas. Esta hiperglicemia lleva a múltiples alteraciones indirectas sobre el metabolismo de los lípidos y las proteínas y sus repercusiones clínicas agudas (cetoacidosis o estado hiperosmolar) o crónicas como enfermedad cardiovascular, daño renal, neuropatías y retinopatía.

Clásicamente se describen dos tipos de diabetes, con base en la mayor o menor capacidad de producción de insulina endógena:

1. Diabetes tipo 1 (DM1) o insulino-dependiente (5-10%).
2. Diabetes tipo 2 (DM2) (90-95%), la cual desde el punto de vista fisiopatológico se puede subdividir en:
   - Diabetes severa con resistencia a la insulina.
   - Diabetes relacionada con la obesidad.
   - Diabetes relacionada con la edad.

También se consideran la diabetes gestacional, desórdenes asociados a disfunción de la célula beta y otros tipos secundarios a medicamentos, enfermedades pancreáticas, hormonales, etc. Es de interés mencionar que, en personas no diabéticas, la resistencia periférica a la insulina conduce a hiperinsulinemia, con sus consecuentes complicaciones relacionadas con lípidos, ácido úrico, hipertensión arterial, trastornos hormonales sexuales y fibrinolisis, que configuran el síndrome metabólico.

booksmedicos.org

Cabe resaltar el crecimiento desmesurado de la DM2 en el mundo, ya que en 1985 la padecían 30 millones de personas, en la actualidad son más de 220 millones y se calcula en alrededor de 360 millones para el 2030. En Colombia, según la Asociación Colombiana de Diabetes, el 7% de la población mayor de 30 años tiene la enfermedad, pero alrededor de la tercera parte de los afectados no lo saben.

La dieta, el ejercicio y la reducción de peso en pacientes obesos siguen siendo los pilares fundamentales no medicamentosos del manejo del paciente diabético o con síndrome metabólico. Desde el punto de vista farmacológico pueden considerarse las siguientes opciones de tratamiento:

Insulina y análogos de insulina:

Biguanidas: metformina.

Sulfonilureas.

Tiazolidindionas: pioglitazona.

Moduladores de incretinas

- Análogos GLP-1: exenatida, liraglutida, dulaglutida.
- Inhibidores de la enzima DPP-4: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina.
- Inhibidores del transportador renal de sodio/glucosa (SGLT-2): dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina.

Otros

- Inhibidores de alfa glucosidasa: acarbosa, miglitol, voglibosa.
- Meglitinidas: repaglinida y nateglinida.
- Antidiabéticos en desarrollo o aprobados en algunos países: aleglitazar, pramlintide.

El manejo de primera línea de la DM2 se realiza con metformina en monoterapia y, en pacientes con peor control metabólico o que no alcanzan las metas recomendadas generales (HbA1c < 7.0%), se recomienda la combinación con otro antidiabético oral o insulina. Siempre se debe buscar el control glicémico óptimo, con la menor incidencia de hipoglicemias y eventos adversos y al menor costo posible, llevando al paciente a la menor cantidad de síntomas relacionados, así como a prevenir todas las complicaciones agudas y crónicas.

INSULINAS

La insulina es una hormona proteica formada por dos cadenas polipeptídicas unidas entre sí por enlaces disulfuro. Dicha molécula se forma en las células β del páncreas, a partir de una gran cadena polipeptídica de 86 aminoácidos llamada proinsulina, la cual se rompe en insulina y "péptido C". Ni la proinsulina ni el péptido C tienen actividad fisiológica de importancia, pero sí sirven como herramientas diagnósticas de secreción de insulina por las células β.

El principal estímulo para la secreción de insulina es la glucosa, aunque también pueden hacerlo algunos aminoácidos, cuerpos cetónicos, ácidos grasos, sistema parasimpático, sistema beta-2 adrenérgico, algunas hormonas gastrointestinales y glucagón. Como elementos inhibitorios funcionan el sistema alfa-2 adrenérgico y la somatostatina.

El efecto inhibitorio endógeno (noradrenalina) en el estrés por infecciones, cirugía, infarto de miocardio, etc. explica en parte las hiperglicemias en estas situaciones.

Aspectos farmacológicos

El receptor de la insulina consta de un complejo glicoproteico formado por 2 subunidades alfa y 2 subunidades beta, siendo las primeras las encargadas de unir a la insulina y las segundas de activar segundos mensajeros intracelulares, que median las acciones fisiológicas conocidas de la insulina:

- Translocación del glut4 a la membrana con aumento del ingreso de glucosa a las células sensibles a insulina.
- Aumento en la síntesis de proteínas, incremento del transporte de aminoácidos en la célula e inhibición de la gluconeogénesis, al impedir la formación de glucosa a partir de aminoácidos.
- Inhibición de la lipasa sensible a insulina.
- Estimulación del crecimiento y diferenciación celular.

Tradicionalmente las insulinas empleadas para uso en el humano fueron la porcina y la bovina, por ser similares a la humana, pero luego se obtuvo la insulina humana mediante tecnología de ADN recombinante. Con modificaciones a la insulina humana se introdujeron luego los llamados análogos, entre los cuales se han producido tres grupos, uno de acción corta y rápida (lispro, aspartato, glulisina), otro de acción larga (glargina, detemir) y finalmente un tercero de acción ultralarga (degludec). En la **insulina lispro**,

booksmedicos.org

se han invertido las posiciones de los aminoácidos 28 y 29 de la cadena B (prolina y lisina) con lo cual se modifican algunas características físico-químicas que hacen que, una vez inyectada, se disocie en monómeros casi en forma inmediata, acelerando y regulando la absorción. En la **insulina aspartato** se sustituye la prolina por aspartato en la posición 28 de la cadena B. En la **insulina glulisina** se ha reemplazado la asparagina por lisina en la posición 3 de la cadena B, y la lisina por glutamato en la posición 29 de la misma cadena. La **insulina glargina** difiere estructuralmente de la humana en la sustitución de asparagina por glicina en la posición A21 y la adición de 2 argininas en la cadena B. La **insulina detemir** difiere de la humana por la supresión de treonina en la posición 30 de la cadena B y la acilación con ácido mirístico de la lisina en la posición 29 de esta misma cadena. En la **insulina degludec** se ha omitido la treonina en la posición B30, y al grupo amino de la lisina en la posición B29 se le ha acoplado un ácido hexadecanoico a través de un ácido glutámico.

Con excepción de la insulina regular, que se puede administrar vía IV, las demás insulinas se administran por vía SC o IM, debido a que por sus características polipeptídicas no pueden absorberse del intestino. La tasa de absorción es mayor cuando la insulina se aplica en el abdomen, seguida por miembro superior, muslo y glúteos, por lo que se recomienda rotar los sitios dentro de un área, en vez de cambiar de áreas anatómicas, es de importancia conocer la técnica de aplicación y la longitud de la aguja utilizada para garantizar la aplicación subcutánea y evitar fallos terapéuticos o hipoglicemias por una absorción alterada. En la actualidad se comercializan la mayoría de insulinas en dispositivos tipo lapicero con la insulina prellenada.

En algunos países ya se ha aceptado la insulina inhalada (Afrezza) en forma de polvo seco con partículas de insulina, para absorción a través del pulmón; un miligramo de polvo seco equivale a 3U de insulina, su biodisponibilidad es de más o menos el 10% y su inicio de acción es similar al de los análogos de insulina de acción rápida.

Todas se degradan en el hígado y, en segundo lugar, en el riñón, lo cual explica las hipoglicemias que pueden presentarse en pacientes diabéticos tratados con insulina y que presentan deterioro de la función de dichos órganos.

Las insulinas se presentan en solución o en suspensión. La insulina soluble ("regular" o "no modificada") es una preparación de corta acción, puede administrarse por vía IV. La suspensión se fabrica al unir la insulina con protamina y zinc (insulina NPH), produciendo una solución turbia que se disuelve de manera más prolongada después de la aplicación, llevando a una duración larga.

Por muchos años los clínicos han recurrido a las preparaciones de NPH para el manejo basal, y a la regular para uso preprandial, pero estas formas farmacéuticas han sido reemplazadas en los últimos años por las análogas de acción corta y larga, por su mayor conveniencia farmacocinética y menor riesgo de hipoglicemia, aunque son equivalentes respecto al control glicémico.

Las insulinas y sus análogos se presentan solas o en diferentes combinaciones de concentraciones fijas (75/25, 70/30), para facilitar el manejo en pacientes que se ajusten a la combinación.

Tabla 12.3.
TIEMPO DE ACCIÓN DE LOS DIFERENTES PREPARADOS DE INSULINA

Tipo de Insulina	Nombre	Tiempo de Inicio (latencia) – (horas)	Tiempo hasta el pico de acción – (horas)	Duración del efecto – (horas)
Análogos de acción corta	GLULISINA	< 0.25	0.5 - 1.5	3 - 4
	LISPRO	< 0.25	0.5 - 1.5	3 - 4
	ASPARTATO	< 0.25	0.5 - 1.5	3 - 4
Humana de acción corta	CRISTALINA O REGULAR	0.5 - 1	2 - 3	4 - 6
Humana de acción intermedia	NPH	1 - 2	6 - 10	10 - 16
Análogos de acción larga	DETEMIR	1 - 4	0 a	12 - 20
	GLARGINA [b]	1 - 4	0 a	12 - 24
Análogos de acción ultra-l arga	DEGLUDEC	1 - 4	0 a	24 - 42

[a]: los análogos de insulina de acción prolongada no presentan un pico apreciable de actividad.
[b]: la insulina glargina se presenta en concentraciones U-100 y U-300 (Toujeo) la cual por su mayor concentración puede ser útil en pacientes con excesiva resistencia, además se ha observado una mayor duración del efecto (> 24 horas).

booksmedicos.org

Reacciones adversas

La principal reacción adversa de cualquier hipoglicemiante es la hipoglicemia, manifestada por un complejo de signos y síntomas de distinta severidad, como sudoración, temblores, palidez, taquicardia, debilidad y sensación de hambre, visión borrosa, disartria, confusión, coma y convulsiones. Además, puede presentarse hipokalemia. Se han asociado con aumento modesto de peso.

En el paciente que está saliendo de una descompensación diabética aguda son frecuentes los trastornos visuales (ambliopía insulínica) y edemas pasajeros.

La insulina humana tiene potencial alergénico muy bajo; las reacciones de hipersensibilidad pueden ser localizadas o generalizadas. Las nuevas insulinas pueden presentar lipodistrofia muy raramente, desde que se mantenga la rotación de los sitios de administración. Menos frecuentes y reversibles son las manifestaciones de hipertrofia (lipohipertrofia).

Precauciones y contraindicaciones

El número y la afinidad de los receptores de insulina por su ligando puede ser modificado por numerosos factores. Generan un cuadro de resistencia a la insulina: obesidad, dieta alta en grasas, diabéticos tipo 1 tratados con insulina (alteraciones intrínsecas, por pH o electrolitos), acromegalia, síndrome de Cushing y casos raros de anticuerpos contra receptores de insulina, acantosis nigricans, algunas alteraciones genéticas y medicamentos como contraceptivos orales, corticosteroides, diuréticos tiazídicos y beta bloqueadores. En contraste, el aumento en la susceptibilidad a la insulina se consigue con el ejercicio y se observa en estados patológicos como uremia, cirrosis, hipertiroidismo, acidosis e hipotermia, o con medicamentos como los iECA y ARA.

Debe educarse al paciente sobre la sintomatología de hipoglicemia y las medidas generales y rápidas a realizar cuando se presenta (ingestión de dulces o agonistas beta-2, por ejemplo). A los pacientes que usan insulina hay que instruirlos sobre la importancia de rotar el sitio de las inyecciones, para evitar la lipodistrofia.

Cualquier cambio entre las diferentes insulinas debe hacerse en forma cuidadosa y bajo supervisión médica, puesto que en la mayoría de los casos se requiere ajustar la dosificación en unidades y frecuencia de administración.

El uso de los análogos de insulina cuenta con menos experiencia clínica en pediatría y en situaciones de embarazo y lactancia, por lo que se recomienda precaución en estos grupos. No deben emplearse estas insulinas en estados de cetoacidosis u otras emergencias, en las que se requiere manejo por vía intravenosa.

Interacciones

Algunos medicamentos pueden potenciar los efectos hipoglicemiantes, tales como iECA, beta bloqueadores, AINEs, etanol, calcio, teofilina, litio; mientras que otros pueden contrarrestar dicho efecto, como corticosteroides, ACTH, hormona de crecimiento, hormonas tiroideas, contraceptivos orales, diuréticos, antipsicóticos atípicos, antivirales inhibidores de proteasa, beta-2 agonistas, bloqueadores de canales de calcio, antihistamínicos H2, clonidina, nicotina. Los beta bloqueadores pueden asociarse, adicionalmente, con enmascaramiento de los signos y síntomas de hipoglicemia (sudoración, temblores, taquicardia). El uso concomitante con pioglitazona incrementa el riesgo de falla cardíaca, especialmente en pacientes predispuestos.

Usos

Elección en el manejo de estado hiperosmolar o cetoacidótico; manejo crónico de todos los casos *de diabetes tipo 1* y un número creciente de casos de *diabetes tipo 2*; *diabéticas 1 y 2 embarazadas* (recordar que los requerimientos de insulina generalmente disminuyen en el primer trimestre y aumentan durante segundo y tercer trimestres, para caer nuevamente en el posparto); condiciones que pongan al *diabético bajo estrés* (cirugía mayor, infecciones, traumatismos severos), así como en los pacientes hiperglicémicos o diabéticos hospitalizados. Las dosis de las insulinas son estrictamente individuales y no puede establecerse un esquema rígido y único para estos pacientes. Mientras la insulina regular se recomienda media hora antes de los alimentos, la lispro, la glulisina y la aspartato se recomiendan 15 minutos antes, en tanto que la glargina, la detemir y la degludec se administran antes de comida o antes de ir a la cama.

Presentaciones y dosis

booksmedicos.org

Tabla 12.4.
INSULINAS

Nombre genérico	Nombres comerciales	Presentación y concentración
Insulina humana regular	HUMULIN C, NOVOLIN R INSULINA HUMANA NPH: HUMULIN N, NOVOLIN N INSULINA HUMANA 30% CRISTALINA y 70% NPH: HUMULIN 70/30, NOVOLIN 70/30	Amp. 100 UI/ml x 10 ml; cárpulas x 1.5 ml Amp. 100 UI/ml x 10 ml; cárpulas x 1.5 ml Amp. 100 UI/10 ml.
Insulina lispro	HUMALOG	Amp. 100 U/ml x 10 ml
Insulina lispro protamina 75% e insulina lispro 25%	HUMALOG MIX 75/25	Iny. 3 ml
Insulina asparto	NOVOLOG, NOVORAPID	Iny. 100 UI/mL
Insulina glulisina	APIDRA	Iny. 100 UI/ml
Insulina glargina	LANTUS, BASALOG, BASAGLAR	Iny. 100 UI/ml
Insulina glargina U-300	TOUYEO	Iny. 300 UI/ml
Insulina detemir	LEVEMIR	Iny. 100 UI/ml
Insulina degludec	TRESIBA	Iny. x 100 y 200 U/ml (equivalente a 3.66 y 7.32 mg .de ID) en pluma prellenada y cartucho
Insulina degludec/insulina aspart 70/30	RYZODEG	Iny. x 100 U/ml.

BIGUANIDAS: METFORMINA

Revierte la insulino-resistencia del paciente con síndrome metabólico y diabetes. El hígado es un regulador central de homeostasis de la glucosa y el principal sitio de acción de la metformina: por un mecanismo poco conocido inhibe la producción mitocondrial de ATP y aumento del AMP, con activación de una proteína-cinasa dependiente de AMP, llevando a estimulación de la oxidación de ácidos grasos, metabolismo no-oxidativo de la glucosa y reducción de la lipogénesis y gluconeogénesis (producción hepática de glucosa). Se han visto algunos mecanismos alternativos como cambio del estado redox de la célula, reducción de los efectos del glucagón, inhibición de la conversión de lactato y glicerol en glucosa. En músculo y tejido adiposo también re-sensibiliza el receptor de insulina, transloca Glut-4 y aumenta la captación de glucosa. Considerado no como hipoglicemiante, sino como antihiperglicemiante, en el sentido en que el riesgo de hipoglicemia es mínimo, debido a la falta de efecto insulinotrópico y a la conversión de lactato en glucosa; induce reducción de peso y mejora el perfil lipídico (disminuye triglicéridos y LDL) incluso en no diabéticos con dislipidemias. En conclusión, se explican sus efectos en la glicemia por la disminución en la producción de glucosa hepática y la mejora en la sensibilidad y entrada de glucosa a las células, con disminución de aproximadamente un 20% los niveles glicémicos y hasta un 1.5% los niveles de HbA1c.

Es importante resaltar que cada vez hay mayor evidencia que la metformina aparentemente disminuye los eventos cardiovasculares en poblaciones especiales, impactando en la reducción de complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes, como en disminución de infarto de miocardio, falla cardíaca, eventos cerebrovasculares, amputaciones y muerte súbita.

La metformina se absorbe en el intestino delgado con biodisponibilidad de 70-80%; no se une a las proteínas plasmáticas, tiene vida media eliminación de 4-5 horas y se elimina por orina sin cambios.

Reacciones adversas

Dado su carácter fundamentalmente antihiperglicémico, la hipoglicemia no es un fenómeno de esperar, aunque podría llegar a presentarse, especialmente asociada a otros hipoglicemiantes y estados que predispongan a ella.

Los más comunes efectos adversos de la metformina se relacionan con el tracto gastrointestinal y consisten en anorexia, náuseas, indigestión, diarrea y sensación de sabor metálico, los cuales se pueden minimizar con el uso inicial de dosis bajas y administración junto a las comidas, para ir aumentando gradualmente, o el suministro del medicamento con las comidas. También se ha asociado con disminución de niveles de vitamina B12 y raramente se han descrito reacciones de hipersensibilidad con vasculitis y neumonía.

La acidosis láctica es una reacción grave relacionada con biguanidas, especialmente con aquellas inicialmente utilizadas en los años 70s, pero con metformina es raramente reportada; sin embargo, algunas condiciones predisponentes pueden aumentar el riesgo, como dosis excesivas, insuficiencia renal o estados que aumentan la produc-

booksmedicos.org

ción de lactato y disminución en la perfusión tisular (shock, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, insuficiencia renal).

Precauciones y contraindicaciones

La metformina debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencias renal, hepática, cardíaca o respiratoria, infarto agudo de miocardio, septicemia, estados de ayuno prolongado, malnutrición, deficiencias de vitaminas B12 o ácido fólico, deshidratación, alcoholismo y antecedentes de acidosis láctica o con cualquier afección que predisponga a ella, como cirugías mayores o trauma. En pacientes con falla renal se recomienda utilizarla de manera segura hasta una TFG > 45ml/min/1.73m^2 y en pacientes entre 30-45 ml/min/1.73m^2 reducir la dosis entre 50 y 75%. La metformina debe suspenderse antes y hasta por lo menos dos días después de exámenes radiológicos con medios de contraste yodados, debido al riesgo de insuficiencia renal. En ancianos o en quienes se sospeche alguna alteración predisponente, deben realizarse chequeos periódicos de lactato plasmático, con miras a suspender la medicación si los niveles exceden los 3 mM/L. La metformina debe suspenderse durante el manejo de pacientes diabéticos con enfermedades severas.

La metformina cruza placenta, en mujeres gestantes no se ha visto aumento en los defectos al nacimiento o desenlaces adversos fetales/neonatales, sin embargo, no hay estudios que establezcan la seguridad a largo plazo. En la actualidad se recomiendan otros medicamentos para el manejo de la diabetes en pacientes gestantes, aunque puede ser una alternativa en algunas pacientes con diabetes gestacional. La metformina puede utilizarse en mujeres lactantes.

Interacciones

Puede interferir con la absorción de la vitamina B12. La cimetidina, procainamida, digoxina, quinidina, trimetoprim y vancomicina pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de metformina, por disminución de su depuración renal. Los medicamentos con actividad hiperglicemiante, como diuréticos, corticoides, etc, pueden contrarrestar los efectos del fármaco.

Usos

Por su excelente balance riesgo/beneficio, así como su impacto en desenlaces cardiovasculares y complicaciones a largo plazo es el medicamento de elección en todos los pacientes con diabetes tipo 2, en monoterapia y terapia combinada. Se recomienda iniciar con dosis bajas (500-850mg/día) hasta alcanzar las dosis usualmente efectivas de 1500-2000mg/día, sin sobrepasar los 2550 mg/día.

Se ha utilizado también de manera off-label en pacientes con intolerancia a carbohidratos, retrasando la progresión a diabetes, en la infertilidad en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, en el tratamiento del aumento de peso por uso de antipsicóticos y es alternativo en diabetes gestacional.

Presentaciones

Tabla 12.5.
METFORMINA Y COMBINACIONES

Nombre genérico	Nombres comerciales	Presentación y concentración
Metformina	GLUCOPHAGE, GLIFORMIN DIMEFOR, GLUCAMINOL GLUCOVANCE, GLUCOPHAGE XR, PREDIAL LEX, METFOREX XR	Tab. 500, 850 y 1000 mg. Tab. lib reg 500, 750 y 1000 mg.
Metformina + Glibenclamida	BI-EUGLUCON, GLEMINEX, GLUCOVANCE	Metformina (250 ó 500 mg) + glibenclamida (1.25, 2.5 ó 5 mg).
Metformina + Glimepirida	AMARYL M comp, METGLITAL, ILET B	Metformina lib convencional o regulada (250, 500 ó 1000mg) + glimepirida (1, 2 ó 4.mg).
Metformina + Saxagliptina	KOMBIGLYZE XR	Metformina lib reg (1000 mg.) + saxagliptina (2.5 ó 5 mg.)
Metformina + Sitagliptina	JANUMET, JANUMET XR, RISTABEN	Metformina lib convencional o regulada (500, 850 ó 1000mg) + sitagliptina (50 ó 100mg)
Metformina + Vildagliptina	GALVUS MET, JALRA M	Metformina (500, 850 ó 1000 mg.) + vildagliptina (50 mg.)
Metformina + Linagliptina	TRAYENTA DUO	Metformina (500, 850 ó 1000 mg.) + vildagliptina (2.5 mg.)
Metformina + Canagliflozina	VOKANAMET TM	Metformina (850 ó 1000 mg.) + canagliflozina (150 mg.).
Metformina + Dapagliflozina	XIGDUO XR	Metformina lib reg (1000 mg.) + dapagliflozina (5 ó 10 mg.).
Metformina + Empagliflozina	JARDIANCE DUO	Metformina (850 ó 1000 mg.) + empagliflozina (12.5 mg.).

booksmedicos.org

SULFONILUREAS

Este grupo de fármacos estimula la liberación de insulina al unirse a un receptor de superficie llamado SUR (receptor de sulfonilureas), que bloquea canales de potasio dependientes de ATP en la célula beta del páncreas. De este modo se despolariza la membrana e ingresa calcio, el cual constituye la señal intracelular para que se libere insulina por exocitosis. Este mecanismo de acción secretagogo de insulina es similar al de la glucosa. Con la administración aguda de sulfonilureas se incrementa la liberación de insulina desde el páncreas, pero con el uso crónico los niveles de insulina tienden a volver a aquellos antes del tratamiento, pero los niveles de glucosa son mantenidos.

Acciones de menor importancia clínica de las sulfonilureas son la secreción de glucagón y cierta mejoría de la actividad periférica de la insulina en diabéticos tipo 2, especialmente con glimepirida. Como puede verse, estos agentes no son efectivos en pacientes cuyos páncreas sean incapaces de producir insulina.

A pesar de compartir características farmacológicas, las sulfonilureas se han separado en dos grupos, más relacionados con el tiempo de aparición: las de primera generación (clorpropamida, tolbutamida) y las de segunda generación (**glibenclamida**, **gliclazida**, **glimepirida**). Las primeras son de poco uso en la actualidad y ya no serán tratadas en esta edición.

Estos agentes son bien absorbidos por administración oral; las comidas y la hiperglicemia pueden reducir su absorción. Tienen importante porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas (90-99%), lo cual contribuye a las principales interacciones medicamentosas. Se metabolizan en el hígado a metabolitos activos e inactivos, lo que puede aumentar sus efectos en casos de insuficiencia hepática; su excreción es básicamente urinaria. Una diferencia importante entre las distintas sulfonilureas es su vida media, la cual es corta en general, 9 para glimepirida, 10 a 12 para gliclazida y 4 o 10 horas para glibenclamida, según si es micronizada o no, respectivamente. La glibenclamida parece concentrarse en las células pancreáticas, lo cual alarga su efecto (hasta por 24 horas) y explica sus manifestaciones de hipoglicemia prolongada. En la mayoría de estos compuestos la duración de acción es generalmente mayor que el t½ con hasta 12-24 horas de efecto.

Reacciones adversas

Las principales y más temidas reacciones adversas son la hipoglicemia, que puede llegar hasta coma, además, se asocian con aumento de peso (1-3 kg). Pueden presentarse trastornos gastrointestinales, del SNC, reacciones de hipersensibilidad tipo rash o urticariforme y discrasias sanguíneas, como agranulocitosis. Se han asociado con hiponatremia secundaria a síndrome de secreción inadecuada de ADH, especialmente en pacientes geriátricos, con falla cardíaca o cirrosis hepática y con la ingestión concomitante de diuréticos tiazídicos. Adicionalmente, glibenclamida tienen un efecto levemente diurético. Entre 20-30% de los pacientes no responderán a esta medicación (falla primaria), así como 5-10% por año presentarán fracaso secundario (cambio en el metabolismo del fármaco o por progresión de la falla de la célula beta). Cada vez hay más evidencia que este grupo de fármacos puede aumentar la incidencia de eventos y mortalidad cardiovascular, especialmente si no se encuentran asociados a metformina.

Precauciones y contraindicaciones

Están contraindicadas durante el embarazo por eventos adversos asociados en animales de experimentación, e hipoglicemias severas (hasta 4-10 días) en infantes de madres que utilizaban sulfonilureas; por tanto, las embarazadas con diabetes tipo 2 deben tratarse con insulina o metformina como alternativa; también se contraindican en pacientes que se encuentren en situaciones de estrés como cirugías, traumatismos e infecciones severas, o en urgencia (acidosis, coma diabético), se contraindican en el manejo del paciente hiperglicémico hospitalizado.

Pacientes más susceptibles a hipoglicemia y complicaciones relacionadas por sulfonilureas se consideran: mayores de 65 años, con funciones hepática o renal alteradas, con malnutrición y que reciban medicamentos que interactúan con ellas. Existe hipersensibilidad cruzada con otros sulfonamídicos (como las sulfas y las tiazidas). Se contraindican en gestantes y mujeres lactantes.

Interacciones

Además de las mencionadas para insulina, múltiples interacciones pueden presentarse entre sulfonilureas y muchos otros medicamentos a nivel de metabolismo hepático, excreción renal, desplazamiento de proteínas plasmáticas y alteración del metabolismo de carbohidratos.

Un síndrome de tipo antabuse se ha descrito con el uso concomitante con alcohol y algunas sulfonilureas de primera generación y, más ocasionalmente, con glibenclamida. Con warfarina se puede aumentar el efecto anticoagulante; con sulfas se puede aumentar el efecto hipoglicemiante.

Usos

Alternativos de segunda línea en diabetes mellitus tipo 2 que no ha podido controlarse con metformina en monoterapia. Cualquier medicamento que se seleccione debe iniciarse con dosis bajas e incrementarse a necesidad cada 1-2 semanas, hasta el control o alcanzar las dosis máximas. Todos los del grupo son equiefectivos, sin embargo, glibenclamida tiene el mayor riesgo de hipoglicemia.

booksmedicos.org

Presentaciones y dosis

Tabla 12.6.
SULFONILUREAS

Nombre genérico	Nombres comerciales	Presentación y concentración	Dosis
Glibenclamida (Gliburida)	EUGLUCON, GLUICON	Tab. 5 mg.	2.5-20 mg/día, repartidos en 2 a 3 tomas. La glibenclamida se presenta en tabletas micronizadas y no micronizadas, lo cual debe tenerse en cuenta ya que no son bioequivalentes.
Gliclazida	DIAMICRON	Tab. 80 mg.	80-240 mg/día.
	DIAMICRON MR	Tab. 60 mg. de liberación modificada	Dosis de inicio: 60 mg en una sola toma al desayuno.
Glimepirida	GLIMERID, GLIRIDE, GLUCOX, AMARYL	Tab. 2 y 4 mg.	1-4 mg/día.

TIAZOLIDINDIONAS

Este grupo comprende **troglitazona**, **rosiglitazona**, **pioglitazona**. La troglitazona, que fue el primero en comercializarse en el mundo, incluyendo nuestro país, tuvo que ser retirada del mercado por problemas de hepatotoxicidad grave. La rosiglitazona también fue retirada del mercado mundial por aumento de riesgo de falla cardíaca, infarto del miocardio, eventos cerebrovasculares y muerte. Actualmente sólo se comercializa la pioglitazona, sola o asociada a otros hipoglicemiantes, pero con múltiples restricciones por efectos adversos serios.

Estos agentes mejoran la respuesta de los tejidos blanco a la insulina, al parecer por unión a los receptores nucleares PPAR-gamma ("peroxisome proliferator activated receptor gamma") y al RXR ("retinoid x receptor") presentes en adipocitos y células musculares, los cuales promueven la transcripción de ciertos genes insulino-sensibles ("respondedores a insulina"), que juegan un papel crítico en el control de la glucosa y en el metabolismo lipídico. Tal efecto ocurre principalmente en adipocitos, los cuales expresan muy bien PPAR-gamma, cuya estimulación aumenta la expresión del transportador GLUT4, de proteína trasportadora de ácidos grasos (FATP), de proteína fijadora de ácidos grasos de los adipocitos (aP2) y activan adipoquinas, como la adiponectina, la cual aumenta la sensibilidad a la insulina. También hay expresión de PPAR-gamma en músculo esquelético e hígado. Las tiazolidindionas disminuyen, además, la gluconeogénesis hepática.

La pioglitazona tiene biodisponibilidad del 80%, porcentaje alto de unión a proteínas (más del 99%) y se metaboliza vía CYP2C8 y CYP3A4 a metabolitos activos que se eliminan por heces. Su vida media es de 7 horas, pero la de sus metabolitos activos es de hasta 24 horas. El efecto máximo sobre la glucosa se alcanza entre 1 y 3 meses. Alcanza reducciones de la HbA1c entre 0.5 y 1.4%.

Reacciones adversas

Estos medicamentos se caracterizan por producir aumento del volumen plasmático y formación de edemas, con riesgo en pacientes con insuficiencia cardíaca severa. Existen reportes de riesgo de falla cardíaca con la pioglitazona, especialmente en combinación con insulina.

A pesar de que no estimulan la producción de insulina, pueden favorecer la hipoglicemia, cuando se emplean concomitantemente con otros hipoglicemiantes, y ganancia de peso. Ocasionalmente se han asociado con anemia, cefalea, diarrea, infecciones respiratorias, dorsalgias.

Existe aumento de riesgo de fracturas, especialmente no vertebrales, en mujeres que toman pioglitazona, aunque en hombres también hay riesgo. También se han asociado con cáncer vesical, neumonía e infecciones de tracto respiratorio inferior y alteraciones de agudeza visual por empeoramiento del edema macular diabético.

Precauciones y contraindicaciones

Por antecedente de hepatotoxicidad en el grupo, se recomienda que se realicen pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y periódicamente.

Estos medicamentos no deben emplearse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, con cetoacidosis diabética, durante el embarazo o la lactancia ni en población pediátrica. Debido a la mejorada sensibilidad a la insulina, puede presentarse reanudación de la ovulación en mujeres premenopáusicas que no ovulaban, y si no quieren quedar embarazadas se les debe recomendar algún método de contracepción. No debe administrarse en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, así como en pacientes con osteoporosis y riesgo de fracturas. Debe advertirse a los pacientes que el efecto de disminución de la glicemia puede retardarse hasta los 3 a 4 meses de tratamiento.

Interacciones

Con otros hipoglicemiantes se puede favorecer la presentación de hipoglicemias. Inductores o inhi-

booksmedicos.org

bidores de las isoenzimas 2C8 y 3A4 pueden modificar los niveles plasmáticos del medicamento (tabla 1.1, capítulo 1).

Usos

Pacientes con *diabetes tipo 2*, como coadyuvante al manejo con metformina o insulina.

Presentaciones y dosis

Tabla 12.7.
TIAZOLIDINDIONAS

Nombre genérico	Nombres comerciales	Presentación y concentración	Dosis
Pioglitazona	ACTOS, GLUSEMIN, DUPLOT	Tab. 15 y 30 mg	Se administran de 15 a 30 mg una vez al día, aumentando a necesidad, sin pasar de 45 mg/día.

ACTIVADORES DE INCRETINAS

Las incretinas (péptido-1 análogo del glucagón, GLP-1, y péptido inhibidor gástrico o péptido insulinotrópico dependiente de glucosa, GIP) son hormonas liberadas en el intestino después de la ingestión de alimentos ricos en glucosa, las cuales estimulan la producción y liberación de insulina y estimulan la proliferación y diferenciación de las células beta del páncreas e inhiben su apoptosis; además bloquean la liberación de glucagón por el páncreas, retardan el vaciamiento gástrico, aumentan la saciedad e inducen pérdida de peso. Tales incretinas son rápidamente metabolizadas por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). El desarrollo de agonistas de incretinas GLP-1 y de inhibidores de la DPP-4 constituye otra estrategia en el abordaje terapéutico de la diabetes mellitus, con interesantes resultados en eficacia, disminución de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo y buena relación riesgo/beneficio; sin embargo, su costo puede limitar el uso en múltiples escenarios clínicos.

ANÁLOGOS GLP-1

Todos los agonistas GLP-1 comparten la capacidad de unirse y activar el receptor GLP-1. Este receptor se encuentra expresado en las células beta y en otros tejidos, como SNC, corazón, riñón, pulmón y mucosa gastrointestinal. Este agonismo lleva a la activación de varios segundos mensajeros vía PKC y PI3K, alterando la actividad de múltiples canales iónicos. Esta acción en la célula beta pancreática lleva a aumento en la producción y liberación de insulina, y en SNC aumenta la sensación de saciedad y estimulación del vaciamiento gástrico.

La **exenatida** es un péptido sintético también conocido como exenatida-4, obtenido inicialmente de la glándula salivar del monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*) y que tiene analogía del 53% con el GLP-1 humano, lo que le confiere capacidad agonista sobre el receptor de éste, pero que es resistente a la enzima DPP-4. Así se promueve la liberación de insulina desde las células beta, en presencia de concentraciones elevadas de glucosa. En estudios clínicos la exenatida ha mostrado reducir glicemia, hemoglobina glicosilada hasta un 1%, e ingesta de alimentos, con subsecuente disminución de peso de pacientes con diabetes mellitus, cuando se emplea junto con otros medicamentos hipoglicemiantes. Se administra por vía subcutánea, con buena absorción y distribución, es degradada por proteólisis, tiene vida media de 2,4 horas y se excreta por riñones. También hay disponible una forma de exenatida de liberación prolongada para administración semanal subcutánea, con mayor efectividad que la de aplicación dos veces al día.

La **liraglutida** es un péptido de acción prolongada con analogía del 97% con el GLP-1 humano y resistencia a la DPP-4. Con pico de acción entre 8-12 horas y vida media de unas 12-14 horas después de administración subcutánea, lo que le permite su administración una vez al día; el perfil farmacocinético es similar al de GLP-1 humano y la exenatida. Con una interesante eficacia donde puede alcanzar reducción hasta un 30% mayor en HbA1c que exenatida.

La **dulaglutida** y la **lixisenatida** son péptidos análogos del GLP-1, de acción prolongada. El primero de ellos, producido en cultivos de células de mamíferos, está constituido por dos cadenas idénticas unidas por puentes disulfuro, con una secuencia N-terminal unida covalentemente a una cadena pesada de IgG4 humana, lo cual le confiere mayor duración de acción y reducción del potencial inmunogénico. En general la farmacodinamia es comparable a los demás análogos GLP-1.

La liraglutida reduce el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o evento cerebrovascular no-fatal en pacientes con diabetes tipo 2 y antecedente de enfermedad cardiovascular establecida, de manera similar lo demostró semaglutide (compuesto similar a liraglutida). Los restantes GLP-1 como exenatida o lixisenatida han demostrado en los ensayos clínicos disponibles ser neutrales respecto al riesgo cardiovascular.

booksmedicos.org

Reacciones adversas

Las más frecuentes son náuseas y vómitos, especialmente al inicio de la aplicación y con disminución en el tiempo. Hipoglicemia, especialmente cuando se asocia con otros hipoglicemiantes. También se describen diarrea o estreñimiento con distensión abdominal, dispepsia, nerviosismo, cefalea, mareos, reacción local en el sitio de la inyección, rash, prurito, urticaria, angioedema y anafilaxia. Pueden desarrollarse anticuerpos contra el fármaco, teniendo en cuenta su estructura proteica. Con estos medicamentos se ha descrito pancreatitis aguda, por lo que debe advertirse a los pacientes sobre síntomas sugestivos. Con algunos de estos medicamentos se ha descrito también posible asociación con cáncer medular de tiroides, o con patología biliar como colelitiasis o colecistitis. Con lixisenatida se describen síndrome gripal e infecciones respiratorias superiores y dolores osteomusculares.

Precauciones y contraindicaciones

No son sustitutos de la insulina y no deben emplearse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, en cetoacidosis diabética, o con enfermedad renal terminal en diálisis, o con antecedentes de pancreatitis. En embarazo no deberían administrarse por posibles peligros fetales. No deben administrarse en madres lactantes. Pueden interactuar con warfarina, aumentando el INR. La liraglutida debe evitarse en pacientes con función hepática alterada. Se recomienda que estos medicamentos no se administren en pacientes con gastroparesia o con inhibidores del vaciamiento gástrico. El retraso del vaciamiento gástrico puede alterar la absorción de medicamentos administrados por vía oral.

Usos

Pacientes con *diabetes mellitus tipo 2*, que no han logrado control glicémico adecuado con otros antidiabéticos solos o en combinaciones, pudiendo sumarse a la terapia con otros antidiabéticos orales o a insulina basal. Además, pueden ser considerados como medicamentos coadyuvantes a metformina, de elección en pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular establecida por sus efectos en la reducción de eventos cardiovasculares mayores (liraglutida). La administración puede hacerse subcutánea en el muslo, el abdomen o parte superior del brazo, iniciando con dosis bajas y aumento posterior. Se utilizan de manera off-label en el manejo del sobrepeso y obesidad, en conjunto con actividad física y dieta reducida en calorías.

Presentaciones y dosis

Tabla 12.8.
ANÁLOGOS GLP-1

Nombre genérico	Nombres comerciales	Presentación y concentración	Dosis
Exenatida	BYETTA	Iny. 250 Ug/ml. Inyectores prellenados por 1.2 Ml con 5 ug/ dosis y 2.4 Ml con 10 ug/dosis, con 60 dosis cada uno.	Se inicia con 5 mcg dos veces al día, vía subcutánea, 60 minutos antes de desayuno y comida. La dosis se puede aumentar a 10 mcg 2 veces al día, después de un mes de tratamiento.
	BYDUREON	Lapicero prellenado con sol iny 2mg. Vial para reconstituir a sol in 2mg.	Aplicación subcutánea de 2mg - una vez por semana, en cualquier momento del día.
Liraglutida	VICTOZA, SAXENDA	Lapicero prellenado con sol iny. 6 mg/ml/3ml	La dosis es de 0.6 mg/dia por una semana, después de lo cual se puede aumentar a 1.2 mg/ dia según respuesta hasta 1.8 mg/dia.
Lixisenatida	LYXUMIA	Lapicero prellenado con 10mcg/0.2ml/3ml o 20mcg/0.2ml/3ml	Adultos: 10 ug una vez al día durante 14 dias inicialmente; aumentar después a 20 ug una vez al día como dosis de mantenimiento.
Dulaglutida	TRULICITY	Sol iny en jeringa concentraciones de 0.75 mg/0.5ml ó 1.5 mg/0.5ml.	Se administra por vía subcutánea, sin diluir, a dosis de 0.75 ó 1.5 mg una vez por semana.

booksmedicos.org

INHIBIDORES DE LA DPP-4

Sitagliptina, **vildagliptina**, **saxagliptina** y **linagliptina** son inhibidores potentes de la DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4), la enzima que inactiva las incretinas (GIP y GLP-1). La inhibición de la enzima puede ser de manera competitiva (sitagliptina, linagliptina y alogliptina) o covalente (vildagliptina, saxagliptina) disminuyendo hasta por 12 horas un 95% la actividad de la enzima, llevando a aumento (hasta 2 veces las concentraciones activas) de GLP-1 y GIP endógenas, con efectos como incremento en la secreción de insulina, reducción en los niveles de glucagón y mejoría en los niveles de hiperglicemia posterior a las comidas, con reducción promedio de 0.8% en la HbA1c. Aparentemente la inhibición de esta enzima no tiene efecto sobre la sensibilidad a insulina ni la saciedad, por lo que explicaría su efecto neutro o leve disminución de peso, a diferencia de los análogos GLP-1 que impactan de manera importante en la disminución de peso. Se han completado ensayos clínicos de seguridad cardiovascular con sitagliptina, alogliptina y saxagliptina sin encontrar impacto en la incidencia de eventos cardiovasculares.

Se absorben bien del tracto gastrointestinal, con biodisponibilidades de más del 80%. La sitagliptina, saxagliptina y vildagliptina circulan en forma libre y son excretadas sin cambios por la orina. Linagliptina es eliminada por vía hepática y saxagliptina se metaboliza vía CYP3A4/2C8 y su eliminación es primariamente renal, requiriendo ajustes de dosis cuando se administra junto a otros inhibidores potentes de la CYP3A4; por lo general tienen vidas medias de 10 a 12 horas.

Reacciones adversas

Se reconocen como medicamentos con muy baja incidencia de efectos adversos. Se han descrito cefalea, mareos, nasofaringitis y otras infecciones de tracto respiratorio superior y urinarias; también se han descrito náuseas, dolor abdominal, vómito y diarrea, pancreatitis, dolor severo articular y reacciones de hipersensibilidad severas. Puede presentarse raramente hipoglicemia cuando se asocian con otros hipoglicemiantes. Pacientes tratados con saxagliptina pueden tener mayor incidencia de hospitalización por falla cardíaca.

Precauciones y contraindicaciones

No deben emplearse en reemplazo de insulina en pacientes con diabetes tipo 1 o cetoacidosis. No se recomienda su uso durante el embarazo, pues no hay datos de seguridad. Pueden pasar a la leche, por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia. Se desconoce su seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. Las interacciones medicamentosas mediadas por inducción o inhibición de la CYP3A4 son de mayor importancia con saxagliptina que con las otras (tabla 1.1, capítulo 1).

Usos y dosis

Diabetes tipo 2, solos o en combinación en pacientes que no alcancen el control esperado con metformina. Se han considerado una excelente opción como medicamentos de segunda línea especialmente por su baja incidencia de efectos adversos y riesgo casi nulo de hipoglicemia. La dosis de sitagliptina es de 100 mg una vez al día. Para vildagliptina la dosis recomendada es de 50 a 100 mg/día repartidos en una o dos tomas antes de las comidas. En pacientes con insuficiencia renal la dosis debe ajustarse.

Presentaciones y dosis

Tabla 12.9.
INHIBIDORES DPP-4

Nombre genérico	Nombres comerciales	Presentación y concentración	Dosis
Sitagliptina	JANUVIA	Tab. recubierta 25, 50 y 100 mg.	La dosis recomendada es de 100 mg una vez al día. En pacientes con TFG entre 30 y 45ml/min se ajusta a 50mg/día y con TFG <30ml/min una dosis de 25mg/día.
Vildagliptina	GALVUS, JALRA	Tab. 50 mg.	La dosis usual es de 50 mg dos veces al día. En pacientes con compromiso renal moderado a severo se utiliza 50 mg una al día.
Saxagliptina	ONGLYZA	Tab. 2.5 y 5 mg.	La dosis recomendada es de 2.5 a 5 mg una vez al día. Pacientes con TFG < 45ml/min una dosis de 2.5mg/día.
Linagliptina	TRAYENTA	Tab. 5 mg.	La dosis recomendada es de 5 mg una vez al día. No requiere ajuste por función renal.

booksmedicos.org

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR RENAL DE SODIO/GLUCOSA (SGLT2)

El cotransportador sodio-glucosa (SGLT2) se encuentra presente de manera casi exclusiva en la porción proximal de la nefrona, actuando fisiológicamente en la reabsorción de glucosa, sodio y agua, reteniendo hasta 90% de la glucosa filtrada por el glomérulo.

Actualmente se encuentran disponibles **canagliflozina**, **dapagliflozina** y **empagliflozina**.

Estos fármacos son inhibidores selectivos del cotransportador renal SGLT2, reduciendo la tasa de reabsorción de glucosa. Entre sus efectos están la disminución de hasta 1.0% en la HbA1c, pérdida de peso, reducción leve en la presión arterial al inicio de la terapia, aumento en las concentraciones de C-HDL y C-LDL. Los estudios indican que empagliflozina y canagliflozina pueden reducir eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o evento cerebrovascular no-fatal) y renales (proteinuria y falla renal).

Se absorben bien del tracto gastrointestinal sin afectarse por los alimentos, con biodisponibilidades entre un 60-80%. Presentan importante unión a proteínas circulantes (90%) y vidas medias de unas 12 horas. Son metabolizados por glucuronidación y eliminados vía renal; empagliflozina también tiene importante excreción hepato-biliar.

Reacciones adversas

Se describen incremento de infecciones micóticas genitales e infecciones urinarias y aumento en la diuresis que puede llevar a hipotensión arterial, especialmente en ancianos. Se puede presentar hipoglicemia en pacientes en terapia combinada con otros antidiabéticos. Existen alertas sobre aumento en el riesgo de fracturas (alteración del metabolismo de paratohormona y vitamina D), reportes escasos de cetoacidosis, falla renal aguda, cáncer de vejiga y amputación de miembros inferiores.

Precauciones y contraindicaciones

Se debe utilizar con precaución en pacientes con alto riesgo de fractura (osteoporosis) y con enfermedad arterial periférica por el riesgo de amputaciones (en especial con canagliflozina). En ancianos por el riesgo de depleción de volumen e hipotensión, mareo, síncope y deshidratación. Por producir elevación del C-LDL se recomienda monitorización y manejo, con mayor importancia en el paciente de alto riesgo cardiovascular.

Se contraindican en pacientes con hipersensibilidad a los inhibidores SGLT2 y en pacientes con enfermedad renal crónica severa (TFG < 30ml/min) y terminal, también en pacientes con diabetes tipo 1 y antecedente de cetoacidosis. Basados en estudios preclínicos en animales, pueden ocurrir eventos adversos fetales y en el desarrollo renal. No existen datos respecto a su excreción en leche materna.

Usos

Diabetes tipo 2, como terapia coadyuvante de segunda línea, junto a otros medicamentos orales (metformina) o insulina. Canagliflozina y empagliflozina han mostrado disminución de eventos cardiovasculares mayores en pacientes diabéticos de alto riesgo, en adición a la terapia con metformina.

Presentaciones y dosis

Tabla 12.10.
INHIBIDORES SGLT-2

Nombre genérico	Nombres comerciales	Presentación y concentración	Dosis
Canagliflozina	INVOKANA	Tab. recubierta 300 mg.	La dosis inicial es de 100 mg una vez al día, antes de la primera comida. Aumentando hasta una dosis objetivo de 300mg día. En pacientes con TFG entre <60ml/min se ajusta a 100mg/día. No está aprobado su uso en pacientes con TFG persistente < 45ml/min.
Empagliflozina	JARDIANCE	Tab. recubierta 10 y 25 mg.	La dosis inicial es de 10 mg una al día, aumentando hasta 25mg/día si es tolerado. No se recomienda su uso en pacientes con TFG < 45ml/min.
Dapagliflozina	FORXIGA	Tab. recubierta 10 mg.	La dosis recomendada inicial es de 5 mg una vez al día. Pudiendo aumentar hasta 10mg/día. No se recomienda su uso en pacientes con TFG < 60 ml/min.

booksmedicos.org

ACARBOSA

Inhibe la alfa-glicosidasa en intestino, llevando a un retraso en la hidrólisis de los carbohidratos complejos y así a la absorción de glucosa. Además puede incrementar la liberación de GLP-1 endógena. Se reporta disminución de 0.5 a 0.8% en la HbA1c.

Su acción es local en el intestino delgado, con muy poca absorción sistémica (1-2%). No hay metabolismo y lo que se absorbe es eliminado por orina y heces.

Reacciones adversas

Al no haber absorción de polisacáridos, su concentración aumenta en el intestino grueso, provocando los efectos adversos más comunes: malabsorción, diarrea, sensación de distensión y flatulencia, que pueden minimizarse con incremento gradual de la dosificación y con el tiempo de uso.

En relación con dosis mayores de 300 mg/día de acarbosa se ha descrito aumento de transaminasas hepáticas, incluso con casos de ictericia y hepatitis; suspendida la medicación, las enzimas se normalizan rápidamente. Se han reportado casos de hipoglicemia en pacientes con uso concomitante de secretagogos o insulina. No se asocian a aumento de peso.

Precauciones y contraindicaciones

Síndrome de intestino corto, mala absorción, obstrucción intestinal, procesos inflamatorios intestinales o trastornos hepáticos o cetoacidosis diabética. Como no se ha evaluado en grupos pediátricos y madres embarazadas o lactantes, no deben emplearse en ellos. Asimismo, se requiere especial precaución y controles en casos de insuficiencia renal.

Interacciones

Su efecto farmacológico puede reducirse en presencia de resinas de intercambio iónico, antiácidos, caolín y pectina. Pueden interferir la absorción de digoxina y del hierro. Se contraindica en pacientes con falla renal crónica severa.

Usos

Diabetes tipo 2. En combinación con otros medicamentos antidiabéticos orales o insulinas, en pacientes que no alcanzan las metas glicémicas.

Presentaciones y dosis

Tabla 12.11.
ACARBOSA

Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación y concentración	Dosis
Acarbosa	AGLUCOBAY	Tab 50 y 100 mg.	La dosis inicial es de 25 mg tres veces al día con la comida. Pudiendo llegar hasta 50 – 100mg tres veces día.

MEGLITINIDAS

La **repaglinida** y la **nateglinida** son compuestos diferentes a las sulfonilureas, pero con un mecanismo de acción similar, ya que se unen a un sitio distinto del canal de potasio adyacente al de las sulfonilureas. Incrementan la secreción de insulina, particularmente durante la fase temprana de su liberación; esta rapidez de acción disminuye los picos de glicemia postprandial, no produce hiperinsulinemia, la secreción de insulina es proporcional a los niveles de glicemia y revierte a los niveles basales antes de la próxima comida, razón por la cual deben administrarse antes de las comidas principales.

Su absorción es rápida del TGI con biodisponibilidades de 60% para repaglinida y 72% para nateglinida; se unen a las proteínas plasmáticas en más del 98%. La repaglinida se metaboliza totalmente vía CYP3A4, con posterior conjugación con ácido glucurónico, dando metabolitos inactivos que se eliminan principalmente por bilis; la nateglinida es metabolizada principalmente por la CYP2C9 (70%) y en menor cantidad por la 3A4 (30%) a metabolitos menos activos que se excretan por vía renal. Sus vidas medias son de una hora para repaglinida y de 1,5 horas para nateglimida, aproximadamente.

Reacciones adversas

Hipoglicemia, con mayor frecuencia en pacientes que previamente no habían recibido tratamiento hipoglicemiante oral y en pacientes con HbA1c menor del 8%. Se han descrito también con alguna frecuencia bronquitis, sinusitis e infecciones de vías respiratorias superiores. Menos frecuentemente se han reportado reacciones alérgicas, angina, infecciones urinarias, cefalea, náuseas, constipación, arritmias, parestesias, leucopenia, trombocitopenia. La elevación de las enzimas hepáticas puede ser transitoria; el riesgo de hipoglicemia con nateglinida parece ser el más bajo de todos los secretagogos de insulina.

booksmedicos.org

Precauciones y contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, diabetes insulino dependiente (tipo 1), cetoacidosis diabética, embarazo y lactancia. Debe administrarse con precaución en pacientes ancianos, desnutridos, alcohólicos, con insuficiencia renal o hepática severa, o en quienes reciben beta bloqueadores. No se ha evaluado su seguridad en pacientes pediátricos.

Interacciones

Con medicamentos que puedan inhibir o inducir la actividad de la CYP3A4 o de la CYP2C9, según el caso (tabla 1.1, capítulo 1). La nateglinida es inhibidor de la 2C9. La acción hipoglicemiante puede ser incrementada por AINEs, iMAOs, beta-bloqueadores no selectivos, warfarina y alcohol. Por el contrario, la eficacia del medicamento puede ser reducida por diuréticos (tiazídicos principalmente), glucocorticoides, hormonas tiroideas y agonistas beta-2.

Usos

Diabetes tipo 2. Ofrecen una alternativa a los hipoglicemiantes orales. También se usan solos o en combinación con metformina o tiazolidindionas. Actualmente se encuentran descontinuadas en Colombia, sin embargo, en otros países siguen utilizándose.

Presentaciones y dosis

Tabla 12.12.
MEGLITINIDAS

Nombre genérico	Nombres comerciales	Presentación y concentración	Dosis
Repaglinida	NOVONORM	Tab. 1 y 2 mg.	Puede iniciarse con 0.5 mg. en aquellos pacientes que no han recibido tratamiento hipoglicemiante o cuya HbA1C sea menor del 8%.
Nateglinida	STARLIX	Tab. 60 y 120 mg.	Como monoterapia la dosis usual es de 120 mg, 10 minutos antes de las comidas principales.

ALEGLITAZAR

Un grupo terapéutico conocido como "glitazares" se perfila como potente y dual agonista de los PPARα y PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptors), combinando así los efectos hipolipemiantes de los fibratos (PPARα) y antihiperglicemiante de las glitazonas (PPARγ), lo cual lo convierte en una alternativa interesante a futuro, si los estudios clínicos actualmente en curso confirman la efectividad y seguridad del producto.

Su absorción oral es rápida, con vida media de 6 a 19 horas; se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos y se elimina por heces, siendo su excreción renal insignificante.

Estudios iniciales con un análogo (muraglitazar) se relacionaron con aumento de riesgo de muerte, infarto del miocardio y accidentes cerebrovasculares.

PRAMLINTIDA

Péptido sintético análogo de la amilina, hormona producida en las células ß pancreáticas y secretada junto con la insulina, que retarda el vaciamiento gástrico por mecanismo vagal y disminuye la secreción de glucagón, todo lo cual plantea una posible utilidad en la hiperglicemia postprandial. Ha sido aprobada en EUA como preparación inyectable (SYMLIN) para administración subcutánea, antes de las comidas, en dosis de 30 a 120 mcg, simultáneamente (pero no en la misma jeringa) con insulina. Tiene vida media de 45 a 60 min y se metaboliza en riñón a metabolitos activos. Su verdadero papel en la diabetes mellitus está por establecerse.

HIPERGLICEMIANTES

GLUCAGÓN

Polipéptido producido por las células alfa del páncreas y obtenido para uso terapéutico a partir de técnicas de DNA recombinante. Tiene efecto opuesto al de la insulina en cuanto a la glicemia (promueve la gloconeogénesis y la glucogenólisis), relaja el músculo liso y tiene efectos positivos crono e inotrópicos cardíacos.

Se emplea por vía parenteral (1 mg) intramuscular, intravenoso o subcutáneo para contra-

booksmedicos.org

rrestar las hipoglicemias severas inducidas por insulina o hipoglicemiantes orales, cuando no es posible la administración de glucosa por vía intravenosa. Tiene vida media muy corta y su eficacia es dependiente de la disponibilidad de glicógeno hepático. De hecho, la administración simultánea con glucosa da respuesta más rápida en casos de hipoglicemias muy severas; después de su administración es recomendable que el paciente ingiera glucosa con el fin de evitar la hipoglicemia recurrente.

Los principales efectos adversos son náuseas, vómitos, taquicardia y aumento de la presión arterial. Raramente reacciones alérgicas.

Debe administrarse con precaución en pacientes con insulinoma, por el riesgo de hipoglicemia recurrente, y en pacientes con feocromocitoma, por el riesgo de liberación abrupta de catecolaminas. El medicamento no es útil en casos de pacientes con hipoglicemias crónicas o con malnutrición o insuficiencia adrenal y puede tener respuesta disminuida en pacientes urémicos o con enfermedad hepática. No debe emplearse a concentraciones mayores de 1 mg. Embarazo: no se han observado eventos adversos materno-fetales en estudios pre-clinicos. No se absorbe por vía oral por lo cual no puede producir eventos adversos en un neonato lactante.

También se ha usado el glucagón en cardiotoxicidad por betabloqueadores adrenérgicos o bloqueantes de canales de calcio.

DIAZÓXIDO

Útil por vía oral en el manejo de hipoglicemias secundarias a hiperinsulinismo, insulinomas y niños con hiperinsulinismo neonatal. Su acción parece ejercerse primariamente a través de inhibición de la secreción de insulina en forma opuesta a las sulfonílureas, previniendo el cierre del canal de potasio, y secundariamente por inhibición de la utilización periférica de glucosa por el músculo y estimulación de la gluconeogénesis hepática. La inhibición de la liberación de insulina puede ser antagonizada por bloqueadores adrenérgicos α. No debe utilizarse en hiperglicemias funcionales ni concomitantemente con diuréticos.

Se asocia con hipertricosis, náuseas, vómito, retención de sodio y líquidos, aumento del ácido úrico, leucopenia y trombocitopenia. El hirsutismo es de tipo lanugo especialmente en la frente, brazos y espalda. Embarazo: se desconoce su seguridad.

La dosis oral usual es de 3 a 8 mg/kg/día en adultos y niños mayores, repartidos en dos o tres tomas; 8 a 15 mg/kg/ día en niños menores y neonatos, divididas con las comidas para minimizar los efectos gastrointestinales.

Presentaciones

Tabla 12.13.
HIPERGLICEMIANTES

Nombre genérico	Nombres comerciales	Presentación y concentración	Dosis
Glucagón	GLUCAGEN	Tab. 1 y 2 mg.	Iny. 1 mg (1UI), con solvente por 1 ml.
Diazóxido	PROGLYCEM	Tab. 60 y 120 mg.	Cap. 25, 50 y 100 mg y susp. 50 mg/ml.

MEDICAMENTOS PARA EL MANEJO DE LA OBESIDAD

La obesidad es un problema médico mundial, de notable importancia por cuanto aparece como factor de riesgo de muchas otras complicaciones médicas, tales como enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, síndrome metabólico, enfermedad respiratoria, cálculos biliares, osteoartritis y posiblemente algunas formas de cáncer. Paradójicamente muchos pacientes con este problema son "malnutridos", lo que significa que no es una carga de salud exclusiva de los países ricos.

El criterio más común para determinar obesidad es el índice de masa corporal (IMC), con el cual se establecen las siguientes categorías: bajo peso (menos de 18,5); normal (18,5-24,9); sobrepeso (25-29,9).

- Obesidad I o moderada (30-34,9).
- Obesidad II o severa (35-39,9).
- Obesidad III o extrema (40 o más).

El peso corporal está condicionado por la relación entre el ingreso y el gasto energético. Este último es el resultado de la actividad física, del metabolismo basal y de la termogénesis dietaria (el costo del manejo metabólico de los alimentos). Aunque la causa más frecuente de obesidad es la sobrealimentación, desde el punto de vista fisiopatológico las cosas no son tan sencillas, pues en los intentos de adelgazar mediante la disminución de la ingesta se observa que las personas pierden peso con rapidez al principio, pero con el transcurrir de los días la curva de descenso de peso tien-

booksmedicos.org

de a horizontalizarse; si el valor calórico de la ración alimentaria no ha cambiado, sólo cabe pensar que el individuo sufre un fenómeno de readaptación que lo conduce a la disminución progresiva del gasto energético. Los mayores esfuerzos por aumentar la probabilidad de éxito en el logro y mantenimiento de la pérdida de peso han sido dirigidos a esclarecer los mecanismos implicados de esta respuesta adaptativa que lleva al obeso a gastar menos calorías.

A pesar de que insistentemente se ha dicho que el fundamento del manejo de la obesidad radica en la dieta y el ejercicio, con frecuencia se recurre al uso de medicamentos para "rebajar de peso", y en este sentido se realizan ingentes esfuerzos por lograr la manipulación farmacológica de las vías potencialmente influyentes en el peso corporal (sistema serotoninérgico, sistema canabinoide, sistema hipotálamo-hipofisis, hormonas gastrointestinales y pancreáticas, etc), con resultados francamente deplorables en términos de beneficio/riesgo; esta es la razón para que en este momento sólo se encuentre comercializado en Colombia el orlistat, aunque están en desarrollo múltiples ensayos clínicos con los análogos de GLP-1 (antidiabéticos) como medicamentos para la disminución de peso. De todas maneras, en ningún caso los medicamentos deben figurar como elementos de primera línea para corregir el problema y deben ser considerados sólo coadyuvantes, cuando la dieta y el ejercicio no han logrado un control adecuado del peso, advirtiendo que no se han establecido los efectos en la morbilidad y en la mortalidad de la pérdida de peso inducida por fármacos. En cambio, los efectos adversos derivados de estos medicamentos han sido de tal importancia que casi la totalidad de ellos (anfetaminas y análogos, sibutramina, rimonabant, etc) han sido retirados del mercado, frenando de paso el desarrollo de la investigación en este campo. En resumen, no se vislumbra a corto plazo una estrategia farmacológica que contribuya realmente al manejo de la obesidad.

A modo de ilustración mencionamos que medicamentos anteriormente utilizados para la reducción del apetito, como la fenfluramina, dexfenfluramina, fenilpropanolamina, dietilpropion, fentermina y benfluorex han sido retirados del mercado por presentar problemas de seguridad relacionados con abuso, dependencia, insomnio, irritabilidad, cardiotoxicidad, hipertensión arterial sistémica, hipertensión pulmonar y accidentes cardio y cerebrovasculares. Recientemente han sido retirados la sibutramina por baja eficacia y complicaciones cardiovasculares (infarto del miocardio, ictus, paro cardíaco y muerte) y el rimonabant por baja eficacia y aumento del riesgo de trastornos siquiátricos, particularmente depresión, agresividad, autolesión y suicidio.

ORLISTAT

Inhibe en forma específica, irreversible y prolongada las lipasas gástrica y pancreática en la luz del tracto gastrointestinal. No es supresor del apetito sino que ejerce su efecto a través de la disminución de la absorción de las grasas de la dieta, al inhibir su hidrólisis. Bloquea la absorción de cerca de la tercera parte de la grasa ingerida.

La absorción del medicamento es insignificante (alrededor del 3%); lo poco que se absorbe es metabolizado y eliminado por vía biliar principalmente.

Debido a que fija las grasas en el lumen intestinal, produce sensación de llenura o plenitud, con formación de gases, aumento de la frecuencia de la defecación, esteatorrea, urgencia fecal y, ocasionalmente, incontinencia. Todos estos síntomas son más pronunciados al principio del tratamiento, pero después de unas semanas se atenúan o desaparecen, salvo que el paciente aumente el consumo de grasa.

Por su mecanismo de acción puede interferir con la absorción de las vitaminas liposolubles; esta es la razón por la que se recomienda que tales vitaminas se suplementen en la dieta mientras el paciente reciba tratamiento con orlistat. No obstante la escasa absorción del principio activo, ocasionalmente se ha relacionado con hepatitis, colelitiasis y trastornos renales agudos con oxaluria.

No debe administrarse en casos de síndrome de malabsorción o de colestasis, anorexia nerviosa o bulimia. No se recomienda su uso en embarazadas, en madres lactantes, ni en menores de 18 años. No existe suficiente experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años. Vigilancia en pacientes anticoagulados, diabéticos y con dislipoproteinemias en tratamiento. Se recomienda precaución en pacientes con historia de hiperoxaluria o cálculos renales de oxalato de calcio. El orlistat puede interferir la absorción de warfarina, amiodarona, ciclosporina y tiroxina.

El **cetilistat** comparte con el orlistat su mecanismo de acción y sus indicaciones, pero necesita mayor evidencia clínica. Se presenta en cápsulas de 120 mg.

AGONISTAS GLP-1

Por su acción agonista sobre el receptor GLP-1 provocan aumento en la producción y liberación de insulina, sensación de saciedad a nivel del SNC y estimulación del vaciamiento gástrico. Se utilizan actualmente **liraglutide** y **semaglutide** de manera off-label en el manejo de la obesidad y sobrepeso.

booksmedicos.org

Presentaciones y dosis

Tabla 12.14.
ORLISTAT

Nombre genérico	Nombres comerciales	Presentación y concentración	Dosis
Orlistat	XENICAL, ORISTAL	Cap. 60 y 120 mg.	Se administran 120 mg. encima de las comidas principales. Si se omite alguna comida o ésta no contiene grasas, puede suprimirse esa toma. No existen beneficios adicionales con dosis superiores a las recomendadas.

MEDICAMENTOS PARA EL HIPOTIROIDISMO

Introducción

Las hormonas tiroideas son la T4 (tiroxina o levotiroxina) y la T3 (triyodotironina o liotironina). La biosíntesis y liberación de la hormona tiroidea involucra varios pasos:

- Transporte del yodo.
- Oxidación del yodo y yodinación de la tirosina, con formación de yodotirosinas.
- Acoplamiento de unidades de monoyodo y diyodotirosina, para dar t3 o t4, las cuales se almacenan incorporadas a la tiroglobulina.
- Proteólisis y liberación de las hormonas. La tsh participa en los pasos involucrados en la biosíntesis y liberación de hormonas tiroidea.
- Deyodinación de t4 a t3. Cada uno de estos pasos puede ser intervenido farmacológicamente, como se muestra en la figura 12.1. La glándula tiroidea secreta normalmente 10 veces más t4 que t3.

La forma activa principal de la hormona tiroidea es la T3, la cual proviene en un 80% de la deyodinación periférica de la T4 por la enzima deyodinasa, de la que existen tres isoenzimas:

- La 5'-deyodinasa tipo 1 (d1) principalmente de hígado y riñón, la cual es inducida por la t3, por lo que está up-regulada en el hipertiroidismo y down-regulada en el hipotiroidismo; además es inhibida por medicamentos como propiltiouracilo y amiodarona.
- La 5'-deyodinasa tipo 2 (d2) se encuentra en el snc, hipófisis, tejido adiposo pardo y placenta, es inducida por la t4, por lo que está up-regulada en el hipotiroidismo y down-regulada en el hipertiriodismo, es resistente a la inhibición por propiltiouracilo y es la responsable de mantener concentraciones de t3 cercanas a lo normal en los tejidos mencionados.
- La isoenzima d3 es la principal responsable de deyodinar la t3 y también juega un papel, con la d2, en la regulación local de los niveles de hormona tiroidea, independiente de las concentraciones séricas de t4 y t3. En resumen, la ruta de deyonidación es la principal vía metabólica de la t4 y la t3.

La hormona tiroidea es transportada en la circulación por una glicoproteína ácida, la globulina fijadora de tiroxina (GFT), una prealbúmina (la transtirretina) y una albúmina, de las cuales la más importante es la primera; la cantidad de hormona que queda libre es muy baja (0.03% de T4 y 0.3% de T3). Los valores séricos normales corresponden a 5 a 12 ug/dl (64 a 154 nmol/l) para la T4, 88 a 160 ng/dl (1.4 a 2.6 nmol/l) para la T3, y de 0,3 a 5 mU/l para la TSH.

La mayoría de los efectos de las hormonas tiroideas son mediados por la unión de la hormona T3 a receptores nucleares específicos (TRs), que no son más que factores de transcripción, los cuales se unen a secuencias específicas del DNA llamadas TRE (sigla en inglés de "elementos de respuesta a hormona tiroidea"). La T3 tiene afinidad 10 veces mayor que la T4 por dichos receptores, lo que explica su mayor actividad biológica. No se descartan, sin embargo, acciones no genómicas de la hormona tiroidea, pero su importancia no se ha definido.

La hormona tiroidea es necesaria para el crecimiento y desarrollo normales de todos los órganos, especialmente del SNC, así como el mantenimiento de la homeostasis al modular (estimular o inhibir) un gran número de procesos metabólicos, a través de la regulación de enzimas y hormonas y la utilización de sustratos, vitaminas y minerales.

booksmedicos.org

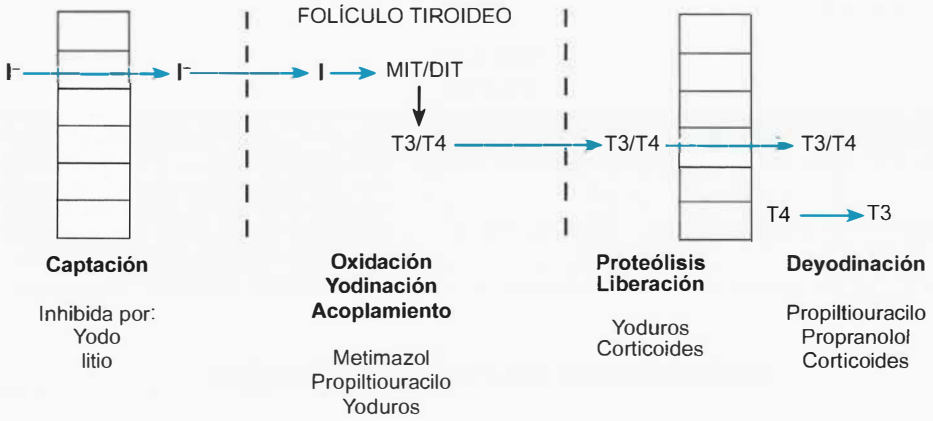


Figura 12.1.

Diagrama de los pasos de síntesis y liberación de las hormonas tiroideas. Se señalan los sitios de interferencia por diferentes sustancias.

HORMONAS TIROIDEAS

El tratamiento del hipotiroidismo es un ejemplo clásico de terapia de reemplazo, en la que se utilizan las hormonas tiroideas a fin de restaurar y mantener un estado eutiroideo.

Aspectos farmacológicos

Como se mencionó, la T3 activa receptores nucleares, los cuales estimulan o inhiben la expresión de genes específicos, con la consecuente estimulación o inhibición de la síntesis de enzimas, hormonas, receptores, etc. La hormona tiroidea administrada exógenamente (generalmente T4) es deyodinada y produce los efectos fisiológicos propios, como el desarrollo del SNC, efectos termogénicos, cardiovasculares (presión arterial, frecuencia cardíaca, inotropismo) y efectos metabólicos especialmente en los lípidos y carbohidratos.

Se administran generalmente por vía oral y su absorción es mejor con el estómago vacío (80-100% la T3 y 50-80% la T4), así como la toma en un horario regular disminuye la variabilidad en el control de la TSH. Alcanza picos después de la ingestión entre 2-4 horas. Sólo la levotiroxina viene inyectable para uso IV (pacientes sin vía oral o problemas en la absorción). Su paso a través de la placenta es lento y se desconoce su importancia en estos casos, puesto que naturalmente la madre no aporta hormona tiroidea al feto; se transfiere escasamente a la leche materna. Las vidas medias de T3 y T4 son de 1-2 y 6-7 días, respectivamente, y se encuentran aumentadas en hipotiroidismo y en pacientes de edad avanzada, y disminuidas en hipertiroidismo. Sus depósitos corporales son de 50 ug para la T3 y 800 ug para la T4. Los preparados farmacéuticos con los cuales se busca sustituir la deficiencia tiroidea incluyen compuestos a base de levotiroxina (T4), liotironina (T3), solos o en combinación. De acuerdo con la respuesta clínica se tienen las siguientes equivalencias aproximadas: levotiroxina 100 ug = liotironina 25 ug = levotiroxina +liotironina 60 ug+15 ug.

Reacciones adversas

Las propias de una sobreestimulación tiroidea: palpitaciones, taquicardia, arritmias, síntomas coronarios, nerviosismo, temblores, fatiga, cefalea, pérdida de peso, diarrea, intolerancia al calor, insomnio, alopecia, diaforesis. Es importante reconocer que en población anciana se pueden desencadenar arritmias como fibrilación auricular, o desarrollo de osteoporosis. Si se presentan manifestaciones cardíacas se debe disminuir la dosis o suspenderse el medicamento por hasta 7 días y luego reiniciar a una dosis menor; si se considera necesario contrarrestar los efectos cardiovasculares, se utilizan los betabloqueadores.

Precauciones y contraindicaciones

Deben utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, hipertensión, insuficiencia cardíaca); en pacientes con panhipopituitarismo o cualquiera otra causa de insuficiencia suprarrenal, se debe tratar primero el problema suprarrenal con el fin de evitar la aparición de insuficiencia suprarrenal aguda. Las hormonas tiroideas elevan la glicemia y deben hacerse los ajustes correspondientes en pacientes diabéticos. Puesto que los requerimientos de la hormona tiroidea pueden ir disminuyendo con la edad, es recomendable que se hagan chequeos clínicos y paraclínicos periódicos, con el fin de realizar los posibles ajustes en la dosis de mantenimiento; por el contrario, con frecuencia las dosis de hormona tiroidea deben ser incrementadas durante el embarazo. Se eliminan en la leche en concentraciones bajas, pero suficientes para interferir con los test de detección de hipotiroidismo neonatal.

booksmedicos.org

Interacciones

Colestiramina, colestipol, antiácidos, sucralfato, sulfato ferroso y carbonato de calcio: inhibición de la absorción de la hormona; se recomienda administrarlos con diferencia de unas 4 horas. Hipoglicemiantes: desajustes en el manejo de la glicemia. Fenitoína, salicilatos y otros AINEs, diazepam, furosemida: aumento de los niveles libres de tiroxina por desplazamiento de las proteínas plasmáticas. Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y rifampicina: inducción enzimática, con aumento de la eliminación y requerimientos de hormonas tiroideas. Amiodarona y beta-bloqueadores: inhiben la conversión periférica de T4 en T3.

Usos

Terapia sustitutiva en la insuficiencia tiroidea: *hipotiroidismo clínico y subclínico, mixedema y cretinismo.*

También se han empleado en casos seleccionados de *bocio simple, carcinoma de tiroides TSH-dependiente* (principalmente el papilar y el folicular). En niños es importante obtener más rápida y completa sustitución debido a la importancia crítica de la hormona tiroidea para el crecimiento y la maduración. Se insiste en que la dosificación debe ser individualizada, aunque un adulto requiere diario en promedio 1,7ug/kg de peso; se recomienda iniciar dosis bajas subterapéuticas (12,5-50 ug/día) e ir aumentando cada 6 semanas entre 12,5 a 25 ug/día, hasta normalizar la TSH.

En el tratamiento a largo plazo la T4 da concentraciones más estables y menos fluctuantes que la T3 y no afecta los controles con test de T3; además existe la preocupación de que los órganos que controlan localmente sus niveles de T3 (debido a que contienen la isoenzima D2) no puedan mantener concentraciones fisiológicas de T3 por falta de T4 plasmática. Por estas razones la T3 no tiene cabida en el tratamiento a largo plazo del hipotiroidismo, y la terapia con la combinación de T4+T3 no tiene ventajas sobre la T4 sola y tampoco se recomienda.

TIROTROPINA ALFA (RHTSH)

La TSH estimula la síntesis y liberación de hormona tiroidea. La rhTSH es un análogo recombinante de la TSH humana, empleado para detección, tratamiento y seguimiento del cáncer tiroideo diferenciado (papilar y folicular) metastático, para estimular la captación del radioisótopo (yodo 131) por las células cancerosas o residuales.

Efectos adversos: náuseas, cefalea, astenia y manifestaciones de hipertiroidismo. En pacientes con metástasis cerebrales puede empeorar las alteraciones neurológicas. No debe emplearse en pacientes con infarto de miocardio reciente o insuficiencia adrenal no corregida. Emplearse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Presentaciones y dosis

Tabla 12.15.
HORMONAS TIROIDEAS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombre comercial	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niño
Levotiroxina (T4)	EUTIROX, ELTROXIN, LEVOTIROXINA, TIROXIN, SYNTHROID	Tab. 20, 25, 50, 75, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 ug.	*Oral*: 12.5-150 ug/día. IV o IM en pacientes que no pueden usar la vía oral: ~80% de la dosis oral diaria.	*Oral*: 0-12 meses 5-6 ug/kg/día; 1-5 años 3-5 ug/kg/día; 6-10 años 4-5 ug/kg/día; más de 10 años 2-3 ug/kg/día, hasta alcanzar la dosis del adulto. IV o IM en recién nacidos que no toman medicación oral: 50% a 75% de la dosis oral diaria.
Liotironina (T3)	CYNOMEL	Tab. 25 ug.	25-100 ug/día.	5 ug hasta 20 a 50 ug/día; de los 3 años en adelante, se administra la dosis del adulto.
Levotiroxina+ Liotironina	EUTHROID	Tab. 120 ug + 30 ug.		
Tirotropina alfa	THYROGEN	Polvo liofilizado, 1.1 mg/vial.	1.1 mg/día IM cada 72 horas.	

booksmedicos.org

ANTITIROIDEOS

METIMAZOL, PROPILTIOURACILO

Estos agentes suprimen la síntesis de hormonas tiroideas, al bloquear la oxidación del yodo y la organificación y acoplamiento de las yodotironinas, mediante inhibición de la peroxidasa tiroidea. Adicionalmente el propiltiouracilo puede inhibir la deyodinación periférica de T4 a T3, lo que le da alguna ventaja en cuanto a velocidad en la respuesta clínica y su utilidad en pacientes con tormentas tiroideas. En un importante número de pacientes, el tratamiento de la enfermedad de Graves con estos fármacos se acompaña de remisión gradual de los trastornos autoinmunes, lo cual se ha atribuido a un directo efecto inmunosupresor de estos fármacos; sin embargo, existen actualmente dudas acerca de este mecanismo de acción, dado que otras intervenciones que llevan al paciente al eutiroidismo, incluyendo la cirugía, producen resultados similares.

Aún después de inhibida la síntesis de hormona tiroidea, los efectos clínicos completos no se observan hasta después de varias semanas, cuando las reservas hormonales han sido agotadas, puesto que estos medicamentos no influyen en la liberación de la hormona ya formada y almacenada en la glándula.

Se administran por vía oral y se absorben rápidamente del TGI, con biodisponibilidades de 90 a 100% para metimazol y 50-75% para propiltiouracilo. Se concentran en tejido tiroideo, pero se distribuyen a otros líquidos y tejidos, incluidos leche y feto. El propiltiouracilo se une a las proteínas plasmáticas en un 75-80%, mientras que el metimazol no se une en forma importante. Se metabolizan en el hígado y se excretan por riñones, en forma intacta y metabolizada.

La vida media sérica del metimazol es de 4 a 6 horas y la del propiltiouracilo es de 1 a 2 horas, con duración de acción de unas 36 horas aproximadamente, determinada en parte por su acumulación intratiroidea, lo que permitiría administración de una sola vez al día, en terapia de mantenimiento.

Reacciones adversas

Rash, urticaria, fiebre y artralgias son las más comunes. Alteraciones hematológicas, particularmente granulocitopenia, leve y pasajera, la cual no requiere descontinuación del tratamiento. La agranulocitosis es la reacción adversa más severa y es más común en personas mayores o con dosis altas de metimazol (más de 30 mg/día); no existe esta relación de dosis con el propiltiouracilo. Si el problema se detecta rápidamente y se suspende la medicación, la reacción desaparece y las complicaciones se minimizan. Como forma de identificación oportuna de la agranulocitosis se recomienda si el paciente desarrolla dolor faríngeo o fiebre, suspender la medicación antitiroidea y tomar un cuadro hemático.

El propiltiouracilo se ha relacionado con falla hepática severa, especialmente en los primeros seis meses de tratamiento. El monitoreo de la función hepática no disminuye el riesgo, debido a lo impredecible y rápido del daño. Esta toxicidad hace que el fármaco no sea considerado primera elección por muchas autoridades y se reserve actualmente para unos pocos casos muy específicos.

Con menos frecuencia se han descrito casos de anemia aplásica, síndrome lúpico, nefritis, vasculitis, ictericia por colestasis o hepatitis; en todas estas reacciones se han implicado mecanismos inmunes. También se ha reportado hipoprotrombinemia y sangrado.

Precauciones y contraindicaciones

Hipersensibilidad cruzada puede encontrarse entre ambos medicamentos. Estos agentes pasan igualmente al feto y pueden causar bocio neonatal e hipotiroidismo. Las concentraciones del metimazol en leche son dependientes de la dosis, pero a dosis de 20 mg/día no parece causar problema alguno; el propiltiouracilo llega a la leche aún en menor proporción, lo que hace a este medicamento aparentemente más seguro durante la lactancia (dosis menores 300 mg/día).

El riesgo de daño hepático por propiltiouracilo ha limitado su empleo y exige monitoreo permanente; por la misma razón se recomienda no usarlo en niños, salvo que sean alérgicos al metimazol.

Debe instruirse al paciente sobre los síntomas de agranulocitosis y recordar que ésta es usualmente de instalación rápida, por lo que se recomienda un estricto monitoreo clínico y realizar chequeos hematológicos: cuando el número de polimorfonucleares alcance 1500 o menos, debe suspenderse la medicación. Cualquier reacción de hipersensibilidad severa obliga a la suspensión inmediata del tratamiento.

Los estudios en embarazadas han mostrado riesgo al feto, como hipotiroidismo, bocio o hipertiroidismo en el feto y neonato.

Interacciones

Pueden disminuir los efectos de los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K.

Usos

Hipertiroidismo. El reporte creciente de severo daño hepático por propiltiouracilo ha hecho disminuir el uso de este fármaco, al punto en que se le considera primera elección sólo en el primer trimestre del embarazo y en personas alérgicas al metimazol. La respuesta óptima se logra entre 4 y 6 semanas de iniciado el tratamiento, el cual usualmente se inicia con dosis altas, para disminuir gradualmente

booksmedicos.org

a dosis de mantenimiento definidas por la clínica y test bioquímicos de función tiroidea; sin embargo, parece que las dosis muy altas iniciales no aceleran significativamente el tiempo de normalización de los parámetros de eutiroidismo, pero sí elevan la incidencia de efectos indeseables. Si el paciente permanece eutiroideo con 5 mg de metimazol o con 50 mg de propiltiouracilo puede suspenderse la medicación y observar la respuesta. La duración del tratamiento con estos medicamentos es muy variable, pero los tratamientos más prolongados se relacionan con mejorías más estables.

Son la elección inicial en hipertiroidismo por enfermedad de Graves, junto al yodo radioactivo para acelerar la recuperación mientras se alcanza el efecto de la radiación o para controlar la enfermedad en preparación para un tratamiento quirúrgico. Además, para el manejo de la tirotoxicosis en población general y en gestantes (propiltiouracilo) en combinación con beta bloqueadores o a calcioantagonistas.

YODUROS

El yoduro inorgánico a dosis altas bloquea la secreción de la hormona, al inhibir su propio transporte y la proteólisis de la tiroglobulina. El efecto (bloqueo de liberación de hormona tiroidea) es sorprendente y rápido, además de disminuir de manera leve la síntesis y la vascularización.

El yodo no debe emplearse como único medicamento para el tratamiento del hipertiroidismo, puesto que su respuesta es incompleta y una especie de tolerancia a los efectos antitiroideos se presenta rápidamente (7-14 días); por esto se usa asociado a antitiroideos en pacientes con crisis tirotóxicas (yoduro de sodio en solución al 10%, a dosis de 250-500 mg/día, por vía intravenosa), enfermedad cardíaca severa y en la preparación de los pacientes hipertiroideos a los cuales se les va a practicar tiroidectomía, con el fin de disminuir la vascularización de la glándula, o después de la administración de yodo radioactivo, para lograr un control más rápido del hipertiroidismo. Se ha empleado también como coadyuvante para controlar la tirotoxicosis neonatal.

Los efectos adversos más comunes son angioedema y edema laríngeo, hemorragias cutáneas y aquellas que se relacionan con el yodismo: sialadenitis con hipersalivación, disgeusia, molestias bucofaríngeas, rash y acné, y a veces tos y diarrea. No es recomendable su uso durante el embarazo, por la posibilidad de hipotiroidismo fetal.

YODO RADIACTIVO (^{131}I)

Tiene un comportamiento bioquímico similar al yodo de los alimentos: se absorbe a partir del tracto gastrointestinal y es captado por la glándula para la síntesis de hormonas tiroideas. Una vez incorporado y almacenado en la glándula emite radiaciones ß que destruyen el tejido tiroideo de manera casi exclusiva, con pocos o nulos efectos sobre el tejido adyacente. Los efectos antitiroideos empiezan a manifestarse hacia los 2 a 3 meses.

Su principal desventaja es el hipotiroidismo progresivo que induce (hasta el 20% el primer año y el 5% cada año subsiguiente). Con menor frecuencia puede presentarse tiroiditis por radiación, 7-10 días después de la administración.

El yodo radiactivo está contraindicado en el embarazo y la lactancia. Los antitiroideos deben descontinuarse varios días antes de la administración del yodo radiactivo, una vez el paciente esté eutiroideo, para poder propiciar la adecuada captación del ^{131}I por la glándula. Para evitar el riesgo de contaminación radiactiva, se deben tomar ciertas precauciones en los primeros días después del tratamiento con este fármaco, sobretodo evitar el contacto estrecho y prolongado del paciente con niños y mujeres embarazadas.

Se le considera el agente de elección en el tratamiento del hipertiroidismo en pacientes de más de 30 años sin trastornos cardíacos, aunque la edad no es un criterio absoluto para restringir el uso del yodo radiactivo; de hecho, es una opción cada vez más utilizada en niños y adolescentes que no responden o no toleran el metimazol. También ha sido utilizado en enfermedad de Graves persistente después de una tiroidectomía subtotal o cuando la terapia prolongada con antitiroideos no ha llevado a remisión. Por las dudas que existen en relación con el empeoramiento de la oftalmopatía tiroidea con el uso del yodo radiactivo, se recomienda administrar corticosteroides por 2 semanas antes y 6 después de administrar el radiofármaco. Nunca se han demostrado efectos de tipo neoplásico con el ^{131}I.

Enfoque terapéutico del hipertiroidismo

Las alternativas terapéuticas para el manejo de esta patología son quirúrgicas y farmacológicas. No hay consenso respecto al mejor tratamiento por lo cual todas deben ser consideradas junto al pacientes. Entre las farmacológicas generalmente se prefieren los antitiroideos como tratamiento inicial, debido a costos, a que pueden dar respuesta clínica más rápida, no causan daño permanente del tiroides y pueden incrementar las remisiones del hipertiroidismo en 30 a 50% de los pacientes tratados durante un año, y con más frecuencia en tratamientos más prolongados. De todas maneras, si por alguna circunstancia un paciente que ha estado tomando antitiroideos no puede o no quiere continuar con esta terapia, el yodo radiactivo es la mejor alternativa.

Los betabloqueadores adrenérgicos, especialmente el propranolol, se han empleado en el manejo de algunos síntomas y signos de hipertiroidismo, tales como palpitaciones, sudoración e intolerancia al calor, temblor, nerviosismo y debilidad muscular. No deben usarse solos ni con la idea de que contri-

booksmedicos.org

buyen a curar la enfermedad. Medicamentos como propiltiouracilo, glucocorticoides, antagonistas beta-adrenérgicos y algunos medios de contraste pueden inhibir las deyodinasas periféricas, disminuyendo la conversión de T4 en T3. Teniendo en cuenta que la T3 es la principal forma activa de la hormona tiroidea, que su obtención (80%) es a través de la deyodinación extratiroidea de T4 y que es degradada mucho más rápidamente que la T4, es de esperar que algún beneficio pueda obtenerse a través de esta manipulación extratiroidea de la hormona.

Presentaciones y dosis

Tabla 12.16.
ANTITIROIDEOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niño
Propiltiouracilo	TIROSTAT	Tab. 50 Y 100 mg	Inicial: 300 mg/día. En 3 dosis equivalentes/día. Sostenimiento: 100-150 mg/día. Crisis tirotóxica: 60-120 mg/día.	50-150 mg/día en niños de 6 a 10 años; 150-300 mg/día en mayores de 10 años y 150 mg/m2/día en menores de 6 años. En neonatos 5 a 10 mg/kg/dia.
Metimazol (Tiamazol)	TAPAZOL, METLINA	Tab. 5 mg	Inicial: 15-60 mg/día. Sostenimiento: 5-15 mg/día. Crisis tirotóxica: 60-120 mg/día.	Inicial: 0.4 mg/kg/día. Sostenimiento: 0.2 mg/kg/día.
Yodo + yoduro de potasio	LUGOL	Sol 5% de yodo más 10% de yoduro de potasio (8 mg/gota de yoduro).	3-6 gotas 3 veces al día.	

MEDICAMENTOS QUE AFECTAN EL METABOLISMO ÓSEO DEL CALCIO

El calcio participa en múltiples funciones y hace parte estructural de muchos tejidos en el organismo. Juega papel importante en los procesos bioquímicos de la neurotransmisión, permeabilidad celular, actividad celular, contracción muscular estriada y lisa, conducción nerviosa, coagulación sanguínea, etc; asimismo, desempeña papel estructural de huesos y dientes. De ahí que los medicamentos que intervienen sobre el calcio aparecen dispersos en diferentes tópicos de cardiovascular (angina, hipertensión arterial, arritmias, vasculopatía periférica); neurología (hemorragia subaracnoidea, migraña, vértigo), hematología (coagulantes y anticoagulantes) y metabolismo.

Algunos medicamentos estabilizan o regulan la función del calcio, o bien corrigen las situaciones en donde se presente alteración de su metabolismo; son ejemplos: enfermedad de Paget del hueso, osteoporosis, raquitismo, osteomalacia, osteodistrofia renal y algunas enfermedades que cursan con hipercalcemia y con defectos en la formación ósea. Entre los medicamentos utilizados en estas patologías metabólicas se destacan:

- **Hormonas**: paratiroidea y teriparatida, calcitonina, estrógenos.
- **Vitaminas D y análogos**.
- **Bisfosfonatos**.
- **Otros**: raloxifeno (modulador selectivo de receptores de estrógeno), fluoruro de sodio, plicamicina (mitramicina), diuréticos tiazídicos, sales de calcio, ranelato de estroncio, inhibidores de catepsina-K (entre los cuales se encuentra en fase clínica avanzada el odanacatib), denosumab.

Es de resaltar que algunos de estos medicamentos aparecen primariamente como antirresortivos (calcio, tiazidas, vitamina D y análogos, bisfosfonatos, estrógenos, raloxifeno, tibolona, fitoestrógenos y calcitonina), otros se destacan como formadores de hueso (teriparatida, fluoruro y ranelato de estroncio) y algunos tienen efectos combinados como denosumab.

booksmedicos.org

HORMONA PARATIROIDEA (HPT)

Es un polipéptido producido por las células principales de las glándulas paratiroides. A diferencia de otras estructuras glandulares, las paratiroides no parecen tener un factor trófico ni de inervación que estimule su secreción; ésta depende fundamentalmente de las concentraciones de calcio ionizado en el espacio extracelular. La paratohormona posee efectos directos sobre calcio y fósforo en el riñón, sobre la movilización ósea y sobre la síntesis renal de dihidroxicolecalciferol.

En la actualidad hay tres análogos de paratohormona: **teriparatida**, **paratohormona humana recombinante** y **abaloparatide**. La teriparatida es un polipéptido sintético de origen recombinante, correspondiente a la parte biológicamente activa de la HPT humana; sus acciones y efectos son similares a los de la hormona natural: estimulación de formación de hueso nuevo trabecular y cortical mediante la estimulación de la actividad de los osteoblastos y sus precursores, y la reducción de su apoptosis. La abaloparatide ha sido recientemente aprobada por su efecto similar a teriparatida en la formación de nuevo hueso.

Todos son péptidos para administración por vía subcutánea. La teriparatida presenta biodisponibilidad del 95%, se metaboliza en el hígado y se excreta por riñón, con pico de concentración en media hora y vida media de 1 hora. Abaloparatide es presentado en un lapicero inyector, con rápida absorción y biodisponibilidad de 36%. La paratohormona recombinante aumenta las concentraciones de calcio sérico con picos de 10-12 horas posterior a la administración.

Reacciones adversas

Se asocian con hipercalcemia (menor con abaloparatide), exacerbación de nefrolitiasis y elevación de niveles de ácido úrico. Calambres en miembros inferiores, mareos, artralgias, astenia, cefalea, hipertensión, manifestaciones respiratorias inespecíficas, angina y trastornos gastrointestinales. Se ha reportado posible asociación con osteosarcoma.

Precauciones y contraindicaciones

En animales de experimentación se reportó asociación con osteosarcoma y, si bien en humanos no se ha encontrado relación causal, se recomienda que el tratamiento se haga por tiempo definido (18 a 24 meses), que no se emplee en pacientes con enfermedad de Paget del hueso, elevación de fosfatasas sin esclarecer su origen, antecedentes de terapia con radiación esquelética o con epífisis abiertas. El medicamento no debería emplearse además en pacientes con metástasis óseas o neoplasia de tipo óseo o enfermedades metabólicas del hueso, diferentes a osteoporosis o hipercalcemia. No debe emplearse con alendronato, pues éste puede contrarrestar los efectos benéficos de la teriparatida. Debe emplearse con precaución en pacientes con urolitiasis o antecedentes de hiperuricemia.

Usos

Teriparatide y abaloparatide, están aprobados en osteoporosis severa con alto riesgo de fractura (en osteoporosis postmenopáusica mejora la densidad mineral ósea y disminuye el riesgo de fracturas vertebrales y no-vertebrales). Son candidatos principalmente mujeres con historia de fracturas osteoporóticas, alto riesgo de fracturas o fracaso a terapias previas para osteoporosis; también se han utilizados en osteoporosis hipogonadal en hombres. La paratohormona recombinante se encuentra aprobada para tratar hipocalcemia en pacientes con hipoparatiroidismo.

CALCITONINA

Hormona polipeptídica secretada por las células C parafoliculares de la glándula tiroides, actualmente preparada por síntesis. Actúa directamente sobre los osteoclastos, disminuyendo su actividad, lo que reduce la resorción ósea y por lo tanto los niveles de calcio sanguíneos (efecto hipocalcémico e hipofosfatémico), especialmente en situaciones de alto intercambio óseo, pero no en situaciones normales. Sus acciones son mediadas por un receptor de superficie celular que también se expresa en otros órganos y estructuras, además de los osteoclastos (riñones, cerebro, músculo esquelético y cardíaco). A nivel renal estimula la excreción de sodio, potasio, calcio, fosfato y magnesio.

Las calcitoninas más utilizadas entre nosotros son la de salmón y la humana; a pesar de que ésta puede ser menos antigénica, se prefiere la de salmón por ser más potente y tener mayor duración de acción (vidas medias de 4 y 15 minutos, respectivamente). Su administración es parenteral (IM, SC o IV) o en mucosa nasal. Se degradan primariamente en los riñones.

Reacciones adversas

Son poco frecuentes pero variadas: náuseas, vómito, anorexia, diarrea y sabor metálico; parestesias, reacciones inflamatorias locales en el sitio de la inyección y reacciones eruptivas eritematosas y urticariformes; rinitis y epistaxis con la nasal. Rara vez se producen anticuerpos, los cuales pueden ser neutralizantes o no de la calcitonina (en caso de presentarse pueden contrarrestarse con calcitonina humana). Los efectos adversos son más comunes con la administración IV, menos con la IM y muchos menos con las subcutáneas e intranasales. Debe administrarse con precaución en pacientes pediátricos, embarazadas y madres en lactancia, puesto que en ellos no hay estudios concluyentes de su inocuidad.

Se encontró que la calcitonina, cuando es utiliza a largo plazo, aumenta la incidencia de tumores (como cáncer de próstata) de 0.7% (por vía oral) a 2.4% (por vía intranasal). Por esta razón, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

booksmedicos.org

retiró del mercado la presentación en spray nasal y condicionó el uso de la calcitonina parenteral.

Usos

En la *enfermedad de Paget* del hueso es efectiva para el alivio del dolor y mejorar las condiciones clínicas, bioquímicas, radiológicas e histológicas, preferiblemente en administración subcutánea. En *hipercalcemia* y algunos casos de *osteoporosis posmenopáusica.* En el dolor óseo secundario a osteoporosis la calcitonina puede mostrar efectos analgésicos significativos.

VITAMINA D Y DERIVADOS

Su principal función es mantener normales las concentraciones de calcio y fósforo séricos, al incrementar la absorción intestinal y el transporte en músculo y hueso.

Los llamados "análogos de la vitamina D" incluyen preparados naturales y sintéticos, tales como: alfacalcidol (1 alfa-hidroxivit D3, un análogo de la vitamina D3 que es hidroxilado en hígado a calcitriol), calcifediol (25-hidroxivit D3), calcitriol, colecalciferol (vit D3), dihidrotaquisterol, doxercalciferol (1-alfa- hidroxivit D2), ergocalciferol (vit D2) y paricalcitol (19-nor-1alfa-25 dihidroxivitamin D2). El calcitriol (dihidroxivitamina D3 o dihidroxicolecalciferol) es un derivado sintético que corresponde a uno de los metabolitos activos de la vitamina D3, producido en el riñón; es la forma más activa de la vitamina D y estimula la absorción intestinal de calcio y fosfatos.

Algunos de ellos tienen actividad intrínseca (como el alfa calcidol y el calcifediol), pero en general su actividad depende en última instancia de la conversión final a 1,25-dihidroxivitamina D3 o D2.

Son compuestos liposolubles con absorción rápida del tracto gastrointestinal y con biodisponibilidad cercana al 80%. Tienden a acumularse en grasa y músculos por largos períodos, de donde son liberados lentamente. Ergocalciferol y colecalciferol tienen lenta y larga duración de acción, mientras calcitriol y alfacalcidol son de duración corta. Se unen extensamente a proteínas plasmáticas, una alfa globulina con componente específico para transporte de vitamina D y sus análogos. Se metabolizan por sistemas hepático y extrahepáticos y se excretan por vía biliar.

Reacciones adversas

Las más serias son las relacionadas con el aumento de las concentraciones sanguíneas de calcio, lo cual puede manifestar toxicidad de dos maneras: la primera, más rápida, por acción directa del calcio sobre la función celular en general, puede llevar a depresión del sistema nervioso, coma y muerte; la segunda, más tardía, se relaciona con mineralización ectópica principalmente en vasos sanguíneos, piel y riñones. Siendo el riñón el mayor regulador de calcio y fósforo sanguíneos, los efectos nocivos de la calcificación renal son más dramáticos. Los niños son más susceptibles a la toxicidad de estos compuestos. A mayor actividad biológica, menor es el margen de seguridad del fármaco.

Precauciones y contraindicaciones

Deben administrarse con precaución en pacientes con disfunción renal y en niños. El medicamento requiere controles de calcio y fósforo, antes y durante el tratamiento.

Interacciones

Diuréticos tiazídicos y antiácidos con hidróxido de aluminio pueden conducir a hipercalcemia cuando se emplean con vitamina D o sus análogos. Colestiramina, colestipol, orlistat y los laxantes pueden disminuir la absorción intestinal de estos preparados. Los inhibidores o inductores de la CYP3A4 (tabla 1.1, capítulo 1) pueden modificar las concentraciones de paricalcitol.

Usos

El calcitriol y el alfacalcidol son útiles en el tratamiento de la *hipocalcemia* y de la *osteodistrofia renal* en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Hipoparatiroidismo* primario y secundario (postquirúrgico) y algunas formas de *raquitismo* resistente a vitamina D, así como en la prevención y tratamiento de la osteoporosis. Se deben determinar los niveles séricos de calcio al menos 2 veces por semana y suspender inmediatamente la medicación si hay hipercalcemia, reinstituyéndola cuando se retorne a la normalidad. Dado que el calcitriol y el alfacalcidol tienen índice quimioterapéutico reducido, que son mucho más costosos que la vitamina D y que no han demostrado superioridad a ésta en la disminución de la pérdida ósea, no deben recomendarse de rutina como sustitutos de la vitamina D en la prevención de osteoporosis.

El paricalcitol se indica en la prevención y tratamiento del *hiperparatiroidismo* secundario, asociado a insuficiencia renal crónica avanzada.

BISFOSFONATOS

Pertenecen a este grupo: **etidronato**, **alendronato**, **tiludronato**, **clodronato**, **risedronato**, **ibandronato**, **pamidronato** y **zoledronato**. Son análogos del ácido pirofosfórico, un producto normal del metabolismo, inhibidor fisiológico de la mineralización ósea. Esta similitud estructural es la que le da a los bisfosfonatos su alta afinidad por el hueso, y que los hace útiles en el tratamiento de enfermedades con resorción ósea aumentada (osteoporosis, enfermedad de Paget del hueso, hipercalcemia por cáncer, mieloma múltiple y metástasis óseas).

Del mecanismo de acción antiresortivo de

booksmedicos.org

los bisfosfonatos se sabe que se fijan fuertemente a la hidroxiapatita del hueso y bloquean la función del osteoclasto, aparentemente por dos mecanismos, estimulando la apoptosis del osteoclasto e inhibiendo componentes de la vía de síntesis del colesterol, inhibiendo así directamente la resorción ósea.

En general la absorción oral de los bisfosfonatos es baja, con biodisponibilidades que van del 1 al 6%, y es además disminuida con alimentos y medicamentos como suplementos de calcio, antiácidos y hierro. Se recomienda ser tomados posterior a un ayuno y con un vaso lleno de agua 30 minutos antes del desayuno. Los bisfosfonatos son captados rápidamente por el hueso y se eliminan a partir de allí en forma lenta, lo que les da duración de acción muy prolongada, con vidas medias de meses a años. Su unión a las proteínas plasmáticas es baja, su metabolismo es escaso o desconocido y la eliminación se hace vía renal.

Reacciones adversas

Dolores abdominales y músculo-esqueléticos; irritación gastrointestinal con manifestaciones de reflujo, glositis, esofagitis, gastritis, duodenitis, náuseas, dolor abdominal, diarrea y vómito (se pueden disminuir estos efectos tomando el medicamento con abundante agua y mantenerse de pie después de la toma); rash y prurito, cefalea, fiebre, conjuntivitis, uveítis, linfopenia, síndrome de tipo influenza. Con los parenterales se ha descrito dolor e irritación local, flebitis y tromboflebitis, así como hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia y disfunción renal. El zoledronato se ha asociado con hipocalcemia severa y toxicidad renal. El uso de bisfosfonatos se ha relacionado con osteonecrosis de mandíbula (incidencia muy baja 2/100.000 pacientes año), así como fracturas de estrés del fémur.

Precauciones y contraindicaciones

Se contraindican en pacientes con hipocalcemia. Los medicamentos orales no deben administrarse en pacientes con trastornos esofágicos; deben consumirse con estómago vacío y abundante agua (no con otro tipo de líquidos), por lo menos treinta minutos antes de consumir cualquier tipo de alimento, suplemento u otro medicamento y se recomienda además que el paciente permanezca sin recostarse durante ese tiempo.

Se desconoce su seguridad en embarazo, lactancia y menores de 18 años Son recomendables controles periódicos de calcio, fósforo, magnesio y creatinina, especialmente con los parenterales.

Si bien parece observarse un efecto sinérgico con estrógenos y raloxifeno, se ha visto que el alendronato puede contrarrestar los efectos benéficos de la teriparatida.

Interacciones

Leche, calcio, antiácidos, hierro: disminuyen la absorción de los bisfosfonatos.

Usos

Osteoporosis post-menopáusica e inducida por esteroides, llevando a aumento en la densidad mineral ósea así como protección contra fracturas. Son útiles también en enfermedad de *Paget* del hueso, *hipercalcemia, osteolisis asociada a tumores*. Se ha reportado que estos medicamentos, en conjunto con la terapia endocrina coadyuvante, pueden retrasar o prevenir el desarrollo de metástasis en pacientes con cáncer de seno.

CALCIO

Numerosas sales de calcio están disponibles para emplearse por vía oral en casos de dietas bajas en calcio y para la prevención y tratamiento de la *osteoporosis*: acetato, carbonato, fosfato, lactato, gluconato y citrato. Aunque el citrato parece ser la sal de mejor absorción, las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre ellas no son clínicamente significativas; de ahí que la elección deba hacerse con criterios de costos, palatabilidad, tolerabilidad y el contenido de calcio elemental por peso, que corresponde al 40% para el carbonato, 39% para el fosfato, 13% para el lactato, 9% para el gluconato, 24% para el citrato y 25% para el acetato. Los preparados de más alto contenido de calcio tienden a producir mayores efectos gastrointestinales indeseables.

Debe tenerse en cuenta que las dietas bajas en sodio generalmente son bajas de calcio y requieren suplementación de éste, y que una alta ingesta de calcio sola no suele ser suficiente para prevenir la pérdida ósea en el período postmenopáusico temprano.

FLUORURO DE SODIO

El fluor es un componente normal de algunos tejidos corporales, especialmente dientes y huesos, donde es incorporado a la apatita, formando la fluorapatita o fluorhidroxiapatita, que aumenta la resistencia del diente a los ácidos y a las caries. Diferentes estudios clínicos crearon controversias con respecto a la posible utilidad del medicamento en osteoporosis, donde se mostraba una "mejoría radiológica" del hueso, pero sin disminuir su fragilidad; este problema al parecer fue producido por el empleo de dosis altas de medicamentos (75-80 mg/día). Su acción está determinada por aumento de la actividad osteoblástica con incremento de la masa ósea trabecular; no se han podido establecer conclusiones definitivas que garanticen su utilidad para estos casos; la escasa utilidad que pudiera mostrar en osteoporosis podría ser el resultado de su uso simultáneo con calcio y vitamina D. Estudios sugieren que si el fluoruro se administra concomitantemente con calcio, y a dosis menores que las que se han empleado, puede mejorar la homeostasis mineral en el hueso, con mejor respuesta física y clínica, aunque con un estrecho margen terapéutico, pues la alta incidencia de efectos adversos con el fluoruro, especialmente los

booksmedicos.org

relacionados con el TGI (vómito, reactivación de úlceras pépticas y sangrado GI) y el sistema músculo esquelético (artrosis, osteomalacia) definen la poca justificación del medicamento.

Como coadyuvante en el manejo de la osteoporosis no se debe administrar solo, sino agregado a otros medicamentos a los que complementa. En prevención de caries se emplea en forma de enjuague dental o a bajas dosis orales.

PLICAMICINA

Antibiótico con características citotóxicas que lo han llevado a emplearse como antineoplásico. Parece tener un efecto lítico directo sobre los osteoclastos y es capaz de reducir el calcio sérico en estados patológicos de hipercalcemia o aún en normocalcemia. Su mecanismo antineoplásico parece residir en la fijación al DNA mediante un complejo fármaco-magnesio, lo cual inhibe la síntesis de RNA; tiene alto potencial de toxicidad comparativamente con calcitonina o bisfosfonatos, razón por la que generalmente se la deja como alternativa en casos de *hipercalcemia* refractaria asociada a carcinomas.

Sus efectos adversos más comunes son: náuseas, vómito, hipocalcemia, leucopenia, trombocitopenia, con trastornos hemorrágicos y hepatotoxicidad.

RANELATO DE ESTRONCIO

Estimula la formación de hueso y disminuye la resorción ósea. Se indica como medicamento alternativo en el manejo de la *osteoporosis* severa en mujeres posmenopáusicas, en combinación con calcio y vitamina D. Su efecto adverso más frecuente es la diarrea; puede presentar además disminución de los niveles de calcio sérico y de HPT, y aumento del fósforo y de creatin-kinasa.

DENOSUMAB

Es un anticuerpo monoclonal con afinidad por el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL), mediador en el proceso de diferenciación y activación de los osteoclastos. Se une al ligando RANKL por lo cual bloquea la unión de éste al RANK (receptor localizado en la superficie de los osteoclastos), con el consecuente bloqueo de la resorción ósea. Adicionalmente incrementa la masa ósea principalmente en las vértebras y la cadera. Disminuye los marcadores de resorción ósea en un 85% en el transcurso de los tres primeros días de tratamiento, con reducción máxima en un mes.

Se administra vía subcutánea, tiene biodisponibilidad del 78% y tiempo de vida media de eliminación de 26 días. Su metabolismo y eliminación siguen las vías de aclaramiento de las inmunoglobulinas.

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas, diarrea, fatiga, debilidad, cefalea, artralgia, dolor lumbar y en miembros, dermatitis, rash, disnea, tos, hipofosfatemia e hipocalcemia.

Se deben monitorizar los niveles de calcio y corregir la hipocalcemia previa. Asimismo, tener precaución en pacientes predispuestos a hipocalcemia como en síndromes de malabsorción, historia de hipoparatiroidismo, de cirugía de tiroides o paratiroidea, trastorno renal severo, pacientes sometidos a diálisis, entre otros. Puede incrementar el riesgo de infecciones serias, osteonecrosis mandibular y fracturas de fémur atípicas. Denosumab puede incrementar los niveles y efectos de los inmunosupresores. Se recomienda la ingesta adecuada de calcio y vitamina D.

El denosumab está indicado para el tratamiento de la *osteoporosis* en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fractura, así como en la prevención de eventos esqueléticos en metástasis óseas de tumores sólidos o mieloma múltiple, tumor de células gigantes del hueso e hipercalcemia secundaria a malignidad. De manera off-label se ha empleado para la destrucción de hueso en la artritis reumatoide.

CINACALCET

Es considerado un calcimimético porque se une al receptor sensible al calcio en la glándula paratiroidea y modula la actividad del receptor por medio del aumento de su sensibilidad al calcio; por lo tanto, la síntesis y la secreción de la paratohormona están suprimidas a concentraciones de calcio más bajas.

Se administra vía oral, la biodisponibilidad es de 20% al 25% y es incrementada por los alimentos hasta un 80%. Se une a las proteínas plasmáticas entre el 93% y 97%, con vida media de 30 a 40 horas; se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 (3A4, 2D6 y 1A2) y la excreción es vía renal y por heces.

Sus reacciones adversas más frecuentes son anorexia, náuseas, vómito, diarrea o constipación, fatiga, debilidad, cefalea, depresión, parestesia, fracturas, artralgias, mialgias, dolor en miembros, anemia, infección respiratoria superior, hipocalcemia o hipercalcemia y deshidratación.

Está contraindicado en hipocalcemia. Se debe usar con precaución en pacientes con trastornos convulsivos, alteración hepática moderada a severa, enfermedad cardiovascular (puede agravar la insuficiencia cardíaca y las arritmias) e hipotensión. Se requiere monitorizar los niveles de calcio. El cinacalcet es inhibidor del CYP2D6, por ello es necesario ajustar las dosis de los sustratos de dicha isoenzima (tabla 1.1, cap. 1). Fármacos como ciproterona y peginterferón alfa-2b, pueden aumentar los niveles y efectos de cinacalcet.

Está indicado en el tratamiento del *hiperparatiroidismo secundario* en pacientes con falla renal crónica sometidos a diálisis, para la *hipercalcemia* en pacientes con carcinoma paratiroideo y en pacientes con *hiperparatiroidismo primario* que no pueden someterse a paratiroidectomía.

booksmedicos.org

Presentaciones y dosis

Tabla 12.17.
MEDICAMENTOS QUE AFECTAN EL METABOLISMO ÓSEO DEL CALCIO

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentaciones	Dosis en adultos
Teriparatida	FORTEO, OSTEOTIDE	Sln. iny. 250 mcg/ml, para proporcionar 20 mcg. por dosis.	20 mcg/día vía SC, en muslos o abdomen, por 18 a 24 meses.
Calcitonina	MIACALCIC (calcitonina sintética de salmón), CALSYNAR, POROSTENINA	Sln. iny. 100 UI/ml; frasco de spray nasal con 14 dosis de 50 UI, 100 UI o 200 UI.	Enfermedad de Paget del hueso: calcitonina humana 0,25 a 0,5 mg/día con ajustes en la dosificación de acuerdo con las respuestas clínicas, radiológicas y bioquímicas (fosfatasa alcalina sérica e hidroxiprolina urinaria), no existe justificación para dosis mayores de 1 mg/día; calcitonina de salmón 100 UI/día IM, evaluando los parámetros como en el caso anterior. Generalmente no existe justificación para dosis mayores de 100 UI. Con ambas hormonas la dosis de mantenimiento se reduce a la mitad de la inicial, o se da la misma inicial 2 a 3 veces/semana. Hipercalcemia: calcitonina de salmón 4 UI/kg cada 12 horas, inicialmente, con ajuste al doble en 1 o 2 días. Si la respuesta no es satisfactoria se puede ajustar a 8 UI/kg cada 6 horas.Osteoporosis posmenopáusica: 100 UI SC o 200 UI intranasales/día, administradas simultáneamente con calcio y vitamina D.
Calcitriol	CALCITRIOL, CITRIOPOR, ROCALTROL	Cáps. 0,25 mcg y 0,50 mcg.	0,25 mcg inicialmente, ajustando la dosis en 0,25 mcg/día cada 2 a 4 semanas, en hipoparatiroidismo, y cada 4 a 8 semanas en pacientes en diálisis o prediálisis.
Alfacalcidol	ETALPHA; ALPHA D3	Cáps. 0,25 + 30 mcg; sol. oral. 2mcg/ 20ml	0,5 a 3 mcg/día.
Paricalcitol	ZEMPLAR	Cáps. 1 mcg; sln. iny. 2 y 5 mcg/1ml.	0,04 a 0,1 mg/kg cada tercer día.
Etidronato	DIFOSFEN	Tab. 200 mg.	Enfermedad de Paget: 5 mg/kg/día por tres a seis meses, o de 10 a 20 mg/kg/día por dos semanas a tres meses. Para prevenir la pérdida ósea postmenopáusica: 400mg/día por dos semanas cada 3 meses durante 3 años.
Alendronato	ALENDRONATO, FOSAMAX, OSTEX, OSFICAR, OSTICALCIN	Tab. 10 y 70 mg.	En osteoporosis de mujeres postmenopáusicas o inducida por corticosteroides: 5-10 mg/día o 70 mg/semana.
Alendronato más vitamina D3	ALENDRONATO MÁS VITAMINA D3; FOSAMAX PLUS, OSFICAR PLUS	Tab. 70 mg. más 2800 UI y tab. 70 mg más 5600 UI.	Una tableta una vez a la semana. Debe tomarse por lo menos media hora del primer alimento, bebida o medicamento del día y únicamente con agua pura.
Risedronato	RISEDRONATO, RISONATO, ACTONEL	Tab. 35 mg. y tab. 150 mg.	Enfermedad de Paget: 35 mg/día por dos meses. En osteoporosis postmenopáusica, en hombres con riesgo aumentado de fracturas o inducida por corticosteorides: 35 mg/semana o 150 mg cada mes.
Clodronato	BONEFOS	Comp. 800 mg. ranurado; amp. 60 mg/ml. (5 ml)	Coadyuvante en hipercalcemia asociada a tumores y en metástasis osteolíticas: infusión IV de 300 mg diluidos en 500 ml de solución salina o dextrosa al 5%, debe infundirse en un periodo mínimo de 2 horas en días sucesivos hasta alcanzar la normocalcemia (máximo por 7 días). Vía oral 1600 mg/día.
Ibandronato	ÁCIDO IBANDRÓNICO, IBANAT, IBANDROMET, IBANIC, IBONE, BONDRONAT, DRONIBAN	Tab. cáps. o comp. 50mg o 150 mg; sol. Iny. 1 mg/ml (3 ml y 6 ml).	Coadyuvante con hidratación y diuresis, en hipercalcemia secundaria a tumores: 6 mg IV en infusión durante 1 hora, cada 3 a 4 semanas. La dosis oral es 50 mg/día. Para el tratamiento de osteoporosis postmenopáusica: 150 mg por mes o 3 mg IV cada 3 meses.

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentaciones	Dosis en adultos
Pamidronato	AREDIA	Polvo para reconstitución vial 30 mg/10ml y 90mg.	Coadyuvante en el manejo de hipercalcemia inducida por tumores, metástasis óseas y mieloma múltiple: 30 a 90 mg, en infusión IV lenta (2 a 8 horas) cada 3 a 4 semanas.
Zoledronato	ÁCIDO ZOLEDRÓNICO, ZOMETA, ZOLDRIA, ZOFREX, ACLASTA	Sln. iny. 4 mg/10ml y 4mg/5ml; sln. iny. 4 mg/100ml y sln. iny. 5 mg/100ml.	Hipercalcemia inducida por tumores: 4 a 8 mg en infusión IV durante 15 minutos. Para el tratamiento de osteoporosis postmenopáusica y en enfermedad de Paget del hueso: 5 mg en infusión IV por año.
Fluoruro de sodio	DENTAFLUOR ORAL B ANTICAVITY FLUORIDE RINSE DURAPHAT 5000 PLUS	Gel 2g. Solución 50 mg. Crema dental 1,105 g	Desensibilizante dental. Coadyuvante en la prevención de la caries dental.
Fluoruro de sodio combinado	DOLNI K LISTERINE VIPLENA, SUPRAVITAL, MEDOX FRESUBIB HP ENERGY	Gel con fluoruro de sodio 270 mg más nitrato de potasio 5 g. Solución. Cáps. Emulsión.	Desensibilizante dental, coadyuvante en la prevención de la caries dental. Prevención y reducción de la caries dental, la placa bacteriana y la gingivitis. Complemento multivitaminico. Para alimentación enteral.
Carbonato de calcio	OSTEOCAL, ZIVICAL, CALTRATE, MEGACAL, CALDORAL TUMS	Tab. 1020 mg (400mg de calcio elemental) y tab. convencional y masticable 1500 mg. (600mg de calcio elemental), tab. 600 mg (240mg de calcio elemental). Tab. masticable 500 mg (200 mg de calcio elemental).	Como suplemento de calcio: 800 a 1500 mg repartidos, al dia. Como suplemento de calcio: 2 tabletas 2 veces al día con las comidas (máximo 4 tabletas). Como antiácido: 2 a 4 tabletas cada vez que se presenten los síntomas (máximo 15 tabletas por dia).
Carbonato de calcio combinado	CARBONATO DE CALCIO/VITAMINA D, OSTEOCAL D, CALDORAL D, CALTRATE D, OSEOFORTE D	Carbonato de calcio 600 mg más vitamina D (colecalciferol) 200 UI; carbonato de calcio 240 mg más vitamina D (colecalciferol) 200 UI	1 a 2 tabletas al día.
Citrato de calcio	CALCITRAL	Sobre de 5 g (400 mg de calcio elemental).	1 a 3 sobres disueltos en agua, al día.
Citrato de calcio combinado	CALCITRAL D CAPRIMIDA D, CALCIBON D, CITRAGEL	Sobre con granulado de 3,3g (600 mg de calcio elemental) más vitamina D 400 UI Tab. citrato de calcio 1500 mg (315 mg de calcio elemental) más vitamina D3 200 UI.	1 a 3 sobres disueltos en agua, al día 1 a 2 tabletas al día
Fosfato de calcio tribásico	CALCIO FEMIBION	Tab. 600 mg Polvo en sobres para suspensión oral 3.5 g (1200 mg de calcio elemental).	Como suplemento de calcio: 1 a 2 tabletas al día 1 a 2 sobres al día.
Fosfato de calcio tribásico combinado	CALCIO MÁS VITAMINA D3 CALCIO MÁS VITAMINA D3	Susp. oral 333 mg más 133 UI por cada 5 ml. Tab. 600 mg + 125 UI.	Niños mayores de 5 años y adultos 5 ml tres veces al día una hora después de las comidas 1 a 2 sobres al día.

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentaciones	Dosis en adultos
Denosumab	PROLIA	Sln. iny. en jeringa prellenada y vial de 60 mg/ml.	60 mg SC cada 6 meses
	XGEVA	Sln. Iny. 1,7 ml (120mg) o 70 mg/ml.	120 mg SC cada mes.
Cinacalcet	MIMPARA	Tab. 30 mg, 60 mg.	Hiperparatiroidismo secundario: 30 mg una vez al día, máximo 180 mg. Carcinoma de paratiroides e hiperparatiroidismo primario: 30 mg dos veces al día, máximo 90 mg cuatro veces al día. Debe ser titulado cada 2 a 4 semanas.

ESTRÓGENOS Y PROGESTÁGENOS

Introducción

La esteroidogénesis es el proceso de síntesis de las hormonas esteroideas a partir del colesterol, para producir progestágenos, andrógenos y finalmente estrógenos en una cascada enzimática continua que se desarrolla en el ovario, testículo y suprarrenal. Las hormonas sexuales femeninas naturales son los estrógenos, los progestágenos y en menor proporción los andrógenos, producidos principalmente en el ovario; el adecuado funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-ovario permite un ciclo ovárico normal, mediante la producción equilibrada y sincronizada de GnRh, FSH, LH, estrógenos, progestágenos y andrógenos, permitiendo un sangrado menstrual regular, sincrónico y auto limitado, como consecuencia de la caída en los niveles de dichas hormonas, especialmente de progesterona al final del ciclo ovárico. Menores cantidades de hormonas sexuales femeninas pueden producirse en la corteza suprarrenal. Un pequeño porcentaje de andrógenos resulta del metabolismo periférico, en los adipocitos, de algunos estrógenos, especialmente en mujeres obesas y en la menopausia.

Los estrógenos y los progestágenos ejercen su acción a través de su forma libre, pues se unen extensamente a la globulina trasportadora de hormonas sexuales (estrógenos y andrógenos), globulina transportadora de progesterona (progesterona) y a la albúmina en menor proporción, aunque la progesterona específicamente puede unirse también a la globulina trasportadora de corticosteroide; en la forma unida a sus transportadores son hormonas sin actividad biológica.

Sus mecanismos de acción son los de las hormonas esteroideas (endógenas), interactuando con receptores intracelulares citoplasmáticos formando un complejo receptor-ligando y transportándose al núcleo donde se dimeriza e interactúa con co-reguladores (coactivadores o correpresores) induciendo finalmente cambios en la síntesis de DNA, RNA y proteínas en las células efectoras. Existen dos tipos de receptores de estrógenos, receptores de estrógenos alfa y receptores de estrógenos beta, y doce tipos de receptores de progestágeno (A, B, C, M, S, T, delta 2, 3, 4, 5, 6 y el i45ab), de los cuales el receptor de progesterona A y receptor de progesterona B son los más importantes y de los cuales derivan los otros; aunque se sabe que estos receptores están distribuidos en diferentes tejidos en diferentes proporciones no está completamente claro su papel fisiológico, pero podría explicar algunas de las diferencias observadas con los diversos productos farmacológicos esteroideos, al igual que con los moduladores selectivos de receptores de estrógenos y progestágenos.

Los estrógenos juegan un papel importante en:

- El sistema reproductor al generar el crecimiento y desarrollo del útero, trompas, vagina, labios mayores, modificando el epitelio vaginal, incrementando la aparición de moco filante y acelular, generando proliferación y diferenciación endometrial, aumentando el epitelio ciliar tubárico y estimulando su motilidad, estimulando el crecimiento de los conductos galactóforos y el depósito de grasa mamaria.
- En el sistema esquelético, causan la aceleración del crecimiento puberal que se observa en los huesos largos y el cierre de las epífisis, aumentando la acción osteogénica de los osteoblastos, reduciendo el número y actividad de los osteoclastos y aumentando la captación de calcio por el hueso.
- En el sistema cardiovascular y metabólico aumentan hdl y disminuyen ldl, producen vasodilatación y retraso de la aterogénesis al disminuir la renina, incrementar el óxido nítrico y aumentar la producción de prostaciclina, también favorecen el crecimiento de células endoteliales e inhiben la proliferación de células del músculo liso vascular; incrementan la síntesis de colesterol

booksmedicos.org

y disminuyen la secreción de ácidos biliares, incrementan las concentraciones plasmáticas de globulinas transportadoras de tiroxina, cortisol y de hormonas sexuales.

- A nivel hepático incrementan los factores de coagulación II, VII, IX, X y XII y disminuyen factores anticoagulantes como las proteínas C y S y la antitrombina III, disminuyen el PAI-1 con incremento concomitante en la fibrinólisis.
- En piel y mucosas generan proliferación del vello axilar y púbico generando depósito de grandes cantidades de lípidos en el tejido celular subcutáneo, produciendo un aumento en la vascularización de la piel dándole una textura blanda, lisa, gruesa y elástica.

En todas estas acciones se basan sus aplicaciones terapéuticas y sus potenciales efectos adversos y contraindicaciones para su utilización tanto como contraceptivos como en la llamada "terapia hormonal en la menopausia" (THM).

Los progestágenos ejercen efectos en diferentes sistemas, es así como en el sistema reproductor generan decidualización endometrial, abriendo la ventana implantatoria, promueven quiescencia del músculo liso miometrial y tubárico, inhiben las metaloproteinasas/colagenasas cervicales e inhiben la quimiotaxis de neutrófilos con un balance final de permitir la implantación embrionaria y generar inmunotolerancia en el embarazo; en estas acciones basa su utilidad en soporte de fase lútea en casos de pérdidas gestacionales recurrentes, técnicas de reproducción asistida y en prevención de parto prematuro en pacientes con amenaza de aborto, cérvix corto y amenaza de parto pretérmino; su efecto en la producción de moco celular y espeso además de la quiescencia del músculo liso miometrial y tubárico sumado a la atrofia endometrial explican en parte su uso como contraceptivos.

La administración exógena de estrógenos y progestágenos trata de simular la producción cíclica fisiológica, inhibiendo por feedback negativo la liberación hipotalámica de hormona liberadora de gonadotrofinas y a su vez inhibiendo la liberación hipofisiaria de gonadotrofinas y, en consecuencia, disminuyendo la acción trófica sobre el ovario y la ovulación; esta es la base fisiológica de los contraceptivos hormonales. Cuando se emplean como contraceptivos, su efecto resulta tanto de la inhibición de la ovulación (anovulatorios) como de acciones no anovulatorias.

Aspectos farmacológicos

El estradiol y la progesterona no se administran por vía oral solas ni en combinaciones para uso anticonceptivo debido a la baja absorción o el amplio metabolismo hepático debido a su "efecto de primer paso". Por esta vía se usan modificaciones químicas de las hormonas naturales, o nuevas estructuras sintéticas. Es así, como formas farmacéuticas especializadas (micronizadas) se han producido para mejorar la absorción de progesterona del tracto gastrointestinal sin lograr resultados satisfactorios, razón por la cual se han utilizado dichas presentaciones orales micronizadas por vía vaginal, logrando utilidad en THM y en soporte de fase lútea en caso de pérdida gestacional recurrente y en técnicas de reproducción asistida. Desde hace algún tiempo se vienen empleando las formas farmacéuticas de parches transdérmicos para efectos sistémicos de estrógenos y progestágenos como anticonceptivos y THM, además de estrógenos solos como THM. La presentación en gel para uso transdérmico está disponible para estrógenos en THM, progestágenos para uso tópico mamario en patología benigna de la mama y andrógenos para mejoría de la libido en déficit de andrógenos y mejoría de respuesta ovulatoria en bajas respondedoras de fertilización *in vitro*. La administración oral de los estrógenos, por su paso hepático, genera un aumento en los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales, otras globulinas de unión y de angiotensinógeno, lo que aumentaría el contenido de colesterol en la bilis y podría explicar la razón por la cual los preparados transdérmicos, por no tener primer paso hepático, han mostrado menor incidencia de eventos tromboembólicos y de generación de cálculos biliares. Otra forma de administración de progestágenos, como forma de contracepción, son los implantes de inserción subcutánea y el endoceptivo de uso intrauterino. Pueden administrarse también, tanto estrógenos como progestágenos, por vía parenteral intramuscular (IM) o subcutánea (SC). La vía vaginal, para administración de estrógenos y progestágenos combinados como anticonceptivos y estrógenos solos como THM (crema y óvulos), brinda adecuada superficie de absorción por su gran área e irrigación, además de evitar el fenómeno de primer paso hepático, lo que permite disminuir la dosis terapéutica y por tanto las reacciones adversas; esta vía ofrece una excelente biodisponibilidad para su uso como anticonceptivo en forma de anillo fabricado con Evatene para uso por 21 días; las presentaciones en gel, crema y óvulos son utilizadas en síntomas locales genitourinarios en el síndrome urogenital de la menopausia, por aumentar el flujo sanguíneo y el grosor epitelial vaginal además de disminuir el pH y aumentar las secreciones vaginales, no requieren del uso de progestágenos adicionales en pacientes no histerectomizadas. Los sistemas de eliminación ocurren principalmente en hígado, pero también en riñones, gónadas y músculo. A nivel óseo, la terapia de reemplazo estrogénica inhibe la resorción osteoclástica, sobre todo en los primeros años de menopausia. Los progestágenos potencian el efecto osteoprotector de los estrógenos.

booksmedicos.org

Tipos de estrógenos. Se emplean como medicamentos el estradiol, 17-beta estradiol, valerato de estradiol, etinilestradiol, estrógenos conjugados naturales equinos y sintéticos, estriol y promestrieno. La amplia utilización del etinilestradiol está fundamentada en su buena biodisponibilidad oral del 38%-48% al ser comparada con el 5% del estradiol, razón por la cual la esterificación y micronización del estradiol ha permitido obtener una mejor biodisponibilidad y mayor uso del 17 beta estradiol y del valerato de estradiol representando un menor impacto en los parámetros metabólicos y hepáticos, manifestados como un efecto más favorable en el perfil lipídico y reducido efecto en la síntesis de proteínas hepáticas incluyendo la globulina fijadora de hormonas sexuales y angiotensinógeno, lo que lograría reducir el impacto en los marcadores de hemostasia (trombogénicos) al ser comparados con el uso de etinilestradiol. Las equivalencias de los diferentes estrógenos utilizados son: 1 mg de 17 beta estradiol equivale a 1 mg de valerato de estradiol, a 5-10 ug de etinilestradiol y 0,625 mg de estrógenos conjugados naturales o sintéticos.

Tipos de progestágenos. Son clasificados según su introducción al mercado, según su estructura molecular, según sus acciones sobre diferentes receptores y según de donde deriven. Esta última clasificación presenta mayor correlación con los efectos clínicos evidenciados, razón por la cual es la que se describe a continuación:

- Derivados de la testosterona, llamados 19-nortestosteronas o progestágenos 19-nor (estranos y gonanos), entre los que se encuentran las progestinas de primera generación (noretinodrel, nortestosterona y noretisterona), segunda generación, estranos (levonorgestrel, norgestrel, etinodiol, linestrenol, noretindrona, dienogest) y tercera generación, gonanos (norgestimato, desogestrel, gestodeno, norelgestromina y etonogestrel o también denominado 3-keto-desogestrel).
- Derivados de la progesterona: medrogestona, progesterona, progesterona natural micronizada.
- Retroprogesterona: didrogesterona.
- Derivados de la 17alfa-hidroxiprogesterona (pregnanos): caproato hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, acetato de megestrol, acetato de nomegestrol (derivado 17 hidroxi 19 norprogesterona).
- Derivados de la 19 norprogesterona: promegestona, trimegestona, nesterona.
- Derivados de la espironolactona: drospirenona.

La progesterona tiene afinidad exclusiva por sus receptores, por lo que expresa solo efectos progestacionales. Se denominan progestinas a un grupo farmacológico de sustancias que tienen estructura química igual o similar a la progesterona natural. Las progestinas sintéticas tienen afinidad por receptores de progesterona y, en mayor o menor grado, por receptores de estrógenos, andrógenos, glucocorticoides y mineralocorticoides, ya sea estimulándolos o antagonizándolos, como se muestra en el siguiente cuadro:

ACTIVIDADES BIOLÓGICAS DE LAS PROGESTINAS SOBRE LOS RECEPTORES ESTEROIDEOS

	Progestogénica	Estrogénica	Anti-estrogénica	Androgénica	Anti-androgénica	Gluco-corticoide	Anti-Mineralo-corticoide
Progesterona Natural	+	–	+	–	±	+	+
Noretisterona	+	+	+	+	–	–	–
Levonorgestrel	+	–	+	+	–	–	–
Desogestrel-etonogestrel	+	–	+	+	–	–	–
Gestodeno	+	–	+	+	–	+	+
Norgestimato	+	–	+	+	–	–	–
Dienogest	+	±	±	–	+	–	–
Didrogesterona	+	–	+	–	±	–	±
Clormadinona	+	–	+	–	+	+	–
Ciproterona	+	–	+	–	++	+	–
Megestrol	+	–	+	±	+	+	–
Medroxiprogest.	+	–	+	±	–	+	–
Nomegestrol	+	–	+	–	±	–	–
Trimegestone	+	–	+	–	±	–	±
Drospirenona	+	–	+	–	+	–	+

(+)Actividad; (±) débil actividad;(-)no actividad, modificado de Schindler A. Maturitas 2008

booksmedicos.org

En la medida que se pierda la selectividad aparecerán efectos adicionales, como proliferación epitelial mamaria, androgenización o actividad antiandrogénica, alteración del metabolismo de carbohidratos y lípidos, hipertensión y retención o mayor eliminación de líquidos; esta condición de ligandos promiscuos es de relevancia clínica con los progestágenos de primera y segunda generación. Los de tercera generación exhiben menor potencial androgénico y pocos efectos sobre el metabolismo de carbohidratos y lípidos, aunque desogestrel y gestodeno se han involucrado en aumento de riesgo de trombosis venosa profunda al no contraponerse al efecto estimulador de síntesis hepática de globulina fijadora de hormonas sexuales generado por el etinilestradiol incluido en las presentaciones comerciales de anticonceptivos, de modo que las nuevas progestinas muestran un mejor perfil farmacológico. Las denominadas moléculas progestacionales "puras", nomegestrol, trimegestona, promegestona, demegestona y nestorona, se caracterizan por su mayor unión selectiva al receptor de progesterona e interactuar muy poco con otros receptores esteroidogénicos.

El aumento en la síntesis hepática de la globulina fijadora de hormonas sexuales ha sido considerado benéfico en su efecto antiandrogénico al fijar los andrógenos libres y disminuir por tanto los andrógenos libres bioactivos, pero a su vez aquellas progestinas que más elevan dicha globulina incrementan el riesgo de eventos trombóticos, siendo este aumento mayor en orden descendente con ciproterona, drospirenona, dienogest, norelgestromina, etonogestrel, desogestrel, norgestimato y con el menor riesgo el levonorgestrel. Cabe anotar que el mayor o menor riesgo tromboembólico depende no solo de la progestina usada sino también del estrógeno y la dosis usada del mismo, teniendo que, a mayor dosis de etinilestradiol mayor será el riesgo. Ha existido algo de preocupación por la posible disminución en la ganancia del pico máximo de densidad mineral ósea en pacientes menores de veinticinco años, con el uso de muy bajas dosis de etinilestradiol, pero esta posibilidad no ha sido relacionada con aumento del índice de fracturas en la edad madura.

De interés farmacológico son las diferencias entre algunas progestinas de gran uso actual:

- Levonorgestrel disminuye niveles de HDL e incrementa niveles de LDL y triglicéridos, altera negativamente el metabolismo de los carbohidratos y, aunque eleva los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales, lo hace en menor proporción que otras progestinas, lo que le brinda menor riesgo trombótico y cardiovascular, y menor efectividad antiandrogénica.
- Acetato de medroxiprogesterona, en su presentación de depósito para anticoncepción, disminuye la densidad mineral ósea durante su uso con aparente recuperación total luego de 2 años de suspendido el medicamento. Incrementa los niveles de colesterol total y LDL disminuyendo los de HDL. Produce alteración mínima en la tolerancia a carbohidratos. Aumenta el riesgo de eventos trombóticos y parece incrementar el riesgo de cáncer mamario.
- Dienogest, progestina con actividad antiandrógenica y pronunciado efecto sobre el tejido endometrial, lo que se ha reflejado clínicamente en la importante disminución de los síntomas asociados a endometriosis (dolor pélvico difuso, dispareunia, dismenorrea) y la posiciona como uno de los tratamientos médicos de elección en el manejo del dolor pélvico de origen endometriósico. Produce leve aumento de triglicéridos sin afectar de manera importante los otros parámetros del perfil lipídico, y no altera el metabolismo de los carbohidratos.
- Ciproterona, a pesar de presentar alta afinidad por el receptor de andrógenos y ser clasificada como la progestina con mayor potencia antiandrogénica, en estudios clínicos comparativos con otras progestinas antiandrogénicas ha mostrado igual nivel de eficacia en reducción del acné, hirsutismo y piel grasa.

Presenta cambios desfavorables en el perfil lipídico, al aumentar los niveles séricos de colesterol total, LDL y triglicéridos, cambios que tienen importancia clínica en pacientes con riesgo cardiovascular ya establecido (algunos casos de síndrome de ovario poliquístico). Altera el metabolismo de los carbohidratos y aumenta la incidencia de eventos trombóticos. Basados en toda esta evidencia su uso requiere una adecuada valoración del riesgo/beneficio antes de definir su utilización:

- Clormadinona, además de su actividad antiandrogénica atenúa la síntesis de prostaglandinas al inhibir la COX-2 en tejido endometrial, lo que pudiera explicar parte de su efecto en reducir la dismenorrea producida por la endometriosis, además de su actividad selectiva leve por el receptor de glucocorticoide que explica la reducción en la síntesis de PGF2α, aumentando aún más su efecto antiinflamatorio y analgésico. Produce disminución en los niveles séricos de LDL sin afectar los otros parámetros del perfil lípido ni del metabolismo de los carbohidratos.
- El nomegestrol es una progestina selectiva estructuralmente similar a la progesterona natural, que presenta una vida media de 46 horas, lo que le confiere mayor efectividad en casos de olvido de toma del anticonceptivo. No afecta el perfil lipídico, metabolismo de los carbohidratos, densidad mineral ósea, ni parámetros cardiovasculares.
- Drospirenona, con un efecto antiandrogénico permite su utilización para mejorar todos los parámetros del hiperandrogenismo clínico, por su efecto antimineralocorticoide disminuye la retención de agua y sal, lo que sumado a la anovulación generada logra efectividad en algún grupo de pacientes con síndrome disfórico

booksmedicos.org

premenstrual, disminuye la presión arterial (especialmente en su uso como THM) y el peso de una manera no significativa, puede incrementar los niveles de colesterol total y LDL a la vez que aumentan las HDL, sin afectar los niveles de triglicéridos ni el metabolismo de los carbohidratos; estudios han evidenciado un aumento en el riesgo de eventos tromboembólicos con su uso.

- Progesterona natural micronizada, con un perfil farmacológico similar a la progesterona endógena, logra un buen margen de seguridad al unirse selectivamente a su receptor y generar solo efectos progestacionales, razón por la cual es utilizada principalmente en soporte de fase lútea y durante el embarazo; a pesar de que su presentación es para utilización por vía oral, esta ruta no ha mostrado los resultados esperados en sus indicaciones, razón por la cual se utiliza por vía vaginal aprovechando el fenómeno de "primer paso uterino", obteniendo de esta forma concentraciones mayores en el endometrio y útero, logrando así los efectos terapéuticos requeridos. Su uso en THM ha mostrado mejor perfil de seguridad en riesgo de cáncer de mama que otras progestinas sintéticas.
- Didrogesterona, presenta estructura química muy similar a la progesterona endógena, sin efectos estrogénicos, androgénicos, glucocorticoides ni mineralocorticodes, no afecta el perfil lipídico ni los factores de coagulación, no inhibe la ovulación y relaja el miometrio, razón por la cual no se utiliza como anticonceptivo pero sí de forma segura durante el embarazo.

Las diferentes progestinas que tienen acción antiandrógenica la logran por su bloqueo competitivo sobre el receptor de andrógenos en sus órganos diana, además de su feedback negativo en el sistema hipotálamo-hipofisiario, pero además por el incremento en la síntesis de globulina fijadora de hormonas sexuales que disminuye la cantidad de testosterona libre biológicamente activa y en algunos casos por inhibir la enzima 5-alfa reductasa, impidiendo el paso de testosterona a dihidrotestosterona, que es considerada el andrógeno más biológicamente activo. Por otro lado, cuando la progestina ejerce un efecto agonista sobre el receptor de andrógenos, tanto mayor es su potencial androgénico, mayor es su capacidad para generar impacto negativo sobre el perfil lipídico y el metabolismo de los carbohidratos.

Debido a la enorme variación en la estructura química de los esteroides con actividad progestacional, todos los progestágenos deben ser considerados de modo independiente y más aún en las combinaciones que tenemos disponibles para uso médico que incluyen diferentes estrógenos con diferentes progestinas y en diferentes dosis.

Los anticonceptivos a base de solo progestágenos tienen la ventaja de poder ser utilizados durante la lactancia y en los casos de estar contraindicado el estrógeno.

De acuerdo con las concentraciones de etinilestradiol (EE2), los anticonceptivos orales han sido clasificados como:

1. Macro dosis: concentración igual o mayor de 50 ug de EE2.
2. anticonceptivos de dosis bajas: concentración de EE2 menor de 50 ug:
   - Baja dosis a aquellos con concentración de 30 a 35 ug de EE2.
   - Muy baja dosis: concentración de EE2 inferior a 30 ug.,
   - De ultra baja dosis: concentraciones de 15 ug de EE2. Cuando se seleccionan anticonceptivos deben evaluarse cuidadosamente seleccionando el estrógeno, la progestina, la combinación y dosis de cada uno de estos, de acuerdo a las características del paciente, su perfil de seguridad, su menor incidencia de efectos adversos y sus efectos terapéuticos adicionales no contraceptivos.

Los anticonceptivos que utilizan valerato de estradiol contienen un esquema con dosis de estrógenos ascendentes y progestágenos descendentes en base a que presentaron menos efectos adversos (irregularidades menstruales) durante los estudios preliminares con diferentes dosis y esquemas, aquellos que usan estradiol o 17 beta estradiol utilizan esquemas monofásicos. Se presentan también esquemas monofásicos extendidos de 84 días para uso trimestral con el argumento de reducir el número de sangrados al año y un posible efecto benéfico en las pacientes con endometriosis. La recomendación para la nueva usuaria de anticonceptivos es iniciar monofásicos, y en el caso de elegir uno con etinilestradiol éste debe contener dosis entre 20-35 ug, que es la dosis que ha mostrado mejor equilibrio entre la efectividad anticonceptiva y la menor incidencia de efectos adversos; la progestina debe ser la más selectiva por el receptor de progesterona o elegida de acuerdo a la actividad biológica sobre los diferentes receptores esteroideos según sea al efecto deseado. El cambio a otros esquemas y dosis dependerá de la respuesta clínica de la paciente y del deseo de otros beneficios no contraceptivos de los anticonceptivos.

Entre los beneficios no contraceptivos de los anticonceptivos orales están la regularización de los ciclos menstruales, reducción de la dismenorrea, dispareunia y dolor pélvico crónico de origen endometriósico, del flujo menstrual, de la aparición de quistes ováricos funcionales, de la aparición de patología mamaria benigna, del riesgo de embarazo ectópico, de la incidencia de enfermedad pélvica inflamatoria, de hirsutismo y acné, del riesgo de miomatosis uterina, de la incidencia de carcinoma endometrial, colo-rectal y ovárico, y de los síntomas de la artritis reumatoide.

Los contraceptivos de solo progestágenos mejoran los parámetros hemáticos de la anemia de células falciformes y disminuyen la incidencia de cáncer uterino.

booksmedicos.org

Las presentaciones con dosis extendidas en su componente estrogénico más allá de 21 días buscan impedir muchos días de deprivación estrogénica, con miras a mejorar los síntomas propios del síndrome disfórico premenstrual.

Reacciones adversas

Muchos de los efectos adversos de estrógenos y progestágenos son comunes a los dos grupos sin importar la vía de uso (irregularidad menstrual, depresión, cloasma y melasma, retención de líquidos, aumento de peso, efectos gastrointestinales, turgencia mamaria, cambios en la libido), los cuales se hacen más manifiestos cuando se emplean asociados, como en contracepción. No se ha encontrado efecto significativo en el cambio de peso entre pacientes usuarias de anticonceptivos orales combinados. También existen efectos indeseables específicos para algunos progestágenos, tales como actividad androgénica, acné, alteraciones en lípidos o carbohidratos. Las dosis altas de estrógenos y el tipo de progestágeno parecen ser determinantes en la reducción en la tolerancia a la glucosa, los efectos sobre el perfil lipídico, el riesgo de enfermedad coronaria y de tromboembolismo venoso. Las irregularidades menstruales son más marcadas con los anticonceptivos de solo progestágenos especialmente con aquellos de depósito ya sean subdérmicos, intramusculares o como endoceptivos intrauterinos. El acetato de medroxiprogesterona (IM y SC) produce disminución transitoria de la densidad de la masa ósea que se recupera luego de la suspensión del mismo. Las progestinas utilizadas en implantes subdérmicos no alteran la densidad mineral ósea.

El riesgo de enfermedad tromboembólica que en general se considera es el doble del encontrado en las no usuarias de anticonceptivos hormonales combinados, se ha atribuido principalmente al componente estrogénico (etinilestradiol), aun con concentraciones menores de 50 ug, al producir aumento de factores de coagulación, aumento de agregación plaquetaria y disminución de proteína S, pero también gran parte de las progestinas se han asociado con este efecto como son la ciproterona, gestodeno, desogestrel y drospirenona, entre otras, al parecer por su aumento en las globulinas fijadoras de hormonas sexuales. Se concluye que, en general, todos los preparados de estrógenos/progestágenos y progestágenos solos ya sean estos orales, transdérmicos, parenterales, vaginales o subdérmicos incrementan el riesgo de eventos tromboembólicos, dado por ambos componentes, no obstante esto no ocurre con la presentación de endoceptivo intrauterino con liberación local de levonorgestrel.

Dosis altas de estrógenos en niños pueden causar cierre epifisiario prematuro y finalmente talla baja.

Respecto a la enfermedad coronaria, la mayoría de los estudios habla de un efecto reductor de los estrógenos del 35-50% del riesgo, relacionado con disminución de factores de riesgo cardiovascular (baja LDL, aumenta HDL, decrece los niveles de homocisteína) en casos de terapia de reemplazo hormonal. Sin embargo, este concepto debe evaluarse para cada progestina individualmente (en casos de THM combinada) y a la luz del contexto clínico de la paciente: pacientes de más edad, fumadoras y con factores de riesgo parecen tener más probabilidad de desarrollar un evento coronario y enfermedad cerebro vascular, especialmente cuando se inicia la suplencia en la postmenopausia tardía; por el contrario, parece encontrarse efecto benéfico en mujeres sin riesgos, con inicio temprano en la menopausia o peri menopausia. Se debe evitar la combinación de estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona.

Otros efectos descritos son enfermedad hipertensiva, disfunción hepática, insuficiencia arterial cerebral (desde cefaleas vasculares hasta accidentes cerebro-vasculares). En la mujer no histerectomizada, los estrógenos solos pueden producir hiperplasia endometrial. Existe controversia en cuanto al incremento en la frecuencia de cáncer de seno, pero estudios recientes muestran aumento leve en dicha patología. Se sugiere relación de riesgo baja de los estrógenos con el cáncer cervical, al que estarían asociados otros factores de riesgo como el no uso de métodos de barrera, más que el propio componente hormonal.

De acuerdo con las características fisiológicas y funcionales del organismo, es de esperar que existan diferencias en las manifestaciones adversas entre la mujer bajo terapia contraceptiva que con terapia sustitutiva.

Precauciones y contraindicaciones

Se consideran contraindicados los anticonceptivos combinados en cualquiera de sus presentaciones, al igual que los estrógenos solos en presentaciones orales, parenterales y transdérmicas, en pacientes con antecedentes personales de enfermedad tromboembólica arterial o venosa, antecedente de coronariopatías isquémicas, enfermedad cerebro-vascular, valvulopatía complicada, hipertensión arterial, consumo de más de 15 cigarrillos al día, diabetes mellitus complicada o con más de 20 años de evolución, migraña, lactancia y postparto de menos de 6 semanas, colestasis, colelitiasis, disfunción hepática, renal o cardíaca severas, antecedentes de cáncer endometrial o mamario y mutaciones trombogénicas conocidas (mutación del factor V Leiden, de proteínas S y C y deficiencia de antitrombina III).

Deben usarse con precaución en trastornos menstruales de origen no definido, dislipidemias y antecedentes depresivo-afectivos.

Deben suspenderse 4 semanas antes de un procedimiento quirúrgico y reiniciarse mínimo 2 semanas después del mismo. Los anticonceptivos inyectables de solo progestágeno están contraindicados en disfunción hepática, enfermedad cardiovascular severa y enfermedad bipolar; deben ad-

booksmedicos.org

ministrarse con precaución en adolescentes por el riesgo de hipoestrogenismo y la no adquisición aún de su pico de masa ósea.

Los progestágenos incluidos en endoceptivos intrauterinos no presentan precauciones ni contraindicaciones derivadas de su componente hormonal, sino las directamente relacionadas con el mecanismo transportador (endoceptivo).

De forma global todos los anticonceptivos están contraindicados en embarazo. Asimismo, los compuestos estrogénicos y progestágenos (con las excepciones que se mencionan más adelante para valerato de estradiol y progesteronas naturales) en casos de reproducción asistida.

Las precauciones y contraindicaciones en progestágenos en implantes subdérmicos son similares a las reportadas para progestágenos de depósito.

Interacciones

Antiácidos, antagonistas de receptores H2 de histamina, inhibidores de la bomba de protones, sucralfato, agentes procinéticos, ampicilina, tetraciclinas y dicloxacilina disminuyen la absorción de anticonceptivos orales después de 5-7 días de uso concomitante, comprometiendo su efectividad anticonceptiva, excepto amoxicilina y dicloxacilina con el uso de anillo vaginal; fenitoína, barbitúricos, rifampicina, primidona, carbamazepina, oxcarbamazepina, topiramato, benzodiazepinas, griseofulvina: incrementan el metabolismo hepático de los estrógenos, por lo que disminuye su efecto anticonceptivo; colestiramina y colestipol aumentan la excreción de anticonceptivos orales e inyectados por su elevada circulación entero hepática; anticoagulantes orales: disminución del efecto anticoagulante; hipoglicemiantes: disminución del efecto hipoglicemiante; fármacos con acción pro-coagulante: potenciación del efecto trombótico; antirretrovirales: disminuyen la eficacia anticonceptiva.

Usos y dosificación

Terapia hormonal en la menopausia (THM). El objetivo básico de la THM es evitar el deterioro de la calidad de vida de la paciente, al controlar los signos y síntomas vasomotores, controlar los síntomas urogenitales, prevenir y tratar la osteoporosis y disminuir el riesgo cardiovascular, lo cual se logra cuando se inicia la THM antes de los 60 años o durante los primeros diez años de la menopausia, lo que ha sido denominado la "ventana de oportunidad", o sea cuando es iniciada prontamente con los primeros síntomas de la menopausia. Estudios recientes han mostrado además de los beneficios descritos, disminución en el riesgo de cáncer colorectal (con la terapia combinada) y cáncer gástrico, menor riesgo de enfermedad de Alzheimer, mantenimiento de la agudeza visual, reducción de la pérdida dental, mejoría en las artralgias, dolores musculares, depresión y trastornos del sueño relacionados con la menopausia. Con el uso de estrógenos solos se ha visto disminución en la aparición de enfermedad coronaria y mortalidad por todas las causas cuando es iniciada durante la "ventana de oportunidad"; el uso de estrógenos y progestágenos simultáneamente muestra tendencia similar en la reducción del riesgo pero con menos precisión; su empleo en mujeres mayores de 60 años, por el contrario, ha incrementado el riesgo de eventos coronarios principalmente durante los dos primeros años de uso. Los eventos tromboembólicos y la enfermedad cerebro vascular isquémica han mostrado aumento con el uso de la THM oral, pero el riesgo absoluto por debajo de los 60 años es raro y aun menor con el uso de la vía transdérmica a dosis bajas. El riesgo de cáncer de mama ha sido un tema controversial pero la terapia evidencia pequeño incremento en el riesgo relativo especialmente cuando es adicionada una progestina sintética (medroxiprogesterona) durante un largo período. La THM se considera de primera línea en prevención y tratamiento de las fracturas por osteoporosis en pacientes postmenopáusicas menores de 60 años o con menos de diez años de la menopausia. La THM incluye solo estrógenos en pacientes histerectomizadas o estrógenos más progestágenos en pacientes con útero (para disminuir la incidencia de carcinoma endometrial al contrarrestar el efecto estimulante endometrial continuo sin oposición del estrógeno), y en estos casos puede ser continua, logrando reducción del cáncer endometrial al ser comparada con su uso secuencial, y evitando la aparición de sangrados por deprivación, su uso secuencial incluye el uso de un estrógeno por 28 días acompañado de un progestágeno de forma cíclica los últimos 10-12 días del estrógeno para permitir sangrado mensual; también se emplea un esquema de ciclo prolongado en el cual se administra de manera continua estrógenos por 3 meses y el progestágeno se añade solo cada 3 meses (10-12 días). La THM oral parece incrementar el riesgo de cáncer de vesícula biliar y la incidencia de colecistectomía, e incrementa la frecuencia de cefalea y convulsiones en pacientes epilépticas. No se ha visto efecto sobre la enfermedad de Parkinson ni la esclerosis múltiple.

En vista de las grandes controversias que existen actualmente con la THM, se recomienda adecuada valoración de riesgo/beneficio, especialmente riesgo cardiovascular (infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular isquémica y eventos tromboembólicos) y mamario, y adecuado entendimiento por parte de la paciente de los mismos, haciéndola parte activa de la decisión de inicio o mantenimiento de estos medicamentos. La recomendación actual, cuando se decide iniciar THM, es comenzar con un estrógeno a la dosis eficaz más baja posible y por el período más breve necesario, definida la suspensión del tratamiento por el alivio de los síntomas evaluados anualmente con el ánimo de revalorar adicionalmente los riesgos/beneficios y el cumplimiento de las metas de tratamiento, esta-

booksmedicos.org

blecidas al inicio de la terapia; las dosis recomendadas para estrógenos orales son:

- Estradiol, 1 mg/día.
- Valerato de estradiol, 2 mg/día.
- Estrógenos conjugados equinos o sintéticos, 0,3 a 1,25 mg/día.

Las dosis recomendadas para estrógenos transdérmicos son:

- Estradiol en gel, 0,5 a 1,5 mg/día, para administración diaria.
- Estradiol en parches, 25 a 50 μg/día, para administración 1 o 2 veces a la semana según la presentación comercial.

Las dosis recomendadas para estrógenos parenterales son:

- Estradiol, 4 mg intramusculares para uso mensual.
- Valerato de estradiol, 10 mg intramusculares para uso mensual.

Cuando se requiere del uso de una progestina debe evitarse la medroxiprogesterona, ya que ésta fue la que se incluyó en los estudios que demostraron mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mamarios; las dosis recomendadas para progestágenos son:

- Progesterona natural micronizada, 100 a 200 mg/día por vía oral o vaginal.
- Didrogesterona, 5 mg/día por vía oral.
- Noretindrona, 5 mg/día por vía oral.
- Progesterona en gel vaginal, 90 mg/día.
- Medroxiprogesterona, 2,5 a 10 mg/día, vía oral.

Estas dosis pueden ser administradas de forma independiente o en preparaciones comerciales con estrógeno más progestágeno en dosis fijas preestablecidas.

Terapia de reemplazo hormonal en la falla ovárica prematura (menores de 40 años) e hipogonadismos. En la paciente con falla ovárica prematura, independiente de su etiología, aunque también debe evaluarse el riesgo/beneficio del uso de la THM, está indicado en la gran mayoría de veces su uso, ya que ésta logra los objetivos básicos de la terapia de reemplazo, además de haber demostrado reducción en la aparición de eventos cardiovasculares y disminución en la mortalidad general sin afectar el riesgo de aparición de cáncer mamario. La THM debe ser administrada por lo menos hasta la edad de la menopausia natural. Las dosis y recomendaciones son iguales a las de la THM en paciente menopáusica.

Síntomas urogenitales de la menopausia. Los síntomas propios del hipoestrogenismo a nivel local como dispareunia por resequedad vaginal, prurito vulvar por atrofia, disuria, polaquiuria, nicturia, infecciones urinarias recurrentes, incontinencia urinaria de urgencia y la vejiga hiperactiva de la menopausia, además de la disminución de la elasticidad vaginal postquimioterapia o radioterapia, son mejorados con el uso de estrógenos tópicos como el estriol, el promestrieno y los estrógenos conjugados, que pueden ser administrados diarios, o una a dos veces por semana dependiendo de la presentación comercial; también se utilizan en preparación prequirúrgica y posquirúrgica vaginal para mejorar la elasticidad de los tejidos y mejorar el resultado postoperatorio; la aplicación vaginal no requiere terapia de oposición con progestinas sistémicas ni locales en pacientes con útero. Esta vía de administración no aumenta los riesgos sistémicos observados con las otras vías de administración de la THM, a pesar de existir algo de absorción sistémica.

Estudio de amenorreas. Previa exclusión de embarazo, se ha utilizado el acetato de medroxiprogesterona oral en dosis 5 a 10 mg diarios, o didrogesterona 10 mg diarios, o progesterona natural micronizada a dosis de 100 a 200 mg diarios, todos durante 5 a 10 días para producir sangrado por deprivación en casos de anovulación. Si no hay sangrado se sospecha lesión endometrial tipo sinequia, por lo que se usan combinaciones de estrógenos a dosis proliferativas durante una semana, seguidos de un progestágeno, y si no se produce sangrado se procederá a histeroscopia y biopsia endometrial para confirmar el diagnóstico. El estrógeno se utiliza en estos casos en dosis desde 2,5 hasta 5 mg diarios, repartidos en varias tomas y durante una semana. En la amenorrea por deficiencia de progesterona, en ciclos anovulatorios, se administran 5 a 10 mg/día de medroxiprogesterona, 5 a 20 mg/día de noretindrona, o 10 mg/día de didrogesterona por vía oral, durante 10 días de forma cíclica.

Hemorragias uterinas disfuncionales (HUD). En casos de hemorragia excesiva en adolescentes o jóvenes nulíparas, se emplean 25 mg cada 6-12 horas IV o IM hasta por tres dosis; estos estrógenos parenterales, por su efecto sobre las plaquetas y por la actividad trombogénica, deben utilizarse sólo en pacientes muy bien seleccionadas, sin antecedentes de enfermedad tromboembólica o de trastornos que predispongan a ésta. Una vez suspendida la terapia parenteral se continúa con la vía oral (o bien se comienza con ésta, prescindiendo de la vía IV o IM) administrando estrógenos conjugados 2,5 mg/día por 25 días o valerato de estradiol 4-6 mg y agregando 10 mg/día de medroxiprogesterona los últimos 7 días de terapia estrogénica, o con anticonceptivos de macro dosis. Las dosis de estrógeno oral se pueden incrementar hasta 10 mg/día en hemorragias agudas e intensas. Otro esquema para el tratamiento de la HUD una vez ha cedido el sangrado, es con anticonceptivos orales combinados (estrógeno + progestágeno) por 5-6 meses, una tableta al día por 21 días comenzando el día primero o quinto del ciclo, dependiendo del preparado y descansando una semana. En sangrados intensos inicialmente se da una tableta 3 veces al día durante 7 días y luego se continúa el esquema de una tableta al día.

booksmedicos.org

Anticoncepción. Los anticonceptivos hormonales de solo progestina (orales y parenterales de depósito) y combinados (orales, parches, anillo vaginal y musculares mensuales) presentan un índice de Pearl entre 0,05% y 8%, lo que demuestra su alta eficacia anticonceptiva, pero dependiente de la adecuada utilización por la paciente. Con el uso de implantes subdérmicos y endoceptivos intrauterinos el índice de Pearl es aún mejor y la continuidad del método anticonceptivo más allá de un año es mayor. Aunque el efecto contraceptivo está dado fundamentalmente por el progestágeno, como es el caso de las píldoras de solo progestina, el componente estrogénico de los anticonceptivos hormonales combinados evita los síntomas de hipoestrogenismo, mejora la eficacia contraceptiva y disminuye la incidencia de irregularidades menstruales. Existen múltiples asociaciones con diferentes concentraciones de estrógenos y progestágenos. Los preparados monofásicos son combinaciones a dosis fijas de estrógeno y progestágeno, mientras en los preparados trifásicos, combifásicos y de combinación de estrógeno descendente/progestágeno ascendente modifican la concentración del estrógeno/progestágeno a medida que avanza el ciclo; el propósito de estas formas trifásicas y combifásicas es reducir la cantidad total de progestágeno consumido por ciclo y reproducir más fielmente lo que ocurre en condiciones fisiológicas. En los anticonceptivos hormonales orales combinados monofásicos se inicia su administración entre el primer y quinto día de una menstruación normal, y dando un comprimido diario hasta terminar los 21 comprimidos de la caja, se suspende la administración por 7 días y se reinicia una nueva caja al día 8 de suspendidos, independiente del patrón de sangrado, y se continúa así durante cada mes de tratamiento. En el caso de anticonceptivos de 28 píldoras (24 píldoras con principio activo y 4 con placebo), en cualquiera de sus presentaciones, la primera píldora se iniciará el primer día de la menstruación y se tomará de manera ininterrumpida, continuando con una nueva caja al terminar la anterior. Con los anticonceptivos de regímenes extendidos de 84 píldoras se descansa por 7 días y se reinicia un nuevo ciclo de 84 píldoras más para completar 3 ciclos de anticonceptivos por año. Los anillos vaginales deben ser colocados por la propia paciente entre el primero y quinto día de una menstruación normal y retirados a los 21 días para descansar 7 días, período en el que ocurrirá el sangrado por deprivación, y al 8 día se colocará un nuevo anillo para un nuevo ciclo de anticoncepción, independiente del patrón menstrual. Con los anticonceptivos en parche, se debe colocar el primer parche los primeros 5 días de una menstruación normal y ser cambiado semanalmente por tres semanas, la presentación comercial incluye tres parches, luego del retiro del tercer parche se descansa una semana y se reinicia nueva caja independiente del patrón menstrual. Los anticonceptivos de estrógenos/progestágenos para uso intramuscular deben administrarse mensualmente. Los anticonceptivos de depósito a base de solo progestina deben administrarse intramusculares o subcutáneos (según su presentación) trimestralmente. Los implantes subdérmicos y endoceptivos intrauterinos a base de progestágenos, que deben ser administrados y retirados por personal entrenado, tienen duración que va de tres a cinco años, dependiendo de la presentación comercial.

Las llamadas "*píldoras de anticoncepción de emergencia*" (PAE) o anticonceptivos post-coito se han empleado de 2 maneras: a) levonorgestrel 0.75 mg al inicio y 0.75 mg a las 12 horas, tomando la primera dosis dentro de las primeras 72 horas después del coito sin protección, o 1.5 mg en dosis única en las primeras 72 horas siguientes al coito sin protección; b) etinilestradiol 100 ug + norgestrel 1 mg al inicio y a las 12 horas, dentro de las 72 horas después del coito. Vale la pena resaltar que las PAE no interrumpen el embarazo ya establecido, es decir después de la implantación; su acción está más relacionada con prevención o retardo de la ovulación, o impidiendo la implantación a través de la modificación del micromedio (secreciones uterinas y tubáricas, peristaltismo tubárico, etc.); de ahí la recomendación enfática de su empleo dentro de las 72 horas siguientes al coito.

Por vía oral se ha empleado en bajas concentraciones una forma de tabletas de desogestrel y levonorgestrel para administración continua como anticonceptivos especialmente en la lactancia ("**mini píldora**").

La utilización de progesterona natural micronizada vaginal, de progesterona muscular y de progesterona en gel vaginal, al igual que el caproato de hidroxiprogesterona de depósito, han mostrado utilidad en soportar el cuerpo lúteo sin afectar el producto, por lo que también se utilizan en amenaza de aborto, pérdidas gestacionales recurrentes y como *soporte de fase lútea* en pacientes con sospecha de cuerpo lúteo insuficiente; otros estrógenos y progestágenos, especialmente los que tienen potencial androgénico, deben ser evitados por su potencial efecto adverso en el feto.

El caproato de hidroxiprogesterona ha mostrado su efectividad como relajante del musculo liso en reducir el riesgo de parto pretérmino en mujeres con antecedente del mismo sin otros factores de riesgo.

Dismenorrea por endometriosis. Los anticonceptivos orales combinados al igual que los progestágenos solos son considerados tratamientos de primera línea en los casos de dismenorrea, dolor pélvico crónico y dispareunia de origen endometriósico. En general todos los anticonceptivos han mostrado igual efectividad en el manejo del dolor. Se utilizan progestinas solas como el dienogest a la dosis de 2 mg/día por vía oral, medroxiprogesterona a la dosis de 30-50 mg/día por vía oral o 104-150 mg subcutáneos o intramusculares trimestrales respetivamente, y el endoceptivo intrauterino por 5 años.

Síndrome disfórico premenstrual. Se prefieren

booksmedicos.org

anticonceptivos orales combinados de micro dosis, con efecto antimineralocorticoide y con dosis extendidas de estrógenos más allá de 21 días para disminuir los días de deprivación hormonal, que es considerada uno de los factores etiológicos del síndrome.

Hiperandrogenismo. Se usan anticonceptivos combinados que idealmente contengan un progestágeno con efecto antiandrogénico, y pueden usarse solos o acompañados con otros antiandrógenos como la ciproterona (ver ciproterona en sección reguladores hormonales), espironolactona, finasteride y flutamida.

Retardo constitucional de la pubertad. Iniciando con dosis de 0,3 mg de estrógenos conjugados o su equivalente durante 6 a 12 meses para permitir el desarrollo mamario inicial, luego a dosis de 0,625 mg o su equivalente durante el tiempo que sea requerido.

Hiperplasia endometrial sin y con atipias. En casos de hiperplasia sin atipias las dosis usuales son:

- Medroxiprogesterona, 10-20 mg/día, vía oral, por 11-14 días de manera cíclica cada mes por 3-6 meses.
- Medroxiprogesterona de depósito, 150 mg IM cada 2 meses por 3-6 meses.
- Megestrol, 20-40 mg/día, vía oral, por 3-6 meses.

En casos de recurrir la hiperplasia sin atipias o en casos de hiperplasia con atipias se utilizan dosis altas de la siguiente manera:

- Medroxiprogesterona, 60-100 mg/día, vía oral, por 3 meses.
- Medroxiprogesterona depot, 150 mg IM dos veces por semana por 3 meses.
- Megestrol, 160 mg/día, vía oral, por 2 meses.

Cáncer mamario dependiente de hormonas, con receptores de estrógenos positivos. Se utiliza el acetato de megestrol a dosis de 40-1600 mg/día en dosis divididas, aunque su uso ha disminuido por el advenimiento del tamoxifeno, raloxifeno y los inhibidores de aromatasa (ver reguladores hormonales).

Presentaciones:

Terapia de reemplazo hormonal de solo estrógenos

Estrógenos equinos conjugados:

PREMARIN. amp. 25 mg; grag. 0.3, 0.625 y 1.25 mg; crema vaginal 0.625 mg/g, trae aplicador con dosis de 0,5, 1, 1,5 y 2 gr de estrógenos que equivalen a 0,3, 0,6, 0,9, y 1,2 mg de estrógenos equinos conjugados para uso diario.

Estrógenos conjugados sintéticos:

ESTERMAX tab, 0,625 mg.

Estrógenos conjugados sintéticos:

ESTERMAX, crema vaginal 0.625 mg/g para uso diario.

Estradiol:

MENODIN RETARD amp. 5 mg/1 ml.

Valerato de estradiol:

PROGYNON DEPOT, amp. 10 mg.

PROGYNOVA, grag. 2 mg.

Estriol:

OVESTIN, crema vaginal y óvulos para uso diario con 0,5 mg por aplicador y óvulo.

FEMTRIOL, crema vaginal con 0,5 y 1 mg por aplicador para uso diario.

ORTHO GYNEST y ESTEINE 3,5 mg, óvulos de liberación prolongada para uso semanal con liberación diaria de 0,5 mg.

Promestrieno:

ANTROFI, crema vaginal con aplicadores de 1 gr de crema equivalentes a 10 mg de promestrieno por aplicador para uso diario.

Estradiol gel con bomba dosificadora:

ESTROGEL 60 mg/100 gr libera 1,25 gr de estradiol por disparo.

ESTREVA 50 gr libera 0.5 mg de estradiol por disparo.

GINODERM 0,06% libera 0,75 mg de estradiol por disparo.

Estradiol gel:

ESTROGEL tubo, con regleta dosificadora para 1,25 o 2,5 mg

Estradiol:

ESTRADERM-TTS 25 y 50, parches adhesivos con 2 y 4 mg de estradiol, que proporcionan 25 ug/día y 50 ug/ día, respectivamente; FEM 7, libera 50 ug/día.

Terapia de reemplazo hormonal combinada (*estrógenos más progestágenos*)

Estrógenos conjugados 0.625 mg + medroxiprogesterona 2.5 ó 5 mg:

PREMELLE o PREMELLE PLUS respectivamente.

Estradiol 1 mg + didrogesterona 5 mg:

FEMOSTON CONTI tab.

Estradiol 1 mg + drospirenona 2 mg:

ANQELIQ comp., MARCELLE tab. Recubiertas, CLINOMAT

Estradiol 1 mg (12 comp.) + estradiol 1 mg/ gestodeno 25 ug (12 comp.):

AVADEN.

17 beta estradiol 1 mg + trimegestona 0,125 mg:

TOTELLE CONTINUO. 17 beta estradiol 1 mg (14 grageas) y 17 beta estradiol 1 mg + trimegestona 0,25 mg (14 grageas): TOTELLE CICLICO.

Estradiol 2 mg + norgestrel 0.5 mg:

booksmedicos.org

PROGYLUTON, grag

17-beta estradiol 1,5 mg + nomegestrol 3,75 mg:

VENUXIA y VENUXIA CICLIC tab.

Valerato de Estradiol 2 mg + dienogest 2 mg:

SEGUFEM, DIEVAL comp.

Valerato de Estradiol 1 mg + dienogest 2 mg:

VELBIENNE comp.

Valerato de Estradiol 4 mg + enantato de prasterona (DHEA) 200 mg:

GYNODIAN DEPOT

Otras formas en parches transdérmicos son:

EVOREL CONTI y EVOREL SEQUI, con estradiol y noretisterona para administración continua o secuencial. CLIMEDISC, NUVELLE TS; COMBIGEST, CLIMARA DUO, con estradiol y levonorgestrel.

Estrógenos más progestágenos para el manejo de la hemorragia uterina disfuncional

Etinilestradiol 0.01 mg + noretisterona 2 mg:

PRIMOSISTON ORAL.

Estradiol 10 mg + hidroxiprogesterona 250 mg: PRIMOSISTON amp.

Progestágenos solos para diferentes usos

Progesterona:

PROGESTOGEL 1%, gel para uso diario tópico mamario.

CRINONE 8%, gel para uso vaginal diario con 90 mg por aplicador.

Progesterona natural micronizada:

UTROGESTAN, GESLUTIN, PROGENDO, JARIT, GESTAGENO cap. 100 y 200 mg para uso oral y/o vaginal.

Hidroxiprogesterona:

PROLUTON DEPOT, amp. 250 y 500 mg.

Megestrol:

MEGACE, tab. 20 y 160 mg.

Medroxiprogesterona:

PROVERA, tab. 5 y 10 mg.

Didrogesterona:

DUPHASTON, tab. 10 mg

Dienogest:

VISANNE, DIENOMET, ALONDRA, METRINELLE, comp. 2 mg

Gestonorona:

PRIMOSTAT, amp. 200 mg.

Noretisterona:

PRIMOLUT-NOR, tab. 5 y 10 mg.

Estradiol 10 mg + hidroxiprogesterona 500 mg:

GRAVIDINONA.

Anticonceptivos orales de solo progestágenos

Levonorgestrel:

MICROLUT, tab. 30 ug, caja por 28 grageas.

Levonorgestrel:

TACE, POSTINOR-2, POSTDAY, OPXION tab. 75 ug, caja por 2 grageas

Desogestrel:

CERAZETTE, ARLETTE, TEJANIA, DESABELA tab. 75 ug, caja por 28 grageas.

Anticonceptivos orales combinados

Etinilestradiol 0.05 mg + levonorgestrel 0.25 mg:

NEOGYNON, NEOGYNON CD, NORAL, AMESTRAL 25.

Etinilestradiol 0.03 mg + levonorgestrel 0.15 mg:

NORDETTE, NORDETTE-28, MICROGYNON, MICROGYNON CD, MICROFEMIN, MICROFEMIN CD, NORAL, AMESTRAL 15.

Etinilestradiol 0.02 mg + levonorgestrel 0.1 mg:

MICROGYNON SUAVE, LINDELLA SUAVE, MINIPIL, ASUMATE 20

Etinilestradiol 0.02 mg + levonorgestrel 0.09 mg:

SEGUBELL (28 tab con principios activos).

Etinilestradiol 0.05 mg + norgestrel 0.5 mg:

EUGYNON, OVRAL.

Etinilestradiol 0.05 mg + noretindrona 1 mg:

ANOVULATORIO MK.

Etinilestradiol 0.03 mg + gestodeno 0.075 mg:

GYNOVIN, MINULET, HARMONET, FEMIANE viene con 0.02 + 0.075 mg y el MINESSE y MASBELL con 0.015 + 0.06 mg, respectivamente con 4 placebos.

Etinilestradiol 0.05 mg + linestrenol 2.5 mg: LINDIOL.

Etinilestradiol 0.03 mg + desogestrel 0.15 mg:

MARVELON, MIRAVELLE. Existe también MIRAVELLE SUAVE y MERCILON, con 0.02 + 0.15 mg, respectivamente.

Etinilestradiol 0.035 mg + norgestimato 0.25 mg:

CILEST.

Etinillestradiol 0.003 mg + drospirenona 3 mg:

YASMIN, YAX, VERONIQ, ROSINA

Etinillestradiol 0.002 mg + drospirenona 3 mg:

VERONIQ MINI, régimen 21 grageas

Etinillestradiol 0.003 mg + drospirenona 3 mg con 7 placebos:

FEMELLE cd

Etiinilestradiol 0.020 + drospirenona 3 mg:

YASMINIQ, YAXIBELLE, FEMELLE 20 cd, JOLIAN en régimen 24/4.

Etinilestradiol 0.03 mg + clormadinona 2 mg:

BELARA, ADELLA, LADEE

booksmedicos.org

Etinilestradiol 0.02 mg + clormadinona 2 mg:
GYNORELLE, ADELLA MINI, BELARINA en régimen 24/4

Etinilestradiol 0,035 mg + acetato de ciproterona 2 mg:
DIANE 35, LINFACE, FACETIX, ISBELA

Estradiol 1,5 mg + acetato de Nomegestrol 2,5 mg:
ZOELY, NOVAL

Etinilestradiol 0,03 mg + dienogest 2 mg:
GIANDA, BELLAFACE, YAEL, SIBILLA, DIENILLE

Anticonceptivos orales combinados extendidos de 84 días

Etinilestradiol 0,03 mg + dienogest 2 mg:
ACOTOL ex

Anticonceptivos trifásicos

Etinilestradiol 0.035 mg + norgestimato en tres concentraciones (0.18, 0.215 y 0.25 mg):
TRICILEST.

Etinilestradiol 0.03-0.04 mg + levonorgestrel en tres concentraciones (50, 75 y 125 ug):
TRIFEMINAL.

Etinilestradiol 0.035 mg + noretindrona en tres concentraciones (0.5, 0.75 y 1 mg):
TRINOVUM.

Anticonceptivos combifásicos

Etinilestradiol 0.04 mg + desogestrel 25 mg (7 comp.) y *0.03 de etinilestradiol + desogestrel 0,125* (15 comp.):
GRACIAL.

Anticonceptivos régimen estrógenos descendentes/progestágenos ascendentes

Valerato de estradiol (3,2,1 mg) + dienogest (2,3 mg):
QLAIRA, EVELY

Anticonceptivos vaginales

Etinilestradiol 0,015 mg + etonogestrel 0,120 mg:
CIRCLET, NUVARING anillo vaginal para uso por 3 semanas con descanso de 7 días y reinicio de nuevo anillo.

Anticonceptivos parenterales

Acetato de Medroxiprogesterona:
DEPOPROVERA, DEPOTRIM, MEGESTRON, amp. 150 mg.

Acetato de Medroxiprogesterona:
SAYANA amp 104 mg para uso subcutáneo

Noretisterona enantato:
NORISTERAT, amp. 200 mg.

Estradiol enantato 10 mg + algestona acetofénido 150 mg:
PERLUTAL amp. 1 ml

Estradiol enantato 6 mg + algestona acetofénido 90 mg:
SYNOVULAR amp.1 ml.

Enantato de Noretisterona 50 mg + Valerato de estradiol 5 mg:
MESIGYNA, NOFERTYL, OVUNIL iny. 1 ml para aplicación mensual IM.

Cipionato de Estradiol 5 mg + Acetato de medroxiprogesterona 25 mg:
FEMELIN, CYCLOFEM iny. Para aplicación mensual IM.

Anticonceptivos transdérmicos

Norelgestromina 150 ug + etinilestradiol 20 ug (liberación diaria):
EVRA, parches.

Dispositivos implantables

Levonorgestrel para implante subcutáneo:
Sistema NORPLANT, JADELLE, SINOIMPLAN cap. 36 mg con liberación de 30 ug/día.

Etonogestrel para implante subcutáneo:
Sistema IMPLANON, 68 mg con liberación de 60 ug/día.

Nomegestrol para implante subcutáneo:
sistema UNIPLANT, 38 mg con liberación diaria de 100 ug/día

Endoceptivo intrauterino

Levonorgestrel en endoceptivo uterino con 52 mg que libera 20 ug/día, para uso por 5 años:
MIRENA.

Levonorgestrel en endoceptivo uterino con 13,5 mg para uso por 3 años:
JAYDESS

ANDRÓGENOS

Los andrógenos son el grupo de hormonas con actividad masculinizante. En varones la testosterona es el principal andrógeno y es secretado por las células de Leydig del testículo, principalmente. La testosterona también es el principal andrógeno que se produce en las mujeres, pero lo hace en el cuerpo amarillo (ovario) y en la corteza suprarrenal. En todos los casos su producción es regulada

booksmedicos.org

por las gonadotrofinas hipofisarias. Durante la pubertad, alrededor de los 12 años de edad y hasta los 17, la concentración en sangre de la testosterona aumenta significativamente en los hombres, lo que conduce a los cambios puberales que diferencian a varones de mujeres.

La testosterona es metabolizada a otros esteroides activos, la dihidrotestosterona (vía 5α-reductasa) y estradiol (vía CYP19 aromatasa). Tanto la testosterona como la dihidrotestosterona actúan a través del mismo receptor (NR3A de la superfamilia de receptores nucleares) pero esta última se une con mayor afinidad, de tal forma que los tejidos que expresan la enzima reductasa, bajo el efecto de estas hormonas pueden sufrir modificaciones. La testosterona además es convertida a estradiol en el hígado, pero también es metabolizada en este órgano a androsterona y etiocolanolona.

Las consecuencias del déficit de andrógenos dependen de la etapa de la vida en que se presente y de la magnitud de su deficiencia. La falta de testosterona en un feto varón, en el primer trimestre de gestación se asocia con diferenciación sexual incompleta. Si el déficit se presenta antes de que concluya la pubertad se presentará un fracaso para completarla, con limitación en el desarrollo de genitales externos, del vello sexual, la voz, la masa muscular e incluso en la conducta. Cuando la carencia de testosterona se presenta después de concluir la pubertad, la regresión de los efectos de la pubertad dependerá del tiempo y grado de deficiencia y puede llevar a reducción de la energía, de la libido, de la masa muscular, la fuerza, la hemoglobina y el hematocrito y finalmente de la densidad mineral ósea. En las mujeres la reducción o pérdida en la secreción de andrógenos llevará a disminución en el vello sexual, solamente.

El receptor de andrógeno es intracelular, está situado en el citoplasma, cuando la testosterona y su derivado se ligan al dominio de unión con ligando, el receptor se disocia del complejo de proteína de choque térmico, se dimeriza y trasloca para llegar al núcleo, donde se unen a los elementos de respuesta de andrógeno en algunos genes, de manera que se forma un complejo ligando-receptor que se encarga de reclutar coactivadores y actuar como un factor de transcripción que estimula o reprime la expresión de ciertos genes responsables de los cambios correspondientes: diferenciación sexual, regulación de gonadotrofinas, espermatogénesis, madurez sexual. La testosterona y su derivado actúan como andrógenos, pero también tienen efectos anabólicos. Ninguno de estos medicamentos tiene efecto anabólico puro y el uso de cualquiera de ellos, natural o sintético, produce siempre efectos androgénicos.

La ingesta por vía oral de testosterona no es una forma eficaz de reponer su deficiencia, porque a pesar de ser absorbida, rápidamente es metabolizada en el hígado y no se mantienen concentraciones suficientes, por lo que todas las presentaciones están diseñadas para evitar el catabolismo hepático. Los preparados transdérmicos (parches, geles) permiten obtener concentraciones sanguíneas de testosterona más estables.

Reacciones adversas

Muchos de los efectos adversos son prolongaciones de la actividad androgénica y dependen del sexo, la edad y el tiempo de uso. Son clásicos en las mujeres el hirsutismo, la voz grave, el acné, las irregularidades menstruales, el aumento del tamaño del clítoris y las alteraciones de la libido. En los niños y adolescentes se presenta cierre epifisiario con trastornos del crecimiento y cambios precoces en su maduración sexual. El uso continuado en los hombres puede conducir a azoospermia, impotencia, fibrosis testicular, hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata.

Otros efectos adversos de importancia son trombosis venosa profunda, edemas, hipertensión, sueños anormales, conducta agresiva, ira, amnesia, ansiedad, escalofríos, depresión, labilidad emocional, excitación, hostilidad, insomnio, pérdida de la memoria, convulsiones y apnea del sueño. Además, en piel se ha asociado con acné, alopecia, dermatitis de contacto, piel seca, foliculitis, hirsutismo. A nivel endocrino se han relacionado con disminución en la secreción de gonadotrofinas, aceleración del crecimiento, ginecomastia, hipercolesterolemia, hiper o hipoglicemia, hiper o hipocalemia. Además, con incremento del apetito, diarrea, reflujo gastroesofágico, sangrado digestivo, impotencia, oligospermia, priapismo, carcinoma de próstata, hiperplasia prostática, colestasis hepática, neoplasias hepáticas, anemia, sangrados, parestesias, reacciones en el sitio de aplicación entre muchas otras.

Precauciones y contraindicaciones

Están contraindicados en casos de hipersensibilidad; en hombres en que se sospeche o tengan carcinoma mamario o de próstata. Cuando se usan en casos de inicio tardío de la pubertad en hombres, deben hacerse radiografías de mano y muñeca cada 6 meses para determinar la tasa de maduración ósea. Deben emplearse con cuidado en pacientes con historia de infarto de miocardio o enfermedad coronaria. Pueden acelerar la obstrucción urinaria en pacientes con prostatismo. El uso prolongado se ha asociado con graves efectos hepáticos (hepatitis, hepatomas, colestasis, ictericia). Se ha reportado virilización en niños después de su contacto con los sitios de aplicación tópica en hombres que emplean testosterona por esa vía, por lo que se recomienda que los pacientes se adhieran estrictamente a las instrucciones de uso para prevenir exposición secun-

booksmedicos.org

daria. Están contraindicados en embarazo y lactancia, se clasifican en la categoría X del embarazo.

Interacciones

La testosterona puede elevar los niveles y efectos de la ciclosporina y los antagonistas de la vitamina K (warfarina) y puede reducir los efectos de tocilizumab. La hierba de San Juan puede reducir sus niveles. También puede aumentar el efecto de los hipoglicemiantes.

Usos

Se han empleado en el *hipogonadismo masculino* primario o secundario, en cualquiera de sus presentaciones; en estos casos la respuesta es adecuada en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, pero no en la espermatogénesis; se requiere medir las concentraciones de testosterona en sangre durante el curso de la terapia. En la *senescencia masculina*, cuando se han demostrado cifras menores a las normales, puede aumentar la densidad mineral ósea y la masa magra y puede reducir la masa adiposa. En *mujeres con deficiencia de testosterona* por panhipopituitarismo se ha observado que normalizar las concentraciones de testosterona puede aumentar la densidad mineral ósea, la masa magra y la función sexual. Se han utilizado para *intensificar el rendimiento deportivo*, pero se considera que esta práctica trae riesgos para la salud, no se recomienda en ningún caso y está prohibida por las autoridades, pues a las dosis elevadas que se usan puede suprimir la secreción de gonadotrofinas y anular la función endógena testicular, afectando la producción de espermatozoides y la fertilidad; incluso puede causar atrofia testicular, ginecomastia, hepatotoxicidad e hipercolesterolemia. Se están estudiando solos o asociados a otros fármacos como *anticonceptivos masculinos*. Los resultados han sido pobres en casos de *estados catabólicos* y de emaciación, con excepción de la que se asocia al VIH/SIDA, donde ha demostrado conseguir un aumento de la masa y fuerza muscular. Pueden prevenir los ataques de *angioedema*.

Presentaciones y dosis

Denominación común internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis
Testosterona	TESTOVIRON DEPOT, ANDROGEL, TESTOSTERONA	Sol iny 250 mg/1ml; gel 50 Mg/5 g	iM: 50-400 mg cada 2-4 sem. Gel: aplicar una vez al día en piel seca y limpie de hombros o brazos (nunca en genitales)
Nandrolona	DECA-DURABOLIN	Sol iny 50 mg/1 ml	Amp. de depósito
Mesterolona	PROVIRON	Tab. 25 Mg	50 mg/día

REGULADORES HORMONALES

Existe un grupo de medicamentos conocido como «reguladores hormonales» que, sin tener actividad directa como hormonas, interactúa con éstas o sus receptores y producen efectos farmacológicos de importancia terapéutica. Entre los más importantes y de más frecuente uso tenemos:

Reguladores androgénicos

- Danazol.
- Gestrinona.
- Bloqueadores de receptores de andrógenos: esteroideos (ciproterona, megestrol) y no esteroideos (flutamida, bicalutamida y nilutamida).
- Inhibidores enzimáticos: finasterida y *serenoa repens*.
- Otros: espironolactona, ketoconazol, abiraterona.

Reguladores estrogénicos

A.

- Moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERM): tamoxifeno, raloxifeno, toremifeno, droloxifeno, idoxifeno, acolbifeno, lasofoxifeno, arzoxifeno, miproxifeno, levormeloxifeno, ospemifeno, bazedoxifeno.
- Antiestrógenos: clomifeno, fulvestrant.

B. Inhibidores de aromatasa: esteroideos (formestano, exemestano) y no esteroideos (anastrozol, letrozol).

C. Otros: tibolona.

booksmedicos.org

Reguladores de progesterona

Moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPRM): mifepristona, ulipristal.

Reguladores de hormonas corticosuprarrenales

Mitotano, metirapona, aminoglutetimida, ketoconazol, mifepristona, trilostano, espironolactona.

Otros reguladores hormonales

- Inductores de la ovulación.
- Análogos de GnRH (gonadorelina).
- Análogos de dopamina (bromocriptina, cabergolina, etc.).
- Antagonistas de GnRH (ganirelix, cetrorelix).

El empleo de estos agentes la mayoría de las veces requiere métodos diagnósticos sofisticados y estrecho seguimiento, por lo que su uso generalmente se deja al especialista. Con el objeto de dar una visión panorámica de su farmacología, se hará una descripción muy general de algunos de ellos.

REGULADORES ANDROGÉNICOS

DANAZOL

Tiene un efecto supresivo en el eje hipófisis ovario y disminuye la secreción de FSH y LH. Se une con receptores específicos de hormonas sexuales en los órganos blancos, lo que explica sus efectos antiestrogénicos, anabólicos y débilmente androgénicos. Suprime la ovulación, y la vagina y el endometrio se tornan atróficos.

El danazol modifica la actividad del complemento, lo que explica su acción en el edema angioneurótico. También se ha visto que puede aumentar los niveles de factores VIII y IX de la coagulación y de alfa1-antitripsina, y disminuye la inmunoglobulina G reactiva en casos de púrpura trombocitopénica idiopática.

Se absorbe bien del tracto gastrointestinal y se metaboliza en hígado a su principal metabolito activo, el 2-hidroximetiletisterona. Tiene vida media plasmática de 2.6 a 4.5 horas. Las más frecuentes reacciones adversas son las relacionadas con su actividad androgénica, como hirsutismo, acné, alteraciones de la voz, aumento de peso y seborrea. Menos frecuentes son la hipertrofia del clítoris y los cambios vasomotores. Puede causar ictericia y edema. También, como es de suponer por su mecanismo de acción, se presentan efectos hipoestrogénicos como prurito o sangrado vaginal, nerviosismo, etc.

Precauciones y contraindicaciones. Embarazo y lactancia; sangrado vaginal anormal, de etiología sin esclarecer; insuficiencias hepática, renal o cardíaca severas. Se debe descartar carcinoma mamario antes de prescribir la medicación.

Usos, dosis y presentación

Enfermedad fibroquística de la mama. Con rápida mejoría sintomática y disminución o desaparición de las nodulaciones en 4 a 6 meses, hasta en el 80% de pacientes. Se emplea a dosis de 100 a 400 mg/día, repartido en dos tomas.

Endometriosis (manejo del dolor). Causa regresión del endometrio ectópico con producción de anovulación y amenorrea durante el tratamiento. La dosis es de 200-800 mg/día, en dos tomas, por unos 4 a 6 meses.

Angioedema hereditario. A dosis de 400-600 mg/día, repartidos en 2 o 3 tomas; cuando se obtenga respuesta adecuada, se disminuye gradualmente, en unos 2 meses, hasta llegar a una dosis profiláctica de mantenimiento (que puede ser el 50% o menos de la inicial).

Discrasias sanguíneas. Se utiliza en ocasiones como tratamiento complementario para anemia hemolítica y púrpura trombocitopénica idiopática resistente a fármacos de primera línea.

Danazol: LADOGAL, DANOCRINE tab. y cap. 100 y 200 mg.

GESTRINONA

Con actividades androgénica, antiestrogénica y antiprogestacional. Empleado por vía oral en el tratamiento de *endometriosis*, a dosis de 2.5 mg 2 veces a la semana, iniciando el primer día del ciclo menstrual, por 6 meses.

Se absorbe bien del TGI, se metaboliza en el hígado y tiene vida media de 24 horas.

Sus reacciones adversas, contraindicaciones y precauciones son las mismas del danazol.

Los inductores enzimáticos como los antiepilépticos y la rifampicina pueden inducir su metabolismo.

Gestrinona: NEMESTRAN, cap. 2.5 mg.

CIPROTERONA

Su mecanismo de acción radica en la competencia con los andrógenos por su receptor intracelular, inhibición de secreción de LH y reducción indirecta de la actividad de 5-alfa reductasa. Paralelo a estos

booksmedicos.org

efectos antiandrogénicos despliega intensos efectos progestacionales y leves glucocorticoides.

La mayoría de las reacciones adversas son derivadas de su actividad antiandrogénica: disminución de la libido, inhibición de la espermatogénesis con infertilidad, ginecomastia a veces con galactorrea y mastodinia, cambios vasomotores y variaciones en la presión arterial, alteraciones en el perfil lipídico y amenorreas prolongadas cuando de utiliza sin acompañamiento estrogénico.

Se han reportado casos de depresión de la función adrenocortical y de sedación en la fase inicial del tratamiento. Cuando se asocia con estrógenos en un preparado de dosis fijas como anticonceptivo, pueden adicionarse los efectos estrogénicos que se describen en el tema de contraceptivos orales.

Cuando se emplea en el carcinoma de próstata, a dosis mayores de 50 mg/día, puede producir reacciones hepáticas severas. Han sido estos efectos, y reportes de posible carcinogenicidad, lo que llevó a varios países a restringir su uso.

Se contraindica en enfermedades hepáticas agudas, neoplasias, enfermedades consuntivas crónicas y lactancia; antes de iniciar su administración, debe descartarse la presencia de un embarazo, pues éste contraindica su uso por el riesgo de feminización de un feto masculino.

Usar con precaución en pacientes con enfermedad hepática crónica estable, en diabéticos, con antecedentes de trombo embolismo y en afecciones psiquiátricas con tendencia a la depresión severa. Si se desea un embarazo debe suspenderse 3 meses antes.

Usos, dosis y presentación

Las dosis son muy variables, dependiendo de la indicación, de ahí la gran diferencia de las concentraciones en los preparados. En la mujer, en algunos casos de alopecia androgénica, acné e hirsutismo, un esquema sencillo es el siguiente: ciproterona 2 mg + etinilestradiol 0.035 mg al día, por 21 días. El tratamiento debe comenzar el primer día del ciclo menstrual y se suspende siete días para permitir hemorragia por deprivación; si no aparece la menstruación debe descartarse embarazo u otra patología; la duración del tratamiento es en general de varios meses, debe esperarse algún efecto terapéutico luego de 6-8 meses de uso. En casos de androgenización severa se usa el denominado esquema invertido de Hammerstein, que consiste en agregar ciproterona (10 a 100 mg/ día) durante los primeros 10 días de uso del esquema anterior cíclicamente.

Ciproterona: ANDROCUR, tab. 10 y 50 mg.

Ciproterona 2 mg + etinilestradiol 0.035 mg: DIANE-35, FACETIX, LINFACE, ISBELLA grag.

BLOQUEADORES DEL RECEPTOR ANDROGÉNICO

Flutamida, **nilutamida** y **bicalutamida** son inhibidores competitivos del receptor de andrógenos. La flutamida, adicionalmente, inhibe la captación celular de los andrógenos.

Se administran por vía oral, con una alta biodisponibilidad. Se unen a las proteínas plasmáticas en más del 90%. La vida media de la flutamida es de 5 horas por lo que debe administrarse a dosis de 250 mg cada 8 horas; la bicalutamida tiene vida media de 5 a 6 días y se usa en dosis de 50 mg/día, y la nilutamida tiene vida media de 45 horas y se utiliza a dosis de 150 mg/día; todos son extensamente metabolizados en el hígado (la flutamida da un metabolito activo) para excretarse posteriormente por orina y bilis.

Reacciones adversas: náuseas, vómito, diarrea, mastalgia, ginecomastia a veces con galactorrea y hepatitis a veces fatal. Con bicalutamida se han reportado angina y arritmias, y con nilutamida intolerancia al alcohol, menor adaptación ocular a las oscuridad y rara vez neumonitis intersticial.

La bicalutamida, por su facilidad de administración y menor toxicidad es atractiva, pero la menor sobrevida de los pacientes ha limitado su uso como monoterapia. La nilutamida no parece ofrecer beneficios en comparación con los otros fármacos y tiene un perfil de efectos tóxicos menos favorables.

Su efecto antiandrogénico a nivel periférico eleva los niveles de LH que estimulan más secreción androgénica, razón por la cual deben administrarse asociados a análogos de GnRh en el tratamiento del *carcinoma de próstata metastásico* y en el *hirsutismo.*

Flutamida: EULEXIN, cap. 125 y 250 mg.

Nilutamida: NILANDRON, ANANDRON, tab. 50,100 y 150 mg.

Bicalutamida: CASODEX, tab. 50 y 150 mg.

FINASTERIDA

Inhibe en forma competitiva la enzima 5-alfa reductasa, en especial la tipo II responsable de la conversión de testosterona a dihidrotestosterona especialmente en genitales externos; el **dutasteride** tiene afinidad por la tipo I y II. La reducción de tamaño de la próstata es de 20 a 30%. Los síntomas mejoran hasta en el 60% de los pacientes, manteniéndose los efectos hasta por 2 a 3 años; se requiere tratamiento de por lo menos seis meses en algunos casos para determinar la capacidad de respuesta.

Entre los principales efectos adversos, afortunadamente poco frecuentes, se encuentran disminución de la líbido, impotencia, alteraciones en la eyaculación y ginecomastia.

Produce malformación en fetos masculinos, cuando es usada en el embarazo.

La finasterida se perfila como una alternativa a la cirugía en casos moderados de *hiperplasia prostática benigna* y en pacientes que por cualquier circunstancia no toleran o rehúsan la cirugía. Antes de iniciar el tratamiento, debe descartarse patología neoplásica.

booksmedicos.org

También se ha empleado para la *calvicie andrógenica*, a dosis orales de 1 mg/día.

Pueden requerirse hasta 3 meses para observar el beneficio, el cual desaparece después de un año de descontinuado el medicamento. Cuando es usado en *hirsutismo* su efectividad es similar a la reportada con flutamida y ciproterona.

Finasterida: FINASPROS, PROSCAR, PROPECIA tab. 1 y 5 mg.

SERENOA REPENS

Es un extracto con varios compuestos esteroideos entre los que se encuentra el sitosterol. Ha demostrado efecto antiandrogénico por un doble mecanismo: bloqueo de la unión de la hormona a su receptor intracelular e inhibición de la enzima 5-alfa reductasa, que hace la conversión de testosterona a dihidrotestosterona; también se le atribuyen efectos antiinflamatorio y espasmolítico. Su ensayo en *hipertrofia prostática benigna* condujo a resultados satisfactorios similares a finasterida en sus manifestaciones funcionales como polaquiuria, disuria, dificultad para la micción, además de su buena tolerancia en general. Se ha asociado con ictericia colestásica. No se le conocen contraindicaciones ni interacciones con otros medicamentos. Se administra por vía oral, 160 mg 2 veces al día, por 4-8 semanas.

Extracto Serenoa repens: PERMIXON, tab. 160 mg, para ser usado cada 12 horas; SEBOSEDIL tab, que contiene además cistina, metionina, vit B5, B6 y E, para ser usada cada 12 horas; TRICOVIT loción.

ESPIRONOLACTONA

Diurético antagonista de la aldosterona. Ha mostrado efecto inhibidor de la síntesis de los andrógenos, al bloquear varios pasos de la esteroidogénesis y antagonizar los receptores androgénicos. Esto lo ha llevado a emplearse como alternativo en casos de *hirsutismo* en dosis de 25-200 mg/día. Su uso puede originar irregularidades menstruales por lo que se asocia frecuentemente en estos casos con anticonceptivos combinados, además se busca prevenir el embarazo para evitar el riesgo de feminización de un feto masculino.

KETOCONAZOL

Es un antimicótico con efecto adicional en la inhibición de la esteroidogénesis testicular y suprarrenal al inhibir la CYP 17. Se usa extraoficialmente (off-label) en el *cáncer prostático resistente a la castración*. Su principal efecto adverso es la diarrea y la elevación de las enzimas hepáticas que limitan su uso como hormonoterapia inicial. Se administra en dosis de 200-400 mg tres veces al día.

ABIRATERONA

Es un inhibidor irreversible de la CYP 17 con mayor potencia y selectividad que el ketoconazol en el manejo del *cáncer prostático resistente a la castración*, presenta adecuada biodisponibilidad por vía oral e incrementa los niveles de ACTH plasmáticos, lo que produce un exceso de mineralocorticoides por lo que se administra con dosis bajas de glucocorticoides diarios (prednisona). Se encuentra actualmente en fase III de estudio para la indicación mencionada.

MODULADORES SELECTIVOS DE RECEPTORES DE ESTRÓGENOS (SERMS)

Son fármacos que tienen la capacidad de unirse al receptor estrogénico intracelular, generando activación del mismo en unos tejidos y bloqueándolo en otros. Esta especificidad tisular parece estar relacionada con la distribución en los tejidos de los subtipos de receptor de estrógeno (receptor alfa o beta), la función de las proteínas correguladoras (co-activadores o co-represores) y los diversos factores de activación transcripcional intranuclear que permitirán la expresión o inhibición en la síntesis proteica.

Son medicamentos que se han desarrollado buscando una molécula ideal con efectos antitumorales mamarios y endometriales y a la vez con efectos protectores cardiovasculares y óseos, razón por la cual son utilizados para el tratamiento y prevención del cáncer de mama hormonodependiente, en inducción de ovulación, en prevención de fracturas osteoporóticas y como "adyuvante" en la terapia hormonal de la menopausia para contrarrestar sus efectos estrogénicos mamarios y endometriales. Sus efectos adversos están dominados por incremento en el riesgo cardiovascular y la inducción de fogajes, en el caso del tamoxifeno este presenta adicionalmente un riesgo incrementado de producir cáncer endometrial. El tamoxifeno, como molécula prototipo de los SERMs, expone efectos antiestrogénicos mamarios y efectos estrogénicos en tejidos no mamarios, dándole el índice terapéutico general al fármaco. Se han desarrollado varios compuestos antiestrogénicos novedosos que ofrecen mayor eficacia y menores efectos tóxicos. Los SERMs pueden dividirse en: a) agonistas parciales de los estrógenos, como el tamoxifeno y sus derivados toremifeno, droloxifeno, idoxifeno, compuestos de "anillo fijo" como el raloxifeno, acolbifeno, lasofoxifeno, arzoxifeno, miproxifeno, levormeloxifeno, y otros como el clomifeno, ospemifeno y bazedoxifeno; b) antagonistas puros de los estrógenos, también llamados reguladores descendentes selectivos de receptores de estrógenos (SERD), como el fulvestrant.

booksmedicos.org

TAMOXIFENO

Desarrollado inicialmente para uso como anticonceptivo por vía oral, evidenció contrariamente que inducia ovulación, pero además tenía efecto antiproliferativo en las líneas celulares del cáncer mamario dependiente de estrógenos. Es de ahí que parte su utilidad clínica actual reduciendo en 50% el riesgo de recaída y disminuyendo la mortalidad en un 25% hasta por 10 años después de su uso, independiente de la edad, estado menopáusico y uso o no de quimioterapia. Es un medicamento antiestrogénico a nivel mamario y con actividad estrogénica en endometrio, hueso, hígado y sistema de coagulación, produciendo proliferación endometrial, aumento de la densidad mineral ósea, alterando favorablemente el perfil de lípidos sanguíneos y aumentando algunos factores de coagulación. No posee actividad androgénica.

Su vía de administración es oral con una adecuada biodisponibilidad, logrando concentraciones máximas luego de 3-7 horas y alcanzando un estado de equilibrio en 4-6 semanas. Se metaboliza a dos productos que conservan su afinidad por el receptor de estrógenos. Su eliminación es principalmente por heces.

Reacciones adversas

Síntomas vasomotores (bochornos), depresión, cambios del afecto, atrofia vaginal, prurito y dermatitis vulvar, irregularidades menstruales, aparición de quistes ováricos funcionales en pacientes no menopáusicas, pérdida del cabello, náuseas y vómito. Aumenta en 2 veces el riesgo de carcinoma endometrial y en 2-3 veces el riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. A dosis altas disminuyen la agudeza visual y favorecen la formación de cataratas.

Precauciones y contraindicaciones

Antecedentes de hiperplasia o cáncer endometrial, durante su uso debe ser evaluado el grosor endometrial con alguna periodicidad para identificar hiperplasias endometriales que aumenten el riesgo de carcinoma endometrial; debe evitarse en pacientes con anomalías congénitas o adquiridas de la coagulación y en mujeres con antecedentes de trombosis venosa profunda o apoplejía. Contraindicado en antecedente de cáncer hepático.

Indicaciones

Se emplea en la quimioprofilaxis en pacientes con factores de riesgo para desarrollar *cáncer de mama,* en el tratamiento auxiliar del cáncer mamario con receptores positivos para estrógenos en etapas tempranas y para el tratamiento del carcinoma mamario avanzado con receptores de estrógenos positivos en todas las edades. La dosis habitual es de 20 mg/día por 5 a 10 años.

Tamoxifen: NOLVADEX, TAXUS tab. 10 y 20 mg.

RALOXIFENO

Es un agonista parcial con efecto estrogénico en hueso e hígado y con actividad antiestrogénica en mamas y ningún efecto sobre endometrio. Esta especificidad por tejidos está determinada por la unión a diferentes receptores de estrógenos, lo cual genera en algunos tejidos activación de coactivadores y en otros de correpresores que finalmente estimulan o suprimen la transcripción en las células efectoras. Es un medicamento que ha demostrado disminuir en 50% el riesgo de fracturas vertebrales, pero no ha logrado reducir el riesgo de fracturas no vertebrales, antes de su uso deben darse aportes cálcicos de 1.000-1.200 mg/día, aumentar la actividad física "con carga", evitar el consumo de alcohol y tabaco y corregir otros factores de riesgo específicos como carencias de vitamina D. El raloxifeno mejora el perfil lipídico al disminuir el colesterol total y LDL sin afectar los triglicéridos ni las HDL, ha mostrado importante reducción en el riesgo de cáncer mamario en pacientes con receptores positivos para estrógenos, y en pacientes definidos con riesgo intermedio y alto según su historia familiar, antecedentes de lesiones proliferativas mamarias, etc, además al no estimular las células endometriales no aumenta el riesgo de carcinoma endometrial, también se ha estudiado su uso en la miomatosis premenopáusica sin lograr una evidencia consistente en la reducción del tamaño de los miomas.

Por el efecto antiestrogénico es capaz de inducir signos y síntomas vasomotores (bochornos), así como calambres en extremidades y dolores músculo-esqueléticos. La enfermedad tromboembólica, como con los estrógenos, es el más importante riesgo de su empleo y su riesgo máximo está dado al inicio del tratamiento.

Se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal y se une a proteínas plasmáticas en más del 95%, se metaboliza en hígado y se excreta casi completamente por heces, para una vida media de unas 28 horas.

Se contraindica en embarazo, lactancia y en pacientes con historia de enfermedad tromboembólica o historia de trastornos de la coagulación con tendencia a la trombosis. El medicamento debe suspenderse por lo menos 72 horas antes de cirugías o procedimientos que incluyan inmovilización prolongada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencias hepática o renal, así como en pacientes con cáncer.

Al ser comparado en varios estudios el tamoxifeno vs raloxifeno, se encuentra que ambos reducen en igual proporción el riesgo de cáncer mamario invasor y de fracturas vertebrales, presentando el raloxifeno menos frecuencia de eventos tromboembólicos, menos incidencia de cataratas, menos incidencia de cáncer endometrial, menos hiperplasia endometrial y menos histerectomías no planeadas, pero sin demostrar prevención en la aparición de cáncer mamario no invasivo.

booksmedicos.org

El raloxifeno puede disminuir la eficacia de los anticoagulantes orales.

Raloxifeno: EVISTA, tab. 60 mg. Se emplea como alternativo en el manejo de la *osteoporosis postmenopáusica*, a dosis de 60 mg/día, junto con calcio, para reducir la incidencia de fracturas. Se utiliza como segunda línea en pacientes intolerantes a bisfosfonatos y que no tengan antecedentes de eventos trombóticos. También está aprobado como *quimioprofiláctico* en pacientes postmenopáusicas clasificadas como de riesgo intermedio y alto para desarrollar *cáncer mamario* especialmente en aquellas con densidad mineral ósea disminuida.

BAZEDOXIFENO

Basado en sus acciones sobre el receptor de estrógenos se comporta como un agonista en hueso y antagonista en mama y endometrio. Reduce el riesgo de fracturas vertebrales en pacientes postmenopáusicas con o sin fracturas vertebrales previas. La adición al bazedoxifeno 40 mg/día de estrógenos equinos conjugados en dosis de 0,450-0.625 mg/día reducen la tasa de recambio óseo y previenen la pérdida ósea previniendo las fracturas de cadera en pacientes de alto riesgo, además de aliviar los síntomas vasomotores y la atrofia vulvovaginal de la menopausia, contrarrestando los efectos estimulantes de los estrógenos en mama y endometrio. Actualmente no está disponible en Colombia.

FULVESTRANT

Medicamento que ejerce su acción como "antiestrógeno puro", al bloquear los receptores de estrógenos, "etiquetar" el receptor para ser degradado, evitar su dimerización intranuclear y ejercer su acción de down-regulation en estos receptores, logrando su efecto de regulación descendente selectiva de los receptores de estrógenos (SERD). Posee un mejor perfil de seguridad, inicio de acción más rápido y duración de acción más prolongada que los SERM. Presenta como efectos adversos los bochornos, síntomas gastrointestinales, cefalea, dorsalgia y faringitis. Es el primer medicamento de su clase en ser aprobado por la FDA para el manejo de pacientes *postmenopáusicas con cáncer mamario metastásico positivo para receptores estrogénicos que progresaron con el tratamiento con tamoxifeno.*

INHIBIDORES DE AROMATASA

La aromatasa es la enzima encargada de la conversión de andrógenos a estrógenos en todo el organismo. Estos medicamentos bloquean esta enzima impidiendo la síntesis de estrógenos y generando retroalimentación positiva hipotalámica, produciendo liberación de GnRh y a su vez estimulación de gonadotropinas que finalmente provocan foliculogénesis y esteroidogénesis ovárica; en este mecanismo basan su acción como inductores de la ovulación.

Han sido clasificados en agentes esteroideos o tipo 1 (**formestane**, **exemestane**) con unión irreversible a la enzima, y no esteroideos o tipo 2 (**anastrozole**, **letrozole**, **vorozole**) con unión reversible a la aromatasa. Sus efectos adversos derivan del estado hipoestrogénico que provocan. Sus principales indicaciones son el *cáncer de mama* y para *inducir la ovulación* (indicación off label) en pacientes anovulatorias. En los casos de inducción de la ovulación se utiliza en dosis de 2,5 a 7,5 mg/día durante cinco días, iniciando el 3 día del período menstrual y se evalúa su resultado a través de monitoreo ovulatorio ecográfico.

Exemestane: AROMASIN, tab. 25 mg

Anastrozole: ARIMIDEX, tab. 1 mg

Letrozole: FEMARA, FEMGAR, tab. 2.5 mg

TIBOLONA

Esteroide sintético derivado de la 19 nortestosterona, es un regulador de la actividad estrogénica con selectividad tisular (STEAR: selective tissue estrogenic activity regulator) por su actividad estrogénica sobre hueso, vagina, afecto y síntomas climatéricos, y su actividad progestacional y androgénica leve. Sobre hueso ha mostrado reducción significativa en el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, tanto en pacientes con antecedentes de fracturas como en aquellas que no las han presentado, disminuye la atrofia urogenital mejorando los síntomas urinarios y vaginales, mejora los síntomas vasomotores y otros síntomas típicos como insomnio, cefalea y fatiga, siendo tan efectiva como otras formas de terapia de reemplazo hormonal que incluyen estrógenos y progestágenos. Su actividad androgénica leve con la disminución de los niveles circulantes de globulina fijadora de hormona sexual explica los efectos benéficos en el bienestar sexual definidos como mejoría en la libido y deseo sexual, por estas razones se ha empleado como terapia de *reemplazo hormonal en la postmenopausia*, sin aumentar el riesgo de hiperplasia o cáncer endometrial, ni aumentar la densidad mamográfica de los senos, a la vez que reduce el riesgo de cáncer de mama al ser comparada con la terapia convencional de estrógenos/progestágenos y con placebo. No ha mostrado incremento en el riesgo de eventos trombo-embólicos, se ha asociado con reducción en el riesgo de cáncer de colon en mujeres entre 60 -79 años y no requiere del uso de progestágenos como oposición en pacientes no histerectomizadas, razones por las que le podría conferir un perfil se seguridad superior a la terapia convencional con estrógenos/progestágenos.

Tiene buena absorción oral, se une a proteínas plasmáticas en alta proporción, se metaboliza a 3 metabolitos activos, dos de los cuales tienen actividad estrogénica, mientras que el tercero despliega actividad progestacional. Los metabolitos se excretan por bilis principalmente.

booksmedicos.org

Reacciones adversas

Irregularidades menstruales, aumento de peso y edema, dermatitis seborreica o acneiforme, alteración de pruebas hepáticas, cefalea, trastornos gastrointestinales, hirsutismo, aumento en la enfermedad cerebro-vascular especialmente en pacientes mayores de 70 años.

Precauciones y contraindicaciones

No debe emplearse en mujeres con tumores hormono-dependientes, en embarazo o durante el período de lactancia, con trastornos cardiovasculares o cerebro-vasculares, tromboflebitis o trombo embolismo, con sangrado vaginal de causa desconocida o con trastornos hepáticos severos.

Debe administrarse con precaución en pacientes con tendencia a retención de líquidos, disfunción renal, epilepsia, migraña, diabetes, dislipidemia o que reciban anticoagulantes.

Usos y dosificación

La tibolona, a dosis de 1,25 a 2,5 mg/día, está indicada como *terapia de reemplazo hormonal en la pre y especialmente en la postmenopausia*, presenta valores agregados en pacientes con bajo deseo sexual o disfunción sexual femenina, trastornos del ánimo en pacientes con tratamientos psicoactivos, en riesgo de pérdida acelerada de la masa ósea (osteopenia) y molestias urogenitales; se benefician de cambio de terapia convencional con estrógenos/progestágenos a tibolona mujeres con aumento en la mastalgia y con tal aumento en la densidad mamográfica que hagan ininterpretables las mamografías o produzcan exceso de controles. Indicada en la premenopausia como terapia Add-back para la paciente en tratamiento con análogos de la GnRh para el manejo de la *endometriosis* por más de 3 meses, para el alivio de los síntomas por deficiencia de estrógenos y la prevención de pérdida de masa ósea.

Presentación

Tibolona: LIVIAL, TINOX, MENOTIBOL, TIBONELLA, tab. 2,5 mg.

MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES DE PROGESTERONA (SPRMS)

Al igual que los SERMs, pero sobre el receptor de progesterona, su mecanismo de acción es a través de la capacidad de unión al receptor de progesterona intracelular, generando activación del mismo en unos tejidos (efecto agonista) y bloqueándolo en otros (efecto antagonista). Esta especificidad tisular parece estar relacionada con la distribución en los tejidos de los subtipos de receptor de progesterona (receptor A y B fundamentalmente, pero también involucrados los otros subtipos de receptores de progesterona), la función de las proteínas correguladoras (co-activadores o co-represores) y los diversos factores de activación transcripcional intranuclear que permitirán la expresión o inhibición en la síntesis proteica.

MIFEPRISTONA

Es un derivado de la noretindrona que compite con los receptores de progesterona, bloqueándolos en la mayor parte de los tejidos, pero también ejerciendo efecto agonista en algunos. Ejerce actividad sobre el receptor de glucocorticoides y andrógenos. Bloquea la inhibición retroalimentaria del cortisol sobre la ACTH aumentando las concentraciones de corticotropina y cortisol. Su potente bloqueo en los receptores de progesterona endometrial en las etapas iniciales del embarazo produce desprendimiento del blastocisto que, acompañado del reblandecimiento cervical y el efecto luteolítico adicional que produce, permiten la terminación del embarazo; cuando es seguido del uso de misoprostol, el aborto es completo en más del 90% de los casos, sin requerir intervención quirúrgica adicional. La mifepristona se ha utilizado también en pacientes con meningiomas que parecen ser progesterona-dependientes, como contraceptivo post coital, en el tratamiento de la endometriosis y la miomatosis uterina. Además de los receptores de progesterona, la mifepristona puede bloquear los receptores de glucocorticoides, por lo que se ha empleado en el síndrome de Cushing.

Sus reacciones adversas incluyen sangrado vaginal que puede durar entre 8 y 17 días, hiperplasia endometrial y riesgo de infecciones graves incluyendo choque séptico por *Clostridium sordellii,* por lo que en pacientes con signos y síntomas de infección o aquellos que presenten intensa leucocitosis aun sin fiebre deben ser tratados con antibióticos contra anaerobios. Contraindicado en pacientes que reciben glucocorticoides de manera crónica.

Como *abortivo* en embarazos menores a 9 semanas, se ha utilizado en dosis única de 200 mg por vía oral, seguido de 800 ug de misoprostol intravaginal a las 72 horas. Otro esquema ha sido el de dosis única de 600 mg, seguido de una prostaglandina 36-48 horas después.

Como *anticoncepción de emergencia* se utilizan dosis de 10 a 50 mg los primeros cinco días después del coito sin protección.

Mifepristona: tab. 200 y 600 mg (no disponible en Colombia).

ULIPRISTAL

Es un derivado de la 19 norprogesterona que se

booksmedicos.org

comporta como un modulador selectivo de los receptores de progesterona (SPRM) y actúa como agonista parcial de los receptores de progesterona; a diferencia de la mifepristona es un antagonista relativamente débil de los glucocorticoides y no genera hipoestrogenismo. Su principal mecanismo de acción es la inhibición de la ovulación a nivel hipotálamo-hipofisiario y la inhibición de la rotura folicular inducida por LH, además de bloquear la implantación endometrial del huevo fecundado. En las células leiomiomatosas posee efecto antiproliferativo, antifibrótico y proapoptótico (efecto que no es manifestado en las células miometriales normales), con reducción del tamaño de los miomas entre un 17% y un 57%, que se mantiene por más de seis meses después de descontinuar la terapia; también controla el sangrado menstrual anormal en un 90% de las pacientes, logrando amenorrea desde el 5 día de iniciada la terapia, razones por la cuales el ulipristal es usado en el manejo prequirúrgico de la miomatosis uterina sintomática especialmente en la paciente con deseo reproductivo y/o contraindicación quirúrgica.

El fármaco causa amenorrea entre 5 -7 días de iniciado el medicamento (lo cual hace parte del efecto buscado en casos de manejo de miomatosis) que persiste durante todo el tratamiento, fogajes en el 10% de las pacientes. Expresa efecto antagonista en el endometrio, con aumento en el grosor endometrial asociado a cambios endometriales que deben diferenciarse de la hiperplasia endometrial y que no han mostrado poner en entredicho la seguridad del medicamento y desaparecen a los dos meses de suspender el tratamiento. El comité europeo para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia en vista de la aparición de casos de daño hepático grave ha emitido como recomendación no iniciar nuevas pacientes con esta terapia, monitorizar con pruebas de función hepática a las que actualmente los usen y suspender el tratamiento en aquellas que se identifique algún signo de daño hepático, esta alteración hepática no ha sido identificada en las dosis usadas para anticoncepción de emergencia.

Usos y dosificación

Ulipristal: POSTDAY PLUS, tab de 30 mg, indicado en *anticoncepción de emergencia* como dosis única de 30 mg administrado dentro de los cinco días después de la relación sin protección. ESMYA, tab 5 mg, indicado en el manejo de la *miomatosis uterina sintomática* a dosis de 5-10 mg /día por tres meses, con descanso de 2 meses y nuevo ciclo de tres meses más, hasta un máximo de 3 ciclos.

REGULADORES DE LA HORMONA CORTICOSUPRARRENAL

METIRAPONA

Es un inhibidor reversible de la enzima 11-beta hidroxilasa en la corteza suprarrenal, con lo cual reduce la producción de cortisol y aldosterona. Se ha empleado como coadyuvante en casos de *síndrome de Cushing* y en pruebas de funcionamiento hipofisoadrenal, específicamente en carcinomas o adenomas de la corteza suprarrenal, los cuales tienden a ser autónomos. Su principal inconveniente es la hipersecreción compensatoria de ACTH, lo que limita su uso en el Cushing.

TRILOSTANO

Inhibidor del sistema enzimático de la síntesis de gluco y mineralocorticoides, por lo que se ha empleado en el tratamiento del *síndrome de Cushing* y en el *hiperaldosteronismo primario*. Se contraindica en embarazo y lactancia.

INDUCTORES DE LA OVULACIÓN

La infertilidad es un problema en el que debe plantearse la solución tras un estudio de la pareja. El adecuado análisis del semen y de los factores tubárico, uterino-endometrial y ovulatorio, posibilitan el diagnóstico y el manejo. Cuando se confirma como único factor el anovulatorio, el abordaje del problema es desde el punto de vista farmacológico, con los medicamentos conocidos como "estimulantes de la ovulación". En casos de infertilidad que ameriten técnicas de reproducción asistida (inseminación, fertilización *in vitro*, inyección intracitoplasmática de espermatozoides, etc) se requiere del uso de inductores de ovulación acompañados de agonistas de GnRh, antagonistas de GnRh y gonadotrofina coriónica humana (HCG). El objetivo final de estos medicamentos es lograr la madurez ovocitaria, para permitir la fertilización espontánea o a través de técnicas de reproducción más complejas. El manejo de este grupo de medicamentos debe estar bajo la supervisión del ginecólogo endocrinólogo y siempre con seguimiento ecográfico para confirmar su efectividad mes a mes.

CLOMIFENO, CICLOFENILO

Su efecto antiestrogénico se debe al bloqueo de los receptores citoplásmicos de estrógenos en el hipotálamo; de esta manera se impide la inhibición de la retroalimentación que fisiológicamente hacen los

booksmedicos.org

estrógenos, desencadenando liberación de pulsos de GnRh y gonadotrofinas hipofisiarias (FSH y LH), las cuales inducen foliculogénesis y esteroidogénesis.

Sus efectos antiestrogénicos en moco cervical y endometrio son la razón de la gran disparidad entre las tasas de ovulación que producen (cercanas al 85%) y las tasas de embarazo (25%).

Se consideran de elección en la *infertilidad* de origen anovulatorio, síndrome de *ovario poliquístico* y como coadyuvante de otros inductores en casos de *inseminación artificial* o fertilización *in vitro*. Estos medicamentos sólo son útiles en disfunción ovulatoria y son inefectivos en pacientes con insuficiencias pituitaria y ovárica primarias.

Tienen buena absorción oral, larga vida media, circulación entero hepática y acumulación en tejido graso.

Se asocian en muy baja proporción con la aparición de síndrome de hiperestimulación ovárica y embarazos múltiples, aumento de tamaño de los ovarios, quistes ováricos y con mayor frecuencia con sintomatología vasomotora de tipo flush, visión borrosa, mareos, depresión, cefalea y mastalgia. Están contraindicados en el embarazo debido al riesgo de teratogenicidad confirmada en animales.

Usos, dosis y presentaciones

El clomifeno se inicia con 50 mg diarios por 5 días, iniciando del 3o al 5o día del ciclo menstrual, se realiza monitoreo de ovulación con ecografía y se verifica su respuesta al evidenciar crecimiento folicular; si esta respuesta no se evidencia debe aumentarse la dosis en 50 mg diarios, hasta máximo 250 mg/día en situaciones especiales. Cuando se logra adecuada respuesta la dosis efectiva debe mantenerse cada mes por máximo 6 meses, pues si no se logra el embarazo debe revalorarse el caso. Su uso por más de un año se ha asociado con incremento en el riesgo de cáncer de ovario y endometrial. Para el ciclofenilo las dosis son 600 mg día, con el mismo esquema del clomifeno.

Clomifeno: OMIFIN, CLOMID, ZIMAQUIN, tab. 50 mg.

Ciclofenilo: FERTODUR, tab. 200 mg.

GONADOTROPINAS

Son medicamentos de manejo especializado y bajo estricta supervisión por el especialista. La FSH y LH son hormonas proteicas que ejercen su acción a través de la unión a receptores de membrana, desencadenando finalmente la foliculogénesis a nivel ovárico y produciendo maduración ovocitaria. La FSH, la LH y la gonadotrofina coriónica humana (HCG) se pueden obtener a partir de orina de mujeres menopáusicas o por tecnología recombinante que garantiza la pureza total del compuesto.

Debido a que se degradan en el TGI, su administración se hace por vía parenteral (SC, IM); tienen corta vida media. Su uso se enfoca en el manejo de la *infertilidad* femenina y masculina.

Sus principales inconvenientes son los embarazos múltiples (hasta en el 20% de los casos) y la aparición del síndrome de hiperestimulación ovárica (20 a 30%), que en ocasiones puede ser severo y requerir hospitalización de la paciente para observación cuidadosa y manejo. La frecuencia de abortos no varía significativamente de la encontrada en la población general.

Las dosis, indicaciones clínicas y duración de los tratamientos deben individualizarse de acuerdo al tratamiento planteado y el protocolo de inducción elegido.

FSH recombinante: PUREGON amp. 50, 100, 300 y 600 U; GONAL F amp. 75, 150, 450, 600 y 900 U.; ELOMVA ampolla para uso por 7 días.

LH recombinante: LUVERIS amp. 75 U.

FSHr + LHr: PERGOVERIS amp 150 U de FSH y 75 U de LH

Menotropina (HMG): HMG 75, MENOPUR, PERGONAL, MERIONAL amp. 75 UI de FSH y 75 UI de LH.

Gonadotrofina coriónica humana (HCG): PREGNYL, PROFASI, GONACOR, PRIMOGONYL, CHORAGON, amp. 5000 UI/ml.

Gonadotropina coriónica humana recombinante (HCGr): OVIDREL amp. 250 U

ANALOGOS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROFINAS

Se han sintetizado la propia hormona, conocida como **gonadorelina**, y múltiples análogos de ella con menor número de aminoácidos, mayor potencia, igual eficacia, menor susceptibilidad de clivaje proteolítico y mayor afinidad por los diferentes receptores. Entre ellos están **leuprorelina** (**leuprolide**), **histrelina**, **buserelina**, **deslorelina**, **goserelina**, **nafarelina** y **triptorelina**.

Su mecanismo de acción no está dilucidado, pero su unión a los receptores de la hormona liberadora de gonadotrofinas a nivel hipofisiario produce como efecto temporal la liberación de gonadotrofinas FSH y LH (el denominado efecto flare-up) y seguidamente desensibilización de los receptores por internalización de los mismos (down-regulation), logrando bloquear la respuesta a la GnRH nativa hipotalámica y provocando un estado de hipogonadismo hipogonadotrópico.

Como son polipéptidos se requiere administración parenteral, transdérmica o nasal según el preparado. En todos sus usos inicialmente puede haber "empeoramiento" de las manifestaciones clínicas, seguido de mejoría clínica en pocos días; por su bloqueo central es de esperar que produzcan

booksmedicos.org

signos y síntomas propios del síndrome climatérico. También se describen alteraciones cardiovasculares, endocrinas, músculo-esqueléticas y urogenitales que son raras, especialmente porque su empleo es generalmente por períodos cortos.

Usos, dosis y presentación

Carcinoma de próstata, miomatosis uterina, endometriosis, pubertad precoz central, como inhibidor del pico de LH en ciclos estimulados con gonadotrofinas en tratamientos de *fertilización in vitro* en diferentes protocolos y como soporte de fase lútea.

Leuprorelina o leuprolide: LUPRON KIT para uso subcutáneo diario; LUPRON DEPOT, LIPROLON amp. 3.75, 7.5 y 11.25 mg para uso intramuscular, mensual o trimestral

Buserelina: SUPREFACT, aplicador 6.6 mg.

Goserelina: ZOLADEX, implantes 3.6 y 10.8 mg.

Nafarelina: SYNAREL, solución nasal 2 mg/ml.

Triptorelina: DECAPEPTYL, amp. 3.75 y 11,25 mg; GONAPEPTYL depot, amp 3.75 mg, GONAPEPTYL daily 0,1 mg para uso subcutáneo diario.

ANTAGONISTAS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROFINAS

El **ganirelix** y **cetrorelix** son decapéptidos sintéticos antagonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH), por bloqueo de su receptor hipofisiario. Impiden la acción de la hormona sin generar efecto flare-up como ocurre con los análogos de GnRH, por lo que se los emplea para evitar los picos prematuros de hormona luteinizante y por ende evitar la ovulación en mujeres sometidas a estimulación ovárica controlada en técnicas de reproducción asistida como la *fertilización in vitro*. Actualmente se estudia su uso en el tratamiento de la *miomatosis uterina*.

Ganirelix: ORGALUTRAN, ANTAGON, amp. 0.25 mg/0.5 ml.

Cetrorelix: CETROTIDE, amp. 0.25 y 3 mg.

AGONISTAS DE DOPAMINA

Son medicamentos utilizados para el manejo de los trastornos hiperprolactinémicos en sus diferentes etiologías. La dopamina producida en el núcleo arcuato del hipotálamo es liberada al sistema porta hipofisiario, se une a receptores dopaminérgicos del lactotropo hipofisiario, donde bloquea la liberación de prolactina. Entre los agonistas de dopamina se encuentran:

- Los derivados de las ergolinas, destacándose la **bromocriptina**, **lisuride**, **pergolide** y **cabergolina**.
- Los derivados del octahidrobenzeno de quinolina, siendo su principal exponente la **quinagolida**.

Los agonistas dopaminérgicos de más uso son la bromocriptina y la cabergolina, con diferencias en su efectividad, dosificación y reacciones adversas. La bromocripitina requiere de su uso 2 a 3 veces al día, iniciando con dosis bajas (1.25 mg/día) en la noche y aumentando cada semana hasta lograr la dosis deseada, que en promedio es de 5 a 7,5 mg/día. La cabergolina es dosificada 1 a 2 veces por semana y sus ajustes son realizados cada mes, según la respuesta clínica; la dosis promedio es de 0.5 a 1,5 mg/semanales. Aunque las tasas de eficacia de ambos medicamentos son similares, las tasas de abandono a la bromocripitina son del 12%, mientras a la cabergolina son menores del 3%; por otro lado, la resistencia a la bromocriptina es del 25% y a la cabergolina del 11%. Estas razones explican la alta aceptación actual de la cabergolina como medicamento de elección.

Ambas por vía oral tienen biodisponibilidades bajas, pero suficientes para dar respuestas terapéuticas adecuadas. Se metabolizan completamente en hígado y su excreción y la de sus metabolitos se realiza por vía biliar principalmente.

Reacciones adversas

La cabergolina tiene mejor tolerabilidad. Las más frecuentes son náusea, cefalea, fatiga, mareos, calambres abdominales, vómito, congestión nasal, sensación de "cabeza ligera", constipación o diarrea. Menos frecuentes son: confusión, alucinaciones, cuadros psicóticos, pesadillas, movimientos involuntarios, ansiedad, nerviosismo, hipotensión arterial, edema y palpitaciones.

Precauciones y contraindicaciones

Su uso en menores de 16 años y ancianos debe ser con precaución, especialmente con cabergolina, por sus escasos estudios en estos grupos etarios; deben ser evitados en conocida hipersensibilidad a derivados del ergot, en insuficiencia hepática, lactancia, hipertensión y en trastornos psicóticos.

Usos, dosis y presentaciones

De elección en *hiperprolactinemias* idiopáticas, así como en micro y macroprolactinomas.

Aunque se han utilizado para la supresión de la lactancia, no se recomienda dicho uso debido a la posibilidad de reacciones severas relacionadas con apoplejía, parálisis, convulsiones, infarto de miocardio y muerte súbita, las cuales son de presentación muy rara y menos frecuentes con cabergolina (dosis única de 1 mg) que con bromocripitina (dosis de 2,5 mg 2 veces al día por 14 días).

booksmedicos.org

Bromocriptina: PARLODEL tab. 2,5 y 5 mg. PARLODEL SRO, cap. 5 mg.

Cabergolida: DOSTINEX, ALACTIN, PROLASTAT, CABERTRIX tab. 0,5 mg.

Lisurida: DOPERGIN tab. 0.2 mg.

Quinagolida: NORPROLAC, comp. 0.025, 0.05, 0.075 y 0.150 mg.

Pergolida: CELANCE, tab. 0.05, 0.25 y 1 mg.

DESMOPRESINA

Polipéptido sintético estructuralmente relacionado con la hormona antidiurética (ADH) de la hipófisis posterior. La vasopresina se emplea en forma parenteral, mientras que la desmopresina ofrece la ventaja de la administración oral, parenteral y nasal.

Aparte de las reacciones comunes de irritación local (rinitis, epistaxis, lagrimeo, edema ocular y conjuntivitis) y de hipersensibilidad, con dosis excesivas puede presentarse aumento de la presión arterial, hiponatremia y convulsiones.

La desmopresina se emplea en el tratamiento de pacientes con *diabetes insípida, hemofilia y enfermedad de Von-Willebrand tipo 1* y en inyección local diluida para disminuir el sangrado en casos de miomectomía e hipotonía uterina.

Desmopresina: DDAVP, STIMATE, spray nasal 0.1 mg/ml.

Vasopresina: PITRESSIN, VASOPRESINA amp. 2 ml.

OXITÓCICOS

Con este nombre se conoce a los medicamentos empleados para producir contracción uterina, bien para favorecer la evacuación del útero, bien para controlar hemorragias uterinas posteriores al alumbramiento. Los fármacos oxitócicos son la oxitocina, la ergonovina, la metilergonovina, la carbetocina y las prostaglandinas E2 (dinoprostona), prostaglandina E1 (misoprostol) y la F2 alfa (dinoprost trometamina). Históricamente hemos comprendido los oxitócicos como agentes inductores del trabajo de parto, pero en la obstetricia moderna debemos considerarlos como "salvadores de vida" en sus indicaciones para la prevención y manejo de la hemorragia postparto, y en utilizaciones extraoficiales (off-label) para la maduración cervical en casos de abortos retenidos e incompletos, evitando la dilatación mecánica y facilitando el curetaje, disminuyendo así los casos de incompetencia cervical y perforación uterina. Además, el uso del misoprostol como producto abortivo auto medicado en casos de embarazos no deseados ha impedido la presentación de abortos sépticos, al evitar manipulaciones abortivas inseguras e ilegales, logrando importante reducción de la morbilidad y mortalidad materna.

OXITOCINA

Es la hormona natural producida por el hipotálamo y liberada en la hipófisis posterior en respuesta a estímulos de succión en el pezón y estimulación del cérvix uterino y vagina; la que se usa como medicamento se obtiene por síntesis y sus efectos farmacológicos son los mismos de la hormona endógena. Tiene similitud estructural con la vasopresina y comparte algunos efectos.

Su mecanismo de acción consiste en la unión a un receptor acoplado a proteína G y relacionado con el receptor de vasopresina, lo que activa canales de calcio, contracción del miometrio y aumento de la producción local de prostaglandinas. Esta acción es dependiente de estrógenos, cuyos receptores aumentan a medida que progresa la gestación; por eso su mayor actividad la ejerce sobre el útero en el embarazo a término y durante el parto espontáneo, en el postparto inmediato la oxitocina estimula el tejido muscular liso del segmento superior del útero causando contracciones rítmicas, constricción de los vasos sanguíneos y disminución del flujo sanguíneo uterino.

La oxitocina puede contraer además las células mioepiteliales perialveolares mamarias, favoreciendo la salida de leche a los conductos que se dirigen al pezón. Relaja la musculatura lisa vascular, lo cual no es muy significativo clínicamente, excepto cuando se sobredosifica.

Por su característica polipeptídica no puede administrarse por vía oral sino IV o IM, logrando niveles sanguíneos estables a los 30 minutos luego de infusiones continuas con respuesta uterina a los 14-60 minutos de acuerdo a la dosis utilizada; la vida media de 10-12 minutos permite que al ser suspendida la infusión su efecto desaparezca completamente en pocos minutos; los niveles superiores a 20 mU/min disminuyen la depuración renal de agua libre (acción antidiurética). Se ha ensayado, con buenos resultados, una forma de administración nasal en spray.

booksmedicos.org

Reacciones adversas

Como sobredosis se puede presentar intoxicación hídrica a veces con convulsiones. La taquisistolia, hipertonía, síndrome de hiperestimulación uterina y finalmente la rotura uterina pueden ser complicaciones graves, tanto maternas como fetales. Hipotensión o hipertensión arterial y taquicardia. Eventualmente se han presentado reacciones de hipersensibilidad.

Precauciones y contraindicaciones

El medicamento se contraindica en casos de hipersensibilidad, desproporción feto-pélvica, presentaciones anormales o distócicas, placenta previa total, sufrimiento fetal en parto no inminente, antecedentes de cesárea con incisión vertical (corporal) o miomectomías.

Debe administrarse con precaución en casos de placenta previa parcial, cirugías previas de cérvix o útero y toxemia. Durante la inducción del parto debe hacerse un control riguroso del trabajo de parto, pulsos materno y fetal (monitoreo cardíaco fetal) y presión arterial. En caso de hipertonía uterina debe suspenderse inmediatamente la medicación.

El spray nasal no debe utilizarse en embarazo y sólo está indicado para incrementar la secreción láctea.

Usos, dosis y presentación

Inducción del parto. Protocolo de dosis baja: iniciar con infusión de 0.5-2 mU/min, incrementando de 1 a 2 mU/min cada 15- 40 minutos hasta alcanzar respuesta satisfactoria. Protocolo de dosis alta: iniciar con infusión de 4-6 mU/min, incrementando 4-6 mU/ min cada 15-30 minutos. En ambos protocolos se tiene dosis máxima de 40 mU/min

Prevención de la hemorragia post-parto. En la prevención de atonía se usan 10 U IM en el momento de ligar el cordón umbilical, o alternativamente 20 U en un litro de solución salina a razón de 10 ml/min hasta lograr contracción uterina; en cualquiera de las opciones elegidas se continúa con 1-2 ml/min de la infusión indicada por 4-6 horas.

Tratamiento de la hemorragia uterina post-parto. Se inicia infusión IV con 20-40 U en 1 litro de solución salina a 60 gotas/min (360 cc/hora) y se continúa con una mezcla de 20 U en 1 litro de solución salina a 40 gotas/min hasta que la hemorragia se detenga. La vía IM puede usarse para controlar la hemorragia uterina post-parto a dosis de 10 U. Las dosis bolo deben evitarse por la posibilidad de complicaciones como hipotensión y taquicardia.

El spray nasal se utiliza para promover la eyección de leche, en aplicación en una o cada una de las fosas nasales, 2 a 3 minutos antes de la amamantada.

Oxitocina: PITOCIN, amp. 1 ml con 5 UI; SYNTOCINON, amp. 1 ml con 5 y 10 UI.

CARBETOCINA

Análogo de la oxitocina con propiedades agonistas sobre los receptores de dicha hormona, pero con mayor duración de acción (±1 hora). Se emplea para la prevención y el manejo de la atonía uterina y la hemorragia postparto, luego de cesárea electiva realizada con anestesia epidural o raquídea, en dosis única de 100 ug IV en bolo en 1 minuto. Si no se tiene respuesta con una primera dosis, no debe administrarse otra adicional, sino recurrir a otros uterotónicos.

Los efectos adversos son similares a los descritos para la oxitocina cuando se administra en las mismas condiciones. Se describen náuseas, vómito, dolor abdominal, alergia con prurito, hipotensión, cefalea, temblores, lumbalgia, disnea, mareos, taquicardia, ansiedad y sensación de calor.

Teniendo en cuenta la prolongada duración del medicamento, este no se ha evaluado como inductor de trabajo de parto y por lo tanto no debe emplearse como tal. Tampoco se ha evaluado en cesáreas de emergencia o en situaciones de anestesia diferentes a la epidural o raquídea. Existen pocos estudios sobre su uso en postpartos por vía vaginal, pero al ser comparado con sintometrina (5 U de oxitocina más 0.5 mg de metilergonovina), la carbetocina ha mostrado menor pérdida sanguínea y menor frecuencia de efectos adversos. La carbetocina, también es recomendada para el manejo de la hemorragia postparto como agente de segunda línea cuando otros uterotónicos han fallado.

No debe emplearse en pacientes con cardiopatías, hipertensos, con coagulopatías o con alteraciones renales, hepáticas o metabólicas.

Carbetocina: DURATOCIN, iny. 100 ug/1 ml.

ERGONOVINA, METILERGONOVINA

También conocidas como ergometrina y metilergometrina, respectivamente, son alcaloides del ergot con efectos farmacológicos similares y que producen contracción directa de la musculatura lisa uterina y vascular. La actividad vascular es más marcada en los vasos de capacitancia y por ello inducen aumento de la PVC y de la PA, y menos frecuentemente isquemia periférica y gangrena. Ambos medicamentos pueden administrarse por vía oral, IM o IV. Después de su administración IM o IV, muestran un inicio de acción rápido, 2-3 minutos por vía IM y menos de 1 minuto por vía IV, con un efecto que persiste durante 45 minutos a 3 horas.

Se conoce poco sobre algunos aspectos de su distribución y eliminación.

Reacciones adversas

No son frecuentes y se presentan más intensamente con la administración venosa; se reportan náuseas, vómito, vértigo, cefalea, palpitaciones, diarrea, dolores torácicos pasajeros, hipertensión

booksmedicos.org

pasajera, alucinaciones, congestión nasal y reacciones de hipersensibilidad.

Precauciones y contraindicaciones

Se contraindican en pacientes hipersensibles a estos medicamentos y otros alcaloides del ergot, en embarazo, trabajo de parto, amenaza de aborto, preeclampsia, eclampsia, hipertensión arterial y enfermedad vascular obliterante.

No deben emplearse por tiempo prolongado, se deben usar con precaución en pacientes con alteraciones renales, hepáticas, cardíacas o enfermedad vascular periférica. Antes de administrar estos medicamentos es necesario extraer la placenta y confirmar la ausencia de otros productos «in útero» (revisión uterina).

Interacciones

Con dopamina y bloqueadores beta adrenérgicos: aumento de la actividad vasoconstrictora con posibilidad de gangrena.

Usos, dosis y presentación

Prevención de la hemorragia post-parto. Se utiliza dosis única de 0.2 mg por vía IM, inmediatamente después del nacimiento y previa exclusión de la presencia de otro producto.

Tratamiento de las hemorragias uterinas post-parto o post aborto debidas a atonía uterina o sub-involución. 0.2 mg IM repitiendo cada 2 o 4 horas si es necesario (hemorragias severas) hasta un máximo de 1 mg en 24 horas; 0.2 a 0.4 mg oral 2 a 4 veces al día, por unos dos días aproximadamente, en casos menos severos y en casos de sangrados tardíos del lecho placentario.

Ergonovina: ERGOTRATE, tab. 0.2 mg y amp. 0.2 mg/ml.

Metilergonovina: METHERGIN, grag. 0.125 mg y amp. 0.2 mg/1 ml.

PROSTAGLANDINAS

Se usan en la actualidad la dinoprostona o prostaglandina E2, la dinoprost-trometamina o prostaglandina F2-alfa, la carboprost trometamina o 15 metil-PGF2 alfa y el misoprostol (prostaglandina E1). De éstas la dinoprostona y el misoprostol tienen el respaldo de múltiples estudios clínicos y están disponibles en Colombia. Actúan directamente sobre el miometrio regulando el transporte de calcio y produciendo finalmente contractilidad uterina para controlar hemorragias postparto (misoprostol) que no han respondido a oxitocina, ergonovina o metilergonovina. Su efecto en el cérvix uterino es el de reblandecimiento y dilatación, lo que le da sus indicaciones para terminar el embarazo en casos de aborto frustro, muerte fetal intrauterina con retención, mola hidatidiforme, inducción de trabajo de parto y maduración cervical en casos de cérvix inmaduros.

Prostaglandina E2 (dinoprostona)

Su utilización vaginal lleva a que la mayoría de la dosis se encuentre en circulación materna aunque las concentraciones plasmáticas no se correlacionan con su actividad uterina. Las contracciones inician a los 10 minutos y son fuertes a las 2-3 horas, el tiempo promedio requerido para expulsión de un aborto es en promedio de 17 horas; la vía de eliminación es renal. La dinoprostona es utilizada en gel para aplicación intracervical y en dispositivo de liberación lenta en fondo vaginal posterior, la ventaja de la liberación lenta es su fácil retiro de la vagina en casos de hipercontractilidad uterina lo que no puede realizarse con el gel, la desventaja del mismo es su costo. La dinoprostona debe mantenerse refrigerada para conservar su actividad.

Dinoprostona: PROSTIN E2, tab. 0.5 mg; PREPIDIL, supositorios vaginales con 20 mg para usar 20 mg cada 3-5 horas y luego de maduración cervical se recomienda esquema de inducción con oxitocina.

Misoprostol

Es análogo sintético de la prostaglandina E1 y su extenso uso en obstetricia probablemente represente su principal indicación en la actualidad. Por haber sido considerado un "abortivo" su uso ha sido restringido en ocasiones, incluso con posibilidad de acciones penales con su utilización fuera de su indicación antiulcerosa. La evidencia científica, sin embargo, respalda su empleo en inducción de parto con feto vivo, interrupción del embarazo con feto muerto y retenido, aborto terapéutico, tratamiento del aborto incompleto y en la prevención y manejo de la hemorragia postparto. Su bajo costo, facilidad de conservación, estabilidad y fácil utilización le da grandes ventajas sobre las otras prostaglandinas con iguales indicaciones.

Al ser usado por vía oral es extensa y rápidamente absorbido, logrando su pico máximo de concentración a los 12-60 minutos, con nivel más bajo a los 120 minutos y logrando elevación en el tono uterino alrededor de los 8 minutos y alcanzando su máximo cerca de los 26 minutos; estas características farmacocinéticas le permiten ser usado cada 2-3 horas para las indicaciones obstétricas. Es extensamente metabolizado a nivel hepático a su metabolito activo, el ácido misoprostoico; su eliminación principal es por vía urinaria y en menor proporción por heces; es excretado por leche materna hasta cinco horas después de la última dosis, por lo que debe permitirse la lactancia materna luego de 6 horas de su utilización.

La vía vaginal tiene disponibilidad 3 veces mayor que la vía oral, logrando su pico máximo entre 60-120 minutos y permaneciendo relativamente estable hasta seis horas después de su administración, por lo que se usa a menor dosis y cada 6 horas; logra contractilidad uterina a los 21 minutos alcanzado su máximo a los 46 minutos; la vía

booksmedicos.org

vaginal produce un mecanismo adicional de acción mediante la liberación local de óxido nítrico que potencia la remodelación cervical de las prostaglandinas; la adición de agua a la tableta logra disolverla en aquellos casos en los que la disolución vaginal no se obtiene y esta adición logra mantener niveles séricos más elevados, lo que sugiere que dicha situación aumenta la absorción y podría ayudar a la disolución de una presentación diseñada para la vía oral.

La vía sublingual logra concentraciones plasmáticas más elevadas, con incremento significativo del tono uterino a los diez minutos de su administración, lo que presenta una ventaja en situaciones que requieran niveles más elevados en un período de tiempo más corto, como es el caso de hemorragias postparto. La vía rectal, muestra un comportamiento muy parecido a la vía vaginal logrando concentración máxima a los 40 minutos y declinando lentamente durante las siguientes cuatro horas, su utilización ha sido fundamentalmente en el tratamiento de la hemorragia postparto.

Reacciones adversas

Las principales son diarrea, escalofríos y fiebre, que suelen ser pasajeras e independientes de la vía de administración, pero con mayor frecuencia con la utilización oral. La taquisistolia, hipertonía, síndrome de hiperestimulación uterina y finalmente la rotura uterina pueden ser complicaciones graves, tanto maternas como fetales. La embolia de líquido amniótico, el desprendimiento prematuro de la placenta y la hemorragia postparto son eventos adversos menos frecuentes. Sangrado vaginal y cólicos aparecen en su uso para terminación de embarazos menores a 20 semanas. Su empleo en el primer trimestre es teratogénico en el 1% de los fetos expuestos.

Precauciones y contraindicaciones

En casos de inducción de parto con feto vivo se encuentra contraindicada cuando existe cicatriz uterina por cesárea previa o miomectomía. No debe usarse en casos que contraindiquen un parto vaginal, ni en casos de hipertensión severa o enfermedad cardíaca materna. Deben tenerse las siguientes precauciones para su uso:

- La paciente debe estar hospitalizada en un centro que cuente con agentes tocolíticos y personal capacitado para realizar una cesárea de emergencia y unidad de cuidados neonatales.
- Debe monitorizarse la frecuencia e intensidad de las contracciones y la frecuencia cardíaca fetal.
- No administrar nuevas dosis cuando se tengan 2 o más contracciones en diez minutos.

En casos de interrupción en embarazos menores de 20 semanas con antecedente de cicatriz uterina deberán ajustarse las dosis. Contraindicada en alergia a las prostaglandinas o antecedentes de hipersensibilidad al medicamento, disfunción hepática severa y coagulopatías o tratamiento con anticoagulantes, por lo que debe conocerse el recuento plaquetario y tener un perfil de coagulación básico antes de ser usado.

Sus interacciones pierden importancia con el uso de vías de administración diferentes a la oral.

Usos, dosis y presentación

Maduración cervical. En inducción del trabajo de parto con feto vivo y maduración cervical, la dosis usual es de 50 -200 ug vía oral cada 3 horas, o igual dosis única inicial seguida de oxitocina luego de 4 horas en caso de haber logrado un bishop favorable; en caso de preferir la vía vaginal se utilizan 25 ug intravaginales cada 6 horas o igual dosis única inicial seguida de oxitocina 6 horas luego de la aplicación vaginal en caso de haber logrado un bishop favorable. En casos de embarazos pretérminos (26-32 semanas) se recomiendan 25 ug intravaginales cada 6 horas y si no hay respuesta se aumenta a 50 ug intravaginales con igual esquema al anterior.

En el segundo trimestre, entre las semanas 18- 26, dosis intravaginales de 100 ug cada 12 horas máximo 4 dosis. En embarazos de 13-17 semanas 200 ug intravaginales cada 12 horas máximo 4 dosis, y en el primer trimestre dosis de 200 ug vía vaginal cada 4 horas, hasta que se produzca la evacuación uterina, u 800 ug intravaginales cada 12 horas máximo 3 dosis; en casos de no desear la vía vaginal se puede utilizar la vía sublingual a dosis de 800 ug cada 3-4 horas máximo 3 dosis (hasta la sempara . Se utiliza a dosis de 600 ug como única dosis por vía oral, con tamaños uterinos menores o iguales a 12 semanas.

Prevención de la hemorragia postparto. Se prescribe a dosis de 600 ug como única dosis por vía oral inmediatamente después del nacimiento y previa exclusión de la presencia de otro producto.

Tratamiento de la hemorragia postparto. Se usan 800 ug sublinguales o rectales como única dosis.

Inserción de DIU e histeroscopia. 400 ug por vía oral o sublingual 3-4 horas antes del procedimiento.

Presentación: CITOTEC, CYTIL, INDUSTOL tab. 200 ug; CYTIL V, INDUSTOL tab. 50 ug.

Carboprost-trometamina

Para uso hospitalario y administración intramuscular, su dosificación es cada 1-3 horas y su principal indicación es la hemorragia postparto.

Sus reacciones adversas más comunes son las relacionadas con el TGI, debido a los efectos contráctiles de la prostaglandina sobre su musculatura lisa, produciendo náuseas, vómitos y diarrea; estas reacciones pueden ser prevenidas par-

booksmedicos.org

cialmente con la administración de antieméticos y antidiarreicos.

También pueden presentarse reacciones vasomotoras con mareos, debilidad, síncope y cefalea; crisis de broncoespasmo con tos; fiebre y escalofríos; hipercontractilidad uterina, desprendimiento prematuro de la placenta, rotura uterina y sufrimiento fetal.

El contexto en el que se emplea requiere personal experimentado. Se contraindica en casos de hipersensibilidad, en estados gineco-obstétricos que contraindiquen el parto por vagina (como los mencionados para la oxitocina), en enfermedad pélvica inflamatoria, en afecciones cardíacas, pulmonares, renales o hepáticas, en diabetes mellitus e hipertensión arterial descompensada, en coagulopatías y en pacientes con cicatrices uterinas.

Debe administrarse con precaución en pacientes con cervicitis, lesiones endocervicales infectadas, vaginitis aguda; antecedentes asmáticos, hiper o hipotensivos, epilépticos, diabéticos.

Su uso debe ser intrahospitalario, con vigilancia por personal entrenado y con disponibilidad de quirófano y ginecólogo inmediato en caso de manifestaciones de hipercontractilidad uterina con inminencia de rotura uterina, o en casos de sufrimiento fetal.

RELAJANTES UTERINOS

Conocidos también como tocolíticos o uteroinhibidores. El parto pretérmino se define como el nacimiento antes de completar la semana 37 de gestación; el objetivo de los relajantes uterinos o agentes tocolíticos es retrasar el parto hasta que se completen las dosis de maduración fetal con glucocorticoides y garantizar una institución que disponga de unidad neonatal para la atención del recién nacido pretérmino. Existen múltiples causas de trabajo de parto pretérmino y parto pretérmino, pero en la actualidad no tenemos completa claridad de ellas, por lo que los tratamientos para evitar el nacimiento de bebés prematuros se basan en la mayoría de los casos en suprimir las contracciones uterinas hasta por lo menos 48 horas para lograr los objetivos de la terapia tocolítica.

Se cree que por esta razón la gran mayoría de agentes tocolítos o uteroinhibidores no han mostrado efectividad en reducir la morbilidad y mortalidad perinatal, a pesar de lograr retardar el nacimiento. El único agente tocolítico aprobado por la FDA para tal fin hasta la fecha es la ritodrina. Los diferentes tocolíticos ejercen su acción a través de una de las siguientes vías: a) generación o alteración de mensajeros intracelulares: agonistas de los receptores beta adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio, generadores de óxido nítrico y sulfato de magnesio; b) inhibición de la síntesis o bloqueo de estimulantes endometriales: antagonistas del receptor de oxitocina e inhibidores de la síntesis de prostaglandinas.

Los agonistas de receptores beta-2, como terbutalina y salbutamol, no han mostrado en varios meta-análisis reducción de la mortalidad perinatal ni de la aparición del síndrome de distress respiratorio neonatal, por lo que se cuestiona su uso actual para esta indicación y deben preferirse otros tocolíticos.

Los bloqueadores de los canales de calcio, como la nifedipina, han demostrado retardo en el nacimiento de hasta 7 días, con disminución del riesgo relativo de síndrome de distress respiratorio del recién nacido, de la enterocolitis necrotizante, de la hemorragia intraventricular cerebral y de la ictericia neonatal. Es considerado como el tocolítico de elección en muchos centros obstétricos por su fácil manejo, disponibilidad, bajo costo y baja incidencia de efectos adversos.

Los agentes generadores de óxido nítrico relajan en forma directa las fibras el miometrio. Los estudios han mostrado algún efecto benéfico en el manejo del trabajo de parto pretérmino.

El sulfato de magnesio ejerce su acción uteroinhibidora a través de la hiperpolarización de la membrana plasmática, reduciendo el ingreso de calcio a la célula durante la despolarización de la membrana; sin embargo, recientes meta-análisis no demuestran prolongación del embarazo ni reducción de la morbi-mortalidad neonatales, por lo que no existe suficiente evidencia para su uso como tocolítico; por otro lado, se ha evidenciado efecto neuroprotector en inminencia de parto pretérmino, al reducir la incidencia de parálisis cerebral neonatal. Su uso actual se limita al manejo de la preeclampsia-eclampsia y a su potencial neuroprotector neonatal.

Los inhibidores de la ciclooxigenasa (iCOX) inhiben la síntesis de prostaglandinas, disminuyen los niveles de calcio intracelular y alteran la formación de uniones comunicantes miometriales, lo que explica su efecto tocolítico. La COX-1 es expresada en decidua, miometrio y membranas fetales, y la COX-2 en decidua y miometrio durante el trabajo de parto prematuro y parto de término. La evidencia indica que los inhibidores de la COX no selectivos disminuyen el riesgo de parto pretérmino al prolongar hasta en 3,5 semanas el embarazo y hasta en 716 gr el peso final del recién nacido. Los COX-2 selectivos aún no tienen suficiente evidencia para justificar su uso como tocolíticos. Los COX no selectivos se consideran terapia de primera elección en casos de amenaza y trabajo de parto pretérmino con embarazos menores a 32 semanas. Su principal efecto adverso es el cierre prematuro del ductus

booksmedicos.org

arterioso cuando son utilizados en embarazos de 32 a 34 semanas y por más de 48 horas, situación que puede ocurrir hasta en el 50% de los casos. También pueden producir oligohidramnios e hipertensión pulmonar fetal que son reversibles al suspender la medicación. Otros eventos adversos incluyen, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular y anomalías cardíacas, renales y pulmonares aunque en muy baja frecuencia. Sus principales beneficios se deben a su fácil administración, consecución, pocos efectos adversos y bajo costo.

Los antagonistas de receptores de oxitocina (**Atosiban**), actúan por unión competitiva a dicho receptor, disminuyendo el calcio intracelular logrando de esta manera su efecto tocolítico; cuando es administrado por vía intravenosa logra un equilibrio plasmático rápidamente seguido de una alta tasa de depuración, con vida media estimada de 18 minutos. Cruza la placenta en muy poca cantidad y no evidencia acumulación en la circulación fetal. Por su mecanismo de acción, no afecta los parámetros cardiovasculares maternos ni fetales, dándole menor incidencia de efectos adversos. El atosiban logra prolongar el embarazo, reducir el síndrome de distress respiratorio neonatal y disminuir la mortalidad neonatal, aunque algunos estudios han puesto en duda estos beneficios e incluso evidenciado una mayor incidencia de muerte en recién nacidos expuestos antes de la semana 26 al ser comparado con otros tocolíticos. Esta es la razón por la cual la FDA ha negado su aprobación para ser utilizado en los Estados Unidos. Presenta efectos adversos en el 8-12% de las pacientes siendo los más frecuentes cefalea, náuseas y vómito. Sus contraindicaciones y advertencias incluyen la no utilización en embarazos menores a 24 o mayores a 33 semanas completas, retardo del crecimiento fetal, patrones de frecuencia cardíaca fetal anormal, sospecha de infección intrauterina y toda patología materno-fetal que indique la no continuidad del embarazo (preeclampsia, abruptio de placenta, etc). Aunque se comercializa en Colombia su principal limitante es su alto costo.

En la última revisión sistemática publicada sobre terapia tocolítica en parto prematuro se evalúan los diferentes agentes tocolíticos mostrando que todos logran retrasar más allá de 48 horas el parto con una mayor eficacia para los inhibidores de prostaglandinas y menor eficacia para el antagonista del receptor de oxitocina; los efectos secundarios mayores fueron con los agonistas beta-2 y menores con los antagonistas del receptor de oxitocina, concluyendo que los inhibidores de prostaglandinas y calcio-antagonistas fueron los tocolítos mejor posicionados para retrasar el parto por lo menos 48 horas, disminuir la incidencia del síndrome de distress respiratorio del recién nacido, la morbilidad neonatal, la menor presentación de efectos adversos y el menor costo.

La progesterona suprime la contractilidad uterina al inhibir la secreción de citoquinas proinflamatorias y retrasa la maduración del cérvix uterino, razón por la cual se utiliza en prevención de parto pretérmino en pacientes con riesgo elevado definido por ecografía transvaginal entre la semana 16-24 como la presencia de una longitud cervical menor a 25 mm, infundibulización o cambios dinámicos en el cérvix, además de pacientes con antecedentes de parto pretérmino. Se ha utilizado la 17 alfa-hidroxiprogesterona a dosis de 250-500 mg IM cada semana o la progesterona natural micronizada por vía vaginal a dosis de 200 mg cada noche hasta la semana 34 de gestación.

Dosis y presentaciones

Nifedipina: ADALAT, NIFEDIPINA genéricos cap. 10 y 30 mg. Se utiliza a dosis de 10 mg cada 20 minutos sin exceder de 4 dosis, para continuar con 20 mg cada 4-8 horas, o un régimen alternativo de 30 mg dosis de carga seguido por 20 mg oral a los 90 minutos.

Indometacina: INDOCID, INDOMETACINA, cap. 25 y 50 mg. Se utilizan dosis de carga de 50-100 mg por vía oral y se continúa con 25-50mg por vía oral cada 6 horas por máximo 48 horas.

Atosiban: TRACTOCILE, amp. 6,75 mg con 0,9 ml y amp. 7.5 mg/ ml con 5 ml, se utiliza la ampolla de 6,75 mg IV como bolo inicial en un minuto y se prepara una mezcla de 10 ml (2 amp. de 37,5 mg) en 90 cc de solución Hartman para pasar a una infusión de 24 ml/h (300 ug/minuto) por tres horas reduciendo la velocidad de infusión a 8 ml/h (100ug/minuto) por 3,5 horas más hasta terminar la mezcla, se prepara la misma mezcla 3 veces más y se continua a una velocidad de infusión de 8 ml/h para completar 48 horas de tratamiento continuo, el tratamiento total en estas 48 horas requiere de una ampolla de 0,9 ml y ocho ampollas de 5 ml, en caso de continuar la dinámica uterina se pueden repetir hasta 3 ciclos más, cada uno de 48 horas; este producto debe conservarse refrigerado entre 2-8 grados centígrados.

Progesterona natural micronizada: UTROGESTAN, GESLUTIN, PROGENDO, JARIT, GESTAGENO cap 100 y 200 mg.

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Alexander EK, Larsen PR. High dose of (131)I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87:1073-1077.

Ambrosius WT, et al. Lack of association between thiazolidinediones and macular edema in type 2 diabetes: the ACCORD eye substudy. Arch Ophthalmol, 2010, 128:312-318.

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care, 2018, 41 (Suppl. 1): S1-S2.

American Pharmacists Association. Drug Information Handbook. 26 ed; Lexicomp. 2017.

Andrews EB, et al. The U.S. postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years. J Bone Miner Res, 2012, 27:2429-2437.

Becker DE. Basic and clinical pharmacology of glucocorticosteroids. Anesth Prog. 2013; 60(1):25-31.

Behets GJ, et al. Bone histomorphometry before and after long- term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Kidney Int, 2015, 87:846–856.

Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. Endocr Rev, 2014, 35:433–512.

Brietzke SA. Oral antihyperglycemic treatment options for type 2 diabetes mellitus. Med Clin N Am, 2015, 99:87–106.

Bruce Chabner and Bjorn Knollman, Goodman and Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica, 12 edición, Ed. Mc Graw Hill.

Buse JB et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). Lancet, 2009, 374:39-47.

Carp Howard, Progestogens in obstetrics and gynecology, Ed springer, Pag 1-40 y 111-116; 2015

Cefalu WT, et al. Insulin's role in diabetes management: a er 90 years, still considered the essential black dress. Diabetes Care, 2015, 38: 2200–2203.

CF, Lebovitz HE. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas. Diabetes Obes Metab, 2016, 18:333-347. doi:10.1111/dom.12610.

Chabbert-Buffet N, Thomin A, Ouzounian S, Darai E. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (MSRE). EMC - Ginecología-Obstetricia 2016;52(3):1-10 [Artículo E – 92-A-10].

Chesnut CH, 3rd, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. Am J Med, 2000, 109:267-276.

Cicinelli E, et al. Mechanisms of uterine specificity of vaginal progesterone, Human Reproduction, Vol. 15, (Suppl. 1), pp. 159-165, 2000.

Clarke BL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous recombinant parathyroid hormone (1-84) in patients with hypoparathyroidism: an open-label, single-dose, phase I study. Clin Ther, 2014, 36:722-736.

Coomarasamy A. et al . PROMISE, 2016 May;20(41):1-92.

Coomarasamy A. et al. a randomized trail of progesterone in women with recurrent miscarriages N Engl J Med 2015; 373(22):2141-2148.

Cotts KG, Cifu AS. Treatment of Osteoporosis. JAMA. 2018 Mar 13;319(10):1040-1041.

Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. Bone, 2011, 49:42-49.

D'Alessio D. The role of dysregulated glucagon secretion in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab, 2011, 13(suppl 1):126-132.

Deacon CF. A review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Hot topics from randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2018 Feb;20 Suppl 1:34-46.

Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. The current place of medical therapy in uterine fibroid management, Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;46:57-65.

Douros A, et al. Sulfonylureas as second line drugs in type 2 diabetes and the risk of cardiovascular and hypoglycaemic events: population based cohort study. BMJ. 2018 Jul 18;362:k2693.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet, 2015, 386:1353-1361.

Gomes GKA, et al. Linagliptin safety profile: A systematic review. Prim Care Diabetes. 2018 May 28. pii: S1751-9918(18)30087-1.

booksmedicos.org

Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Brunton, Laurence L; Knollmann, Björn C; Hilal-Dandan, Randa. Thirteenth edition. New York : McGraw Hill Medical, [2018].

Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the heart. Am J Med, 2014, 127:691-698.

Ismail-Beigi F. Clinical practice. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med, 2012, 366:131-1327. doi:10.1056/NEJMcp1013127.

Jonklaas J, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on thyroid hormone replacement. Thyroid, 2014, 24:1670-1751.

Keller V, Esber N, Daraï É, Bouchard P, Chabbert-Buffet N. Moduladores selectivos del receptor de la progesterona. EMC - Ginecología-Obstetricia 2016;52(3):1-6 [Artículo E-92-A-20].

Kernan WN, et al. Pioglitazone a er Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med, 2016, 374:1321-1331

Kerr D, et al. Stability and performance of rapid-acting insulin analogs used for continuous subcutaneous insulin infusion: a systematic review. J Diabetes Sci Technol, 2013, 7:1595–1606.

Kerru N, Singh-Pillay A, Awolade P, Singh P. Current anti-diabetic agents and their molecular targets: A review. Eur J Med Chem. 2018;152:436-488.

Khan A, Fortier M;. Osteoporosis in menopause. J Obstet Gynaecol Can. 2014 Sep;36(9):839-840.

Ki-Chan An. Selective Estrogen Receptor Modulators; Asian Spine J 2016;10(4):787-791

Kim ES, Keating GM. Recombinant human parathyroid hormone (1–84): a review in hypoparathyroidism. Drugs, 2015, 75:1293-1303.

Kuhl H. Climacteric 2005; 8(Suppl 1):3-63.

Kumar A et al. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial.Fertil Steril 2014; 102(5):1357-1363.

Lathief S, Inzucchi SE. Approach to diabetes management in patients with CVD. Trends Cardiovasc Med, 2016, 26:165-179.

Liu J, Fu J, Xu Y, Wang G. Antithyroid Drug Therapy for Graves' Disease and Implications for Recurrence. Int J Endocrinol. 2017;2017:3813540.

Liu W, Yang X, Huang J. Efficacy and Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Fifteen Clinical Trials. Int J Endocrinol. 2018 Mar 12;2018:8726046.

Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon- like peptide-1 receptor agonists. Diabetes Obes Metab, 2016, 18(4):317-332.

Marik PE. The role of glucocorticoids as adjunctive treatment for sepsis in the modern era. Lancet Respir Med. 2018 Jul 10.

Marso SP, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jul 28; 375(4):311-22.

Martinkovich S, Shah D, Lobo S, Arnott J, Selective estrogen receptor modulators: tissue specificity and clinical utility; Clinical Interventions in Aging 2014:9 1437–1452.

Mazzaferro S, et al. Vitamin D metabolites and/or analogs: which D for which patient? Curr Vasc Pharmacol, 2014, 12:339-349.

McDonnell ME, Umpierrez GE. Insulin therapy for the management of hyperglycemia in hospitalized patients. Endocrinol Metab Clin North Am, 2012, 41:175-201.

McKinlay CJ, et al. Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review. Am J Obstet Gynecol, 2012, 206:187-194.

Mearns ES, et al. Eficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes: a network meta-analysis. Diabetic Med, 2015, 32:1530-1540.

Mudaliar S, et al. Sodium-glucose cotransporter inhibitors: effects on renal and intestinal glucose transport: from bench to bedside. Diabetes Care, 2015, 38:2344-2353.

Mullur R, et al. Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol Rev, 2014, 94:355-382.

Nathan DM. Diabetes: advances in diagnosis and treatment. JAMA, 2015, 314:1052-1062.

Neal B, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.

Neer RM, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med, 2001, 344:1434-1441.

Ott SM. Pharmacology of bisphosphonates in patients with chronic kidney disease. Semin Dial, 2015, 28:363-369.

Peeters RP. Subclinical Hypothyroidism. N Engl J Med. 2017;376(26):2556-2565

booksmedicos.org

Prigent H, et al. Science review: mechanisms of impaired adrenal function in sepsis and molecular actions of glucocorticoids. Crit Care, 2004, 8:243-252.

Qian D, et al. Comparison of Oral Antidiabetic Drugs as Add-On Treatments in Patients with Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: A Network Meta-Analysis. Diabetes Ther. 2018 Aug 18.

Reid IR. Short-term and long-term effects of osteoporosis therapies. Nat Rev Endocrinol, 2015, 11:418-428.

Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. Diabetologia. 2018 Aug 22.

S. Mirkin, J.H. Pickar, Selective estrogen receptor modulators (SERMs): A review of clinical data, Maturitas 80 (2015) 52-57

Scheen AJ. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Use of SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. Clin Pharmacokinet. 2015;54(7):691-708.

Schindler AE. Maturitas 2009; 65(Suppl 1):S3-S11.

Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. N Engl J Med. 2016;375(16):1552-1565. Review.

Standl E, Schnell O. Alpha-glucosidase inhibitors 2012-cardiovascular considerations and trial evaluation. Diabetes Vasc Dis Res, 2012, 9: 163-169.

Stern A, et al. Corticosteroids for pneumonia. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Dec 13;12:CD007720.

T. J. de Villiers, A. Pines, N. Panay, M. Gambacciani, D. F. Archer, R. J. Baber, S. R. Davis, A. A. Gompel, V. W. Henderson, R. Langer, R. A. Lobo, G. Plu-Bureau and D. W. Sturdee, on behalf of the IMS, Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric 2013;16:316-37.

Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, Devroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. Hum Reprod Update 2000;6:139-48.

Thule PM, Umpierrez G. Sulfonylureas: a new look at old therapy. Curr Diab Rep, 2014, 14:473.

Toledano Y, Hadar E, Hod M. Pharmacotherapy for hyperglycemia in pregnancy - The new insulins. Diabetes Res Clin Pract. 2018 May 3. pii:S0168-8227(18)30582-5.

Trujillo JM, Nuffer W. GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus: recent developments and emerging agents. Pharmacotherapy, 2014, 34:1174-1186.

Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies—ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. 2016, 12(4):222-232.

Umpierrez GE, Pasquel FJ. Management of Inpatient Hyperglycemia and Diabetes in Older Adults. Diabetes Care. 2017 Apr;40(4):509-517.

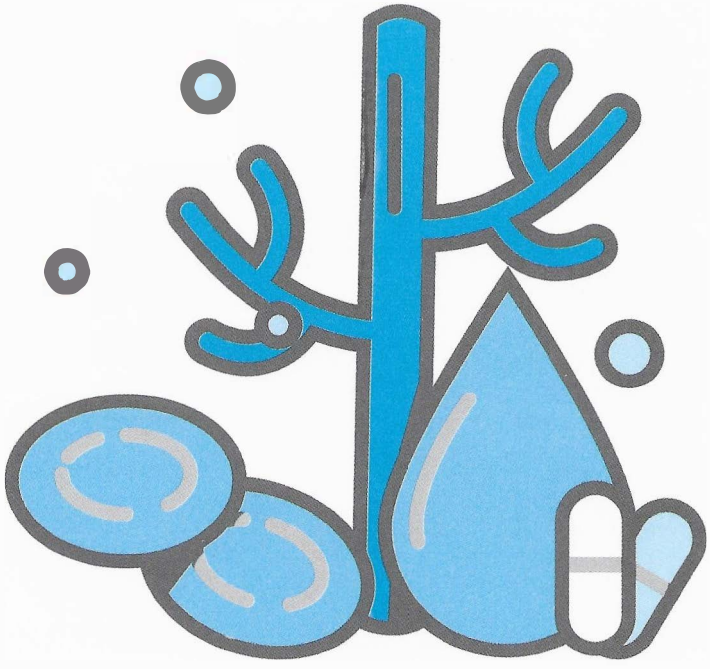
US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Et al. Screening for Osteoporosis to Prevent Fractures: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2018;319(24):2521-2531.

Vandevyver S, et al. Comprehensive overview of the structure and regulation of the glucocorticoid receptor. Endocr Rev, 2014, 35:671-693

White JR. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors. Med Clin North Am, 2015, 99:131-143.

Zinman B et al. Empagli ozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med, 2015, 373:2117-2128.

booksmedicos.org



Capítulo **TRECE**

SISTEMA SANGUÍNEO

- ***Generalidades*** 407
- ***Anticoagulantes parenterales*** 408
- ***Anticoagulantes orales*** 412
- ***Otros:*** 417
  Eritropoyetina 417
  Antitrombina III 418
  Factores estimulantes de colonias 418
- ***Coagulantes*** 421
- ***Antiagregantes plaquetarios*** 425
- ***Trombolíticos*** 433

booksmedicos.org

booksmedicos.org

GENERALIDADES

La sangre debe mantener su fluidez al interior de los vasos sanguíneos, que le permita cumplir con sus funciones fisiológicas. Un balanceado y bien regulado mecanismo fisiológico debe garantizar la capacidad de evitar su pérdida cuando ocurren lesiones vasculares (o de los tejidos), mediante la coagulación, cuando se pone en contacto con superficies del subendotelio, que se exponen al momento del trauma o herida. De igual manera existen factores que favorecen la permanencia del flujo sanguíneo dentro de los vasos y evitan la formación de trombos, mediante la pronta activación del sistema fibrinolítico. Por lo tanto, en ausencia de condiciones patológicas, existe un equilibrio entre coagulación y fibrinólisis, que evita tanto la trombosis como la hemorragia.

Los trombos pueden formarse en arterias y venas, independiente de su calibre, y están compuestos por plaquetas, fibrina y glóbulos rojos. Como lo que predomina en los trombos son plaquetas y fibrina, los medicamentos antitrombóticos que se emplean son los antiagregantes plaquetarios, que inhiben la activación de las plaquetas, los anticoagulantes que reducen la formación de fibrina y los fibrinolíticos que la degradan. Todos estos fármacos poseen mecanismos de acción distintos, pero por su clara relación con la formación de coágulos, pueden causar o agravar las hemorragias. De hecho, su principal efecto indeseable es la extensión de su efecto terapéutico.

Con el fin de entender mejor las acciones de estos fármacos, se hará una breve descripción de los mecanismos de la coagulación (figura 13.1), del sistema fibrinolítico (figura 13.2), de la adhesión y la agregación plaquetarias.

Las reacciones de la coagulación sanguínea confluyen en la transformación de fibrinógeno en fibrina, proceso que es catalizado por la trombina (factor IIa); ésta se forma de su precursor, la protrombina (factor II), por efecto del factor X activado. El factor X se activa por dos vías diferentes, una extrínseca o tisular y otra intrínseca o intravascular, las cuales se explicarán brevemente.

Vía extrínseca

Ocurre cuando las células endoteliales o sanguíneas pierden su naturaleza antitrombogénica, tal es el caso de un daño mecánico o inflamatorio. Este daño estimula la unión del factor VIIa derivado del plasma y el factor III o tisular (FT) presente en las células del endotelio lesionado, fibroblastos y monocitos; el complejo FT/VIIa activa el factor IX (IXa); activa más factor VII (VIIa) y activa el factor X (Xa) que estimulará pocas cantidades de factor II (IIa); en este momento hay participación de plaquetas, que exponen sus fosfolípidos de membrana (FM) y secretan factor Va el cual será cofactor del Xa.

La TEN-ASA EXTRÍNSECA es un complejo formado por el FT/factor VIIa/calcio (factor IV) y FM, tiene como función activar el factor X (Xa) y el factor VIII (VIIIa). Este factor VIIIa forma complejo con el factor IXa / calcio y FM, dando lugar a la TEN-ASA INTRÍNSECA que también convierte el factor X en (Xa). El factor Xa formado por estas dos vías, se combina con el factor Va, con Ca y FM, formando la protrombinasa que activa en mayor cantidad la protrombina (factor II) en trombina (Factor IIa).

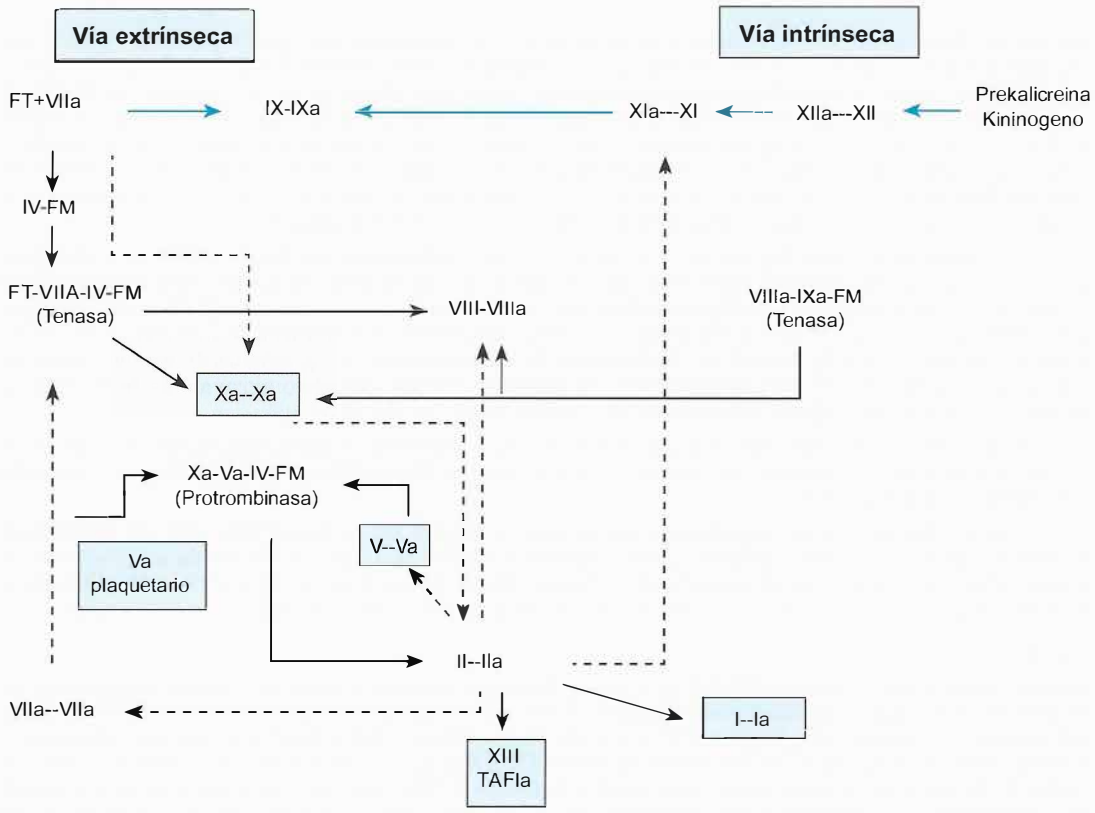
Esta trombina cuenta con asas de retro alimentación positiva que estimulan su auto producción, activando los factores V, VII, VIII y XI, brinda superficie celular al estimular las plaquetas que continúan exponiendo sus FM, da estabilidad a la fibrina por el factor XIII y estimula el inhibidor de la fibrinolisis activable por trombina (TAFIa) que protege la degradación del coágulo de fibrina, logrando un tapón estable en el sitio del daño.

Vía intrínseca

Se activa con el contacto del factor XII inactivo (Hageman) por proteínas (prekalicreína y kininógeno de alto peso molecular) con superficies cargadas negativamente. El factor XIIa activa el factor XI (XIa), el cual actúa sobre el IX y lo activa IXa; este factor IXa en presencia del factor VIIIa, calcio y PF3 estimula al factor X para formar el Xa. Una vez se activan estas vías ocurre un fenómeno de propagación el cual pretende aumentar las concentraciones de trombina transformando el fibrinógeno (factor I) en fibrina. Finalmente ocurre un fenómeno de terminación constituido por los inhibidores de proteasas circulantes, principalmente la antitrombina o antitrombina III (que inhibe principalmente la trombina y el factor Xa, y con menor medida los factores IXa, XIa y XIIa); el inhibidor del factor tisular (TFPI) inhibe el factor Xa; el cofactor II que inhibe la trombina y las proteínas C y S. La proteína C activada por la trombina inhibe los factores Va y VIIIa, y retarda la coagulación, con la proteína S actuando como cofactor.

booksmedicos.org

Figura 13.1. Esquema de la coagulación.



ANTICOAGULANTES PARENTERALES

HEPARINA Y HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

La heparina es un glucosaminoglicano, se encuentra en los gránulos secretores de los mastocitos, se obtiene de la mucosa intestinal de cerdos, donde hay abundancia de estas células, y los preparados contienen cantidades pequeñas de diferentes glucosaminoglicanos. Dado que la heparina natural es un polímero de unidades de N-acetil glucosamina y ácido glucurónido, puede ser fraccionada por métodos químicos o enzimáticos para obtener fármacos más pequeños, denominados heparinas de bajo peso molecular (HBPM), como **enoxaparina**, **dalteparina**, **nadroparina**, **bemiparina**, **reviparina**, **certoparina** y **tinzaparina**, mientras que el **fondaparinux** es un análogo sintético de cinco polisacáridos de una secuencia que aparece en la heparina y en las HBPM y es mediador en la interacción con antitrombina. Las principales diferencias que existen entre la heparina y sus derivados son de tipo farmacocinético, y su origen; difieren en su peso molecular, puesto que la primera puede tener un peso de unos 15.000 Da, las HBPM en promedio de unos 5.000 Da y el fondaparinux de 1.500 Da. La biodisponibilidad de la heparina es de 30%, se incrementa a 90% en las HBPM y llega a 100% en el fondaparinux.

Mecanismo de acción

La heparina y sus derivados no poseen actividad anticoagulante intrínseca, en cambio, incrementan la capacidad neutralizante de la antitrombina III, al unirse a ésta, formando un complejo (antitrombina, trombina, heparina) que acelera la velocidad con la cual inhibe diversas proteasas de la coagulación, especialmente sobre la trombina y el factor Xa.

El efecto sobre la trombina es característico de la heparina por sus largas cadenas de sacáridos, lo que lleva a que pueda catalizar en grado similar los índices de factor Xa y trombina. A diferencia de ello, las HBPM, que son demasiado cortas, no tienen efecto alguno sobre la rapidez de inhibición de la trombina por parte de la antitrombina, pero son capaces de inducir un cambio en su conforma-

booksmedicos.org

ción que acelera la inhibición del factor Xa; por eso su actividad es tres veces mayor sobre dicho factor que sobre el factor IIa. El fondaparinux posee solamente actividad antifactor Xa, porque es demasiado corto para cubrir la unión de antitrombina con trombina. Finalmente, todos previenen la conversión de fibrinógeno en fibrina.

La heparina a dosis elevadas puede interferir con la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de la hemorragia, mientras que las HBPM y fondaparinux ejercen muy escaso efecto sobre las plaquetas. No se conoce qué tanto influye este efecto sobre la aparición de las complicaciones hemorrágicas de la heparina. La heparina, incluso a bajas dosis, también limpia el plasma lipémico, al liberar lipoproteinlipasa en sangre, la cual hidroliza los triglicéridos en glicerol y ácidos grasos libres.

La heparina logra el efecto anticoagulante de manera inmediata cuando se administra por vía intravenosa, y en unos 20 a 60 minutos por vía subcutánea. La absorción por vía oral o rectal es errática, e incluso por vía subcutánea, pero en este último caso se considera aceptable para usos en profilaxis. No cruza la placenta, ni se excreta en leche materna y su unión a proteínas es alta. La vida media de eliminación varía de 30 a 150 min según la dosis y vía de administración, pero también puede verse afectada por obesidad, alteraciones en la función renal, malignidades, embolismo pulmonar e infecciones. Su eliminación se da casi exclusivamente por el sistema retículo endotelial y alguna pequeña cantidad no degradada es eliminada de manera intacta por la orina, por lo que su excreción renal es insignificante.

Las HBPM como enoxaparina y dalteparina tienen algunas características diferentes, puesto que el efecto tras su administración subcutánea aparece entre 1 y 2 horas después y se mantiene por 12 horas, sufren metabolismo hepático y excreción renal. El fondapariux tiene rápida y completa absorción por vía subcutánea, se une ampliamente a proteínas, el efecto máximo se consigue en 2 horas, tiene vida media de eliminación de 17 a 21 horas y es excretado por vía urinaria de manera inalterada.

A falta de suficientes estudios comparativos que garanticen la intercambiabilidad entre ellas, parece prudente que para una indicación terapéutica determinada se use la HBPM con la cual se han realizado los respectivos estudios.

Reacciones adversas

La hemorragia es el principal y más temido efecto adverso durante el tratamiento con anticoagulantes, tiene relación directa con la dosis y las condiciones clínicas del paciente, así como las intervenciones a las que sea sometido (cirugía, cateterismo); las hemorragias son comunes a todas las heparinas, pueden presentarse en todos los órganos y tejidos, incluso cuando se encuentran en concentraciones terapéuticas. La hemorragia puede aparecer hasta en el 5% de pacientes que reciben heparina (principalmente en uso intravenoso) y es un poco menos frecuente con las HBPM. Se ha reportado trombocitopenia hasta en el 30% de pacientes que reciben heparina, que generalmente no es clínicamente importante, se controla con la suspensión del tratamiento y, cuando amenaza la vida o el riesgo es mayor, se debe instaurar tratamiento intravenoso con **protamina**, que revierte los efectos de la heparina de manera rápida.

La trombocitopenia inducida por heparina (HIT) es una complicación rara de la heparina no fraccionada y con mucho menor frecuencia, de las fraccionadas (HBPM). Se define como menos de 150.000 plaquetas o disminución del 50% respecto a su valor pre tratamiento; su fisiopatología se explica por agregación plaquetaria con secuestro esplácnico si es tipo I o, en el tipo II, por la formación de complejos heparina-factor plaquetario 4 (H-PF4) que inducen formación de anticuerpos dependientes de heparina, en especial del tipo IgG; el complejo H-PF4 activa la producción de FT, que activa la vía extrínseca con el consiguiente aumento en la producción de trombina. La trombocitopenia se explica por destrucción de los agregados plaquetarios en el sistema reticuloendotelial. El síndrome de HIT es un estado altamente trombótico, cerca de 50% de los pacientes generan trombosis venosas y arteriales o en la microcirculación, su tratamiento, además de la suspensión del fármaco, incluye el uso de anticoagulantes no heparínicos con inhibición directa de la trombina, como la lepirudina y argatroban. Otros medicamentos aprobados son aquellos que generan inhibición del factor Xa dependiente de la antitrombina III, como danaparoid y fondaparinux.

Se han observado algunos casos de complicaciones como necrosis en piel, embolismo pulmonar, gangrena en extremidades. A nivel cardiovascular se han observado reacciones alérgicas vasoespásticas, dolor precordial, choque hemorrágico, trombosis. Además, escalofríos, fiebre, alopecia, placas eritematosas, urticaria, hemorragia adrenal, hipercalemia (por supresión de la síntesis de aldosterona), hemorragia ovárica, hematomas en el sitio de inyección, hiperlipemia de rebote, hematemesis, epistaxis, hemorragia retroperitoneal e intracraneal, incremento de enzimas hepáticas, neuropatía periférica, osteoporosis (con terapias crónicas), hematuria, broncoespasmo, reacciones alérgicas y anafilaxia.

En algunos pacientes la anticoagulación se consigue sólo con dosis muy altas de heparina (más de 50.000 UI/día). Este fenómeno de resistencia se atribuye a depuración rápida del fármaco, a deficiencia adquirida o congénita de antitrombina, a concentraciones elevadas de "proteína fijadora de heparina" que inhibe la unión de la heparina a la antitrombina, a incrementos en el factor VIII y/o fibrina. Frecuentemente se encuentra en pacientes con fiebre, trombosis, tromboflebitis, infecciones y tendencias a trombosis, infarto de miocardio, cáncer y pacientes en postquirúrgico.

booksmedicos.org

Precauciones y contraindicaciones

Está contraindicada en casos de hipersensibilidad a la heparina o alguno de sus componentes; en trombocitopenia severa; hemorragia activa no controlada, con excepción de la asociada a coagulación intravascular diseminada. No debe utilizarse cuando no se pueden hacer las pruebas de coagulación sanguínea de manera oportuna, principalmente el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa). Se deben monitorizar los síntomas y signos de sangrado. Algunos factores pueden elevar el riesgo de hemorragias, como endocarditis bacteriana, desórdenes adquiridos o congénitos de la coagulación, enfermedades gastrointestinales ulcerativas, sonda de drenaje gastrointestinal continua, hipertensión severa no controlada, historia de ACV hemorrágico, cirugía ocular, espinal o craneal, uso conjunto de agentes que inhiben las plaquetas, hemofilia, sangrado digestivo reciente, trombocitopenia, enfermedad hepática severa, retinopatía diabética o hipertensiva, o que estén siendo sometidos a procedimientos invasivos. También se han reportado hematomas epidurales o espinales, incluyendo la consecuente parálisis en pacientes que reciben anestesia raquídea o epidural y estaban anticoagulados con HBPM.

A causa del hipoaldosteronismo, deben monitorearse los niveles de potasio en pacientes que reciben adicionalmente diuréticos ahorradores de potasio, padecen insuficiencia renal o reciben potasio suplementario.

Su aplicación IM está contraindicada por dolor, riesgo de hematoma y absorción errática. La aplicación subcutánea requiere la rotación de los sitios de administración y aguja fina.

Interacciones

Debe evitarse el uso concomitante de heparina y HBPM en general, por el riesgo de hemorragia, o evaluar el riesgo del uso concomitante de antiagregantes plaquetarios (ASA), los trombolíticos y anticoagulantes como warfarina y rivaroxaban. Además, las heparinas pueden incrementar los niveles y efectos de otros anticoagulantes: deferasirox, drotrecogin alfa, ibritumomab, tositumomab. Los niveles de heparinas pueden elevarse por derivados de 5-aminosalicilatos, agentes antiplaquetarios, aspirina, dasatinib, AINEs, pentoxifilina y agentes trombolíticos.

Se debe tener especial cuidado durante el inicio de la anticoagulación oral con warfarina en los primeros días de tratamiento, cuando el paciente aún está en tratamiento con la heparina o la HBPM, para dejarlo únicamente con la medicación oral.

Usos

La heparina se utiliza en profilaxis y tratamiento de trombosis venosa y del embolismo pulmonar; profilaxis en cirugía arterial y cardíaca; coagulación intravascular diseminada; fibrilación auricular con embolización; profilaxis de trombo-embolismo en pacientes con riesgo de enfermedad tromboembólica sometidos a cirugías de larga duración; infarto agudo del miocardio y fase aguda de la angina inestable; hemodiálisis; angioplastia coronaria y para evitar la oclusión cuando se usan equipos extracorpóreos; tromboembolismo asociado a prótesis valvular cardíaca. La heparina de bajo peso molecular y el fondaparinux han sustituido a las infusiones de heparina, debido a sus ventajas farmacocinéticas que permiten la administración subcutánea una o dos veces al día, en dosis ajustadas al peso sin necesidad de realizar monitorización a los tiempos de coagulación.

Las HBPM y el fondaparinux se emplean en profilaxis de tromboembolismo y diversos desórdenes tromboembólicos. En la enfermedad tromboembólica ya instaurada han resultado tan eficaces como la heparina no fraccionada. Sus mayores indicaciones son la profilaxis de trombosis venosa profunda en cirugía ortopédica (en especial de rodilla y cadera) y cirugía general abdominal que sean prolongadas, o en pacientes con movilidad severamente restringida durante una enfermedad aguda, quienes tienen un elevado riesgo de complicaciones tromboembólicas (pacientes > 40 años, con obesidad, malignidades, historia de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar, o sometidos a procedimientos quirúrgicos con anestesia general por más de 30 minutos), en la prevención del tromboembolismo en embarazadas de alto riesgo, la prevención del embolismo en pacientes con flutter o fibrilación auricular, en ACV isquémico y en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis; en pacientes con cáncer, en el tratamiento extendido de tromboembolismo venoso agudo y sintomático.

Las HBPM y el fondaparinux se consideran superiores a la heparina no fraccionada, y con menor riesgo de hemorragias, en los síndromes coronarios agudos: angina inestable e infarto miocárdico sin elevación del segmento ST e infarto de miocardio con elevación del segmento ST. En el infarto miocárdico con elevación del segmento ST se usan asociadas con los fibrinolíticos, en especial la enoxaparina, con la que se hicieron los estudios clínicos y existe la mayor evidencia demostrada, pero ya hay algunos estudios que respaldan el uso de dalteparina o fondaparinux en esta indicación.

A diferencia de los anticoagulantes orales, la heparina no fraccionada, la heparina de bajo peso molecular y el fondaparinux no cruzan la placenta y no se asocian con malformaciones fetales o prematurez, convirtiéndose en los medicamentos de elección para anticoagular durante el embarazo. En lo posible se deben suspender 24 horas antes del parto para minimizar el riesgo de hemorragia posparto.

Control de laboratorio

Los pacientes que reciben heparina IV se controlan con el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa), que debe mantenerse entre 1.5 a 2.5 veces

booksmedicos.org

sobre el valor normal; este análisis debe hacerse antes de iniciar la terapia, cada 4 horas durante las primeras etapas de la administración y luego cada día. Las dosis bajas que se usan de heparina en la profilaxis (5.000 UI cada 12 horas) no requieren monitoreo.

Las HBPM y el fondaparinux en dosis habituales no modifican las pruebas de laboratorio que evalúan los procesos de coagulación. Por tanto, no se necesitan los controles de laboratorio cuando se usan dosis profilácticas. Durante el tratamiento con la HBPM debe hacerse control de plaquetas, por el riesgo de trombocitopenia. Si bien a dosis terapéuticas afectan poco el TPTa, tiempo de protrombina o de trombina, se aconseja realizar estas pruebas antes de iniciar tratamiento y establecer valores de base cuando se vayan a usar dosis por encima de las habituales, o en falla renal aguda, embarazo y niños, dado que en estos tres últimos casos las dosis no han sido bien establecidas.

BIVALIRUDINA

Es un polipéptido sintético de 20 aminoácidos que inhibe directamente la trombina, se administra por vía intravenosa y se usa como alternativa a la heparina en pacientes sometidos a angioplastia coronaria o cirugía de derivación cardiopulmonar, trombocitopenia inducida por heparina o historial de este trastorno. Su vida media es de 25 min y se debe ajustar la dosis en pacientes con enfermedad renal crónica.

ARGATROBAN

Es un compuesto sintético basado en la estructura de la L-arginina, que se une reversiblemente al sitio activo de la trombina. Se administra por vía intravenosa y tiene vida media de 40-50 min. Es metabolizado en el hígado y excretado por bilis; por lo tanto, puede usarse en pacientes con insuficiencia renal, pero se requiere reducción de la dosis en personas con enfermedad hepática

Se usa para profilaxis o tratamiento de pacientes con o en riesgo de desarrollar trombocitopenia inducida por heparina; prolonga el TP y el TTPa, situación que complica la transición de argatroban a warfarina.

Presentaciones y dosis

Tabla 13.1.
HEPARINAS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Observaciones
Heparina sódica	LIQUEMINE, HEPARINA, HEPAMAX-SB14 B10: B17 B11 B1B10:B15	Sol Iny 25000 UI/5 ML (5000UI/ML)	IV: 5.000 UI, continuar infusión de hasta 40.000 UI en 24 horas. SC: 5.000 a 10.000 UI cada 8 a 12 horas, como profiláctico	Valoración del Aptt cuando se inicia y durante la infusión IV
HBPM / ENOXAPARINA SÓDICA	CLEXANE, CLENOX, CLASINA Enoxaparina sódica, Exirina	Sol Iny 20 MG/0.2 ML JERINGA PRELLENADA Sol Iny 40 MG/0.4 ML JERINGA PRELLENADA Sol Iny 60 MG/0.6 ML JERINGA PRELLENADA Sol Iny 80 MG/0.8 ML JERINGA PRELLENADA	Uso SC únicamente. Cirugia abdomina y Trombosis venosa profunda 40 mg cada 24 horas; dosis inicial 2 horas prequirurgico y continuar por 7 a 10 días. En tratamiento pos fase inicial de IAM: 1 mg/kg cada 12 horas En general para las principales indicaciones 1 mg/kg cada 12 horas; o 1,5 mg/kg cada 24 horas	Ajustar la dosis en pacientes con falla renal.
HBPM / DALTEPARINA SÓDICA	FRAGMIN	Sol Iny 2.500 UI/0.2 ML JERINGA PRELLENADA Sol Iny 5.000 UI/0.2 ML JERINGA PRELLENADA Sol Iny 7.500 UI/0.3 ML JERINGA PRELLENADA Sol Iny 10.000 UI/0.4 ML JERINGA PRELLENADA	Uso SC únicamente. Cirugia abdomina y Trombosis venosa profunda 2.500 UI cada 24 horas; dosis inicial 2 horas prequirurgico y continuar por 5 a 10 días. En alto riesgo 5.000 UI cada 24 horas. En sindrome coronario agudo, asociado con angina inestable o IAM sin onda Q, isquemia miocardica 120 UI/kg cada 12 horas (max. 10.000 UI dosis)	Ajustar la dosis en pacientes con falla renal.

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Observaciones
HBPM / NADROPARINA CALCICA	FRAXIPARINA	Sol Iny 30 MG (EQ. 2.850UI)/0.3 ML JERINGA PRELLENADA Sol Iny 40 MG (EQ. 3.800UI)/0.4 ML JERINGA PRELLENADA Sol Iny 60 MG(EQ. 5.700UI)/0.6 ML JERINGA PRELLENADA Sol Iny 120 MG (EQ. 5.700UI)/0.6 ML JERINGA PRELLENADA	Uso SC únicamente. Cirugia abdomina y Trombosis venosa profunda 7.500 UI cada 24 horas; dosis inicial 2 horas prequirurgico y continuar por 5 a 10 dias. En otras indicaciones similares se recomienda 2850 - 3.100 UI 2 horas antes de la cirugia y luego una vez al día	Ajustar la dosis en pacientes con falla renal.
HBPM / REVIPARINA SÓDICA	CLIVARIN	Sol Iny 1432 UI/0.25 ML Uso SC únicamente.	Cirugia general 1750 UI cada 24 horas; dosis inicial 2 horas prequirurgico y continuar por 6 días. Trombosis venosa profunda 1750 UI cada 24 horas; continuar por 10 dias.	
BIVALIRUDINA	Angiomax	Sol inyectable, 5MG/ML	Bolo IV 0.75 mg/kg,luego Infusión IV de 1,75 mg/kg de peso corporal/h durante el tiempo del procedimiento.	
FONDAPARINUX	ARIXTRA	Sol Iny 2.5 MG/0.5 ML Sol Iny 5.0 MG/0.4 ML Sol Iny 7.5 MG/0.6 ML Sol Iny 10 MG/0.8 ML	Uso SC solamente IAM con elevación ST: 2,5 mg bolo, continuando 2,5 mg SC una vez al día durante la hospitalización por 8 días. Trombosis venosa profunda, de acuerdo al peso 50 kg: 5mg; 75 a 100 kg: 7,5 mg y mayor a 100 kg: 10 mg.	Ajustar la dosis en pacientes con CrCl inferior a 20 a 50 mL/min

ANTICOAGULANTES ORALES

WARFARINA

Actúa disminuyendo la síntesis hepática de los factores de coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X) de la siguiente manera: la enzima epóxido reductasa reduce la vitamina K a la forma activa (KH), la cual es un cofactor para la activación de los factores de la coagulación mencionados; en el proceso la vitamina K es oxidada (KO). En el siguiente ciclo la enzima vitamina K óxido reductasa (VKOR) regenera la vitamina K reducida. La warfarina inhibe la enzima VKOR, impidiendo la activación de estos factores de la coagulación. Por este mismo mecanismo también se disminuye la síntesis de las proteínas anticoagulantes C y S.

El efecto anticoagulante resultante es de lenta aparición y no hay acción directa sobre el trombo ya formado, pero previene la formación de nuevos trombos y la extensión del existente. La warfarina no tiene acción sobre las formas activas de los factores de la coagulación que ya están en la circulación, de modo que la disminución de dichos factores depende de la vida media de cada uno de ellos: primero se disminuye el factor VII (t½ 6 horas), luego el IX (t½ 24 horas), después el X (t½ 36 horas) y finalmente el II (t½ 50 horas), lo que explica el período de latencia para el efecto antitrombogénico y anticoagulante. Las proteínas C y S tienen t½ 8 y 24 horas, respectivamente.

La biodisponibilidad de la warfarina es casi total por cualquier vía de administración (oral, rectal, intravenosa, e incluso a través de la piel). Pero debe tenerse en cuenta que los preparados comerciales para administración oral pueden variar en la rapidez de disolución, lo cual puede llevar a modificaciones en la velocidad e intensidad de la absorción. Los alimentos también retardan la velocidad de absorción; se une más del 99% a proteínas y muchos medicamentos la desplazan de esta unión, incrementando sus efectos. Se distribuye ampliamente y su vida medida de eliminación tiene muchas variaciones individuales (25-60 horas, en promedio unas 40 horas) a causa de diferencias metabólicas genéticamente determinadas. El efecto puede mantenerse por 2 a 5 días. La eliminación es principalmente por orina, como metabolitos inactivos. Pasa la barrera placentaria, pero no se excreta en leche materna.

La warfarina se administra en una forma de mezcla racémica S- y R-, siendo la S- unas 3 a 5 veces más potente que la R-. Sufre metabolismo principalmente por CYP2C9, pero los polimorfismos en

booksmedicos.org

ese gen y en el VKOR explican en gran medida la contribución genética a la variabilidad interindividual en la respuesta al medicamento. Las variantes CYP2C9 afectan la farmacocinética, encontrándose individuos que la metabolizan de manera lenta, intermedia o rápida, mientras que VKOR afecta la farmacodinamia de la warfarina.

Reacciones adversas

La más frecuente es la hemorragia, que puede presentarse en cualquier órgano o tejido; hemorragias letales pueden ocurrir en cerebro, médula espinal, pericardio e hígado. Lo usual es que éstas se relacionen con la intensidad del efecto anticoagulante.

Probablemente por deficiencia de la proteína C o S, incluso en el contexto de trombocitopenia inducida por heparinas, puede aparecer necrosis grave o gangrena de la piel y otros tejidos, atribuidas a trombosis de vénulas y capilares en el tejido graso subcutáneo, más comúnmente en mujeres y en los primeros 8 días de tratamiento. Cuando se presente este cuadro clínico se debe suspender la warfarina, administrar vitamina K1 y heparina. La sobredosis de warfarina (clínicamente detectable por la aparición de petequias, hematuria microscópica, excesiva hemorragia menstrual, melenas, etc.) se trata suspendiendo su administración y administrando vitamina K1 (fitomenadiona), puesto que la vitamina K3, la menadiona y el difosfato sódico de menadiona son ineficaces. La vitamina K1 se usa oral, IM o IV en dosis de 10 a 20 mg. Cuando estas medidas fracasan, o cuando la hemorragia es grave, se hace necesaria una transfusión de sangre fresca total o plasma fresco (10-20 ml/kg) o concentrado de factores sanguíneos. Si el INR está por encima del rango terapéutico y el paciente no está sangrando, se debe suspender 1 o 2 dosis de warfarina, reiniciando a una dosis más baja una vez que el INR se encuentra dentro del rango terapéutico.

También se han reportado casos de vasculitis, signos y síntomas de sangrados (por ejemplo, discinesias, fatiga, fiebre, cefalea, letargia); alopecia, erupciones bulosas, dermatitis, rash, urticaria, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, hemorragia gastrointestinal, alteraciones del gusto, hematuria, anemia, hematoma retroperitoneal, hepatitis (en especial colestásica), elevación de transaminasas, osteoporosis (por uso prolongado), reacciones anafilácticas, calcificaciones traqueobronquiales y síndrome de "pies púrpuras".

Se debe insistir en la aparición de estas reacciones adversas en mayor frecuencia e intensidad como resultado de interacción medicamento-medicamento (potencian la aparición de complicaciones hemorrágicas); medicamento-paciente (estado patológico o fisiológico como la menstruación) y medicamento-alimento (algunas verduras, té verde).

Precauciones y contraindicaciones

Discrasias sanguíneas; enfermedades o estados con tendencia a la hemorragia, como cirugías recientes, úlceras, aneurismas, pericarditis, endocarditis bacteriana, hipertensión maligna, insuficiencia renal o hepática, alcoholismo, deficiencia de proteína C, punción espinal y eclampsia, entre otras.

Sólo debe administrarse cuando existan las pruebas de laboratorio para un control adecuado del paciente. La respuesta a warfarina puede ser afectada por muchas variables, lo que hace complicada la terapéutica anticoagulante oral. Las siguientes patologías pueden incrementar la respuesta anticoagulante:

- Carcinomas.
- Desnutrición.
- Enfermedades del colágeno.
- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Hipertermia.
- Diarrea.
- Enfermedades hepáticas e ictericia.
- Deficiencia de vitamina k.

Puede encontrarse respuesta disminuida en casos de diabetes, edema y dislipidemias. Los ancianos tienen susceptibilidad aumentada al efecto anticoagulante. El paciente debe ser instruido para reportar sangrados, accidentes o caídas.

Se debería precisar el algoritmo farmacogenético que incluya el genotipo CYP2C9 y VKOR, para predecir la dosis más efectiva y segura en el paciente. "La variación genética modifica claramente la dosis necesaria de warfarina y su predisposición a causar efectos tóxicos"

Para su uso en embarazo, la FDA la clasifica en categoría X, es decir contraindicada absoluta, el comité Australiano de evaluación de medicamentos la categoriza como D, para su uso en gestantes con válvulas protésicas mecánicas; la administración durante el embarazo puede originar desde muerte intrauterina, hemorragia fetal y malformaciones de varios órganos, hasta anomalías del sistema nervioso central después de su exposición durante el segundo y tercer trimestre, por lo tanto, se debe evaluar el uso de medicamentos de mayor seguridad como heparina, HBPM y fondaparinux.

Interacciones

La warfarina es uno de los fármacos que más interacciones posee, por lo que requiere muy buena orientación del médico y excelente colaboración del paciente; se recomienda leer la lista de las interacciones antes de instaurar una terapia con este agente. Se disminuyen sus efectos por fármacos inductores del citocromo CYP2C9 y se aumentan los riesgos de hemorragia por los que lo inhiben (tabla 1.1, capítulo 1). Debe evitarse el uso concomitante con rivaroxaban y tamoxifeno. La warfarina puede elevar los niveles y la toxicidad de otros anticoagulantes, colagenasa, deferasirox,

booksmedicos.org

drotrecogin alfa y fenitoína. Los niveles de warfarina pueden incrementarse por el uso conjunto con acetaminofen, alopurinol, amiodarona, andrógenos, antiagregantes plaquetarios, atazanavir, cefalosporinas, clopidogrel, corticoides sistémicos, efavirenz, inhibidores de la bomba de protones, fenofibrato, fluorouracilo, ginkgo biloba, estatinas, imatinib, macrólidos, nitroimidazoles, triazoles, orlistat, quinolonas, ranitidina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, sulfas, trombolíticos y antidepresivos tricíclicos, entre otros.

Mientras que los niveles de warfarina pueden verse reducidos por el uso concomitante con agentes antineoplásicos, antitiroideos, aprepitant, azatioprina, barbitúricos, resinas fijadoras de sales biliares, carbamazepina, anticonceptivos hormonales (estrógenos y progestágenos), ciproterona, darunavir, dicloxacilina, té verde, griseofulvina, lopinavir, rifamicinas y sucralfate.

La ingestión crónica de alcohol, sin disminución de la función hepática, disminuye el efecto anticoagulante, mientras la ingestión aguda o la crónica con disminución de la función hepática aumentan el efecto. Las dosis moderadas de bebidas alcohólicas carecen de problemas en las interacciones.

La flora intestinal normal es una fuente principal de síntesis de vitamina K en las personas, por lo tanto, los tratamientos antibióticos que la alteren o supriman conllevan el riesgo de aumentar la actividad de la warfarina.

Algunos alimentos y productos herbarios pueden interactuar con la warfarina o su efecto; varios productos a base de plantas medicinales como el ajo, ginkgo biloba, glucosamina y el ginseng, se han relacionado con aumento del efecto anticoagulante; la hierba de San Juan, la milenrama y otras más, con una disminución de tal efecto. No deben olvidarse las verduras ricas en vitamina K que también pueden interferir con el efecto de la warfarina.

Control de laboratorio

Se basa en el INR (International Normalized Ratio), basado en el tiempo de protrombina (PT) y adoptado por la OMS con el fin de resolver el problema de la variabilidad de los resultados de este parámetro. Los rangos terapéuticos del INR varían según la patología. Para la mayoría de las indicaciones se utiliza un rango de 2 a 3. Se recomienda un rango de INR más alto (2.5-3.5) para pacientes con válvulas cardíacas en posición mitral o para pacientes con válvulas mecánicas en otra posición y concomitancia de fibrilación auricular, o con antecedente de accidente cerebro vascular.

Cerca del 10% de los pacientes usuarios de warfarina requieren menos de 1,5 mg/día para lograr INR de 2-3. Estos pacientes son hipersensibles y a menudo poseen variantes de la CYP2C9 o VKORC1 que afectan la farmacocinética o farmacodinamia del medicamento; se ha intentado suplementación con bajas dosis de vitamina K para lograr una dosificación más estable. Los controles del INR se hacen cada día durante los primeros cinco días, luego dos veces semanales las primeras dos semanas y después una vez semanal, una vez que se obtiene una dosis estable, se puede monitorizar el INR cada 3 a 4 semanas.

Usos

La warfarina se emplea en el tratamiento y prevención de la trombosis venosa profunda y del embolismo pulmonar. También es efectiva para prevenir embolias en pacientes con fibrilación auricular, válvulas cardíacas mecánicas o dispositivos de asistencia ventricular.

DABIGATRAN

Es un anticoagulante oral. Se administra como profármaco –dabigatran etexilato– pero es convertido por esterasas plasmáticas y hepáticas a la forma activa, el dabigatran, para después ser sometido a glucuronización hepática. El dabigatran se comporta como inhibidor de la trombina reversible y específico, capaz de bloquear tanto la fracción libre como la unida a fibrina, de tal forma que inhibe la coagulación al prevenir los efectos mediados por la trombina, incluyendo la escisión de fibrinógeno a los monómeros de fibrina, la activación de los factores V, VIII, XI y XIII y la inhibición de la agregación plaquetaria mediada por trombina. En dosis fijas el dabigatran produce respuesta anticoagulante predecible, sin requerir la medición sistemática de pruebas de coagulación.

Por vía oral logra biodisponibilidad del 3% al 7% y consigue iniciar su efecto después de una hora, con un pico de efecto a las dos horas, pero puede retardarse por la presencia de alimentos. Un 35% se distribuye unido a proteínas y su excreción es renal (80%). La vida media de eliminación es de 12 a 17 horas, pero en falla renal se puede extender hasta por 28 horas.

Reacciones adversas

El sangrado es el mayor efecto adverso del dabigatran, el riesgo anual de sangrado mayor en ancianos con fibrilación auricular, a dosis de 150 mg dos veces por día, es similar al de warfarina (3%). El riesgo de sangrado intracerebral es 70% menor, en comparación con warfarina, mientras el riesgo de sangrado digestivo es mayor con dabigatran, principalmente en mayores de 75 años; este riesgo se incrementa en pacientes con alteración en la función renal, uso de antiagregantes plaquetarios y AINEs. En caso de sangrado mayor, este medicamento ya cuenta con un agente reversor específico, el **idarucizumab**.

En menos del 1% de los pacientes se ha documentado edema alérgico, anafilaxia, equimosis, epistaxis, hemartrosis, reducción del hematocrito, alteración en la función hepática, sangre oculta en heces, rash, urticaria y trombocitopenia.

booksmedicos.org

Precauciones y contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a dabigatran, pues se han reportado casos de anafilaxia. También está contraindicado en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas. No se debe administrar en pacientes con algún sangrado activo, falla renal severa (Clcr < 30 ml/min) medida por la ecuación de Cockroft Gault, diátesis hemorrágica, lesiones de riesgo clínico para hemorragias significativas (como accidente cerebrovascular hemorrágico o isquémico) en los 6 meses previos.

Se debe descontinuar inmediatamente si el paciente presenta un sangrado patológico activo. No se recomienda en pacientes con enfermedad valvular hemodinámicamente significativa. Debido al riesgo de sangrado debe evitarse su uso concomitante con heparina, HBPM o fondaparinux. Los inhibidores de la glicoproteína P, como verapamilo, amiodarona, quinidina y claritromicina, aumentan sus concentraciones. Se deben evitar, excepto si hay clara indicación clínica, las tienopidirinas (clopidogrel, ticlopidina), antagonistas GPIIb/IIIa (eptifibatide), aspirina, cumarínicos y sulfinpirazona. Lo inductores de la actividad de la glicoproteína P, como rifampicina, pueden reducir la biodisponibilidad y deben evitarse.

Debe evaluarse la función renal mientras se utilice dabigatran. En mayores de 80 años debe usarse con precaución y a dosis de 110 mg cada 12 horas. Debe evitarse el uso con rivaroxaban; además el dabigatran eleva los efectos y la toxicidad de deferasirox, ibritumomab y tositumomab. Los niveles de dabigatran se pueden elevar a consecuencia del uso de amiodarona, agentes antiplaquetarios, dasatinib, dronedarona, AINEs, ketoconazol, análogos de prostaciclina, salicilatos, trombolíticos y verapamilo. El dabigatran debe suspenderse 1 a 2 días antes de un procedimiento quirúrgico, mientras la función renal sea apropiada (Clcr > 50 ml/min) o entre 3 y 5 días si la filtración glomerular es menor. La manera de estimar el riesgo de sangrado es mediante el tiempo de coagulación de ecarina (ECT), pero si no está disponible, se puede utilizar TPTa como medida para proveer información de la actividad anticoagulante de dabigatran.

La suspensión súbita y temporal de dabigatran, a causa de un sangrado activo, de cirugía electiva o procedimientos invasivos, se ha asociado con riesgo incrementado de eventos cerebrovasculares, por lo cual se deben evitar estos intervalos y reiniciar la terapia lo más pronto posible.

Está clasificado en la categoría C para embarazadas y debe emplearse con precaución durante la lactancia.

Usos

Ha sido aprobado para el tratamiento del trombo embolismo venoso, después de 5 días de tratamiento con heparinas, también se aprobó en profilaxis secundaria de *TEP/TVP, eventos cerebrovasculares y de embolismo sistémico* en pacientes con *fibrilación auricular no valvular*. También se utiliza para la *tromboprofilaxis postoperatoria* en pacientes sometidos a reemplazo de cadera o rodilla.

En pacientes con fibrilación auricular y enfermedad coronaria, la terapia antiagregante dual previene la trombosis del stent, pero no es suficiente para prevenir el accidente cerebrovascular; por el contrario, el dabigatran previene el ACV pero no la trombosis del stent.

RIVAROXABAN

Inhibe la activación plaquetaria y la formación del coagulo de fibrina de manera directa, por la inhibición reversible y selectiva del factor Xa (FXa), tanto en la vía intrínseca como en la vía extrínseca.

Tiene rápida absorción oral principalmente en el estómago y cuando se da en dosis terapéuticas se debe administrar con alimentos para aumentar su absorción, tiene biodisponibilidad entre 66% y 80%; se une extensamente a proteínas (95%), un tercio del medicamento es excretado sin cambios por la orina y el restante es metabolizado por el hígado vía CYP3A4/5 y CYP2J2. La vida media de eliminación puede variar entre 5 y 9 horas, pero en ancianos puede elevarse hasta 13 horas. El tiempo para la acción máxima es de 2 a 4 horas. La excreción se lleva a cabo tanto por vía renal (66%) como fecal (28%). La dosis terapéutica se debe reducir de 20 mg/día hasta 15 mg/día en pacientes con depuración de creatinina entre 15-50 ml/min, no se debe usar en pacientes con depuración de creatinina inferior.

Reacciones adversas

Las más importantes y frecuentes están relacionadas con sangrados a diferentes niveles (en dosis para profilaxis 6%, pero en fibrilación auricular 21%). También puede provocar trombocitopenia, anemia, síncope, prurito, náuseas, elevación de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, dolor en extremidades. En menos del 1% de pacientes se ha producido agranulocitosis, dermatitis alérgica, anafilaxia, colestasis, elevación de creatinina, dispepsia, disuria, edema periférico, taquicardia y xerostomía.

Precauciones y contraindicaciones

Está contraindicado en caso de antecedente de hipersensibilidad al rivaroxaban, en enfermedad hepática asociada a coagulopatías y riesgo de sangrado, en casos de hemorragia activa, o con lesiones que incrementen el riesgo de sangrado (accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico) en los últimos 6 meses, embarazo y lactancia.

Debido a que la complicación principal es la hemorragia, debe prestarse especial atención en los pacientes que tengan riesgo incrementado de sangrado, como aquellos con endocarditis, desórdenes congénitos (hemofilias), trombocitopenia, punción reciente en grandes vasos o por una biopsia, ictus,

booksmedicos.org

neurocirugía, hipertensión severa no controlada, hemorragias mayores recientes y el uso de medicamentos que puedan afectar la hemostasia. Debe evitarse el uso concomitante con inhibidores directos de la trombina o con heparinas, aspirina, cumarínicos y sulfinpirazona. Los AINEs y el clopidogrel pueden utilizarse con precaución. Se han reportado casos de hematomas epidurales y raquídeos después de la aplicación de anestesia neuroaxial (epidural o raquídea). Se ha observado que el riesgo de ictus se puede elevar en pacientes con fibrilación auricular, luego de la suspensión de rivaroxaban, por lo que debe considerarse una alternativa temprana de anticoagulación en estos casos. Debe utilizarse con cuidado en pacientes con alteración de la función hepática y renal. Debe descontinuarse al menos 24 horas antes de una cirugía invasiva.

Debe evitarse el uso concomitante con inductores o inhibidores CYP3A4 (tabla 1.1, capítulo 1) y de la glicoproteína P. Incrementan su efecto y toxicidad: colagenasa, deferasirox, ibritumomab, tositumomab, anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, azitromicina, claritromicina, dasatinib, diltiazem, eritromicina, AINEs, análogos de prostaciclina, salicilatos, trombolíticos y verapamilo. Mientras que la hierba de San Juan puede disminuir su efecto.

Usos

Está aprobado para la *tromboprofilaxis postoperatoria* en pacientes sometidos a reemplazo de cadera o rodilla y para la *prevención de eventos cerebrovasculares y de embolismo sistémico* en pacientes con *fibrilación auricular no valvular*. Como con el dabigatran, el rivaroxaban previene el ACV pero no la trombosis del stent en pacientes con síndrome coronario agudo más fibrilación auricular.

APIXABAN

Es un anticoagulante oral que actúa como inhibidor altamente específico del factor Xa, se administra en dosis fijas, sin necesidad de monitoreo con pruebas de laboratorio.

Su biodisponibilidad es del 50% y las concentraciones máximas se logran entre 1 a 3 h después de su ingesta; a diferencia del rivaroxaban, su absorción no se afecta por los alimentos, se une a proteínas plasmáticas (87%), y aproximadamente el 27% del medicamento se elimina sin cambios por vía renal. Es metabolizado por el hígado vía CYP3A4 y sus metabolitos se excretan en la bilis, intestinos y orina.

Aprobado en la profilaxis de trombosis venosa y tromboembolismo en pacientes sometidos a reemplazo articular de cadera y cirugías de rodilla. También está aprobado en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular. En pacientes con tromboembolismo venoso agudo, se recomienda iniciar el apixaban a una dosis de 10 mg dos veces al día durante 7 días, luego la dosis se reduce a 5 mg dos veces al día. Para aquellos que requieren tratamiento más allá de 6 a 12 meses, la dosis de apixaban puede reducirse a 2.5 mg dos veces al día. La dosis se reduce a 2.5 mg dos veces al día en pacientes que tienen dos de las tres siguientes características: edad de 80 años o más, peso corporal de 60 kg o menos, concentración sérica de creatinina de 1.5 mg/dL o más.

EDOXABAN

Es otro anticoagulante oral inhibidor del factor Xa, su biodisponibilidad es del 62% y la dosis pico se logra entre 1-2 horas después de su ingesta. Su absorción no se afecta por los alimentos y se une 55% a proteínas, cerca del 50% del producto se elimina por orina sin cambios, tiene un mínimo metabolismo hepático y las patologías hepáticas no afectan su farmacocinética. Sus concentraciones plasmáticas se incrementan en pacientes con bajo peso, daño renal y en usuarios de inhibidores de la glicoproteína P. La dosis del medicamento se debe reducir de 60 mg a 30 mg una vez al día en pacientes con depuración de creatinina entre 15-50 ml/min, con peso menor a 60 kg, en quienes usan quinidina, dronaderona, rifampicina, eritromicina, ketoconazol o ciclosporina.

Se contraindica en pacientes con depuración renal menor a 15 ml/min y en quienes depuran más de 95ml/min pues se ha demostrado que tienen un riesgo mayor de ictus cerebral comparado con la warfarina, tiene las mismas indicaciones de uso que el apixaban y el rivaroxaban, salvo que el edoxaban a diferencia de sus otros compañeros de grupo en tromboembolismo venoso, debe iniciarse después de un ciclo corto con heparinas, heparinas de bajo peso molecular o fondaparinox.

BATRIXABAN

Es otro anticoagulante oral inhibidor selectivo del factor Xa, con propiedades farmacocinéticas únicas en cuanto a que tiene larga vida media, mínimo metabolismo vía citocromo P-450 y limitada excreción renal. Estas características posibilitan su empleo en dosis única diaria, abre mayores posibilidades de uso en pacientes con daño renal, a la vez que exhibe menos riesgo de interacciones farmacológicas.

booksmedicos.org

OTROS FÁRMACOS USADOS EN TRASTORNOS SANGUÍNEOS

ERITROPOYETINA

Corresponde a un factor de crecimiento o factor estimulante de colonias, casi idéntica a la eritropoyetina humana, pero de origen recombinante. La eritropoyetina no es el único factor que participa en la eritropoyesis, pero es el regulador más importante de la proliferación de células progenitoras eritroides y su progenie inmediata. Ante su carencia, siempre habrá anemia grave, lo cual se presenta con frecuencia en los pacientes con insuficiencia renal. La eritropoyesis es controlada por un mecanismo de retroalimentación negativa, en el cual un sensor del riñón determina los cambios en el aporte de oxígeno y modula la secreción de eritropoyetina. Este sensor se ha denominado como "factor inducible por hipoxia", por sus siglas en ingles HIF (HIF-1α y HIF-1β), es un complejo proteico que en presencia de bajas concentraciones de oxígeno incrementa la expresión de genes específicos, entre ellos el factor de crecimiento endotelial vascular y la eritropoyetina, que a su vez estimula la rápida expansión de los progenitores eritroides. El HIF es de vital importancia a nivel renal, no sólo por su rol en la producción de eritropoyetina, sino también por su asociación con algunos tipos de cáncer renal. Una segunda isoforma, el HIF-2α, es un importante regulador de la expresión de genes que contribuyen a la absorción de hierro.

La eritropoyetina contiene 193 aminoácidos, pero pierde los 27 primeros en el momento de la secreción, instante en que se une a su receptor de superficie de los progenitores eritroides comprometidos en la médula y se internaliza. En estados de anemia o hipoxia se estimula su síntesis hasta en 100 veces, y ante daño medular, ERC o deficiencias nutricionales (como hierro o vitaminas) este circuito se bloquea. Se debe tener en cuenta que la eritropoyetina humana recombinante es casi idéntica a la hormona endógena, excepto por dos diferencias: la modificación de algunos carbohidratos, que no afectan su farmacodinamia ni cinética, pero que pueden ser detectados e identificados en pruebas antidopaje; la segunda diferencia tiene que ver con que existen distintos procesos de fabricación. Las preparaciones de la eritropoyetina humana recombinante incluyen epoetina alfa, epoetina beta, epoetina omega y epoetina zeta. La **darbepoyetina alfa** es un factor estimulante con una estructura química similar a la eritropoyetina, que difiere en el mayor contenido de hidratos de carbono, dando como resultado menor afinidad por el receptor de eritropoyetina, pero con mejor actividad biológica, por tener semivida más larga. Utilizada clínicamente con las mismas indicaciones que la eritropoyetina.

Todas ellas inducen la eritropoyesis por estimulación de la división y diferenciación de los progenitores eritroides comprometidos e inducen la liberación de reticulocitos desde la médula ósea hasta el torrente sanguíneo, donde maduran a eritrocitos. El efecto es dependiente de la dosis, que finalmente debe llevar a incremento del hematocrito y de los niveles de hemoglobina.

La eritropoyetina se administra por vía intravenosa o subcutánea (esta última tiene biodisponibilidad del 21% a 33%). El inicio de la acción tarda algunos días y el efecto pico sobre los niveles de hemoglobina se logra tras 2 a 6 semanas. Sufre metabolismo parcial por degradación, tiene una vida media de eliminación que puede ser en pacientes con insuficiencia renal de unas 4 a 13 horas, pero en pacientes con cáncer de 16 a 67 horas. La excreción es mayoritariamente fecal, pero hasta un 10% puede ser eliminada por orina. La darbepoyetina alfa se administra también por vía intravenosa o subcutánea, mostrando lenta absorción en este último caso y biodisponibilidad del 37% en adultos (30% a 50%). La vida media de eliminación tras su administración IV es de unas 21 horas, mientras que por vía SC en pacientes que no están siendo dializados es de 70 horas, o de 46 horas en caso de hemodiálisis y de 74 horas en caso de pacientes con cáncer.

Reacciones adversas

Del 3% al 28% de los pacientes desarrollan hipertensión. Además, puede presentarse fiebre, cefalea, prurito, vómito, reacciones en el sitio de inyección, artralgias y tos. Entre el 1% y 10% de pacientes pueden presentar trombosis de venas profundas, edema, escalofríos, depresión, insomnio, urticaria, hiperglicemia, hipocalemia, disfagia, estomatitis, pérdida de peso, leucopenia, dolor óseo, mialgias y coagulación en el sitio de acceso vascular.

La darbepoyetina además se ha relacionado con edema periférico, disnea, angina, sobrecarga de volumen, hiper/hipotensión, angina, infarto de miocardio, eventos tromboembólicos, embolismo pulmonar y reacciones anafilácticas.

Precauciones y contraindicaciones

Durante la terapia con eritropoyetina se puede desarrollar deficiencia de hierro absoluta o funcional (ferritina normal con baja saturación de transferrina) por incapacidad para movilizar el hierro necesario para la eritropoyesis. Se recomienda entonces terapia con hierro suplementario para todos los pacientes con ferritina menor a 100 µg/L, o saturación de transferrina menor al 20%.

Están contraindicadas en casos de antecedente de hipersensibilidad, hipertensión no controlada, aplasia pura de células rojas. Como los viales multidosis de eritropoyetina contienen alcohol bencílico están contraindicados en embarazadas, neonatos, niños y mujeres durante la lactancia. Los estimulantes de la eritropoyesis incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares serios, eventos tromboembólicos, ictus, mortalidad y progresión de

booksmedicos.org

tumores, cuando se administran para lograr metas de hemoglobina superiores a 11 g/dl (y además no provee beneficios adicionales); sin embargo, la meta óptima de nivel de hemoglobina y de dosis aún no ha sido establecida en ensayos clínicos. Se ha reportado reducción en la sobrevida total o incremento en la progresión de tumores o de su recurrencia en caso de cáncer mamario, de cérvix, cabeza y cuello, tejido linfoide y pulmonar de células no pequeñas. Para reducir los riesgos cardiovasculares y tromboembólicos se sugiere utilizar la mínima dosis necesaria para evitar las trasfusiones de glóbulos rojos. En casos de anemia por cáncer sólo debe emplearse cuando está relacionada con la quimioterapia mielosupresora concomitante, y se debe descontinuar la eritropoyetina al terminar el curso de quimioterapia; tampoco debe darse en pacientes que reciben terapia mielosupresora cuando la meta anticipada sea la curación. No se conocen interacciones medicamentosas que impidan su utilización.

Usos

Están indicadas para el tratamiento de la *anemia debida a quimioterapia mielosupresora* concurrente en pacientes con cáncer (no mieloide), o quimioterapia paliativa por un mínimo de 2 meses adicionales; en la *anemia debida a insuficiencia renal crónica* (incluyendo pacientes en programa de diálisis o sin él) para disminuir la necesidad de trasfusiones de concentrado de glóbulos rojos, prefiriendo la ruta subcutánea sobre la IV dada la menor necesidad del medicamento 20%-40% menos. Se han empleado también en el tratamiento de la *anemia sintomática del síndrome mielodisplásico*. Solo la eritropoyetina está aprobada para ser empleada en el tratamiento de la *anemia asociada a la terapia del HIV* (zidovudina) cuando los niveles endógenos de eritropoyetina son menores de 500 mU/ml; sin embargo, análisis más recientes no apoyan este uso rutinario.

En la *reducción de trasfusión de concentrado de glóbulos rojos* alogénicos en caso de cirugía electiva no cardíaca ni vascular, cuando la hemoglobina perioperatoria está entre 10 y 13 g/dl y el paciente tiene un elevado riesgo de pérdida de sangre.

La eritropoyetina o la darbepoyetina no están indicadas en las siguientes condiciones: pacientes con cáncer que reciben terapia hormonal, productos biológicos o radioterapia, a menos que también estén recibiendo quimioterapia mielosupresora. En pacientes con terapia mielosupresora cuando la meta del tratamiento es la curación; en pacientes quirúrgicos que serán donantes autólogos de sangre; en pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía cardíaca o vascular, ni como sustituto de la trasfusión de glóbulos rojos concentrados cuando el paciente requiera una corrección inmediata de la anemia. En diferentes ensayos clínicos ninguna de las dos ha demostrado mejoría en la calidad de vida, la fatiga o el bienestar del paciente.

ANTITROMBINA III

Es un concentrado de antitrombina III de plasma humano, potente inhibidor de la coagulación sanguínea en virtud de su acción inhibidora de los factores Xa, trombina y las formas activadas del IX, XI y XII. Se utiliza para deficiencias hereditarias o adquiridas de antitrombina, para el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (CID) y el tratamiento de episodios trombóticos agudos en pacientes que tienen deficiencia hereditaria de antitrombina III.

Como la heparina acelera los efectos de la antitrombina III, las dosis de heparina deben disminuirse si se administran simultáneamente ambos medicamentos Antitrombina III: TENATIV, 50 UI / ml, viales de 500 y 1000 UI, para uso en infusión IV.

FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS

Los factores de crecimiento mieloides son glicoproteínas que estimulan la proliferación y la diferenciación de una o más líneas de células mieloides. Además, incrementan la función de granulocitos y monocitos maduros. Los factores de crecimiento mieloides se producen naturalmente en muchas células, como los fibroblastos, las células endoteliales, los linfocitos T y los macrófagos. Actúan a través de receptores de membrana de la familia de receptores de citoquinas para activar la vía de la transducción de señal JAK/STAT. Se han producido formas recombinantes de varios de los factores de crecimiento, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, sargramostim).

FILGRASTIM, PEGFILGRASTIM, LIPEGFILGRASTIM

El G-CSF recombinante (filgrastim) es una glicoproteína de 175 aminoácidos. Existen dos formas recombinantes pegiladas (pegfilgrastim y lipegfilgrastim) que se han conjugado con una molécula de polietilenglicol, lo cual reduce a un mínimo la depuración por filtración glomerular, de tal forma que su principal vía de eliminación sea la depuración mediada por neutrófilos.

Estimula las unidades formadoras de colonias de granulocitos para inducir e incrementar la producción, maduración y activación de neutrófilos. También activa las funciones de migración, fagocitosis y citotoxicidad de los neutrófilos y así acorta el período de neutropenia grave y reduce la morbilidad sumada a infecciones por bacterias y hongos. Se asocia en pacientes sometidos a regímenes de quimioterapia intensiva con disminución de hospitalizaciones por neutropenia febril, pero no ha demostrado un efecto positivo en la supervivencia del paciente.

booksmedicos.org

El filgrastim se administra por vía subcutánea o intravenosa y el pegfilgrastim por vía subcutánea. Logran excelentes biodisponibilidades, el efecto aparece en las primeras 24 horas y se mantiene por 3 a 5 días. Después de 4 días los neutrófilos generalmente vuelven a los valores basales. La vida media de eliminación del filgrastim oscila entre 1,8 y 3,5 horas, mientras que la de pegfilgrastim puede ir hasta 80 horas, lo que permite duración de acción más sostenida y dosis menos frecuentes.

Reacciones adversas

Entre las más frecuentes se tiene fiebre, petequias, rash, incremento de la deshidrogenasa láctica y de ácido úrico; esplenomegalia hasta en el 30% de pacientes con neutropenia crónica severa; elevación de fosfatasa alcalina, dolor muscular y esquelético, epistaxis, hiper/hipotensión, infarto de miocardio y arritmias. Además, reacciones en el sitio de aplicación (eritema, induración, dolor), edema periférico, cefalea, náuseas, vómito, reacciones alérgicas, alopecia, hemorragia alveolar, artralgias, vasculitis, disnea, eritema nodoso, hematuria, osteoporosis, pericarditis, insuficiencia renal, síndrome Sweet´s (dermatosis febril aguda) y trombocitopenia.

Precauciones y contraindicaciones

No se debe usar en las 24 horas previas o posteriores a la administración de quimioterapia citotóxica debido a que puede llevar a rápida división de las células mieloides. Puede actuar como factor de crecimiento para cualquier tipo de tumor, en especial malignidades hematológicas. Se han observado hemorragias alveolares e infiltrados pulmonares en donantes sanos de neutrófilos. No se ha establecido su eficacia y seguridad en pacientes sometidos a radioterapia. Se pueden presentar reacciones alérgicas después de los primeros 30 minutos de administración. También se han reportado casos de ruptura del bazo y vasculitis cutánea. Pueden incrementar la toxicidad de bleomicina y topotecan. Estudios en animales han demostrado efectos adversos y pérdida fetal, pero no existen estudios adecuados en gestantes, por lo que solo deben usarse si los potenciales beneficios para la madre justifican los riesgos para el feto. Debe usarse con precaución durante la lactancia.

Usos

El filgrastim está aprobado en pacientes con *cáncer (no mieloide)* que reciben terapia mielosupresora, para disminuir la incidencia de infecciones (neutropenia febril) en regímenes asociados con alta frecuencia de neutropenia con fiebre. En la *leucemia mieloide aguda* (LMA) después de la quimioterapia para acortar el tiempo de recuperación de los neutrófilos y reducir la duración de la fiebre. En pacientes con *neutropenia grave* a consecuencia de *trasplante autólogo* de médula ósea para reducir la duración de la neutropenia y sus consecuencias. En la *neutropenia* de pacientes con *mielodisplasia, anemia aplásica moderada o infiltración tumoral* de la médula ósea. Para pacientes en quienes se practica la obtención de células primordiales de sangre periférica y reciben un *trasplante de células primordiales*. En pacientes con *neutropenia crónica severa* para reducir la incidencia y duración de complicaciones por neutropenia (fiebre, infecciones, úlceras orofaríngeas) a consecuencia de neutropenias congénitas graves, cíclicas o idiopáticas. Existen reportes anecdóticos que respaldan que la movilización de células primordiales promovida por G-CSF hacia la circulación puede ser un método para intensificar la reparación de otros órganos dañados en los que puedan participar dichas células primordiales, como en infarto agudo de miocardio.

Pegfilgrastim está aprobado para reducir la incidencia de infecciones por estimulación de la producción de granulocitos en pacientes con *malignidades no mieloides* que reciben *quimioterapia mielosupresora* asociada con un riesgo elevado de neutropenia febril.

ELTROMBOPAG

Es una molécula orgánica pequeña, considerada también un factor estimulante de colonias de megacariocitos y agente trombopoyético. Es agonista no peptídico de la trombopoyetina, que incrementa el conteo de plaquetas por unión y estimulación del receptor de trombopoyetina, lo cual activa la señal intracelular para las vías de transducción que incrementan la proliferación y diferenciación de las células progenitoras de la médula ósea. No induce agregación o activación plaquetaria.

Se administra vía oral, con biodisponibilidad cercana al 52%, se transporta unido a proteínas (99%), sufre metabolismo hepático vía CYP1A2 y 2C8. La vida media de eliminación es de unas 21 a 32 horas y la excreción es fecal (59%) y urinaria (31%). El tiempo necesario hasta que se eleve el conteo de plaquetas es de 1 a 2 semanas, el pico de incremento ocurre a los 14 o 16 días y la duración del efecto se mantiene hasta 1 o 2 semanas después de la última dosis.

Puede generar alteraciones en las pruebas de función hepática, cefalea, fatiga, rash, alopecia, diarrea, xerostomía, infecciones del tracto urinario, náuseas, vómito, mielofibrosis, trombocitopenia de rebote, hiperbilirrubinemia, mialgias, parestesias, cataratas, infecciones de tracto respiratorio superior, anemia, linfoma no Hodgkin, trombosis de la vena porta y disminución de agudeza visual.

Precauciones y contraindicaciones

Puede causar hepatotoxicidad, por lo cual se recomienda medir ALT, AST y bilirrubinas previamente a la iniciación del tratamiento y luego cada 2 semanas durante la fase de ajuste, después cada mes (una vez se haya establecido la dosis). Cuan-

booksmedicos.org

do aparezcan pruebas anormales, se deben repetir a los 3 a 5 días siguientes y en caso de confirmar resultados anormales se debe monitorear semanalmente hasta que se resuelvan, estabilicen o vuelvan a los valores basales. La terapia se debe descontinuar si los niveles de ALT superan 3 veces los límites normales y el incremento es progresivo o persiste por más de 4 semanas o está acompañado de incremento de la bilirrubina directa o de signos clínicos de daño hepático. No se recomienda el reinicio de la terapia, pues la hepatotoxicidad usualmente recurre. Puede elevar el riesgo de formación de reticulina en médula ósea, además se eleva el riesgo de tromboembolismo cuando se superan los niveles normales de plaquetas. La estimulación del receptor de trombopoyetina puede elevar el riesgo de malignidades. Estudios en animales han demostrado efectos fetales adversos, pero no existen en gestantes estudios adecuados, por lo que solo deben usarse si los potenciales beneficios para la madre justifican los riesgos para el feto. No se recomienda durante la lactancia.

Usos

Está aprobado para el tratamiento de la *trombocitopenia* en pacientes con *purpura trombocitopénica inmune* (idiopática) crónica con riesgo de sangrado y que han tenido respuesta insuficiente a corticosteroides, globulinas inmunes o esplenectomía.

ROMIPLOSTIM

Es un factor estimulante de colonias de megacariocitos y un agente trombopoyético. Es un péptido que imita la acción de la trombopoyetina que incrementa el conteo de plaquetas tras la unión y activación de su receptor.

Tiene lenta absorción después de su aplicación por vía subcutánea, vida media de eliminación de 3,5 días y el conteo de plaquetas se incrementa luego de 4 a 9 días de su administración, siendo máximo a los 12 o 16 días y retorna a los valores previos unos 28 días después de la última dosis.

Las reacciones adversas más frecuentes ocurren en SNC, con cefalea, discinesias, insomnio; pero también se presenta dolor abdominal, incremento de mieloblastos circulantes, artralgias, mialgias, dispepsia, trombocitopenia de rebote, depósitos de reticulina en médula ósea, parestesias y complicaciones tromboembólicas.

Se deben hacer hemoleucogramas mensuales de control en busca de anormalidades morfológicas de las células sanguíneas o citopenias. Se deben mantener niveles adecuados de plaquetas para evitar la aparición de fenómenos tromboembólicos, en especial en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Se debe valorar la función hepática. Algunos pacientes han progresado de síndromes mielodisplásicos a leucemia mieloide crónica durante el tratamiento. Se ha descubierto la formación de anticuerpos anti-romiplostim. No se conoce su seguridad en embarazo y no se recomienda durante la lactancia. Debe guardarse a temperaturas entre 2 y 8°C.

Se indica en el tratamiento de la *trombocitopenia* en pacientes con *purpura trombocitopénica inmune* (idiopática) crónica con riesgo de sangrado y que han tenido pobre respuesta a corticosteroides, globulinas inmunes o esplenectomía.

Presentaciones y dosis

Tabla 13.2.
ANTICOAGULANTES ORALES Y OTROS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Warfarina sódica	COUMADIN, GENÉRICOS	Tableta 1, 2.5, 3, 5, 7.5, y 10 mg.	Fibrilación auricular y patología tromboembolica: iniciar con 2 a 5 mg oral, una vez al dia y ajustar la dosis de acuerdo al INR. En general se busca obtener un INR 2,5 (rango de 2 a 3) de acuerdo a guías del colegio americano de cirujanos de torax. La Dosis Diaria Definida es de 7,5 mg oral	
Lepirudina	REFLUDAN			
Antitrombina III	ATENATIV	Sol Iny. 500 UI/50 ml	IV hasta 6.000 UI al día (deficiencia de antitrombina)	
Factor IX + Antitrombina III + heparina	BERININ - P 1200 UI	Sol Iny: Factor de coagulación huano IX (1200 UI) + Antitrombina III (1-3 UI) + heparina (10-50 UI)	Ajustado a los niveles de factor IX de la coagulación	

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Dabigatran Etexilato	PRADAXA	Cápsula 75 mg, 110 mg y 150 mg	VO: 110 a 150 mg dos veces al día	
Rivaroxaban	XARELTO	Tableta recubierta 10 mg, 15 mg y 20 mg	VO: 20 mg/día	
Apixaban	ELIQUIS	Tableta recubierta 2.5 mg	VO: 2,5 mg cada 12 horas	
Eritropoyetina Alfa Humana Recombinante	RECORMON, EPOYET, ERITROMAX, ERITROPO-YETINA	Polvo reconstituir a sol. Iny. 1000 UI, 2000 UI, 4000 UI, 10000 UI, 30000 UI, 50000 UI	Iniciar cuando Hb< 10g/dl. IV, SC: 50-100 UI/kg 3 veces por sem.	IV o SC: 1 mes a 16 años: dosis inicial 50 UI/kg 3 veces por sem.
Darbepoyetina alfa			IV, SC: 0,45 mcg/kg cada semana.	
Filgrastim, Factor Estimulante Colonia Granulocitos G-CSF	NEUPOGEN, ZARZIO, BIOFIGRAN, FILGRASTIM	Sol. Inyectable 300 mcg/0,5 ml o 1 ml	IV, SC: 5 mcg/kg/día por cada ciclo de quimioterapia. En trasplante de médula ósea: 10 mcg/kg/día dados 24 h después de la quimioterapia y 24 h después del trasplante	IV, SC: 5 mcg/kg/ día por cada ciclo de quimioterapia. En trasplante de médula ósea: 10 mcg/kg/día dados 24 h después de la quimioterapia y 24 h después del trasplante
Pegfilgrastim	NEULASTIM	Sol. inyectable 6 mg/0.6 ml	Subcutáneo: Adolescentes > 45 kg y adultos: 6 mg 24 a 72 horas de haber completado cada ciclo de quimioterapia.	Subcutáneo: 100 mcg/ kg (dosis máx: 6 mg) 24 a 72 horas después de terminar cada ciclo de quimioterapia
Eltrombopag Olamine	REVOLADE	Tableta 25 mg	VO: 50 a 75 mg/día	
Romiplostim	NPLATE	Liofilizado 250 mcg/5 ml	Subcutáneo: inicial: 1 mcg/kg cada sem, ir ajustando a medida que suba conteo de plaquetas hasta máximo 10 mcg/kg sem.	

COAGULANTES

PROTAMINA

Es una proteína policatiónica de bajo peso molecular, con pH fuertemente básico, que se extrae de los testículos del salmón y otros peces. Actúa *in vitro* e *in vivo* como antagonista de la heparina, sustancia fuertemente ácida, al unirse a ella y formar un complejo que carece de actividad anticoagulante; esta neutralización se hace extensiva a las heparinas de bajo peso molecular, pero no al fondaparinux. El complejo heparina - protamina se elimina principalmente por vía renal y en una pequeña porción a través del hígado y la vía biliar. La actividad de la protamina comienza entre 1 y 2 minutos tras su administración por vía intravenosa, persistiendo durante aproximadamente 2 horas.

La administración IV rápida puede producir náuseas, vómito, hipotensión, bradicardia, disnea, hipertensión y edema pulmonar, colapso circulatorio y por ello se debe aplicar lentamente, no más de 50 mg en 10 minutos; también puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia.

La protamina se utiliza para el tratamiento de las *sobredosis de heparina o de heparinas de bajo peso molecular* y para *neutralizar los efectos de la heparina* que haya recibido el paciente para la cirugía, la circulación extracorpórea o la hemodiálisis.

Cuando se trata de heparina no fraccionada y dalteparina, la dosis de protamina es proporcional a la dosis total utilizada (1 mg de protamina por cada 100 U de heparina o dalteparina) o 1 U de protamina por cada unidad de heparina administrada. La dosis recomendada para la enoxaparina es de 1 mg de protamina por cada miligramo de enoxaparina.

No se recomienda su utilización durante el embarazo salvo que sea claramente necesario. No se dispone de información suficiente sobre la excreción de protamina en la leche materna, por lo tanto, se recomienda evitar la lactancia.

ÁCIDO TRANEXÁMICO

El sistema plasminógeno/plasmina está formado

booksmedicos.org

por una pro-enzima –el plasminógeno– el cual se convierte a su forma activa, la plasmina, enzima que escinde el fibrinógeno y la fibrina. Existen dos activadores fisiológicos del plasminógeno: el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y el activador del plasminógeno tipo uroquinasa (u-PA). Tanto el tPA como el plasminógeno se unen de forma reversible a la fibrina a través del aminoácido lisina. Esta unión produce plasmina en el sitio de acción y no en el plasma. La actividad fibrinolítica se inicia con el plasminógeno, quien debe unirse a la fibrina y luego debe ser convertido en plasmina por la unión con el activador tisular del plasminógeno (tPA). El ácido tranexámico, por ser un análogo de la lisina, se une al lugar de fijación de la lisina en el plasminógeno, evitando que éste se pueda unir a la fibrina y así, aunque el tPA convierta el plasminógeno en plasmina, ésta no podrá lisar la fibrina.

Se utiliza por vía oral e IV y se elimina en un 95% por excreción renal; una sola dosis produce efectos hasta por 6-8 horas pero, como es de esperar, se antagonizan con los agentes trombolíticos.

Las reacciones adversas comunes son náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal; más raras son hipotensión, bradicardia y arritmias –asociadas a infusión IV rápida– y trombosis intracraneana. Se debe evitar su uso en coagulación intravascular activa, pacientes con riesgo de trombosis y en coagulación intravascular diseminada que no se deba a trastornos en el sistema fibrinolítico. En tratamientos prolongados deben hacerse pruebas de función renal.

El ácido tranexámico se utiliza para el manejo de los estados de *hiperfibrinolisis primaria* (asociados a cirugías cardíaca, de próstata, ginecoobstétricas, urológicas, etc.) pero debe emplearse sólo cuando haya un diagnóstico confirmado con las respectivas pruebas de laboratorio; también se utiliza en *hemorragias causadas por activadores del plasminógeno* y en la prevención de hemorragias por cirugía o extracciones dentales en *pacientes hemofílicos*, con *angioedema hereditario* o con terapia anticoagulante; otros usos que se le dan son: en *menorragias* y para disminuir la pérdida de sangre menstrual en pacientes con *dispositivos intrauterinos*, en el *hipema traumático*, en hemorragia asociada a *trauma* y en la prevención de hemorragias perioperatorias en ciertos tipos de cirugía.

VITAMINA K

Es indispensable para la síntesis hepática de factores de la coagulación II, VII, IX, X y proteínas C y S; con fines médicos se comercializa la vitamina K1 (fitomenadiona), de origen natural, presente en vegetales verdes, frutas y yema de huevo, pero no la vitamina K2, sintetizada por las bacterias intestinales. Se puede utilizar por vía oral pero su absorción se hace sólo en presencia de bilis y, una vez absorbida, los factores de la coagulación tardan entre 6 y 12 horas en incrementarse, mientras que si se usa la vía parenteral el incremento ocurre en 1 a 2 horas; pero con la administración intravenosa rápida se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad con broncoespasmo, taquicardia, hipotensión, cianosis y colapso cardiovascular; la anemia hemolítica, con hiperbilirrubinemia, es una rara complicación en neonatos prematuros.

La fitomenadiona es el *antídoto de la warfarina* y demás cumarínicos aunque, igual que ocurre con la warfarina, sus beneficios son de lenta aparición. Los recién nacidos tienen niveles muy bajos de vitamina K y la actividad de la protrombina es significativamente más baja que la de los adultos; estos niveles se conservan bajos si el niño es alimentado con leche materna; existe entonces el riesgo de desarrollar enfermedad hemorrágica del recién nacido, por lo cual se preconiza el uso rutinario de vitamina K a todos los recién nacidos. También se emplea en otros tipos de *hipoprotrombinemias* como las que se presentan en síndromes de mala absorción, colitis ulcerativa, diarrea prolongada, ictericia obstructiva, fístulas biliares y mordeduras de algunas serpientes. Igualmente, en pacientes que reciben *antibióticos de amplio espectro* por tiempo prolongado o que reciben *alimentación parenteral* por largos períodos. Se recomienda también que las *embarazadas* que toman *anticonvulsivantes* del tipo de los barbitúricos, fenitoína o carbamazepina, ingieran 20 mg/día durante las últimas cuatro semanas del embarazo, con el fin de prevenir la hemorragia del recién nacido. La vitamina K es inefectiva en hipoprotrombinemia causada por enfermedad hepática severa.

IDARUCIZUMAB

Es un fragmento humanizado de un anticuerpo monoclonal que se une específicamente al dabigatran, disminuyendo la concentración plasmática del mismo y evitando su efecto anticoagulante, para lograr revertir su efecto anticoagulante, se une al dabigatran con una afinidad 350 veces superior que la afinidad existente entre el dabigatran y la trombina, ese complejo idarucizumab-dabigatran es eliminado por los riñones. En pacientes con función renal deteriorada, su eliminación se ve reducida, pero debido a que la unión del dabigatran al idarucizumab no se afecta, no es necesario realizar ajuste de la dosis. La dosis recomendada es de dos bolos IV de 2,5 g cada uno, administrados consecutivamente con una duración de 5 a 10 minutos por bolo. No hay datos del uso de este medicamento en el embarazo.

ANDEXANET ALFA

Es un análogo recombinante del factor Xa, con alta afinidad por los fármacos inhibidores de dicho factor (rivaroxaban, apixaban y edoxaban); una vez unido a los inhibidores Xa, éstos son incapaces de unirse al factor Xa nativo, restaurando los procesos hemostáticos normales. Se administran como bolo

booksmedicos.org

intravenoso, seguido de una infusión de 2 horas. Se requieren dosis más altas para antagonizar el rivaroxabán y el endoxaban.

FACTORES DE COAGULACIÓN

Existen múltiples preparados comerciales que contienen uno o varios factores de la coagulación –factores II, VII, VIII, IX y X– y que se utilizan en la *profilaxis, reposición perioperatoria y tratamiento de sangrados,* en pacientes con deficiencia adquirida o congénita de factores II, VII, IX o X, como las *hemofilias A y B.* También está disponible el fibrinógeno (factor I), asociado a trombina, aprotinina y factor XIII. Todos estos productos son de uso exclusivo por especialista.

ETAMSILATO (CICLONAMINA)

En virtud de su capacidad de estabilizar la pared de los capilares, aumentando su resistencia, corrigiendo la adhesión plaquetaria anormal y disminuyendo el tiempo de sangría, se usa como hemostático y se indica en profilaxis y tratamiento de las hemorragias de pequeños vasos y en la *prevención y tratamiento de las hemorragias quirúrgicas* y de aquellas relacionadas con las lesiones capilares que provocan *púrpuras secundarias* a infecciones, tóxicos o medicamentos; algunos estudios muestran utilidad en profilaxis y tratamiento de hemorragias periventriculares en niños con bajo peso al nacer, y en las *menorragias.*

Se han reportado como reacciones adversas cefalea, náuseas, fiebre y erupciones; se contraindica en pacientes con riesgo de tromboembolismo, fibrilación auricular y angina; cuando se utiliza para el tratamiento de menorragias debe comenzarse al inicio del sangrado y suspender cuando éste finaliza; además, antes de iniciar el tratamiento, debe descartarse la presencia de tumores; si se presenta fiebre, debe suspenderse de inmediato.

APROTININA

Este hemostático es un polipéptido endógeno que inhibe las kalicreínas, la plasmina y la tripsina y, por tanto, disminuye los efectos de los trombolíticos; se obtiene de pulmones de bovino, su vida media es de 2,5 horas y se metaboliza a aminoácidos o péptidos de cadena corta. Se emplea como antifibrinolítico, por vía IV, en la prevención de las hemorragias y las transfusiones en pacientes que tienen *alto riesgo de sangrado durante cirugías cardíacas*; su efecto se expresa en "unidades inactivadoras de kalicreína" (UIC).

Por ser de origen animal, la hipersensibilidad es la más frecuente reacción adversa, con erupciones, broncoespasmo y anafilaxis, razón por la cual se contraindica en caso de antecedentes de hipersensibilidad a las proteínas de bovino. Recientemente ha sido retirada del mercado en muchos países porque se ha evidenciado que su uso parenteral implica riesgo de disfunción renal, infarto del miocardio y muerte por tromboembolismo. En combinación con factor XIII, fibrinógeno y trombina la aprotinina está disponible en forma de polvo liofilizado –para aplicación local intralesional– y está aprobada como "un tratamiento de soporte cuando las técnicas estándar de cirugía son insuficientes; se utiliza para lograr la hemostasis, sellar o pegar tejido y ayudar a la cicatrización de heridas; es indicado para ser utilizado en casos de anastomosis gastrointestinal, neurocirugías cuando el contacto con cerebro-fluido espinal o duramadre pueden ocurrir".

HEMOSTÁTICOS O COAGULANTES LOCALES

Gelatina absorbible (gelfoam)

Es una malla o esponja estéril de gelatina que se obtiene por hidrólisis del colágeno animal y que ejerce efecto hemostático sobre capilares y pequeñas vénulas o arteriolas que no pueden ser ligadas, al ser aplicado sobre superficies sangrantes; el producto se reabsorbe después de varios días de aplicado; puede producir granulomas y fibrosis. Es muy útil en medicina y odontología.

Trombina

Es una proteína de origen bovino utilizada como hemostático, siempre y cuando haya acceso a la sangre rezumada de capilares y vénulas. Se utiliza en cirugías plásticas, extracciones dentales, injertos de piel y neurocirugías, en soluciones que contienen 100 UI/ml; concentraciones más altas –1000 a 2000 UI/ml– se requieren en casos de hemostasia superficial en hígado o bazo. Incluso a veces se puede administrar el polvo puro. También se puede aplicar con el gelfoam.

Puede producir reacciones de hipersensibilidad. La trombina jamás debe inyectarse, pues puede causar coagulación intravascular intensa.

booksmedicos.org

Presentaciones y dosis

Tabla 13.3.
COAGULANTES

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Ácido tranexámico	TRANEXAM	Tab. 500 mg; sol. Inyectable 500 mg	Oral. Angioedema hereditario: inicial 1 a 1.5 g 2 a 3 veces al dia, luego 500 mg 1 o 2 veces al dia. Hipema traumático: 25 mg/kg 3 veces al dia por 5 a 7 días. Menorragia: 1.3 g 3 veces al dia por 5 dias. Prostatectomia transuretral: 2 g 3 veces el día de la cirugía y el siguiente. IV. Prevención de sangrado perioperatorios en: a. cirugia cardíaca: 30 mg/kg 30 min. antes, seguidos por 16 mg/kg/hora; b. cirugía espinal: 2000 mg 20 min. antes seguidos por 100 mg/hora. Extracción dental en pacientes con hemofilia (más terapia de reempiazo del factor): 10 mg/kg inmediatamente antes, luego 10 mg/kg dosis 3-4 veces al día por 2-8 dias.	Oral Angioedema hereditario: 20-40 mg/kg/dia en 2-3 dosis. Hipema traumático: 25 mg/kg 3 veces al día por 5 a 7 días. I.V. Prevención de sangrado perioperatorios en: a. cirugía cardíaca: 10 mg/kg 30 minutos antes, durante el bypass cardiopulmonar y después de la protamina; b. craniosynostosis: dosis de carga 50 mg/kg 15 min. antes seguidos por 5 mg/kg/hora; c. cirugía espinal: 10 mg/kg 15 min. antes seguidos por 1 mg/kg/hora. Extracción dental en pacientes con hemofilia (más terapia de reemplazo del factor): 10 mg/kg inmediata/antes, luego 10 mg/kg dosis 3-4 veces al día por 2-8 días.
Aprotinina Aprotinina+fibrinógeno + trombina + factor XIII	TRASYLOL. BERIPLAST, TISSEEL LYO, TISSUCOL	Viales por 50 y 100 ml con 10.000 UIC / ml. Polvo liofilizado para 0.5, 1, 2, 3, 4 y 10 ml	I.V. Dosis de prueba: 1 ml. Esperar al menos 10 minutos potencial reacción alérgica; luego 2 millón de UIC I.V. aplicadas en 30 min. más 500 mil UIC por hora en bomba de infusión.	
Etamsilato (ciclonamina)	DICYNONE, QUERCETOL, STAN K	Tab. 500 mg; sol. inyectable 250 mg / 2 ml.	Inicial 1 g; luego 250 a 500 mg cada 4-6 horas	Neonatos 12.5 mg/kg cada 4-6 horas IM o IV. Niños: la mitad de la dosis de los adultos.
Gelatina absorvible	GELFOAM	Bolsa con una esponja esteril	Cortar en trozos de acuerdo con la superficie sangrante; comprimir o enrollar si se requiere; ejercer presión suave hasta que se adhiera a la zona.	Cortar en trozos de acuerdo con la superficie sangrante; comprimir o enrollar si se requiere; ejercer presión suave hasta que se adhiera a la zona.
Protamina sulfato	PROTAMINA	Sol. inyectable 50 mg / 5 ml (5000 UI / 5 ml)	La dosis depende de la dosis de heparina administrada y del tiempo transcurrido: a los poco minutos de administrada: 1-1.5 mg por cada 100 UI de heparina administrada; entre 30-60 minutos: 0.5-0.75 mg por c/100 UI de heparina; luego de 2 horas 0.25-0.375 mg por c/100 UI de heparina. Siempre IV lenta. Enoxaparina: 1 mg de protamina por cada mg. Dalteparina o tinzaparina: 1 mg por cada 100 unidades	
Trombina Trombina + fibrinógeno Trombina + fibrinógeno + factor XIII Trombina + fibrinógeno + factor XIII + aprotinina	FLOSEAL. EVICEL. TISSEEL LYO. BERIPLAST, TISSUCOL.	Polvo liofilizado para diluir y para uso tópico intralesional; vienen diferentes concentraciones, de los distintos compuestos, en cada forma comercial.	Se diluyen en agua estéril o solución salina, en diferentes concentraciones, según el uso que se les vaya a dar.	

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Vitamina K1 (fitomenadiona)	KONAKION. FITOMENADIONA, KONAKION, VITAMINA K1	Grag. masticabl 10 mg; sol. oral 2mg/0.2 ml. Sol. inyectable 1 mg / 0.5 ml, 1mg / ml, 2 mg / 0.2 ml, 10 mg / ml.	Se recomiendan la via oral y subcutánea; la via IM no por el riesgo de hematomas; la vía IV sólo debe utilizarse en emergencias. Hipoprotrombinemias: dosis inicial 2.5-25 mg; las dosis subsiguientes dependerán del INR y el riesgo de sangrado; en caso de sangrado grave o riesgo de muerte 10 mg IV en infusión lenta que se pueden repetir cada 12 horas.	Enfermedad Hemorrágica del R.N.: profilaxis 0.5 a 1 mg oral o IM al nacer; tratamiento 1 mg/día SC o IM. Niños: 1-3 años 30 mcg/día; 4-8 años 55 mcg/día; 9-13 años 60 mcg/día; 14-18 años 75 mcg/día. Se recomiendan la vía oral y subcutánea; la vía IM no por el riesgo de hematomas; la vía IV sólo debe utilizarse en emergencias.
Idarucizumab	PRAXBIND	2,5 g- 50 Mg/ ml/50 ml.	Dos bolos IV de 2,5 g cada uno, duración de 5 a 10 minutos por bolo.	

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Mecanismos de la adhesión y la agregación plaquetaria

Muchas investigaciones concuerdan en el importante papel que tienen las plaquetas en el tromboembolismo arterial, la aterogénesis, el infarto del miocardio, la angina inestable y otros tipos de angina. Las plaquetas son esenciales para la formación del tapón en un primer paso de la hemostasis; luego, en un segundo paso, se forma la fibrina. Se considera al trombo como una exageración de la hemostasis normal, con el flujo sanguíneo como principal factor determinante de su composición. Así, en el sistema venoso donde el flujo es más lento, la formación de fibrina es el factor más importante (trombo rojo), mientras en el arterial, con presiones altas y flujo rápido, la trombogénesis se considera una interacción entre el vaso lesionado y las plaquetas (trombo blanco).

Particular interés se ha mostrado en la investigación con medicamentos que afectan la adhesión plaquetaria (unión a superficies diferentes a las plaquetas) y la agregación de éstas (unión a otras plaquetas). La adhesión plaquetaria se inicia cuando la superficie endotelial lesionada pone en contacto colágeno con las plaquetas; éstas se expanden mediante pseudópodos adhiriéndose al endotelio; luego, durante la agregación, se incrementa el calcio citoplasmático y se liberan ADP y tromboxano A2, entre otros.

Muchas otras sustancias son liberadas por la plaqueta durante estos procesos, pero para fines farmacológicos se deben resaltar al ADP y la activación del ácido araquidónico para formar tromboxano A2 que, junto con el ADP y la trombina, son potentes estimulantes de la agregación plaquetaria, lo que a su vez libera más ADP y se perpetúa el proceso. Además, las paredes de los vasos producen prostaciclina, potente inhibidor de la agregación plaquetaria.

La glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa es miembro de una familia de receptores glicoproteicos conocidos como integrinas, muchas de las cuales median la adhesión y la agregación plaquetaria. La IIb/IIIa es exclusiva para la agregación y su ligando principal es el fibrinógeno (por eso se le conoce como receptor del fibrinógeno), pero también son ligandos el factor de von Willebrand, vitronectina y fibronectina. La activación de este receptor es una vía común para muchas sustancias que provocan agregación plaquetaria; de ahí la importancia de los antagonistas de dicho receptor en el tratamiento de condiciones vasculares trombo-oclusivas.

Está clara la necesidad de inhibir la agregación plaquetaria en muchas entidades clínicas; pero existe la duda de la eficacia de algunos de los medicamentos antiagregantes que se utilizan en forma indiscriminada. Se presentan varios grupos de fármacos con mecanismos de acción que afectan el comportamiento de las plaquetas y tienen utilidad clínica:

- Afectan el metabolismo del ácido araquidónico: ácido acetilsalicílico (ASA).
- Inhiben la fosfodiesterasa III: cilostazol.
- Actúan sobre el AMP cíclico plaquetario: dipiridamol y epoprostenol.

booksmedicos.org

- Antagonizan el ADP plaquetario: ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, cangrelor, ticagrelor
- Antagonizan la glicoproteína plaquetaria GpIIb/IIIa: tirofiban, abciximab, eptifibatide.
- Inhiben la trombina: vorapaxar.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (ASA)

La clásica aspirina ha encontrado más usos en problemas cardiovasculares que como el mismo antiinflamatorio que originalmente fue. Inhibe irreversiblemente la ciclooxigenasa plaquetaria (COX-1) y así no se sintetiza tromboxano A_2. Bajo el efecto del ASA la plaqueta disminuye su agregación en respuesta a muchos estímulos, como el colágeno, las catecolaminas y el ADP; una sola dosis lo hace hasta por dos días, pero la capacidad funcional de la plaqueta queda alterada por 7 a 10 días, por lo tanto, dosis repetidas de ASA llevan a un efecto acumulativo en la función de las plaquetas; sólo cuando nuevas plaquetas entran a la circulación, su función se restaura. La actividad pro-agregante de la trombina no es disminuida y, con flujo sanguíneo y hematocrito dentro de los límites normales, no se afecta la adhesión de las plaquetas al endotelio o al colágeno. La inhibición de la ciclooxigenasa puede afectar la síntesis de PGI_2, un factor antiagregante y vasodilatador producido en el endotelio pero, a diferencia de la plaqueta que no posee núcleo y no es capaz de re-sintetizar nueva cicloxigenasa, las dosis bajas de ASA sólo inhiben a la célula endotelial por unas pocas horas. En últimas, las dosis bajas de ASA (50 a 325 mg/día) inhiben irreversiblemente a la plaqueta y pasajeramente al endotelio, por lo que queda predominando la acción de la prostaciclina.

La aspirina muestra rápida absorción, logrando biodisponibilidad entre el 50% y 75%. Sufre metabolismo, inicialmente por hidrólisis a salicilato, por esterasas de la mucosa gastrointestinal, eritrocitos y líquido sinovial, para después sufrir conjugación hepática y excreción por vía renal (75%). La vida media de eliminación varía con la dosis.

Reacciones adversas

Como todos los medicamentos que afectan la hemostasis, la aspirina se asocia con hemorragias, la cual puede ocurrir virtualmente en cualquier sitio. El riesgo es dependiente de múltiples variables, incluyendo la dosis, el uso concomitante de otros fármacos que puedan afectar la hemostasis y la susceptibilidad individual del paciente. Muchos de los efectos adversos de la aspirina están relacionados con la dosis y son extremadamente raros a dosis bajas (dosis antiplaquetarias). Otras reacciones serias son idiosincráticas o por hipersensibilidad. Se han reportado hipotensión, taquicardia, edemas, insomnio, fatiga, acidosis, dispepsia, epigastralgia, ulceración gastrointestinal, anemia, hepatotoxicidad, nefritis intersticial, asma y alcalosis respiratoria, entre otros.

Precauciones y contraindicaciones

Está contraindicada en caso de hipersensibilidad a los salicilatos, en asma, pólipos nasales, rinitis, desórdenes hemorrágicos congénitos o adquiridos. Tampoco se debe utilizar en menores de 16 años de edad para infecciones virales, con o sin fiebre por su potencial asociación con síndrome de Reye. Debe evitarse su uso en pacientes con deshidratación, gastritis erosiva, enfermedad ácido péptica, consumidores pesados de alcohol, falla renal o hepática severa. También debe evitarse el uso de aspirina con vacunas para virus de influenza (vivas/atenuadas) y ketorolaco.

La aspirina puede elevar los niveles y la toxicidad de alendronato, anticoagulantes, corticoides, ácido valproico, heparina, metotrexate, rivaroxaban, sulfonilureas y warfarina. Puede disminuir los niveles y el efecto de los iECA, diuréticos del asa, AINEs no selectivos y ticagrelor.

Evaluación clínica del ASA y sus usos

Antes de entrar a detallar las indicaciones clínicas del ASA es preciso mencionar que tradicionalmente se ha considerado que la mejor dosis para prevenir eventos cardíacos trombóticos estaba alrededor de 80 mg/día, mientras que para prevenir eventos cerebrovasculares la dosis era de 160 mg día, sin tener en cuenta el género y el peso del paciente. Recientemente, sin embargo, se encontró que las dosis bajas de ASA (75-100 mg/día) previenen eventos vasculares en pacientes con menos de 70 kg de peso, pero sólo en el 20% de los hombres y la mitad de las mujeres con peso mayor de 70 kg; en este último caso solo fueron efectivas dosis de 300 mg/día. La misma relación dosis-respuesta se ha reportado en el cáncer colorrectal.

Accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio

En estas condiciones está comprobado el beneficio del ASA. Se recomiendan dosis desde 75 a 325 mg/día. En la fase aguda es preferible usar formas farmacéuticas solubles o masticables que faciliten la absorción más rápida, en dosis entre 160-325 mg/día.

Infarto miocárdico

El ASA disminuye el riesgo de muerte y la recurrencia de infartos no fatales, en la prevención secundaria del infarto míocárdico, tanto en hombres como en mujeres. De nuevo las dosis óptimas están por establecerse, ya que se han usado desde 162 hasta 325 mg/día, pero la terapia de mantenimiento se sitúa entre 75-162 mg al día.

El uso del ASA con estreptoquinasa u otros trombolíticos en infarto agudo se discute en el tema de trombolíticos. Estos, además de la fibrinolisis, producen aumento de la agregación plaquetaria, lo que facilita la reoclusión; por lo tanto, se considera

booksmedicos.org

que debe administrarse de rutina ASA (ojalá triturada, chupada, masticada y, mejor aún, en formas solubles) en un infarto agudo y en dosis de 160-325 mg/día.

Prevención primaria: no se aconseja usar ASA de rutina en la población sana, como prevención primaria, incluso en pacientes con diabetes mellitus. Es recomendable su uso en hombres mayores de 50 años sumado a otros factores de riesgo o tabaquismo y en mujeres mayores de 65 años con diabetes y otro factor de riesgo. La evidencia muestra que, en pacientes con riesgo moderado de enfermedad coronaria, no hay beneficio en prevención primaria, mientras en pacientes con diabetes mellitus 2 sin ningún evento cardiovascular, la aspirina redujo los eventos cardiovasculares en forma marginal con respecto al placebo, a la vez que aumentó ligeramente el riesgo de sangrado.

Angina inestable

Diversos estudios muestran efecto beneficioso del ASA al disminuir las defunciones o el infarto miocárdico, en dosis de 162 a 325 mg/día.

Angina estable crónica

Dosis bajas de ASA (75-160 mg/día) se han utilizado como profilácticas para disminuir el riesgo de infarto miocárdico o muerte súbita.

Trombosis venosa

Asociada al dipiridamol o a warfarina, se ha usado el ASA en la profilaxis por cirugías de cadera, rodillas y bypass con injertos de venas.

Prevención de la toxemia del embarazo

A causa de la posibilidad de retardar el parto, alargar el trabajo de parto, incrementar las hemorragias y provocar cierre prematuro del ductus arterioso del feto, el ASA no debe administrarse a mujeres embarazadas que no estén en alto riesgo de hipertensión inducida por el embarazo y pre-eclampsia. Las dosis no se han establecido con claridad, pero se considera que podrían estar entre 60 y 81 mg/día, administradas durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Otros usos

En pacientes con enfermedad arterial periférica (75 a 100 mg día) el ASA y las estatinas son los fármacos más efectivos para mejorar la sobrevida y reducir los eventos cardiovasculares. El ASA ha sido utilizada también para prevenir la trombosis en pacientes sometidos a angioplastia de las coronarias o de las arterias ilíaca, poplítea, femoral u otras. También se ha usado como profiláctica de trombosis en los injertos de arteria mamaria y de vena safena.

El ASA (100 mg/día) con warfarina en dosis anticoagulantes moderadas (INR 2 a 3), es muy efectiva para bajar la morbi-mortalidad en pacientes con válvulas cardíacas.

El ASA (100-325 mg/día) puede usarse cuando se contraindica la warfarina, en la prevención de accidentes vasculares cerebrales de pacientes con fibrilación auricular.

En el *síndrome de Kawasaky* en niños (entre 80 y 100 mg/kg/día dividido en 4 dosis y después que se resuelva la fiebre se reduce a 3-5 mg/kg/día una vez diaria), el ASA previene las complicaciones trombóticas y las anormalidades de la arteria coronaria. Se usa junto con gamaglobulina IV.

También se usa en el *síndrome antifosfolipídico*, como el que se presenta en el lupus eritematoso sistémico y otras patologías caracterizadas por anticuerpos antifosfolipídicos.

Dosis bajas diarias de ASA han resultado útiles en la *profilaxis de la migraña*, probablemente porque en ésta existe incremento de la agregación plaquetaria y liberación de sustancias vasoactivas, en especial serotonina que ha sido fuertemente implicada en la patogénesis del fenómeno migrañoso.

El ASA parece disminuir en un grado significativo la progresión de la enfermedad aterosclerótica vascular periférica, aunque la ticlopidina o el clopidogrel pueden ser superiores en esta indicación. El ASA se prefiere cuando existen otros factores de riesgo cardiovascular. Ha sido útil en casos de pericarditis asociada a infarto de miocardio (dosis: 162 a 325 mg al día) y en las diferentes intervenciones de revascularización de vasos coronarios y otros (bypass, angioplastia, en la implantación de un stent y la endarterectomía carotídea) en dosis de 75 a 325 mg/día. En reconstrucción o bypass arterial infrainguinal entre 75 y 100 mg al día.

Varios estudios han evaluado la eficacia del ASA en la reducción del riesgo de adenomas colorrectales; los hallazgos son prometedores, pero se considera que sólo hay protección después de 10 años de uso diario, a las dosis usadas en profilaxis cardiovascular; la protección es baja y no hay eliminación completa de los adenomas.

CLOPIDOGREL

Es un profármaco que requiere biotransformación hepática a su metabolito activo; por esta razón tiene lento inicio de acción. Éste bloquea de manera irreversible el componente $P2Y_{12}$ de los receptores de ADP en la superficie de la plaqueta, previene la activación del complejo receptor GpIIb/IIIa y reduce la agregación plaquetaria. Las plaquetas quedarán afectadas por el resto de su vida.

Es bien absorbido por vía oral, tras una dosis de carga de 300 a 600 mg se detecta el efecto antiagregante en 2 horas, mientras que con dosis de 50 a 100 mg el efecto aparece al día siguiente. Se une ampliamente a proteínas para ser transportado. Sufre metabolismo hepático vía CYP2C19 a un metabolito activo. La vida media de eliminación del profármaco es de 6 horas y del metabolito activo de unos 30 minutos. La excreción es renal (50%) y fecal (46%).

booksmedicos.org

Reacciones adversas

Lo más importante es el riesgo mayor de hemorragias, que pueden ocurrir en cualquier sitio. El riesgo depende de múltiples variables, tales como el uso de otros medicamentos que afectan la hemostasia o por susceptibilidad individual. Se ha descrito sangrado mayor en el 4% de pacientes (epistaxis, hemorragia gastrointestinal, intracraneal, musculoesquelética e intraocular). También se han reportado rash, falla hepática aguda, agranulocitosis, reacciones anafilácticas, anemia aplásica, artralgias, broncoespasmo, colitis, confusión, elevación de creatinina, eritema multiforme, hipotensión, neumonitis intersticial, síndrome de Stevens-Johnson y púrpura trombocitopénica trombótica.

Precauciones y contraindicaciones

Está contraindicado en casos de hipersensibilidad, sangrado activo (úlcera péptica o hemorragia intracraneal), falla hepática severa o ictericia colestática. Pacientes con variantes alélicas defectuosas del gen CYP2C19 pueden tener disminuida la conversión de clopidogrel en su metabolito activo, lo cual puede resultar en inhibición plaquetaria insuficiente y por lo tanto en mayor tasa de eventos cardiovasculares después de un infarto de miocardio o la implantación de un stent. Debe usarse con precaución en individuos con riesgo mayor de sangrado, como aquellos con traumas o cirugías. En pacientes con stents coronarios, la interrupción prematura de la terapia puede resultar en trombosis del stent y un subsecuente infarto de miocardio fatal o no fatal. Debe retirarse unos cinco días antes de cualquier cirugía. Se eleva el riesgo de sangrado si se emplea concomitantemente con anticoagulantes u otros agentes antiplaquetarios. Está clasificado como factor de riesgo B para gestantes y no se recomienda su uso durante la lactancia.

Interacciones

Debe evitarse el uso concomitante con omeprazol que es un fuerte inhibidor CYP2C19, lo cual puede evitar el paso del profármaco al metabolito activo. Además, puede incrementar los niveles y efectos de los anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, drotrecogin alfa, ibritumomab, rivaroxaban, salicilatos, trombolíticos, tositumomab y warfarina. Los niveles de clopidogrel pueden elevarse por efecto de conivaptan, dasatinib, AINEs, pentoxifilina, análogos de prostaciclína, derivados de la rifamicina y vitamina E. También se ha encontrado que los niveles de clopidogrel pueden reducirse por acción de amiodarona, bloqueantes de los canales de calcio, esomeprazol, lansoprazol, macrólidos, AINEs, pantoprazol, rabeprazol y tocilizumab.

Usos

El clopidogrel reduce la tasa de *eventos aterotrombóticos* (infarto de miocardio, ACV, muerte de origen vascular) en pacientes con infarto de miocardio o ACV reciente o enfermedad arterial periférica, generalmente asociado con aspirina. Reduce la tasa de eventos aterotrombóticos en pacientes con *angina inestable o infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST*.

Se ha investigado para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos incluyendo ACV en pacientes con *fibrilación auricular* con al menos un factor de riesgo para eventos vasculares; en pacientes con alergia o intolerancia gastrointestinal a la aspirina, en el tratamiento inicial de síndromes coronarios agudos o para evitar la oclusión de un bypass coronario con vena safena y en enfermedad coronaria estable en combinación con aspirina.

PRASUGREL

También es un profármaco que requiere activación metabólica, pero su efecto empieza más rápidamente que la ticlopidina o el clopidogrel, además provoca inhibición más intensa y predecible de la agregación plaquetaria inducida por ADP. En gran medida esto ocurre gracias a su pronta y completa absorción en el intestino y a vías de activación aún más eficientes, puesto que casi todo el fármaco absorbido es sometido a activación metabólica, mientras que solo el 15% del clopidogrel lo hace. El efecto puede prolongarse debido a su capacidad de unirse de manera irreversible a los receptores $P2Y_{12}$, lo cual podría causar problemas ante cirugías de urgencia, porque el paciente estará sometido a mayor riesgo de sangrado.

Diferentes estudios que lo han comparado con clopidogrel muestran resultados disímiles. Algunos han encontrado que la incidencia de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio y enfermedad cerebrovascular son menores en el grupo de prasugrel, pero otros trabajos no encuentran tales diferencias e incluso concluyen que el riesgo de hemorragias es similar entre ambos. Como factor común del grupo, los sangrados menores y mayores son los principales efectos indeseables y está contraindicado en pacientes con el antecedente de enfermedad cerebrovascular. Está clasificado como factor de riesgo B para embarazadas.

Los polimorfismos de CYP2C19 son menos importantes en la bioactivación del prasugrel, en comparación con clopidogrel, por lo que se constituye en una alternativa de este medicamento en pacientes con el alelo CYP2C19 de pérdida de la función.

Se emplea para reducir la tasa de eventos cardiovasculares trombóticos (ej. trombosis de un stent) en pacientes en quienes están por ser manejados con una *intervención coronaria percutánea* para una *angina inestable, un infarto sin elevación del segmento ST y un infarto con elevación del segmento ST*.

TICLOPIDINA

La ticlopidina requiere de una biotransformación a

booksmedicos.org

un metabolito activo, que bloquea irreversiblemente el componente $P2Y_{12}$ de los receptores de ADP, lo cual previene la activación del complejo receptor GpIIb/IIIa, con lo que se reduce la agregación plaquetaria. Las plaquetas bloqueadas por ticlopidina están afectadas por el resto de su vida.

Se absorbe bien por vía oral, alcanzando el efecto en unas 6 horas y la acción máxima en 3 a 5 días. Se une a proteínas en 98% y después sufre extenso metabolismo hepático, dejando al menos un metabolito activo. La vida media de eliminación es de 13 horas y la excreción es tanto renal (60%) como fecal (23%).

Como todos los medicamentos que afectan la hemostasia, el principal efecto indeseable es el sangrado, que puede ocurrir virtualmente en cualquier órgano o tejido, y el riesgo depende de múltiples variables, entre ellas la susceptibilidad del paciente y el uso de otros agentes. Puede elevar el colesterol total, causar diarrea, rash, púrpura, dispepsia, neutropenia, incrementar la fosfatasa alcalina, y otras pruebas hepáticas. Además, se ha registrado agranulocitosis, anemia aplásica, anafilaxia, eritema multiforme, ictericia, neuropatía periférica, anticuerpos antinucleares positivos, lupus eritematoso sistémico y vasculitis.

Está contraindicado en casos de hipersensibilidad, sangrado activo (úlcera péptica o hemorragia intracraneal), falla hepática severa, desórdenes hemopoyéticos (neutropenia, trombocitopenia, historia de púrpura o anemia). Debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes que tengan un riesgo incrementado de sangrado. Debe descontinuarse entre 10 y 14 días antes de una cirugía electiva (excepto en pacientes con stent coronario). Debe emplearse con precaución en pacientes con falla hepática o renal. Puede causar reacciones hematológicas que pongan en peligro la vida, como neutropenia, agranulocitosis, púrpura trombocitopénica trombótica y anemia aplásica, por lo que se recomienda hacer de rutina hemoleucogramas. Clasificada en el factor de riesgo B para embarazadas.

Debe evitarse el uso concomitante con clopidogrel, pimozide o tioridazina, puede incrementar los efectos de los anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, ibritumomab, nebivolol, fenitoina, rivaroxaban, salicilatos, teofilina, propafenona, análogos de la prostaciclina y vitamina E.

Usos

Es un inhibidor de la agregación plaquetaria que *reduce el riesgo de ACV isquémico* en pacientes que ya lo han sufrido o han tenido cuadros precursores. Por sus efectos graves hematológicos, debe reservarse para pacientes intolerantes a la aspirina o en quienes ha fracasado. Se ha asociado a aspirina posterior a la implantación de un *stent coronario* para reducir la incidencia de trombosis subaguda. Existen algunas indicaciones en evaluación como en la protección por un *bypass aortocoronario, microangiopatía diabética, enfermedad cardíaca isquémica, reducción de rechazo de injerto* en pacientes sometidos a trasplante renal y en *prevención de trombosis venosa profunda* en pacientes postquirúrgicos.

TICAGRELOR

Inhibe el receptor $P2Y_{12}$ de ADP, logrando reducción en la agregación plaquetaria. Debido a que el antagonismo del receptor es reversible, la recuperación de la función plaquetaria dependerá de las concentraciones séricas de ticagrelor y de su metabolito activo.

Se absorbe rápidamente por vía oral y se transporta unido a proteínas un 99%, para sufrir metabolismo hepático por la vía CYP3A4/5 al metabolito activo (AR-C124910XX). La biosdisponibilidad que alcanza está entre 30% y 42%, con una vida media de eliminación del profármaco de unas 7 horas y del metabolito activo de 9 horas. Con dosis de carga de 180 mg se logra inhibir un 41% la agregación plaquetaria en 30 min, y el máximo efecto se logra a las 2 horas y dura 8 horas. Tras la descontinuación de la terapia, a las 56 horas se mantendrá un 30% del efecto antiagregante. En promedio la inhibición de la agregación plaquetaria observada con ticagrelor a los tres días de su suspensión es comparable con la observada a los 5 días de descontinuar el clopidogrel. La excreción se lleva a cabo por heces (58%) y orina (26%).

Las más importantes reacciones adversas son las hemorragias, que pueden acontecer en cualquier sitio; sangrados mayores se han observado hasta en el 12% de pacientes, mientras que los sangrados menores se presentan en un 5% de casos. Se han descrito arritmias ventriculares, fibrilación auricular, hipertensión, angina, hipotensión, síncope, fibrilación ventricular. Además, cefalea, fatiga, fiebre, ansiedad, insomnio, hipocalemia, diabetes mellitus, dislipidemia, dolor abdominal, dispepsia, sangrado digestivo, infecciones del tracto urinario, hematuria, hematomas en el sitio de venopunción, dolor precordial, incremento de creatinina, confusión y neumonía.

El ticagrelor está contraindicado en pacientes con sangrado activo (ejemplo: úlcera péptica), en caso de historia de hemorragia intracraneal o alteración moderada de la función hepática. Debe evitarse el uso con inhibidores CYP3A4 (tabla 1.1, capítulo 1). Se debe tratar de evitar los traumatismos. Si es prudente se debe manejar el sangrado sin descontinuar el ticagrelor como protector cardiovascular, puesto que el riesgo se eleva tras su suspensión. El mantenimiento con dosis de aspirina superiores a 100 mg/día reduce la eficacia de ticagrelor y debe evitarse, así como su iniciación cuando una cirugía como bypass coronario se está planeando y, cuando sea posible, debe descontinuarse 5 días antes. No está demostrada su seguridad en embarazo.

booksmedicos.org

El ticagrelor puede elevar los niveles y toxicidad de otros antiagregantes plaquetarios, carvedilol, digoxina, lovastatina, rivaroxaban, salicilatos, simvastatina, trombolíticos y tositumomab.

Usos

Se utiliza combinado con aspirina para la prevención secundaria de eventos trombóticos en pacientes con *angina inestable, infarto agudo de miocardio con y sin elevación del segmento ST*, manejo de las *intervenciones coronarias percutáneas* y los *bypass de arterias coronarias*.

CANGRELOR

Es un análogo de la adenosina que se fija reversiblemente al receptor $P2Y_{12}$ e inhibe su actividad. Se pone por infusión intravenosa y tiene vida media de eliminación de 3 a 6 minutos, pero una vez se suspende su administración, en unos 60 minutos vuelve a restablecerse la función de las plaquetas. No ha mostrado ventajas sobre el clopidogrel.

CILOSTAZOL

El cilostazol y sus metabolitos son inhibidores de la fosfodiesterasa III y como resultado generan un incremento del AMP cíclico que conduce a inhibición reversible de la agregación de las plaquetas, vasodilatación e inhibición de la proliferación de células de músculo liso vascular. Adicionalmente este agente reduce los triglicéridos y aumenta las HDL.

Se administra por vía oral, el inicio del efecto puede tardar en promedio 2 a 4 semanas, pero puede ser tan tardío como 12 semanas, se une extensamente a proteínas (95%) al igual que sus metabolitos (66% a 95%). Sufre metabolismo hepático vía CYP3A4 principalmente. La vida media de eliminación alcanza las 13 horas y la excreción se lleva a cabo por orina (74%) y heces (20%).

Sus más frecuentes reacciones adversas son cefalea, diarrea, rinitis, infecciones, edema periférico, taquicardia, vértigo, dispepsia, dolor lumbar y mialgias. También se han reportado casos de anemia, agranulocitosis, asma, fibrilación auricular, hipertensión, accidentes cerebrovasculares, hemorragias extradurales, hemorragias en retina, retroperitoneo y otros tejidos e incluso prolongación del QT.

Precauciones y contraindicaciones

El cilostazol está contraindicado en casos de hipersensibilidad, falla cardíaca de cualquier severidad, desórdenes de la hemostasis y sangrado activo. Debe emplearse con mucho cuidado en pacientes que reciban otros agentes antiagregantes. Se debe descontinuar en caso de que aparezca trombocitopenia o leucopenia. Está clasificado en la categoría C para embarazadas y no se recomienda su uso durante la lactancia.

Puede elevar los niveles y la toxicidad de anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, rivaroxaban, salicilatos, trombolíticos, y puede reducir los efectos de ciproterona, deferasirox, AINEs y peginterferon alfa 2b.

Usos

Constituye un importante avance en farmacología cardiovascular. Se ha usado para el tratamiento sintomático de la enfermedad vascular periférica, en particular la *claudicación intermitente y otros trastornos vasculares periféricos*, con clara mejoría del tiempo de claudicación. También se indica, por lo general asociado a ASA y clopidogrel, para prevenir la trombosis y la reestenosis después de angioplastia coronaria e implantes coronarios.

DIPIRIDAMOL

Inhibe la acción de la adenosin deaminasa y de la fosfodiesterasa, con lo cual causa acumulación de adenosina, nucleótidos de adenina y AMP cíclico, logrando inhibición plaquetaria y vasodilatación. Además, puede estimular la liberación de prostaciclina, PgD_2 y causar vasodilatación coronaria. El valor terapéutico del dipiridamol es cuestionado y se emplea cada vez menos. Su mejor eficacia es obtenida cuando se emplea junto con otros medicamentos, como ASA o warfarina.

Se administra por vía oral, con rápida absorción, el efecto se alcanza en 2,5 horas, tiene buena unión a proteínas entre 91% y 99%, metabolismo hepático y logra vida media de eliminación de 10 a 12 horas y se excreta en heces.

Se asocia con discinesias, cefalea, rash, diarrea, prurito, angina de pecho, alteración de la función hepática, alopecia, artritis, colelitiasis, dispepsia, hipotensión, parestesias y taquicardia. Se debe utilizar con precaución en pacientes con hipotensión, angina inestable o infarto reciente, falla hepática. En adultos mayores puede conducir a hipotensión ortostática.

Asociado a warfarina se usa para reducir la trombosis después de reemplazo valvular cardiaco y en la prevención de accidentes cerebrovasculares en combinación con aspirina. Y como agente diagnóstico en enfermedad arterial coronaria.

EPOPROSTENOL

También conocido como prostaciclina o PGI_2 cuyo mecanismo de acción es activar la adenilato ciclasa, con lo cual incrementa la concentración de AMPc, estimula la salida de calcio de la plaqueta e inhibe su agregación. Además, es un potente vasodilatador de todos los lechos vasculares y es capaz de reducir la trombogénesis y la agregación plaquetaria en los pulmones.

Se administra por vía intravenosa y es rápidamente sometido degradación enzimática, llevando a la generación de metabolitos activos e inacti-

booksmedicos.org

vos. Tiene vida media de eliminación de tan solo 6 min y es excretado un 84% por vía urinaria.

Se asocia con fogajes, cefalea, náuseas y vómito, hipotensión, ansiedad y nerviosismo, dolor precordial, dolor abdominal, bradicardia, dolor músculo esquelético, disnea, diaforesis. También se han reportado taquicardia, discinesias, escalofríos, fiebre, síndrome tipo influenza, úlceras en piel, eczema y rash, anorexia, diarrea, reacciones en el sitio de aplicación con infección y dolor.

No se debe utilizar crónicamente en pacientes con falla cardíaca porque puede llevar a severa disfunción sistólica. El inicio requiere de un monitoreo cardiopulmonar estricto. Las suspensiones abruptas o súbitas reducciones de la dosis pueden resultar en hipertensión pulmonar de rebote. Debe usarse con cuidado en pacientes con riesgo incrementado de sangrado o que estén utilizando anticoagulantes y otros antiagregantes plaquetarios. No está demostrada su efectividad y seguridad en pacientes mayores de 65 años. El epoprostenol puede incrementar los niveles y efectos de los anticoagulantes, antihipertensivos y antiplaquetarios. Se ha clasificado en la categoría B del embarazo y su excreción por leche materna aún es desconocida.

Usos

En el tratamiento de la *hipertensión arterial pulmonar* en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase funcional III o IV. Existen reportes de su uso como test de vasodilatación aguda en hipertensión pulmonar aguda. Por vía inhalada (vía unlabeled) se ha ensayado en el tratamiento intraoperatorio de hipertensión pulmonar en pacientes con cirugía cardíaca para bypass cardiopulmonar, o post cirugía cardiotorácica, disfunción ventricular derecha o hipoxemia refractaria.

TIROFIBAN

Es un antagonista reversible de la unión de fibrinógeno al receptor GpIIb/IIIa, el mayor receptor de superficie de las plaquetas implicado en su agregación. Cuando es administrado por vía intravenosa inhibe la agregación plaquetaria de manera concentración dependiente. Cuando se administra de la forma recomendada se logra inhibición > 90% de la agregación de plaquetas en unos 30 min, pero el efecto cesa después de la suspensión de la infusión. Se distribuye un 35% no unido a proteínas, sufre mínimo metabolismo hepático, su vida media de eliminación alcanza las 2 horas para ser excretado un 65% por vía urinaria y 25% por heces.

El sangrado es el mayor efecto indeseado y puede ser mayor en pacientes que reciben también aspirina y heparinas. Se ha reportado disección de arterias coronarias, bradicardia, edemas, discinesias, reacciones vagovagales, fiebre, dolor pélvico, trombocitopenia, dolor en extremidades, diaforesis, anafilaxia, hemorragias gastrointestinales, hemopericardio y hematomas.

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad, hemorragia activa, historia de diátesis hemorrágica en los últimos 30 días, historia de hemorragia intracraneal, neoplasias intracraneales, malformaciones arteriovenosas, historia de trombocitopenia secundaria a exposición previa, historia de cirugía o trauma físico severo en el mes previo, hipertensión severa (TA sistólica > 180 mmHg), uso concomitante de otro inhibidor GpIIb/IIIa parenteral y en pericarditis aguda.

Las principales precauciones tienen que ver con evitar el riesgo de sangrado y se debe tener especial cuidado si las plaquetas se reducen de 150.000/mm^3, en pacientes en diálisis y debe descontinuarse al menos 2 horas antes de un bypass coronario. Está clasificado B durante el embarazo.

El tirofiban puede incrementar los niveles de los antiagregantes plaquetarios, el rivaroxaban, los salicilatos, trombolíticos, pentoxifilina, análogos de la prostaciclina y la vitamina E. Mientras que dasatinib, AINEs, ácidos Omega-3 pueden elevar los niveles y efectos de tirofiban.

Usos

En el tratamiento del *síndrome coronario agudo* (angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST) en combinación con heparina. Se ha utilizado como soporte en *procedimientos percutáneos* para el manejo del infarto de miocardio con elevación del ST.

ABCIXIMAB

Es un agente antiplaquetario que corresponde a un fragmento Fab del anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino 7E3, de tal forma que se une e inhibe el receptor IIb/IIIa, resultando en inhibición de la agregación de las plaquetas.

Se aplica por vía intravenosa y la agregación plaquetaria es inhibida en tan solo 10 min y el efecto se mantiene por unas 72 horas. Es metabolizado por proteólisis y su vida media de eliminación varía de 30 min a 4 horas.

Su administración se ha asociado con incremento de la frecuencia de complicaciones por sangrados mayores, incluyendo hemorragia retroperitoneal, pulmonar, gastrointestinal o genitourinaria. A nivel cardiovascular se ha asociado con hipotensión, dolor precordial, bradicardia, edema periférico, embolismo, taquicardia ventricular. También se ha relacionado con sangrados menores, náuseas, dolor lumbar, cefalea, dolor abdominal, trombocitopenia, dolor en el sitio de inyección, pensamientos anormales, anafilaxia, bloqueos AV, derrame pleural y xerostomía.

El riesgo de sangrado se eleva con la terapia conjunta con trombolíticos y anticoagulantes. Se contraindica en pacientes con hemorragia activa o reciente (últimas 6 semanas), accidente cerebrovascular en los últimos 2 años, tromboci-

booksmedicos.org

topenia < 100.000 plaquetas/mm³, cirugía mayor o trauma reciente, aneurisma e hipertensión arterial severa no controlada. Está clasificado C del embarazo. Debe evitarse el uso conjunto con belimumab y dextran.

Usos

El anticuerpo es administrado a pacientes que se someterán a *angioplastia vía percutánea* para el tratamiento de la trombosis coronaria, asociado a ASA y heparina, con lo cual evita nueva estenosis, el reinfarto y la muerte. También se utiliza en pacientes con *angina inestable* que no responden a angioplastia convencional en las primeras 24 horas. Asociado a tenecteplasa en el *tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación ST.*

EPTIFIBATIDE

Es un heptapéptido cíclico que antagoniza el receptor de la glicoproteína plaquetaria GpIIb/IIIa en el sitio de unión del fibrinógeno, el factor de Von Willebrand y otros ligandos, lo cual bloquea la agregación de las plaquetas y previene la trombosis.

Se administra por vía intravenosa, alcanza su acción en una hora y el efecto antiagregante se mantiene hasta por 4 horas después de su suspensión. Viaja unido a proteínas un 25%, la vida media de eliminación es de unas 2,5 horas y la excreción es principalmente renal.

Los sangrados son los mayores efectos adversos y la incidencia varía según la dosis de heparina que se esté administrando. Además, se puede presentar hipotensión, trombocitopenia, reacciones en el sitio de aplicación, hemorragia gastrointestinal y pulmonar.

Está contraindicado en casos de hipersensibilidad, sangrados activos, historia de hemorragias en los últimos 30 días, hipertensión severa, cirugía mayor en las últimas 6 semanas y con el uso de otro bloqueador parenteral de GpIIb/IIIa. Tampoco se debe utilizar en pacientes con enfermedades intracraneales (neoplasias, malformaciones arteriovenosas, aneurismas), falla renal severa (Clcr < 30 ml/min), trombocitopenia (< 100.000 mm³) y enfermedad hepática grave. El riesgo de sangrado es mayor en personas de menos de 70 kg; debe descontinuarse 2 a 4 horas antes de cualquier cirugía para bypass coronario. Está clasificado B para gestantes. Puede incrementar los niveles y efectos de antiplaquetarios, rivaroxaban, salicilatos, trombolíticos y tositumomab.

Usos

En el tratamiento de *síndromes coronarios agudos* (angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del ST), incluyendo pacientes que están siendo manejados medicamente o en aquellos que han salido de una intervención coronaria percutánea (angioplastia, stent). Además, en el manejo del *infarto de miocardio con elevación del ST*, como soporte de la intervención coronaria percutánea en combinación con HBPM.

VORAPAXAR

La trombina, además de participar en la cascada de coagulación, es fundamental en los eventos aterotrombóticos, pues activa las plaquetas vía estimulación de receptores activados por proteasas (PAR1 y PAR4). El vorapaxar actúa como potente antagonista competitivo del receptor PAR1 e inhibe agregación de plaquetas inducida por trombina.

Se absorbe rápidamente y logra su acción antiplaquetaria a las 2 h, tiene vida media de 3 o 4 días. Sin embargo, debido a su unión estrecha con el PAR1 plaquetario, su efecto sobre la agregación plaquetaria inducida por la trombina puede persistir hasta por 4 semanas después de suspender el medicamento. Tiene metabolizmo hepático por la CYP3A4, por lo que la administración concomitante de fármacos que modifican la actividad metabólica de la enzima puede modular su concentración. Su eliminación es principalmente vía fecal (95%) y un 5% se logra por vía renal.

Aumenta el riesgo de hemorragia y está contraindicado en pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio.

Está indicado para la reducción de enfermedades cardiovasculares trombóticas, SCA o enfermedad arterial periférica.

Presentaciones y dosis

booksmedicos.org

Tabla 13.4.
ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentaciones	Dosis en adultos
Ácido acetilsalicílico	ASPIRINA, CAC4: C14RDIOASPIRINA, ASAWIN, ECOTRIN	Tableta 81 mg, 100 mg, 324 mg.	VO: en prevención de infarto de miocardio: 81 a 325 mg al día. En prevención de ictus: 150 a 325 mg/día.
Cilostazol	CILOSTAL, ANGIOVAN, PRAXOCOL	Tableta 50 mg. y 100 mg.	VO: 100 mg cada 12 horas
Dipiridamol	PERSANTIN, DIPIRIDAMOL, AGGRENOX	Tableta 75 mg, sol iny 10 mg /2ml. Asociado a ASA: 200 mg + 25 mg.	VO: 75 a 100 mg 4 veces al dia. IV: 0,4 mg/kg/min por 4 minutos (máximo 60 mg)
Epoprostenol	FLOLAN	Sol. Iny: 1,5 mg/50 ml.	IV: 2 ng/kg/minuto y se puede incremenar a razón de 2 ng/kg/min cada 15 min, hasta una dosis óptima de 25-40 ng/kg/min
Ticlopidina	TICLODONE, TICLID, TICLOPID, TICLOSYN	Tableta 250 mg.	VO: prevención de ictus: 250 mg dos veces al día. En síndrome coronario agudo: dosis de carga 500 mg, seguido de 250 mg cada 12 horas + ASA
Clopidogrel	PLAVIX, ATELIT, ATEPLAX, CLOPIDOGREL	Tableta 75 mg, 300 mg.	VO: en caso de IAM, ictus o enfermedad arterial periferica reciente: 75 mg/día. En síndrome coronario agudo: Dosis de carga de 300 mg seguido de 75 mg/día hasta 12 meses + ASA.
Prasugrel	EFFIENT	Tableta 10 mg.	VO: En síndrome coronario agudo: Dosis inicial de 60 mg y mantenimiento de 10 mg/día + ASA
Ticagrelor	BRILINTA	Tableta 90 mg.	VO: En síndrome coronario agudo: Dosis inicial de 180 mg y mantenimiento de90 mg dos veces al día + ASA
Cangrelor			IV: bolo de 30 µg/kg + infusión de 4 µg/kg/min
Tirofiban	AGRASTAT	Sol. Iny: 0,25 mg/ml/50 ml.	IV: en angina inestable o IAM sin ST: 0,4 mcg/kg/min por 30 minutos, seguido de 0,1 mcg/kg/min hasta 12-24 horas después de la angioplastia.
Abciximab	REOPRO	Sol. Iny: 10 mg/5 ml.	IV: en intervención coronaria percutanea: bolo de 0,25 mg/kg en 10-60 min al iniciar, seguido de infusión de 0,125 mcg/kg/min por 12 horas. En IAM con ST dosis de carga 0,25 mg/kg seguido de infusión de 0,125 mcg/kg/min por 12 horas.
Eptifibatide	INTEGRILIN	Sol Iny: 0,75 mg/ml en 100 ml; 2 mg/ml en 10 ml. y 100 ml.	IV: en síndrome coronario agudo: bolo de 180 mcg/kg en 1-2 minutos, seguido de infusión continua de 2 mcg/kg/min (máx: 15 mg/hora) hasta la salida o antes de la cirugía coronaria.

TROMBOLÍTICOS

Los trombolíticos de uso clínico son:

- La **estreptoquinasa**, obtenida a partir de cultivos de cepas seleccionadas de estreptococo beta-hemolítico, o por técnica recombinante.
- El activador tisular del plasminógeno (**alteplasa** o **tPA**), obtenido por métodos recombinantes.
- El **tenecteplasa**, que es una variante recombinante del tPA, pero con mayor duración de acción.

Todos estos fármacos convierten el plasminógeno en la enzima activa plasmina (figura13.2), pero en diferentes formas.

Hay dos almacenamientos de plasminógeno en el organismo: el plasminógeno circulante y el unido a la fibrina. Los trombolíticos con preferencia sobre el plasminógeno ligado a la fibrina son fibrino específicos; por el contrario, los activadores del plasminógeno no fibrino específicos, no discriminan entre el plasminógeno ligado a la fibrina y el circulante. La activación del plasminógeno circulante puede generar exceso de plasmina, llevando en ocasiones a un estado lítico sistémico.

booksmedicos.org

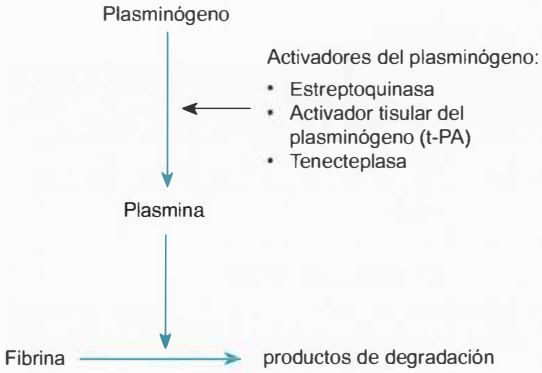


Figura 13.2.
Representación esquemática del sistema fibrinolftico.

La estreptoquinasa es un a proteína no enzimática con peso molecular de 47000 Da, que indirectamente activa el sistema fibrinolítico, forma un complejo 1:1 con el plasminógeno del plasma y del trombo. La principal diferencia con los agentes fibrino-específicos es que induce un cambio conformacional en el plasminógeno, el cual entonces actúa como plasmina. Puede causar reacciones de hipersensibilidad, pues es un producto bacteriano inmunogénico.

El t-PA y la tenecteplasa tienen alta afinidad por la fibrina y la unión activa el plasminógeno, produciendo plasmina; se denominan fibrina-selectivos por su alta afinidad por el plasminógeno unido a la fibrina y la baja afinidad por el plasminógeno plasmático; sus ventajas en relación con estreptoquinasa, además de la especificidad por la fibrina, incluyen la falta de antigenicidad, la menor depleción del fibrinógeno, que pierde menos actividad cuando el trombo se envejece, mayor rapidez de lisis del coagulo, logrando rápida reperfusión; sin embargo, también atacan el tapón hemostático, por lo que la hemorragia igualmente es un riesgo.

Todos son depurados muy rápido de la circulación. La vida media de la estreptoquinasa está entre 20 a 60 min, la del t-PA entre 4 a 5 min y la de tenecteplasa es de 20 a 25 min.

El objetivo de la terapia trombolítica es restaurar la circulación a través de un vaso previamente ocluido. En el infarto del miocardio, al lograrlo, se protege la función y el tamaño del ventrículo, se estabiliza la actividad eléctrica y así la fibrilación ventricular es menos probable, se ayuda al proceso de cicatrización y se reduce la progresión del infarto y su evolución a insuficiencia cardíaca.

El coagulo es más resistente a la lisis a medida que envejece, a causa de los cambios físicoquímicos que sufre; por lo tanto, el éxito de la trombolisis depende en buena medida de la rapidez con que se instaure el tratamiento. La eficacia de la terapia será mayor si entre la aparición de los síntomas y la iniciación de la terapia ha transcurrido menos tiempo. Para el caso de un infarto cardíaco, entre 30 min y dos horas es el tiempo ideal; sin embargo, algunos resultados benéficos se han obtenido con la administración hasta 24 horas después del infarto, pero el mejor balance riesgo/beneficio se ha obtenido en el rango de 0-3 horas.

Los episodios hemorrágicos son debidos a la fibrinolisis, por causa de la disolución del coagulo y la disolución del tapón hemostático en sitios de lesiones vasculares recientes. Por otro lado, puesto que el fenómeno patogénico que originó la trombosis no está siendo controlado, persiste el riesgo de retrombosis.

Reacciones adversas

La hemorragia es la más común y peligrosa reacción adversa; puede presentarse en cualquier lugar, pero es particularmente temible en cerebro, retroperitoneo, tractos gastrointestinal y genitourinario. Las hemorragias son menos frecuentes en la terapia del infarto cardíaco que en otros usos, porque en el infarto el tiempo que dura la administración del fármaco es menor.

Las reacciones alérgicas y anafilactoides –que se presentan con todos, pero más con estreptoquinasa– ceden a los antihistamínicos y los corticosteroides. Con todos se puede presentar hipotensión, bloqueos y arritmias, convulsiones, edema pulmonar y cerebral. Las arritmias por reperfusión, que generalmente son benignas, no se tratan o ceden a los antiarrítmicos de uso corriente. Hematomas y flebitis son comunes a todos.

Precauciones y contraindicaciones

Sólo se deben administrar estos medicamentos por médicos entrenados en su manejo y donde existan los métodos de laboratorio adecuados para el control.

Las contraindicaciónes son hemorragia activa, ACV isquémico en los últimos 3 meses, cirugías endocraneanas o espinales recientes, neoplasias intracraneales, diátesis hemorrágica, traumas faciales o craneoencefálico graves. Son contraindicaciones relativas la hipertensión severa no tratada, el embarazo y trabajo de parto, cirugía, trauma mayor, biopsia de órganos cuatro semanas antes, disfunción hepática, úlcera péptica, aneurismas arteriales, endocarditis bacteriana y, en general, cuando exista riesgo de hemorragia, pero es el criterio médico el que debe primar teniendo en cuenta el balance riesgo/beneficio.

Los trombolíticos no son efectivos o pueden incluso entrañar riesgos en la angina de pecho inestable y en el infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (infarto no-Q).

La vejez no es criterio de exclusión para la terapia trombolítica, la cual ha mostrado significativa disminución de la mortalidad en este grupo etario.

booksmedicos.org

No se debe agregar ningún medicamento a la solución que contiene el trombolítico, por el riesgo de precipitar e inactivar éste; la comedicación debe hacerse en una vena contralateral.

El tiempo de trombina, el tiempo parcial de tromboplastina activado y el tiempo de protrombina se recomiendan para controlar la dosificación, en especial en trombolisis de larga duración.

Interacciones

Aumenta el efecto hemorrágico cualquier medicamento (incluyendo los fitoterapéuticos y suplementos dietarios) que tenga efecto antiagregante plaquetario o anticoagulante.

Usos

Infarto del miocardio con elevación del segmento ST (infarto Q), embolismo pulmonar, trombosis de venas profundas, oclusión arterial periférica, ACV isquémico agudo, disfunción de prótesis valvulares. Los mejores resultados se producen con la administración precoz: 2 horas o menos después de la aparición del infarto, menos de 48 horas para el embolismo pulmonar, 6 horas desde la aparición de los primeros síntomas de ACV, y menos de 5 días y 1 día para las trombosis de venas profundas y oclusión arterial, respectivamente.

A causa del alto porcentaje de vidas salvadas cuando se dan precozmente estreptoquinasa, t-PA o tenecteplasa, diferentes autoridades médicas nacionales e internacionales propugnan para que el médico general pueda administrar una trombolisis temprana. Para ello deben cumplirse los requisitos de capacitación en el diagnóstico clínico y paraclínico del infarto miocárdico y conocimiento adecuado de la farmacología de estos poderosos agentes.

Presentaciones y dosis

Tabla 13.5.
TROMBOLÍTICOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentaciones	Dosis en adultos
Estreptoquinasa	ESTREPTOQUINASA, STREPTASE, STREPTONASE. THROMBOFLUX	Fsco amp. con 750.000 UI y 1.5 millones UI. fsco amp.1.500.000 UI.	Dosis en el infarto del miocardio:1.5 millones UI en infusión intravenosa durante 60 minutos. Se disuelve la ampolla en solución salina isotónica o dextrosa.
t-PA, alteplasa o activador tisular del plasminógeno humano recombinante	ACTILYSE	Amp. 50 mg.	Dosis Infarto miocárdico: "Regimen acelerado": se inicia con dosis bolo de 15 mg, luego una infusión de 0.75 mg/kg los siguientes 30 minutos para terminar con 0.5 mg/kg los siguientes 60 minutos. Dosis máxima:100 mg.
Alteplasa	ACTILYSE	Ampollas de 2 mg.	Tratamiento trombolitico de la oclusion de cateteres venosos centrales.
Tenecteplasa	METALYSE	Viales con 50 mg (10.000UI)	Se administra en dosis bolo de 30 mg (para pacientes de 60 kg) hasta 50 mg (para pacientes de 90 kg) y dosis proporcionales para los pacientes con pesos intermedios. Dosis máxima:50 mg. Es incompatible con soluciones de dextrosa.

BIBLIOGRAFÍA

Agarwal R, Abidi MH. Successful autologous stem cell collection with filgrastim and plerixafor after long-term lenalidomide therapy for multiple myeloma. Hematol Rep. 2012; 4(4):e26.

Albertsen IE, Larsen TB, Rasmussen LH, Overvad TF, Lip GY. Prevention of venous thromboembolism with new oral anticoagulants versus standard pharmacological treatment in acute medically ill patients: a systematic review and meta-analysis. Drugs. 2012; 72(13):1755-64.

Albertsen IE, Rasmussen LH, Overvad TF, Graungaard T, Larsen TB, Lip GY. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2013; 44(5):1329-36.

American Pharmacists Associaton. Drug Information Handbook. 21st Edition. Lexicomp. 2012.

Angus DC. Drotrecogin alfa (activated). . . a sad final fizzle to a roller-coaster party. Crit. Care. 2012; 16(1):107.

Ansell JE. Reversing the effect of oral anticoagulant drugs: established and newer options. Am J Cardiovasc Drugs. 2016; 16:163-170.

booksmedicos.org

Aranda JM. Anticoagulation in atrial fibrillation: new therapeutic alternatives. Bol Asoc Med P R. 2012; 104(4):64-5.

Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2013; 368(15):1379-87.

Arora S, Bhargava A, Jasnosz K, Clark B. Relapsing acute kidney injury associated with pegfilgrastim. Case Rep Nephrol Urol. 2012; 2(2):165-71.

Barosi G, Bosi A, Abbracchio MP, Danesi R, Genazzani A, Corradini P, et al. Key concepts and critical issues on epoetin and filgrastim biosimilars. A position paper from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology, and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Haematologica. 2011; 96(7):937-42.

Perez AEB, Rao SV, Jolly SJ, Pancholy SB, Plourde G, Rimac G, et al. Meta-analysis of effects of bivalirudin versus heparin on myocardial ischemic and bleeding outcomes after percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2016; 117(8):1256-66.

Bartholomew JR. Bivalirudin for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, editors. Heparin-induced thrombocytopenia. 4th edition. New York: Informa Healthcare USA, Inc; 2007. p. 409–39.

Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Old and new oral anticoagulants for venous thromboembolism and atrial fibrillation: a review of the literature. Thromb Res. 2012; 129(3):392-400.

Bensinger WI. Allogeneic transplantation: peripheral blood vs. bone marrow. Curr Opin Oncol. 2012; 24(2):191-6.

Bonafont X, Romero R, Martínez I, del Pino MD, Gil JM, Aranda P, et al. SureClick® (Darbepoetin alfa) can improve perceived satisfaction and competence for anemia treatment and increase self-administration in non-dialyzed patients with chronic kidney disease. Nefrologia. 2013; 33(2):214-22.

Bradner JE, Eikelboom JW. Emerging anticoagulants and heparin-induced thrombocytopenia: indirect and direct factor Xa inhibitors and oral thrombin inhibitors. In: Warkentin TE, Greinacher A, editors. Heparin-induced thrombocytopenia. 4th edition. New York: Informa Healthcare USA, Inc; 2007. p. 441–61.

Brilakis ES, Patel VG, Banerjee S. Medical management after coronary stent implantation: a review. JAMA. 2013; 310(2):189-98.

Brito V, Ciapponi A, Kwong J. Factor Xa inhibitors for acute coronary syndromes. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 1(1): CD007038.

Bull-Henry K, Al-Kawas FH. Evaluation of occult gastrointestinal bleeding. Am Fam Physician. 2013; 87(6):430-6.

Burness CB, McKeage K. Dabigatran etexilate: a review of its use for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement surgery. Drugs. 2012; 72(7):963-86.

Cairns JA. Which Oral Anticoagulant for Which Atrial Fibrillation Patient: Recent Clinical Trials and Evidence-Based Choices. Can J Cardiol. 2013; 29(10):1165-72.

Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2017; 377:1513-1524.

Cesaro S, Nesi F, Tridello G, Abate M, Panizzolo IS, Balter R, et al. A randomized, non-inferiority study comparing efficacy and safety of a single dose of pegfilgrastim versus daily filgrastim in pediatric patients after autologous peripheral blood stem cell transplant. PLoS One. 2013; 8(1):e53252.

Chong BH, Magnani HN. Danaparoid for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, editors. Heparin-induced thrombocytopenia. 4th edition. New York: Informa Healthcare USA, Inc; 2007. p. 319-43.

Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. **Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. N Engl J** Med 2016; 375:2423-34

Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2011; 11(1):404.

Danchin N, Aïssaoui N. Pharmacologic therapy for non ST-segment elevation acute coronary syndromes: focus on antithrombotic therapy. Cardiovasc Drugs Ther. 2010; 24(4):325-30.

Davis EM, Friedman SK, Baker TM. A review of antithrombotic therapy for transcatheter aortic valve replacement. Postgrad Med. 2013; 125(1):59-72.

Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Part 1. Initial treatment: usually a low-molecular-weight heparin. Prescrire Int. 2013; 22(137):99-101.

Deger M, Eisterer W, Kutikova L, Salek S. Hemoglobin level at initiation of darbepoetin alfa: impact on need for transfusion and associated costs in chemotherapy-induced anemia treatment in Europe. Support Care Cancer. 2013; 21(2):485-93.

Delorme E, Lorenzini T, Giffin J, Martin F, Jacobsen F, Boone T, et al. Role of glycosylation on the secretion and biological activity of erythropoietin. Biochemistry 1992; 31(41): 9871-76

Diaz AH, Rodgers GM, Gilreath JA. Enoxaparin once daily vs. twice daily dosing for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a literature summary. J Oncol Pharm Pract. 2012; 18(2):264-70.

Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a meta-analysis of large, randomized, controlled trials vs warfarin. Clin Cardiol. 2013; 36(2):61-7.

Dranitsaris G, Jelincic V, Choe Y. Meta-regression analysis to indirectly compare prophylaxis with dalteparin or enoxaparin in patients at high risk for venous thromboembolic events. Clin Appl Thromb Hemost. 2012; 18(3):233-42.

Drouet L. Low molecular weight heparin biosimilars: how much similarity for how much clinical benefit? Target Oncol. 2012; 7(1):35-42.

Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). Nephrol Dial Transplant 2001; 84(1): S3.

Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al.Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med, 2013, 369(13):1206-14.

Elliott S, Lorenzini T, Asher S, Aoki K, Brankow D, Buck L, et al. Enhancement of therapeutic protein in vivo activities through glycoengineering. Nat Biotechnol 2003; 21(4): 414-21

Finkel JB, Marhefka GD, Weitz HH. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel: what is the risk in noncardiac surgery? A narrative review. Hosp Pract (1995). 2013; 41(1):79-88.

booksmedicos.org

Gachet C. P2Y(12) receptors in platelets and other hematopoietic and non-hematopoietic cells. Purinergic Signal. 2012; 8(3):609-19.

Garcia-Manero G, Fenaux P. Hypomethylating agents and other novel strategies in myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2011; 29(5):516-23.

Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018; DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X.

Ghosh BD, Swaminathan RV, Kim LK, Feldman DN. Reperfusion therapy in ST-elevation myocardial infarction: guidelines, strategies, pharmacology, and stent selection. Minerva Med. 2012; 103(6):431-9.

Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Ministerio de Salud (ed). Guía Clínica. Infarto Agudo del Miocardio con supradesnivel del segmento ST. Feb. 2010.

Goldsmith D. 2009: a requiem for rHuEPOs--but should we nail down the coffin in 2010? Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5(5):929-35.

Grant MD, Piper M, Bohlius J, Tonia T, Robert N, Vats V, et al. Epoetin and Darbepoetin for Managing Anemia in Patients Undergoing Cancer Treatment: Comparative Effectiveness Update. Agency for Healthcare Research and Quality. 2013. DOI: 10.7892/boris.42632

Greenspon AJ. A review of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Postgrad Med. 2012; 124(6):7-16.

Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. Thromb Haemost. 2005; 94(1):132-5.

Greinacher A. Lepirudin for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. En: Warkentin TE, Greinacher A (editors). Heparin-induced thrombocytopenia. 4 ed. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p. 345-78.

Grouzi E. Update on argatroban for the prophylaxis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia type II. J Blood Med. 2014; 5(1):131-41.

Harbrecht U. Old and new anticoagulants. Hamostaseologie. 2011; 31(1):21-7.

Harenberg J. Overview on guidelines and recommendations for generic low-molecular-weight heparins. Thromb Res. 2011; 127(3):S100-4.

Hennekens CH, Dalen JE. Aspirin in the treatment and prevention of cardiovascular disease: past and current perspectives and future directions. Am J Med. 2013; 126(5):373-8.

Henriksson M, Janzon M. Cost-effectiveness of ticagrelor in acute coronary syndromes. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2013; 13(1):9-18.

Hogg K, Weitz JI. Blood coagulation and anticoagulant, fibrinolytic, and antiplatelet drugs. En: Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R (editors). Goodman and Gilman´s. The Pharmacological Basis of Therapeutics.13 ed. McGraw Hill; 2018. p 585-603.

Howe AJ, Shand JA, Menown IB. Advances in cardiology: clinical trial update. Future Cardiol. 2011; 7(3):299-310.

Hull RD, Liang J, Townshend G. Long-term low-molecular-weight heparin and the post-thrombotic syndrome: a systematic review. Am J Med. 2011; 124(8):756-65.

Iqbal Z, Cohen M. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review. Expert Opin Pharmacother. 2011; 12(7):1157-70.

Jaff MR, Sean M, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2011;123(16):1788-1830.

Kahn ML, Nakanishi-Matsui M, Shapiro MJ, Ishihara H, Coughlin SR. Proteaseactivated receptors 1 and 4 mediate activation of human platelets by thrombin. J Clin Invest. 1999; 103(6):879-87.

Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: chest guideline and expert panel report. Chest. 2016; 149(2):315-52.

King CS, Holley AB, Moores LK. Moving toward a more ideal anticoagulant: the oral direct thrombin and factor Xa inhibitors. Chest. 2013; 143(4):1106-16.

Lewis BE, Hursting MJ. Argatroban therapy in heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, editors. Heparin-induced thrombocytopenia. 4 ed. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p. 379-408.

Lilly LS. Treatment of acute and recurrent idiopathic pericarditis. Circulation. 2013; 127(16):1723-6.

Martí-Carvajal AJ, Solà I, Peña-Martí GE, Comunián-Carrasco G. Treatment for anemia in people with AIDS. Cochrane Database Syst Rev, 2011, (10):CD004776.

Martin JL, Slepian M. Use of low-molecular-weight heparins during percutaneous coronary intervention. J Invasive Cardiol. 2011; 23(1):1-8.

Mastrogiannaki M, Matak P, Peyssonnaux C. The gut in iron homeostasis: role of HIF-2 under normal and pathological conditions. Blood. 2013; 122(6):885-892.

Matteson KA, Rahn DD, Wheeler TL 2nd, Casiano E, Siddiqui NY, Harvie HS, et al; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review. Obstet Gynecol. 2013; 121(3):632-43.

McKeage K, Lyseng-Williamson KA. Fondaparinux: a pharmacoeconomic review of its use in the management of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Pharmacoeconomics. 2010; 28(8):687-98.

Mehdi U, Toto RD. Anemia, diabetes, and chronic kidney disease. Diabetes Care. 2009; 32(7):1320-6.

Michelson AD. Advances in antiplatelet therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011; 2011(1):62-9.

Moschonas IC, Goudevenos JA, Tselepis AD. Protease-activated receptor-1 antagonists in long-term antiplatelet therapy. Current state of evidence and future perspectives. Int J Cardiol 2015; 185: 9-18.

Murray V, Norrving B, Sandercock PA, Terént A, Wardlaw JM, Wester P. The molecular basis of thrombolysis and its clinical application in stroke. J Intern Med. 2010;267(2):191-208.

booksmedicos.org

Naeim A, Henk HJ, Becker L, Chia V, Badre S, Li X, Deeter R. Pegfilgrastim prophylaxis is associated with a lower risk of hospitalization of cancer patients than filgrastim prophylaxis: a retrospective United States claims analysis of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF). BMC Cancer. 2013; 13(1):11.

Nazar J, Cárdenas C, Coloma D, Contreras C, Ignacio José, Molina Ian, et al. Manejo perioperatorio de pacientes con tratamiento anticoagulante crónico. Rev Chil Cir. 2017; 70(1):84-91

Niederwieser D, Schmitz S. Biosimilar agents in oncology/haematology: from approval to practice. Eur J Haematol. 2011; 86(4):277-88.

Nourbakhsh E, Anvari R, Nugent K. Abdominal wall hematomas associated with low-molecular-weight heparins: an important complication in older adults. J Am Geriatr Soc. 2011; 59(8):1543-5.

Nusca A, Patti G. Platelet function and inhibition in ischemic heart disease. Curr Cardiol Rep. 2012; 14(4):457-67.

O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim D, Casey DE, Chung MK, Lemos JA, Ettinger SM, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2013; 61(4):485-510.

Palladino M, Merli G, Thomson L. Evaluation of the oral direct factor Xa inhibitor - betrixaban. Expert Opin Investig Drugs. 2013; 22(11):1465-72.

Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, O'Brien B, Bladin C, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2012; 366(12):1099-107.

Patel M, Rumore MM. Anaphylaxis with tissue plasminogen activator: case report and literature review. Blood Coagul Fibrinolysis. 2012; 23(6):568-70.

Percy MJ, Beer PA, Campbell G, Dekker AW, Green AR, Oscier D, et al. Novel exon 12 mutations in the HIF2A gene associated with erythrocytosis. Blood. 2008; 111(11):5400-02

Perel P, Ker K, Morales Uribe CH, Roberts I. Tranexamic acid for reducing mortality in emergency and urgent surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 1(1):CD010245.

Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. N Engl J Med. 2015; 373(6):511-20.

Poredos P, Jezovnik MK. Is aspirin still the drug of choice for management of patients with peripheral arterial disease? Vasa. 2013; 42(2):88-95.

Prandoni P. Anticoagulant treatment of pulmonary embolism: impact and implications of the EINSTEIN PE study. Eur J Haematol. 2012; 89(4):281-7.

Punnialingam S, Khamashta MA. Duration of anticoagulation treatment for thrombosis in APS: is it ever safe to stop? Curr Rheumatol Rep. 2013; 15(4):318.

Rengo G, Pagano G, Squizzato A, Moja L, Femminella GD, de Lucia C, et al. Oral anticoagulation therapy in heart failure patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013; 8(1):e52952.

Rijken DC, Lijnen HR. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. J Thromb Haemost. 2009; 7(1):4-13.

Röther J, Ford GA, Thijs VN. Thrombolytics in acute ischaemic stroke: historical perspective and future opportunities. Cerebrovasc Dis. 2013;35(4):313-9.

Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, Price JF, Belch JFF, Roncaglioni MC, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: Analysis of individual patient data from randomised trials. 2018; 392(10145):387-99.

Rupprecht HJ, Blank R. Clinical pharmacology of direct and indirect factor Xa inhibitors. Drugs. 2010; 70(16):2153-70.

Santini V. Clinical use of erythropoietic stimulating agents in myelodysplastic syndromes. Oncologist. 2011; 16(Sup 3):35-42.

Saran RK, Sethi R, Nagori M. "Tenecteplase--the best among the equals.". Indian Heart J. 2009; 61(5):454-8.

Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. N Engl J Med, 2015, 373(25):2413-24.

Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, Pollack C Jr, Cohen M, Zeymer U, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012; 344:e553.

Stark JE, Smith WJ. Standard or extended-duration prophylaxis in medical patients? A review of the evidence. J Thromb Thrombolysis. 2011; 32(3):318-27.

Tello-Montoliu A, Jover E, Rivera J, Valdés M, Angiolillo DJ, Marín F. New perspectives in antiplatelet therapy. Curr Med Chem. 2012; 19(3):406-27.

The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1804988.

Thomas TF, Ganetsky V, Spinler SA. Rivaroxaban: an oral factor Xa inhibitor. Clin Ther. 2013 Jan; 35(1):4-27.

Thomson RM, Anderson DC. Aspirin and clopidogrel for prevention of ischemic stroke. Curr Neurol Neurosci Rep. 2013; 13(2):327.

Toth PP. Stroke prevention in patients with atrial fibrillation: focus on new oral anticoagulants. Postgrad Med. 2013; 125(3):155-61.

Trejo C. Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos. Cuad. Cir. 2004; 18(1): 83-90.

Wanat MA. Novel oral anticoagulants: A review of new agents. Postgrad Med. 2013 Jul; 125(4):103-14.

Wardlaw JM, Koumellis P, Liu M. Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 1(5):CD000514.

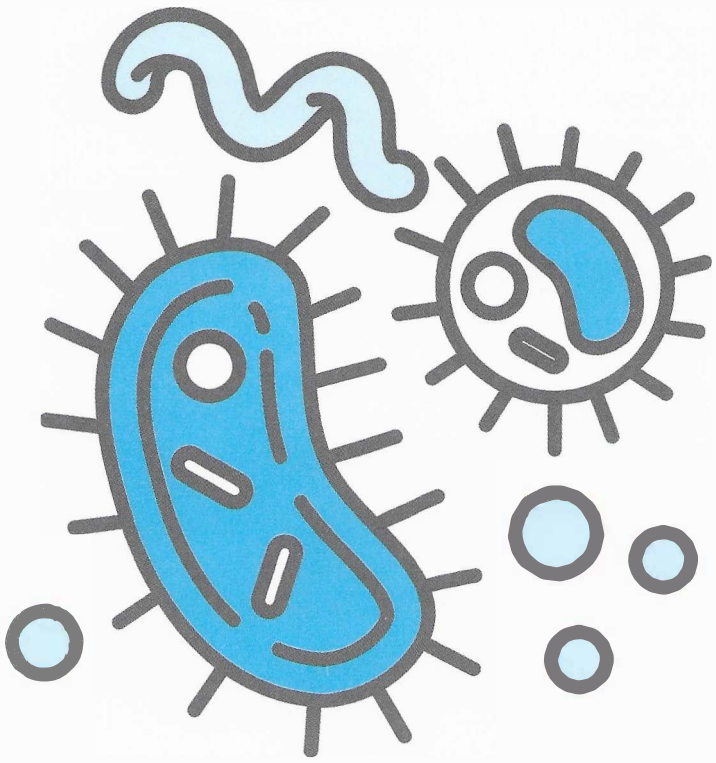
Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. Am J Med 1996; 101(5):502–7.

Wong CK, White HD. Antithrombotic therapy in ST-segment elevation myocardial infarction. Expert Opin Pharmacother. 2011; 12(2):213-23.

Woods EA, Ackman ML, Graham MM, Koshman SL, Boswell RM, Barry AR. Anticoagulant and antiplatelet prescribing patterns for patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention. Can J Hosp Pharm. 2016; 69(4):280-5.

Yang B, Li H, Wang D, He X, Zhang C, Yang P. Systematic review and meta-analysis of perioperative intravenous tranexamic acid use in spinal surgery. PLoS One. 2013; 8(2):e55436.

booksmedicos.org



Capítulo **CATORCE**

QUIMIOTERAPIA

- ***Generalidades*** 441
- ***Antibacterianos*** 489
- ***Antimicóticos*** 500
- ***Antivirales*** 509
- ***Antirretrovirales*** 524
- ***Antihelmintos*** 537
- ***Antiprotozoarios*** 541
- ***Tratamiento de leishmaniasis y tripanosomiasis*** 545
- ***Antimaláricos*** 548

booksmedicos.org

GENERALIDADES

La revolución que significaron en el conocimiento humano los descubrimientos hechos por Louis Pasteur y Robert Koch, en el siglo XIX, sobre la teoría microbiana de muchas enfermedades cimentó las bases científicas de la quimioterapia. Hasta ese entonces el principio biológico que durante millones de años sirvió para la conservación del equilibrio entre el medio ambiente y el medio interno de los seres vivos fue lo que hoy conocemos como antibiosis ("la vida contra la vida"), el cual fue empleado por nuestros antepasados en forma de emplastos sobre las áreas infectadas.

A lo largo del siglo XX se lograron identificar y definir un gran número de microorganismos patógenos y sus mecanismos para causar enfermedades. Estas investigaciones llevaron al desarrollo de uno de los más grandes hitos del mundo científico con el descubrimiento y la síntesis de un gran número de antimicrobianos capaces de combatir a estos microbios y lograr la curación de muchas infecciones que hasta esas fechas parecían incurables. Sin embargo, con el empleo de los antimicrobianos también surgieron interrogantes importantes sobre cómo debía ser su administración adecuada, se identificó la resistencia a los antibióticos y su toxicidad.

En efecto, el manejo inadecuado de los antimicrobianos los está conduciendo a la catástrofe, donde algunos científicos se han atrevido a pensar que, si seguimos con la escalada de resistencia que se viene desarrollando, terminaremos igual que en la era pre-antibiótica. Las evidencias muestran que día a día aparecen microorganismos que antes eran fácilmente controlables y ahora son resistentes a muchos de los antibióticos existentes. Se han reportado cepas de *Staphilococos, Enterococos, Pseudomonas,* entre otros, resistentes a todos los antimicrobianos disponibles. Ya se vienen notificando casos de tuberculosis ultrarresistente, que no es otra que la infección causada por el bacilo que se hizo resistente a todos los tratamientos antituberculosos y que terminan en un desenlace fatal. Estas situaciones están presionando la búsqueda de nuevos y más efectivos antibióticos, que tarde o temprano también dejarán de serlo, y la aparición de nuevas bacterias más agresivas que también se harán resistentes, seguirá encareciendo la atención sanitaria a niveles alarmantes.

Es evidente la necesidad de garantizar el uso racional de los antibióticos existentes y de los nuevos, en especial porque muchos de estos tienen amplios espectros que debemos preservar, lo que implica el compromiso de médicos, pacientes y demás responsables de la formación de los profesionales de la salud y de la prestación de los servicios sanitarios. Toda advertencia que se haga sobre el uso irracional de antibióticos debe ser bienvenida, así como toda actividad educativa que busque un uso más adecuado y selectivo.

Definiciones

El termino **quimioterápico** fue definido por Ehrlich hace más de 100 años, como aquella sustancia de estructura conocida, que introducida en el organismo fuese capaz de suprimir los agentes patógenos sin lesionar al hospedero. Este concepto aún no se ha logrado, pues algunos de los efectos de los antimicrobianos son indeseables, pero no se ha dejado de trabajar en producir medicamentos que se comporten como "balas mágicas" que solo afecten al agente invasor. El concepto de **antibiótico** se refirió a la sustancia química producida por bacterias, hongos o actinomicetos, capaz de inhibir el crecimiento o capaz de destruir a otros microorganismos, por lo tanto, un antibiótico puede ser utilizado como quimioterápico. Aunque se acepta el uso del término antibiótico para todos los agentes antibacterianos, aún para aquellos de origen sintético, en el sentido estricto estos últimos no son antibióticos. Tampoco son quimioterápicos todos los agentes antiinfecciosos, como sueros, vacunas, antisépticos y desinfectantes que no pueden ser definidos como lo estableció Ehrlich, ya que no tienen una estructura química definida y no atacan al agente en forma directa (sueros y vacunas), o no son introducidos al organismo (antisépticos).

Por último, hay que aclarar que, aunque etimológicamente quimioterapia podría definirse como el tratamiento con sustancias químicas, en medicina se utiliza el término en sentido restringido, ajustado a la definición; es correcto entonces hablar de quimioterapia antimicrobiana, antimicótica, antipalúdica, antiviral, antiamebiana, etc., mas no es correcto, por ejemplo, hablar de quimioterapia antipsicótica. En el caso de la quimioterapia del cáncer se acepta dicho término por el origen viral de algunas neoplasias y por la inhibición de la proliferación de células.

Quimioterapia antimicrobiana

El empleo de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades infecciosas en muchas ocasiones sigue siendo empírico, lo que obliga a emprender una terapéutica más racional por parte de los prescriptores y de todos los responsables del uso de los antimicrobianos, entre ellos los responsables de la enseñanza, los odontólogos, veterinarios, farmacéuticos y los mismos pacientes, ya que todo uso inadecuado que se le dé a los antimicrobianos repercute en la sociedad entera, en el momento actual o a futuro. Para hacer una quimioterapia racional debe considerarse el tratamiento de manera individual

booksmedicos.org

teniendo en cuenta tres elementos fundamentales: el microorganismo, el hospedero y el medicamento.

Microorganismo: los que tienen importancia médica pertenecen a cuatro categorías: bacterias, virus, hongos y parásitos. Debe intentarse la identificación del microorganismo por métodos bacteriológicos (coloración de gram, cultivos, etc.) o bioquímicos (genotipificación, etc) así como la determinación de la susceptibilidad o resistencia. Con mucha frecuencia el médico debe basarse únicamente en la presunción clínica, tras su observación de las características de la infección, lo que lleva a que muchas enfermedades de origen viral sean erróneamente tratadas con antimicrobianos. Por ejemplo, en muchos de los países en desarrollo no se dispone de estudios propios que detallen los patrones de resistencia microbiana y que sirvan de referencia para el manejo de las infecciones, lo que ha llevado a la adopción de modelos de tratamiento rígidos y poco racionales que elevan los costos de la atención sanitaria, generan mayor toxicidad y el desarrollo de cepas resistentes.

Hospedero: deben ser consideradas todas las características fisiológicas (edad, sexo, peso, embarazo, lactancia) y patológicas (estado nutricional, vómito o diarrea, funcionamiento renal y hepático, estado inmune, alergias, etc.) del paciente, puesto que pueden afectar la eficacia de los medicamentos y facilitar la aparición de sus efectos indeseables. En muchas infecciones, el patógeno causa la enfermedad no en el cuerpo entero, sino en órganos específicos, o en compartimientos de ese órgano. Como los antimicrobianos son administrados oral o parenteralmente lejos del sitio de la infección, es crucial seleccionar el medicamento que pueda penetrar el sitio de la infección. La penetración de un fármaco en un compartimiento anatómico depende de las barreras físicas que debe atravesar, de las propiedades químicas del fármaco y de la presencia de transportadores para éstos, como ocurren en el humor vítreo, el sistema nervioso, el pericardio y la próstata, que son de difícil acceso para el antibiótico, por lo cual se deben seleccionar con mayor cuidado los medicamentos, o emplear dosis especiales. Una vez que el antibiótico ha penetrado en el sitio de la infección, puede ser objeto de procesos de eliminación y distribución que difieren de aquellos a que estaba sometido en la sangre. Los sitios donde la concentración del fármaco difiere entre ellos son considerados compartimientos farmacocinéticos, de tal forma que el cuerpo humano es visto como multicompartimental. Adicionalmente, la presencia de pus, sangre, prótesis, cuerpos extraños, pH ácido o condiciones de anaerobiosis pueden reducir la eficacia de los medicamentos. Se debe considerar también que los pacientes asumen comportamientos que con frecuencia generan serios problemas terapéuticos, como resistencia, recaídas y cambios innecesarios de antimicrobianos; de allí la importancia de la educación que se imparta en cada caso.

Medicamento: la primera clasificación general de antimicrobianos incluye:

- Antibacterianos.
- Antivirales.
- Antimicóticos.
- Antiparasitarios.

Para cada uno se deben considerar sus características farmacocinéticas, su mecanismo de acción, su espectro de actividad antimicrobiana, la toxicidad y el costo. La susceptibilidad *in vitro* de un microorganismo frente a un medicamento, por ejemplo, no necesariamente significa que sea útil en el paciente, pues las concentraciones necesarias para combatir la infección pueden no lograrse a las dosis recomendadas, o ser tóxicos para éste.

Pese al conocimiento sobre la interacción de la tríada hospedero-microorganismo-fármaco, no ha sido fácil encontrar la forma óptima de administrar los antimicrobianos para conseguir que se maximice su eficacia y se reduzca su toxicidad. Para que un antimicrobiano demuestre actividad contra un germen específico, debe alcanzar concentraciones suficientes en el sitio de la infección y por el tiempo necesario para evitar que el microorganismo lleve a cabo sus funciones vitales. La concentración inhibitoria mínima (CIM) ha sido el indicador más utilizado en terapia antimicrobiana durante muchos años. Se la define como la concentración más baja del fármaco que previene el crecimiento visible de microorganismos luego de 18 a 24 horas de cultivo. En la actualidad existen diferentes test de susceptibilidad para bacterias, hongos, parásitos y virus en particular los basados en reacciones que amplifican los ácidos nucleicos y han sido determinantes para establecer las dosis necesarias para que el antimicrobiano logre su objetivo. Es fácil de entender que, si un antibiótico permanece en el organismo en concentraciones por encima de la CIM para determinada cepa de un microorganismo, será capaz de inhibir el desarrollo de esa bacteria con comodidad. La CIM continúa siendo un parámetro fundamental, que ha garantizado las posibilidades de éxito en terapia antibacteriana. Para que se inhiba el crecimiento bacteriano y sea efectiva la terapia, se requiere que la concentración del antimicrobiano en el sitio de la infección sea, cuando menos, igual a la CIM para el patógeno involucrado; sin embargo, algunas investigaciones han demostrado que concentraciones subinhibitorias pueden ser efectivas (porque aumentan la fagocitosis), aspecto importante para la actividad del medicamento.

Algunos antimicrobianos tienen una mayor capacidad de eliminar las bacterias cuando su concentración permanece por arriba de la CIM durante periodos de tiempo más largos de los intervalos de administración, mientras que disminuye su capacidad destructiva cuando se acortan estos periodos por arriba de CIM ("tiempo dependientes"). Los ejemplos característicos corresponden a ß-lactámicos como penicilinas, la vancomicina o el antimicótico flucitosina. Estos fármacos deben ser administrados con más frecuencia para que sus concentraciones en

booksmedicos.org

sangre persistan por arriba del nivel de CIM el mayor tiempo posible; por tal razón la eficacia de la penicilina se aumenta cuando se administra en un goteo continuo. Para otros antibióticos lo más importante es la concentración máxima, la persistencia de la concentración por encima de CIM no es tan importante y pueden ser administrados de manera intermitente. Los aminoglicósidos y las fluoroquinolonas son ejemplos de esta clase de antibióticos "concentración dependiente". Los aminoglicósidos son más eficaces y menos tóxicos si se aplican una sola vez al día que si se administran cada 8 horas. Estos fármacos vinculados con picos de concentración máxima suelen administrarse con frecuencia menor porque poseen un importante *efecto post antibiótico* (PAE *post antibiotic effect*), lo que significa que su efecto persiste mucho tiempo después de que disminuyen las concentraciones del antibiótico aún por debajo de CIM. Existe un tercer grupo de fármacos en los que su esquema de administración no tiene efecto alguno en su eficacia, sino lo que importa es la dosis acumulada, de ahí que la clave es la proporción entre la concentración total (AUC) y CIM, y no el tiempo en que persiste dicha concentración por arriba de algún nivel límite. A este grupo pertenece la daptomicina, y se ha encontrado que también tienen un PAE satisfactorio. Todo lo anterior tiene como fin hacer énfasis en la necesidad de individualizar la terapia de cada paciente, según cada microorganismo y cada quimioterápico, en cada caso particular, para que con el conocimiento profundo de los tres elementos se pueda lograr el uso racional de los antimicrobianos.

Clasificaciones de los antimicrobianos

Se han basado en la estructura química, el espectro de microorganismos y la vía bioquímica que interfiere o su mecanismo de acción.

1. *Según la actividad antimicrobiana*

- **Bactericidas**: aquellos que destruyen el microorganismo: penicilinas, cefalosporinas, aminoglicósidos, aztreonam, carbapenémicos, quinolonas, diaminopiridinas, rifampicina, vancomicina, etc.
- **Bacteriostáticos**: los que inhiben el crecimiento bacteriano sin destruir el microorganismo: tetraciclinas, macrólidos, sulfonamidas.

2. *Según el espectro de actividad*

- **Amplio espectro**: aquellos quimioterápicos activos contra varios grupos de microorganismos (bacterias, rickettsias, clamidias, micoplasmas) y cubren un buen número de especies de cada grupo: cefalosporinas de tercera generación, amoxicilina y ampicilina, carbapenémicos y las rifamicinas
- **Espectro intermedio**: cubren varios grupos de microorganismos, pero no todas las especies de cada grupo: macrólidos, tetraciclinas, trimetoprim y sulfonamidas.
- **Espectro estrecho**: tienen actividad antimicrobiana sobre un reducido número de grupos y sobre pocas especies de éstos: penicilinas naturales, penicilinas antiestafilocócicas, cefalosporinas de primera generación, aminoglicósidos, aztreonam, vancomicina.

3. *Según el mecanismo de acción*

- **Inhiben síntesis de pared bacteriana**: penicilinas, cefalosporinas, aztreonam, vancomicina, fosfomicina, bacitracina, cicloserina.
- **Alteran la permeabilidad de la membrana**: polimixinas, nistatina, anfotericina B.
- **Alteran la síntesis proteica**:
  - de manera reversible: tetraciclinas, macrólidos, clindamicina.
  - de manera irreversible: aminoglicósidos.
- **Alteran los sistemas de transcripción** y el metabolismo de los ácidos nucleicos: rifamicinas, quinolonas, inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa reversa viral.
- **Alteran la vía metabólica del ácido fólico**: diaminopiridinas, sulfonamidas.
- **Conversión a sustancias reactivas** que lesionan ADN u organelas citoplasmáticas.

Resistencia bacteriana

Los antimicrobianos fueron considerados medicamentos milagrosos cuando se empezaron a emplear en seres humanos, pero cuando se descubrió la resistencia a las penicilinas poco tiempo después, se puso fin al milagro. La aparición de resistencia amenaza a cada nuevo antimicrobiano y ha planteado la posibilidad de terminar como estábamos en la era pre-antibiótica. Los factores que se relacionan con el desarrollo de resistencia son la evolución y las prácticas tanto clínicas como ambientales. Cualquier especie sometida a presiones químicas o de otro tipo, que amenacen con su extinción, puede desarrollar mecanismos para sobrevivir a la tensión, evolucionando para hacerse resistente. Dicha evolución se facilita con las prácticas terapéuticas inadecuadas que realiza el personal sanitario y los mismos pacientes, al igual que por el empleo indiscriminado de antibióticos con fines agropecuarios. Toda práctica clínica que no incorpore las propiedades farmacológicas de los antimicrobianos acelerará el surgimiento y evolución de resistencia a los fármacos.

La mutación, la selección antibiótica de la mutante resistente y la heredabilidad de la misma son las bases moleculares de la resistencia de muchos microorganismos. Las mutaciones pueden aparecer en genes que codifiquen:

- La proteína blanco que al alterarse ya no permita la unión del fármaco.
- Una proteína que intervenga en el transporte del fármaco.

booksmedicos.org

- Una proteína importante para la activación o inactivación del fármac.
- Un gen regulador que modifica la expresión del blanco del medicamento.

Las mutaciones no son causadas por la propia exposición al fármaco, son fenómenos aleatorios que confieren al microorganismo una ventaja en la supervivencia, cuando está presente un antimicrobiano. Es probable que cualquier población grande de bacterias susceptibles a antibióticos contenga mutantes raras, que apenas son menos susceptibles que la cepa original, pero cuando se emplean estrategias subóptimas de tratamiento, se lleva a veces a la destrucción selectiva de la población más susceptible, lo que facilita que los microorganismos resistentes proliferen.

La resistencia a antimicrobianos se puede adquirir por mutación y selección, con el paso del rasgo en sentido vertical a las células hijas, para lo cual se requiere que estas sobrevivan, se repliquen y diseminen. Sin embargo, la resistencia se adquiere con mayor frecuencia por transferencia horizontal de determinantes que provienen de una célula donante, a menudo de otra especie de bacterias por transducción, transformación o conjugación. Esta transferencia horizontal de genes de resistencia es facilitada en gran medida por elementos genéticos móviles conocidos como plásmidos y fagos transductores, pero pueden también participar otros elementos móviles como transposones, integrones y casetes génicos.

La resistencia a los antimicrobianos puede aparecer en una o más de las fases por las que el fármaco llega e interactúa con el sitio de acción. De tal forma que la resistencia puede surgir por:

- Disminución de la penetración o permeabilidad del antibiótico en el interior del microorganismo.
- Liberación de enzimas del microbio que destruyen el antibiótico, como las penicilinasas.
- Una mayor extracción del antibiótico desde la célula por acción de bombas de exclusión.
- Alteración del blanco terapéutico, como pueden ser algunas proteínas sobre las que actúa un fármaco, como por ejemplo cambios en la estructura de receptores bacterianos, tal como ocurre con las mutaciones que modifican las penicilinas fijadoras de penicilinas o los receptores ribosomales.
- Alteración de las proteínas microbianas que transforman los profármacos en sus fracciones eficaces.
- Creación de otras vías distintas a las inhibidas con el antibiótico, como ocurre con los llamados "bypass" metabólicos por parte de las sulfas y diaminopiridinas para sintetizar por vías alternas el ácido fólico que requiere la bacteria.
- La formación de biopelículas (biofilms) bacterianas sobre el material de implantes y prótesis, que genera verdaderas comunidades de bacterias con funciones definidas para evitar su destrucción por parte de los antibióticos. Incorporación del antibiótico, una situación poco común en la que el microorganismo no solo se hace resistente sino que comienza a requerir el fármaco para su crecimiento.

Tipos y objetivos del tratamiento antimicrobiano

Una forma útil de organizar los tipos y objetivos del tratamiento antimicrobiano consiste en considerar, dentro del esquema evolutivo de la enfermedad, el momento del inicio de la terapia. El tratamiento puede ser profiláctico, presintomático, empírico, definitivo o supresor.

Tratamiento profiláctico

La profilaxis apunta al tratamiento de personas que aún no están infectadas o en quienes aún no se ha desarrollado la enfermedad. El objetivo es evitar la infección en algunos pacientes o impedir que se desarrolle alguna enfermedad que sea peligrosa en personas que muestran signos de infección. Lo ideal es que un solo medicamento con baja toxicidad y que sea efectivo, logre evitar la infección por microorganismos específicos. Algunos ejemplos aceptados son:

1. **Profilaxis en pacientes inmunocomprometidos**: se utiliza en individuos con mala respuesta inmunitaria, por ejemplo, aquellos que tienen VIH-SIDA, o fueron sometidos a algún trasplante y toman inmunosupresores. En estos pacientes se administran antiparasitarios, antibacterianos, antivirales y antimicóticos específicos asociados a morbilidades comunes durante la inmunosupresión. Usualmente la profilaxis en pacientes con SIDA se inicia cuando el conteo de linfocitos CD4 es menor de 200 células/mm^3 y se suspende cuando dicho conteo rebasa este número. Generalmente se trata de evitar en estos pacientes las infecciones por *Pneumocystis jiroveci, Mycobacterium avium-intracelulare, Toxoplasma gondii*, *Candida*, *Aspergillus*, citomegalovirus y herpes virus. En general, se dan dosis menores que las del mismo fármaco empleado para tratamiento.
2. **Quimioprofilaxis para evitar infecciones en heridas e incisiones después de intervenciones quirúrgicas**, a consecuencia de la coexistencia de un número crítico de bacterias en la herida al momento del cierre. Con antimicrobianos se logra reducir el número de bacterias viables a niveles menores, que eviten la infección en procedimientos quirúrgicos contaminados o sucios, en operaciones limpias y limpias-contaminadas. Para que la profilaxis sea eficaz debe existir actividad antimicrobiana en el sitio de la incisión o herida en el momento del cierre, por lo cual el antibiótico usualmente se administra 60 minutos antes de hacer la incisión quirúrgica y nunca por un tiempo mayor

booksmedicos.org

a 24 horas, aunque generalmente una sola dosis es suficiente. Además, el antimicrobiano debe ser activo contra los microorganismos que con mayor probabilidad contaminan este tipo de cirugías (los cocos que habitan la piel, los anaerobios del colon en cirugías a este nivel, etc.). Las cefalosporinas son los antibióticos más usados para este tipo de profilaxis en cirugía cardíaca, vascular, torácica, ortopédica, de cabeza y cuello, ginecológica, gastrointestinal, biliar, donde el medicamento indicado ha sido la cefazolina a dosis de 1 g por vía IV.

3. **Los pacientes expuestos a riesgo importante de endocarditis infecciosa** como:
   - Pacientes con material protésico para reparar una válvula del corazón o para su reposición.
   - Quienes sufrieron endocarditis infecciosa previa.
   - Los que sufren de una cardiopatía congénita no reparada o recién corregida.
   - Enfermos que acaban de recibir un trasplante y tienen defectos de válvulas cardíacas. En los casos anteriores se justifica cuando estos pacientes se van a someter a procedimientos odontológicos, si se produce manipulación del tejido gingival o regiones periapicales o perforación de la mucosa bucal; generalmente se recomienda amoxicilina 30 a 60 min antes del procedimiento, o en su defecto ampicilina o ceftriaxona IV.
4. **Procedimientos que se practicarán en piel y partes blandas infectadas** y en vías respiratorias infectadas de estos pacientes.
5. **Profilaxis post exposición**: la profilaxis puede utilizarse para proteger a personas sanas del contagio o invasión por agentes específicos a los que fueron expuestas. Algunos ejemplos aceptados incluyen la administración de rifampicina para prevenir la meningitis meningocócica en contactos cercanos; prevención de gonorrea o sífilis después de un contacto sexual con una persona infectada, o el uso de macrólidos después del contacto con personas con tosferina; también en accidentes biológicos o en la exposición inadvertida al VIH se recomienda la administración por cuatro semanas de la combinación de algunos antirretrovirales. Además, se han diseñado regímenes específicos para evitar la transmisión materno-infantil del VIH y la sífilis.

Tratamiento presintomático

Se usa como sustituto de la profilaxis universal y como medida temprana dirigida a objetivos específicos en pacientes de alto riesgo cuyos análisis indican que ya está infectado. El tratamiento se administra antes de que aparezcan los síntomas (fase presintomática), lo cual puede interrumpir la enfermedad inminente, y generalmente es por cortos y definidos periodos de tiempo. Se han empleado fármacos contra citomegalovirus después de trasplantes de células primordiales hematopoyéticas y de órganos sólidos; también puede considerarse el uso de antimaláricos cuando se viaja a zonas endémicas.

Tratamiento empírico en el enfermo sintomático

La primera consideración cuando se va a seleccionar un antimicrobiano es decidir si está indicado. El diagnóstico puede alterarse si se comienza un tratamiento antimicrobiano y no se han tomado las muestras y cultivos adecuados, además los antimicrobianos pueden ser tóxicos o pueden estimular la aparición de resistencia. En algunas enfermedades es prudente esperar algunos días, hasta que se confirme la infección mediante análisis microbiológicos, sin iniciar un tratamiento empírico. Pero existen pacientes en quienes los riesgos de esperar son grandes, debido a la severidad de la infección o a su estado inmunológico deteriorado, por lo cual no se debe retrasar el comienzo de la terapia. El inicio de la administración empírica y adecuada de antimicrobianos depende del cuadro clínico inicial que sugiera la presencia del microorganismo específico y del conocimiento de los agentes que con mayor frecuencia causan infecciones específicas. Se debe disponer de técnicas de laboratorio sencillas y rápidas para la identificación de los microorganismos en los tejidos infectados, tales como la tinción de Gram, el cultivo de secreciones, el extendido de sangre periférica o la gota gruesa, entre otras. La utilización de este tipo de pruebas permite disminuir la lista de posibles patógenos y hacer una selección más racional del antibiótico inicial.

Tratamiento definitivo en el caso de patógenos diagnosticados

Cuando es aislado el patógeno e idealmente se cuenta con los resultados de susceptibilidad, la terapia debe involucrar un antibiótico que sea seleccionado con gran precisión. Se prefiere la monoterapia para reducir el riesgo de toxicidad y la selección de patógenos resistentes al antimicrobiano, de allí la importancia de utilizar las dosis y posología adecuadas para lograr la máxima efectividad con pocos efectos indeseables. Los tratamientos deben ser lo más cortos posibles y no se deben extender indefinidamente, sin que medie una justificación especial para ello.

La asociación de antibióticos es la excepción y no la regla. Una vez se identifique el agente etiológico no se justifica la utilización de múltiples antimicrobianos, salvo cuando haya pruebas que sugieran lo contrario, como una alta capacidad de selección de resistencias. El uso de más de un antibiótico se asocia con mayor toxicidad y mayor daño de la flora microbiana habitual. Sin embargo, existen algunas circunstancias que favorecen el empleo de combinaciones de antimicrobianos, entre ellas:

- Evitar la resistencia a la monoterapia cuando se trata de microorganismos con alta capacidad de desarrollar resistencias.
- Combatir una infección grave por gérmenes

booksmedicos.org

desconocidos mientras son identificados, ya que el empleo de dos antimicrobianos puede ampliar el espectro.

- Reforzar la eficacia con la utilización de interacciones sinérgicas.
- Reducir los efectos tóxicos de un fármaco que al ser asociado con otro que potencia su efecto se puede reducir la dosis del primero.
- Cuando la infección es producida por más de un microorganismo y un solo antibiótico no los cubre, aunque se podrán considerar los nuevos antibióticos de amplio espectro. Algunos ejemplos de asociaciones incluyen el tratamiento antirretroviral para el VIH-SIDA, hepatitis B y C, tuberculosis, lepra e infecciones por otras micobacterias, paludismo y criptococosis.

Farmacoterapia supresora

Conocida también como profilaxis secundaria. En algunos casos, después de controlar el microorganismo que causa la enfermedad, con un antimicrobiano, se hace necesario continuar el tratamiento con el mismo, pero en una dosis menor. Esto ocurre cuando no se puede erradicar el agente o persiste el defecto inmune o anatómico que favoreció la infección inicial. Ejemplos de esto son los pacientes en tratamiento antirretroviral del SIDA o hepatitis B y los receptores de trasplantes. Sus principales riesgos son la toxicidad del antimicrobiano y la selección de resistencias.

Programas de administración de antimicrobianos (Antimicrobial Stewardship)

El termino *antimicrobial stewardship* fue utilizado por primera vez por John E McGowan y Dale N Gerding en el año 1997 cuando publicaron un artículo en el que resaltaban el papel de los antimicrobianos como recursos preciosos no renovables. El concepto de *antimicrobial stewardship* se refiere a las intervenciones coordinadas diseñadas para mejorar y medir el uso apropiado de los antimicrobianos al promover la selección del régimen antimicrobiano óptimo incluyendo la dosis, la duración de la terapia y la ruta de administración. En síntesis, específicamente se refiere a cómo los antimicrobianos están siendo utilizados con el objeto de reducir la morbilidad, la mortalidad en los pacientes y de ser posible la resistencia a éstos, y participan todos los actores que estén relacionados con dicha utilización. Es así que en un "*antimicrobial stewardship*" el médico prescriptor es responsable de asegurase de hacer un diagnóstico preciso, seguir las guías locales de uso de antimicrobianos y revisar regularmente la necesidad de la terapia; la enfermera es responsable de tomar los cultivos a las horas indicadas y asegurarse que los pacientes comprendan cómo tomar el medicamento después del alta hospitalaria; el paciente de tomar el antimicrobiano de la forma recomendada por el médico y sin almacenar o reutilizar los sobrantes; el equipo de *antimicrobial stewardship* de desarrollar las guías de práctica clínica, de apoyar, educar y auditar a los prescriptores; los administradores del hospital son responsables de asegurar los recursos para hacer sostenible el programa, de monitorear el uso y la resistencia, de crear un sistema de apoyo a las decisiones clínicas y de habilitar restricciones al formulario de antibióticos. Es muy importante que la institución que adopte un *antimicrobial stewardship* establezca un plan de entrenamiento regular a todo el personal relacionado con el uso de antimicrobianos, debe promover la adherencia a las guías de uso, debe involucrarse con el médico en la sala de atención, debe evaluar los resultados de las terapias utilizadas, además, monitorear y realimentar a los prescriptores.

Algunas de las intervenciones más relevantes en un *antimicrobial stewardship* incluyen desescalar la terapia antimicrobiana, crear jerarquías en los prescriptores, restricciones en el uso de algunos de estos fármacos, limitaciones en el tiempo para utilizar ciertos antimicrobianos, sesiones educativas y el paso de antimicrobianos parenterales a orales en el momento indicado.

¿Cuál elegir?

Luego de haber realizado todo el proceso de definición de las características del paciente y del micoorganismo, el médico se encontrará con uno o varios posibles esquemas terapéuticos. Deberá elegir uno considerando ciertas características ideales que debe tener el fármaco:

Que sea de primera línea: en la **tabla 14.1** se indican cuáles son los medicamentos de elección y alternativos para combatir diferentes tipos de bacterias, dada reconocida eficacia contra el germen en cuestión.

Que sea bactericida: fundamental cuando el paciente está inmunodeprimido por deficiencia en la actividad de las inmunoglobulinas o por alteraciones en la inmunidad celular (ej. SIDA, trasplantes) o por inefectividad de las células fagocíticas; en algunas infecciones graves como endocarditis o meningitis bacteriana también se deben usar bactericidas por la poca actividad fagocítica que hay en las estructuras comprometidas; lo mismo debe hacerse en el paciente neutropénico con fiebre en el que el número de fagocitos está reducido. Mientras que en el paciente inmunocompetente puede ser suficiente con que se inhiba la multiplicación celular con un bacteriostático.

Que sea del menor espectro posible: así se logrará la eliminación del germen patógeno con máxima especificidad y mínima alteración de la flora bacteriana normal. Pero en infecciones por varios microorganismos y en el tratamiento empírico de infecciones graves por gérmenes desconocidos se prefiere iniciar el tratamiento con antibióticos de amplio espectro, como algunas cefalosporinas de tercera generación, carbapenémicos, penicilinas + inhibidores de betalactamasa, etc.

booksmedicos.org

Con menos efectos indeseables: se debe escoger el de menor toxicidad posible, sin olvidar que la vía, la dosis y las asociaciones con otros medicamentos pueden incidir favorable o desfavorablemente en este sentido.

Reconocida trayectoria: las penicilinas, cefalosporinas, por ejemplo, tras muchos años de uso siguen prefiriéndose a otros antibióticos más nuevos, en algunas circunstancias; la elección no debe pues inclinarse hacia los más recientes, orientados por la novedad o por la propaganda farmacéutica.

Cuándo cambiarlo: el momento ideal debe ser cuando aparece el resultado del cultivo que indica cuál es la mejor opción, y el antimicrobiano iniciado empíricamente no es ese mismo. Cuando se inició un antibiótico de amplio espectro y con base en el resultado del cultivo se puede des-escalar a uno de espectro más estrecho o selectivo. Cuando al pasar el tiempo adecuado para definir si la terapia está siendo efectiva, y se determina que no lo es.

Uso racional

Es necesario insistir en que el tratamiento de las infecciones, en especial las bacterianas, requiere de un diagnóstico lo más preciso posible, eligiendo el mejor régimen antimicrobiano disponible, para emprender la terapia por el tiempo adecuado, con la posología, dosis y vía mejor indicados. Además, se debe evaluar la respuesta al tratamiento, esperando un tiempo adecuado para cada tipo de infección, que en general es de 48 a 72 horas, antes de considerar posibles causas de fracaso y cambiar el manejo. La decisión de emplear la vía oral o parenteral parece ligada a la gravedad y localización de la infección. Las infecciones que amenazan la vida han sido tradicionalmente manejadas con terapia parenteral, mientras que las infecciones menores se han tratado por vía oral. Sin embargo, en años recientes se ha logrado ampliar la utilización de fármacos por vía oral al mejorar sus propiedades de absorción y distribución y lograr los niveles séricos requeridos para garantizar su efectividad, lo cual los ha hecho más seguros y menos costosos. Múltiples trabajos han demostrado que la terapia oral es tan efectiva como la parenteral en infecciones del tracto urinario, piel, tejidos blandos, neumonía, osteomielitis e incluso bacteremia, con el empleo de nuevas cefalosporinas y fluoroquinolonas.

La duración del tratamiento varía según el microorganismo, su localización, la evolución del cuadro y el fármaco seleccionado. Algunos ejemplos:

- Lepra: 6 a 24 meses.
- Tuberculosis: 6 a 12 meses.
- Onicomicosis: 3 a 9 meses.
- Osteomielitis: 2 a 6 semanas.
- Endocarditis: 28 a 42 días;.
- Artritis séptica: 21 o más días.
- Peritonitis: 10 a 14 días;.
- Meningitis: 10 a 14 días.
- Faringitis estreptocócica: 5 a 10 días.
- Cistitis aguda: 3 a 7 días o, como el caso del VIH-sida, por toda la vida.

Causas de fracaso

Si transcurrido un tiempo prudencial el paciente no evidencia mejoría clínica o paraclínica de su cuadro infeccioso, se debe empezar a pensar en que el tratamiento ha fracasado y volver al estudio pormenorizado de los tres elementos involucrados en el proceso: hospedero, microorganismo, medicamento.

Las posibles causas del fracaso involucran un diagnóstico incorrecto, tratamiento erróneo de una infección viral con antibióticos, resistencia bacteriana, asociación de gérmenes, sobre-infecciones, defensas disminuidas, presencia de pus, hematomas infectados y cuerpos extraños, prótesis, alteraciones fisiopatológicas (mala absorción, vómito, etc.), mala elección del medicamento, antagonismo, vía, dosis o intervalos inadecuados o tiempo insuficiente. Además, debe considerarse que los microorganismos que residen dentro de los macrófagos son relativamente resistentes a la acción de la mayoría de agentes antimicrobianos; las infecciones ocasionadas por microorganismos intracelulares, como *Toxoplasmas, Micobacterias, Brucella*, son difíciles de tratar en la medida que los antimicrobianos tengan baja penetración a los fagocitos, con algunas excepciones como ocurre con las fluoroquinolonas, macrólidos, isoniazida y rifampicina.

La **sobreinfección** es la aparición de evidencia clínica y bacteriológica de una nueva infección durante el curso del tratamiento quimioterápico. Debe considerarse que entre más amplio sea el espectro del antibiótico, mayor será su efecto destructor sobre los microorganismos que mantienen la flora normal y mayor será la probabilidad de sufrir sobreinfección por patógenos que usualmente son de difícil tratamiento, como las *Pseudomonas, Candida o Enterobacteriacea*. Las sobreinfecciones son menos frecuentes con el uso de penicilina G u otros antibióticos de estrecho espectro, mientras que son frecuentes con ampicilina, cefalosporinas de nuevas generaciones, carbapenémicos y otros antibióticos de amplio espectro. A todo lo anterior se debe sumar el incumplimiento de lo prescrito por parte del paciente, lo que continúa siendo un importante factor de fracaso, por lo cual se recomiendan los regímenes más cortos y simples posibles.

Familias de antibacterianos

Se mostrará la clasificación por grupos químicos o familias de antibacterianos:

Penicilinas: amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, oxacilina, penicilina fenoximetilica, penicilina G benzatínica, penicilina G clemizol, penicilina G procaínica, penicilina G sódica

booksmedicos.org

o potásica, piperacilina, pivmecilinam, ticarcilina (el ácido clavulánico, el sulbactam, el tazobactam son facilitadores).

Aminoglucósidos y aminociclitoles: amikacina, espectinomicina, estreptomicina, gentamicina, isepamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, sisomicina, tobramicina.

Cefalosporinas: cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, cefalotina, cefamandol, cefazolina, cefdinir, cefditoren, cefepima, cefetamet, cefixima, cefmenoxima, cefoperazona, cefotaxima, cefotetan, cefoxitina, cefpiroma, cefpodoxima, cefprozil, cefradina, ceftaroline, ceftazidima, ceftibuteno, ceftriaxona, cefuroxima, cefuroxima axetil, loracarbef.

Fenicoles: cloranfenicol, tianfenicol.

Lincosánidos: clindamicina, lincomicina.

Macrólidos y ketolidos: azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, espiramicina, josamicina, midekamicina, miocamicina, rokitamicina, roxitromicina, telitromicina.

Quinolonas: trofloxacina, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, grepafloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, pefloxacina, rufloxacina, trovafloxacina.

Rifamicinas: rifamicina, rifampicina, rifaximina, rifapentine.

Sulfonamidas: sulfacetamida, sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfisoxazol, sulfasalazina.

Tetraciclinas y glucilciclinas: doxiciclina, limeciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, tigeciclina.

Carbapenémicos: imipenem-cilastatina, meropenem, ertapenem, doripenem.

Estreptograminas: quinupristina y dalfopristina.

Glicopéptidos: vancomicina, teicoplanina.

Oxazolidinonas: linezolid, tedizolid.

Polimixinas: polimixina b, colistina

Lipopéptidos: daptomicina.

Sulfonamidas: sulfametoxazol, sulfacetamida, sulfadoxina.

Diaminopiridinas: trimetoprim, pirimetamina.

Antituberculosos: rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol.

Antisépticos urinarios: nitrofurantoina, fosfomicina.

Otros antiinfecciosos

Antimicóticos: antibióticos poliénicos, imidazoles, triazoles, alilaminas.

Antivirales: Aciclovir, antirretrovirales para VIH, hepatitis B y C.

Antihelmínticos: albendazol, pamoato de pirantel, praziquantrel, ivermectina, nitazoxanida.

Antiprotozoarios: nitroimidazoles (metronidazol), furazolidona, teclozan, pirimetamina-sulfadoxina.

Antimaláricos: quinina, cloroquina, artemeter, lumefantrina, mefloquina.

Tabla 14.1.

ANTIMICROBIANOS DE ELECCIÓN Y ALTERNATIVOS

GÉRMEN	PRIMERA ELECCIÓN	ALTERNATIVO
1. COCOS GRAM POSITIVOS		
• *Estafilococos aureus o epidermidis*		
– No productor de penicilinasa	Penicilina G o V	Cefalosporina, clindamicina, vancomicina, imipenem y quinolonas (G+)
– Productor de penicilinasa	Oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina	Vancomicina, macrólido trimetoprim + sulfa, rifampicina
– Resistente a meticilina	Vancomicina	Linezolid, ceftaroline, daptomicina, tigeciclina
• *Estreptococo*		
– Grupo hemolítico A	Penicilina G o V, amoxicilina	Cefalosporina (1G), macrólido, vancomicina, clindamicina.
– Grupo hemolítico B	Ampicilina, penicilina G con o sin gentamicina	Cefalosporina (1G), vancomicina
• *Estreptococo viridans*	Penicilina G con o sin gentamicina	Ceftriaxona, vancomicina
• *Enterococo*		
– Vancomicino sensible	Vancomicina	Vancomicina + gentamicina, ceftriaxona, tigeciclina
– Vancomicino resistente .	Linezolid	Amoxicilina o ampicilina, fluoroquinolona (G+), doxicilina, meropenem, tigeciclina

booksmedicos.org

• *Estreptococo anaerobio s.p*	Penicilina G	Cefalosporina (G1), clindamicina, vancomicina.
• *Estreptococo pneumoniae*		
– Penicilino sensible	Penicilina G o V, amoxicilina	Cefalosporina (G1), macrólido, clindamicina, trimetoprim-sulfa
– Penicilino resistente	Ceftriaxone o cefotaxima, vancomicina	Clindamicina, quinolona(G+) Trimetoprim-sulfa, meropenem, tigeciclina
2. COCOS GRAM NEGATIVOS		
• *Moraxella catarrhalis*	Amoxicilina + ácido clavulánico o ampicilina + sulbactam, trimetropim + sulfa	Cefalosporina (G1, G2), ciprofloxacina, macrólido
• *Neisseria gonorrhoeae (Gonococo)*	Ceftriaxona, cefixime, ciprofloxacina o levofloxacina	Cefoxitina, doxicilina, espectinomicina
• *Neisseria meningitidis (Meningococo)*	Penicilina G.	Ceftriaxona o cefotaxime, cloranfenicol, meropenem
• *Estado portador*	Rifampicina	Ciprofloxacina, ceftriaxona
3. BACILOS GRAM POSITIVOS		
• *Bacillus anthracis*	Penicilina G	Eritromicina, doxiciclina, quinolona, cefalosporina (1G), cloranfenicol
• *Clostridium perfringens*	Penicilina G	Cefoxitina, cefotetan, clindamicina.
• *Clostridium tetani*	Penicilina G, vancomicina	Clindamicina, doxiciclina
• *Clostridium dificile*	Metronidazol	Vancomicina (oral)
• *Corinebacterium diphtheriae*	Macrólido	Clindamicina, cefalosporina (G1)
4. BACILOS GRAM NEGATIVOS		
• *Escherichia coli*	Ciprofloxacina o levofloxacina, cefalosporina (G1)	Amoxicilina + ácido clavulánico o ampicilina + sulbactan, Trimetoprim- sulfa, aminoglucosido
• Proteus mirabilis	Ampicilina o amoxicilina	Cefalosporina, ciprofloxacina
• Klebsiella pneumoniae	Ceftriaxona, cefepime	Aminoglucosido, mezlocilina, Trimetoprim-sulfa, ciprofloxacina
• Campilobacter yeyuni	Ciprofloxacina	Macrólido, clindamicina
• Vibrio cholerae	Doxiciclina, ciprofloxacina	Trimetoprim - sulfa
• Haemophilus influenzae	Trimetoprim-sulfa, amoxicilina + clavulanato, macrólido	Cefuroxima axetil, ciprofloxacina, meropenem
• Haemophylus ducrey	Ceftriaxona, trimetropim + sulfa, macrólido	Ciprofloxacina, doxiciclina
• Gardnerella vaginalis	Metronidazol	Ampicilina
• Pseudomonas aeruginosa	Piperacilina - tazobactam, cefepima o ceftazidima, ciprofloxacina	Tobramicina, aztreonam, imipinem.
• Salmonella	Cipro o levofloxacina, ceftriaxona	Trimetoprim-sulfa, ampicilina, cloranfenicol
• Shiguella	Ciprofloxacina	Trimetoprim-sulfa, ampicilina
• Bacteroides orofaringeos	Penicilina G o V	Clindamicina y metronidazol
• Bacteroides fragilis	Metronidazol, clindamicina	Cloranfenicol, imipenem, ampicilina + sulbactam
• Bordetella pertusis	Macrólidos	Trimetoprim-sulfa, ampicilina
• Brucella	Doxiciclina + gentamicina, doxiciclina + rifampicina	Trimetoprim-sulfa+gentamicina
• *Acinetobacter baumannii*	Ampicilina/sulbactam, amikacina	Meropenem, tobramicina, colistina
• Helicobacter pylori	Claritromicina, amoxicilina o tetracilinas.	Levofloxacina, nitazoxanida

booksmedicos.org

5. ACTINOMYCES ISRAELII	Doxiciclina + gentamicina, doxiciclina + rifampicina	Trimetoprim-sulfa + gentamicina
6. CHLAMYDIA TRACHOMATIS	Doxiciclina, azitromicina	Claritromicina, trimetoprim + sulfa
7. MYCOPLASMA PNEUMONIAE Y UREAPLASMA	Doxiciclina	Claritromicina, azitromicina
8. ESPIROQUETAS		
• *Treponema pallidum*	Penicilina G	Doxiciclina, ceftriaxona
• *Leptospira*	Penicilina G	Doxiciclina, ceftriaxona
9. RICKETSIAS	Doxiciclina	Cloranfenicol
10. MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS	Rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol	Estreptomicina, amikacina, ciprofloxacina,
11. MYCOBACTERIUM LEPRAE	Rifampicina, dapsona, clofazimina	

PENICILINAS

Un gran número de medicamentos ha sido descubierto por casualidad; las penicilinas, por ejemplo, fueron el producto de una serendipia entre los estafilococos que el médico escocés Alexander Fleming cultivaba y el *Penicillium* que habitaba en el ambiente de su laboratorio; esta pequeña "colisión" de dos microorganismos, produjo en la vida de los hombres un cambio tan profundo como lo hubiera podido producir una revolución social planetaria: cambió el ejercicio de la medicina, el estilo de vida, la configuración demográfica de los países y en fin, cambió las expectativas, los temores y las esperanzas de los hombres. Fleming las descubrió en 1928, pero sólo 1940 Chain y Florey pudieron obtener suficiente cantidad, a partir de cultivos de *Penicillium notatum*, para demostrar su acción quimioterapéutica; debido a los problemas técnicos para preparar las cantidades necesarias para utilizarla en la población, transcurrieron varios años más, antes de su utilización clínica y su distribución masiva a lo largo y ancho del planeta. Este descubrimiento y los avances para su producción llevaron a los tres al premio Nobel de medicina en 1945. Han pasado ya más de 60 años desde que, en Oxford, se utilizara por vez primera la penicilina, y muchos han sido los cambios que se han dado en la sensibilidad de las bacterias a este grupo de antibióticos, lo que deja por delante un inquietante panorama en el que lo más destacado es el hecho de que cada día es mayor el número de cepas que se hacen resistentes a estos importantes medicamentos. Las penicilinas, junto con cefalos-porinas, carbapenémicos y monobactámicos, per-tenecen al grupo de los ß-lactámicos; su núcleo básico, el ácido 6 aminopenicilánico, figura 14.1, es el responsable de la actividad antimicrobiana de las penicilinas y está constituido por un anillo tiazolidínico (B) y un anillo ß-lactámico (A) que, cuando es hidrolizado por las betalactamasas bacterianas pierde su actividad; las cadenas laterales R1 y R2 varían de una a otra penicilina y les confieren ciertas diferencias antimicrobianas y farmacocinéticas.

Las penicilinas son sustancias bactericidas y su actividad antimicrobiana es el resultado de la supresión de la síntesis de mucopéptido en la pared celular, mediante la inhibición de enzimas bacterianas que cumplen funciones en la síntesis de la pared, conocidas genéricamente como "proteínas fijadoras de penicilinas" (PBP: *penicillin binding proteins*), con lo cual se inhibe el paso de la transpeptidación final en la síntesis del peptidoglicano de la pared celular bacteriana. Esta inhibición lleva a que las bacterias mueran por lisis osmótica; también se ha visto que, en especies gram (+), la lisis de la célula bacteriana se debe a la capacidad de las penicilinas para disminuir la actividad de un inhibidor de la mureinhidrolasa bacteriana, una enzima autolítica de la pared celular. Las penicilinas tienen poco o ningún efecto sobre bacterias que carecen de pared celular, microorganismos en estado latente o intracelulares.

Las PBP (transpeptidasas, transglicosilasas, carboxipeptidasas, etc.), ubicadas en la membrana citoplasmática de las bacterias, forman enlaces covalentes con las penicilinas y demás ß-lactámicos. Cada especie bacteriana tiene su propio grupo de PBPs, que difiere entre gram (+) y gram (-). Las diferencias estructurales entre las PBPs y la mayor o

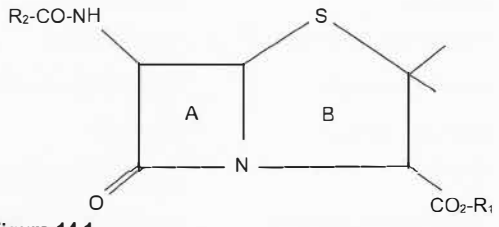


Figura 14.1.
Estructura de las penicilinas.

booksmedicos.org

menor afinidad de las penicilinas por estas proteínas hacen que varíe la sensibilidad de los microorganismos a los diferentes tipos de penicilinas, y así que ellas tengan diferentes espectros de actividad; también influye en ello el que las bacterias gram (-) sean menos sensibles a algunas penicilinas por el hecho de que la estructura de su pared es mucho más compleja y tiene una membrana exterior que impide la penetración del antibiótico y su ulterior unión a las PBP, que se encuentran sobre la membrana citoplásmica.

Además de estos mecanismos de resistencia intrínseca a las penicilinas se han identificado otros mecanismos de resistencia microbiana adquirida:

- Producción de betalactamasas (penicilinasas, cefalosporinasas y otras enzimas) que hidrolizan el anillo ß-lactámico e inactivan el antibiótico.
- Desarrollo de PBP con menor afinidad por las penicilinas.
- Adquisición por la bacteria de un mecanismo de bombeo hacia el exterior ("bomba de exclusión"), que impide la unión del antibiótico con la PBP en el espacio periplásmico.
- Producción de biofilms, verdaderas sociedades bacterianas conformadas sobre la superficie de prótesis, catéteres y otros elementos extraños al organismo, donde los diferentes miembros del grupo reúnen sus mecanismos de resistencia, para generar un fenómeno de resistencia múltiple de la población en su conjunto.

Clasificación y espectro antimicrobiano

Cuando empezó la producción de penicilina a gran escala se hizo evidente que en el producto del cultivo del hongo había varios tipos de penicilinas, por lo que se les empezó a identificar y a clasificar con base en las letras del abecedario; resultó ser la penicilina G la mejor de todas y por ello a partir de ésta y de su núcleo activo se desarrollaron diferentes tipos de penicilina G. Mediante cultivos se obtienen grandes cantidades de ácido 6-amino penicilánico a partir del cual, por diferentes procedimientos de laboratorio, se producen las penicilinas semisintéticas.

Penicilinas naturales

- **Penicilina G o benzilpenicilina**.
  - Penicilina G sódica y potásica (cristalina o acuosa).
  - Penicilina G procaínica y clemizólica.
  - Penicilina G benzatínica.
- **Penicilina V** (**fenoximetilpenicilina**).

El espectro de actividad antimicrobiana de las penicilinas G y V es similar y cubre:

- **Cocos gram** (+) **aeróbicos**: los *Streptococcus pyogenes* (grupo A) siguen siendo muy sensibles y algo menos los *S. agalactiae*, pero los *Enterococcus* son poco sensibles; *S. viridans* y *Streptococcus pneumoniae*, que en nuestro medio han sido tradicionalmente sensibles, con el paso del tiempo han mostrado un preocupante aumento de la resistencia a las penicilinas; casi todas las cepas de *Staphylococcus aureus* y muchas cepas de *S. epidermidis* producen betalactamasas y son resistentes a las penicilinas G y V.
- **Cocos gram** (-): casi todas las cepas de *Neisseria meningitidis* continúan siendo sensibles; se han difundido ampliamente cepas de *N. gonorrhoeae* productoras de penicilinasa que son fuertemente resistentes a la penicilina G; la penicilina V siempre ha tenido menor actividad contra estos micoorganismos.
- **Bacilos gram** (+): pese a que la mayoría de las cepas de *Bacilus anthracis* y de *Corynebacterium diphtheriae* siguen siendo sensibles, hay reportes de cepas altamente resistentes de ambos tipos; *Listeria monocytogenes* conserva su sensibilidad.
- **Anaerobios**: son muy sensibles, en especial *Fusobacterium*, *Peptococcus* y *Peptoestreptococcus*, *Clostridium perfringens* y *C. tetani* y cepas orofaríngeas de *Bacteroides*; el *Bacteroides fragilis* es productor de potentes beta-lactamasas que inhiben tanto penicilinas como cefalosporinas.
- **Otros**: siguen teniendo buena sensibilidad *Treponema pallidum, T. pertenue, Actynomices israelii, Pasteurella multocida, Streptobacillus moniliformis* y *Borrelia*, organismo causante de la enfermedad de Lyme; la *Leptospira*, tiene todavía sensibilidad adecuada.

Penicilinas semisintéticas

Penicilinas resistentes a la penicilinasa del *Staphylococcus*: cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, oxacilina. Este grupo de penicilinas posee una cadena lateral que impide la acción de la penicilinasa del estafilococo. Su espectro es similar al de la penicilina G, pero su importancia radica en la actividad contra estafilococos productores de betalactamasa, y por ello su uso debe restringirse a las infecciones producidas por estafilococos productores de penicilinasa o cuando se sospeche su presencia. En los últimos años ha crecido el número de cepas de *Staphylococcus* (tanto *aureus* como *epidermidis*) conocidas como "meticilino-resistentes", resistentes a todas las penicilinas de este grupo por modificación y pérdida de afinidad de sus PBP por el antibiótico. En la práctica la mayoría de infecciones de piel y tejidos blandos purulentas son resistentes a los antibióticos de este grupo.

Penicilinas de amplio espectro o aminopenicilinas: amoxicilina y ampicilina. Tanto la sensibilidad como la resistencia bacteriana son similares a las descritas para la penicilina G, pero extienden su actividad contra gram (-) como *H. influenzae, E. coli, Proteus mirabilis, Salmonella, Shigella* y *Gardnerella vaginalis* y *H. pylori*. Son resistentes a estos antibióticos la mayoría de las

booksmedicos.org

cepas de *Pseudomonas, Proteus, Serratia, Klebsiella, Acinetobacter* y, de los anaerobios, el *Bacteroides fragilis*. Desafortunadamente, muchas cepas originalmente sensibles también han venido adquiriendo resistencia a este tipo de penicilinas, razón por la cual la ampicilina y la amoxicilina están disponibles en formas combinadas con inhibidores de las betalactamasas (sulbactam o ácido clavu-lánico) que recuperan mucho de su espectro original (ver inhibidores de betalactamasas).

Por su poca toxicidad y bajo precio, la importancia clínica de estas penicilinas radica en su utilidad para el tratamiento de infecciones de vías respiratorias altas y de vías urinarias, en zonas donde haya todavía poca resistencia; cuando la infección es producida por un germen sensible a la penicilina G, ésta debe preferirse por ser de más reducido espectro y menor costo.

Penicilinas antipseudomonas: fueron creadas para ampliar aún más el espectro de las penicilinas contra los bacilos gram (-) y controlar las infecciones por la *Pseudomona aeruginosa* en el ámbito hospitalario. Inicialmente se produjo, a partir de la ampicilina, la carbenicilina; algunas sustituciones en la carbenicilina permitieron desarrollar luego la ticarcilina; ambas son conocidas como carboxipenicilinas. Posteriormente se obtuvo la piperacilina, una ureidopenicilina que en gran parte desplazó a las dos anteriores por cuanto tiene ventajas sobre ellas: menor carga de sodio, menor disfunción plaquetaria, menor ajuste en pacientes con disfunción renal y mayor eficacia sobre algunos gérmenes. La carbenicilina y la ticarcilina son activas contra bacterias gram (-) resistentes a otros tipos de penicilinas, como *Pseudomona aeruginosa, Proteus* indol positivo, *Morganella, Providencia* y *Enterobacter*, pero son menos activas que la penicilina G y la ampicilina contra gram (+). La piperacilina, no sólo es más activa contra *Pseudomonas*, sino que tiene un espectro mayor contra enterobacteriaceas (incluyendo *Klebsiella), Bacteroides* y *Enterococcus faecalis*; cuando la piperacilina se combina con el tazobactam (un inhibidor de las betalactamasas) adquiere el mayor espectro de todas las penicilinas y cubre gram (+), gram (-) y anaerobios. Recientemente aparecieron la mezlocilina y azlocilina con excelente actividad contra *Pseudomonas, Klebsiella* y otros gram (-), sin embargo, la aparición de betalactamasas de espectro extendido (BLES) amenaza con disminuir su utilidad. La importancia fundamental de este tipo de penicilinas radica en la eficacia que tienen, solas o combinadas, para el tratamiento de infecciones graves producidas por *Pseudomona aeruginosa* u otros bacilos gram (-) en ambientes hospitalarios o con pacientes inmunocomprometidos.

Amidinopenicilinas: en algunos países existe pivmecilinam que es útil por vía oral frente a *E. coli, Shigella, Salmonella, Klebsiella, Enterobacter* y *Citrobacter* y tiene eficacia variable frente a *Proteus*.

Farmacocinética

Absorción. De las penicilinas naturales sólo la penicilina V, que es más estable en el pH del estómago, se utiliza por vía oral; las penicilinas antiestafilocócicas tienen adecuada absorción oral, pero se disminuye por alimentos, por lo que deben administrarse una hora antes o dos horas después de las comidas; la ampicilina se absorbe en forma incompleta e influida por la ingestión de alimentos, en tanto que la amoxicilina presenta mejor absorción, no es inactivada por los alimentos y produce mayores niveles sanguíneos que la ampicilina.

Las penicilinas G sódica y potásica se utilizan por vía IM en dosis bajas, o por vía IV en dosis intermitentes cada 4 horas o por infusión continua; la penicilina G clemizol y la penicilina G procaínica, por ser inyecciones de depósito, sólo se pueden utilizar por vía intramuscular en una o dos dosis diarias; la penicilina G benzatínica se aplica sólo por vía intramuscular, generalmente en una sola dosis, y los niveles séricos útiles que se obtienen permanecen por 3 a 4 semanas (promedio 26 días); las penicilinas de amplio espectro y las resistentes a la penicilinasa o antiestafilocócicas, además de su amplia utilización por vía oral, se pueden administrar por vía IV o IM; las penicilinas antipseudomonas sólo se utilizan por vía IM o IV.

Distribución. Las penicilinas se distribuyen en forma diferencial por los tejidos; su penetración al líquido cefalorraquídeo es mínima con las meninges normales, pero es suficiente cuando las meninges están inflamadas; concentraciones suficientes se alcanzan rápidamente en articula-ciones, espacio pleural, pericárdico y bilis, pero pueden no alcanzarse en próstata e interior del ojo. Cruzan la barrera placentaria y se excretan en baja concentración en la leche; la vida media de la penicilina G es muy corta (30 min) pero se prolonga por horas o por días al ser administrada en las formas IM de depósito; en neonatos menores de dos semanas la vida media se quintuplica.

Metabolismo y excreción. La mayor parte de la penicilina G es rápidamente excretada por el riñón en forma activa; una pequeña fracción es metabolizada a ácido peniciloico, antes de ser excretada; ampicilina, amoxicilina y piperacilina también se excretan en forma activa por el riñón, pero alcanzan concentraciones en la bilis por encima de la CIM de la mayoría de los gérmenes susceptibles. En condiciones normales la penicilina G se excreta con facilidad por el riñón, pero si el paciente tiene insuficiencia renal la dosis y la frecuencia de administración deben reducirse porque las grandes dosis de penicilina G acuosa (sódica o potásica) pueden producir toxicidad neurológica; también debe ajustarse la dosis de ampicilina en pacientes con insuficiencia renal.

Reacciones adversas

Del 0,7 al 4,0% de todos los ciclos terapéuticos

booksmedicos.org

pueden asociarse con reacciones alérgicas y la incidencia global notificada de tales reacciones es de 0,7 a 10% de las personas, que pueden ir desde leve rash y prurito hasta severo shock anafiláctico; sin embargo, los cuadros de alergia más frecuentes no son severos y suelen circunscribirse a la piel; pueden aparecer con la primera exposición al medicamento, pero generalmente ocurren luego de exposiciones anteriores; a pesar de lo que se ha creído, estudios demuestran que su ocurrencia no es mayor en individuos atópicos que en la población general; la administración por vía oral es la que menos produce reacciones de hipersensibilidad, pero cualquier vía, incluso las pruebas intradérmicas, pueden desencadenar reacciones graves; pacientes alérgicos a un tipo de penicilina pueden serlo a cualquiera de las demás.

Un 0.01 a 0.05% de los pacientes tratados con penicilinas presenta respuesta de tipo inmediato, como la anafilaxia, que puede ser fatal en el 10% de los casos; la reacción aparece en los 30 min siguientes a la aplicación y se manifiesta con náuseas, vómito, prurito generalizado, edema angioneurótico, taquicardia, disnea severa, cianosis, estridor, pérdida de la conciencia, hipotensión y falla circulatoria; el tratamiento debe hacerse inmediatamente con adrenalina y antihistamínicos, oxígeno, líquidos endovenosos, corticoides y demás maniobras de reanimación y cuidados que fueren necesarios. Otras reacciones alérgicas de tipo inmediato que pueden aparecer en las primeras 72 horas de la exposición a las penicilinas son edema angioneurótico, rinitis, disnea, prurito, urticaria.

Las reacciones llamadas tardías ocurren en 3 a 7 días de iniciado el tratamiento, son las más frecuentes y pueden presentarse como rash, urticaria, vasculitis, angioedema, artralgias o enfermedad del suero. Reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas, de muy baja ocurrencia, pueden ser también fiebre medicamentosa, infiltración pulmonar, nefritis intersticial, anemia hemolítica y trombocitopenia.

La existencia de hipersensibilidad puede ser confirmada mediante prueba de sensibilidad, pero no debe olvidarse que la mejor forma de reducir el riesgo es mediante la realización de una adecuada historia clínica y la utilización de otro antibiótico eficaz que no presente respuestas cruzadas con penicilinas, en quienes se sospeche alergia a las penicilinas. El 5% de los pacientes alérgicos a las penicilinas lo son a las cefalosporinas, por lo que éstas no deben ser usadas en pacientes que tienen historia de reacción de hipersensibilidad de tipo inmediato; el imipenem, estructuralmente relacionado con las penicilinas, puede presentar hipersensibilidad cruzada y debe ser usado con mucho cuidado; el aztreonam, otro ß-lactámico, presenta mínima hipersensibilidad cruzada y puede ser usado, con precaución.

La ampicilina y la amoxicilina pueden originar rash maculopapular generalizado, especialmente en niños y en pacientes con antecedentes de mononucleosis, que no es de origen alérgico y puede durar de 6 a 14 días.

Prueba de sensibilidad. Anteriormente la prueba de sensibilidad se hacía en forma indiscriminada y con técnica inadecuada, por lo que no sólo resultaron muchos falsos positivos, sino que se corrió el riesgo innecesario de producir sensibilización o una reacción alérgica; en la actualidad se acepta que la prueba de sensibilidad a la penicilina se debe realizar sólo cuando el paciente es altamente sospechoso de ser alérgico a las penicilinas y requiere exclusivamente estos antibióticos para su tratamiento; en tal caso la prueba debe hacerse en un lugar adecuado con el equipo y el personal capacitado para manejar una reacción de hipersensibilidad inmediata. Lo correcto debería ser que se efectuase una prueba cutánea con benzilpeniciloil (un metabolito de la penicilina llamado determinante antigénico "mayor" por ser el que con más frecuencia induce la formación de anticuerpos) y con penicilina G, el determinante antigénico "menor". Por la imposibilidad entre nosotros para conseguir el determinante "mayor" o productos que contengan ambos tipos de haptenos, la prueba puede hacerse con penicilina G:

- En una excoriación hecha en la cara anterior del antebrazo se instila una gota de una solución de penicilina G cristalina a una concentración de 5 UI/ml.
- Si a los 20 min es negativa, se inyectan 0.02 ml intradérmicos en la cara interna del antebrazo.
- Si a los 20 min es negativa, se prepara otra dilución de penicilina G a una concentración de 100 UI/ml y se inyectan 0.02 ml intradérmicos.
- En el brazo contrario se hace una prueba testigo con 0.02 ml intradérmicos de solución salina.
- Si hay shock anafiláctico el tratamiento debe hacerse inmediatamente con adrenalina 0.5 ml en 10 ml de solución salina intravenosa; hidrocortisona 100 mg IV y antihistamínicos IV, además de las medidas de urgencia que se requieran.

El problema radica en que la realización de la prueba con sólo penicilina G (determinante antigénico menor) no descarta la aparición de reacciones de hipersensibilidad mediadas por el determinante antigénico mayor. De otro lado, si la prueba intradérmica se realiza tan sólo con determinantes antigénicos mayores (benzilpeniciloil), como éstos únicamente detectan la presencia de anticuerpos de IgE, no descartan la ulterior aparición de alergias de tipo II, III o IV mediadas por otros anticuerpos. De todos modos, en caso de comprobarse la hipersensibilidad, si es que todavía se precisa de la administración de penicilina, se procede a la desensibilización del paciente mediante la administración de cantidades exponencialmente crecientes de penicilina, en una unidad de cuidados intensivos; sin embargo, salvo en la paciente embarazada con sífilis, difícil es encontrar

booksmedicos.org

un caso en que no haya otra alternativa terapéutica para el paciente.

Otros efectos adversos

Hematológicos: con dosis altas de penicilina G se describen transitorios y reversibles cuadros de leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, así como desórdenes de coagulación y hemorragias que también se presentan con carbenicilina, piperacilina o ticarcilina.

Gastrointestinales: con penicilinas orales pueden presentarse náuseas, vómito, diarrea, gastritis, estomatitis, glositis y, rara vez, colitis pseudomembranosa. Las de amplio espectro, especialmente ampicilina, son las que más frecuentemente producen diarrea; la amoxicilina, por su mejor absorción, produce menos diarrea.

Renales: además de los raros casos de nefritis intersticial por hipersensibilidad, el contenido de sodio y potasio de la penicilina cristalina puede causar desequilibrio hidroelectrolítico (K) o insuficiencia cardíaca (Na) en pacientes que reciben altas dosis de estas penicilinas y, peor aún, si hay trastornos del funcionamiento renal.

Sistema nervioso: rara vez, con dosis altas de penicilina G sódica o potásica, aparecen fenómenos irritativos del SNC o periférico como hiperreflexia, mioclonias, confusión, alucinaciones, convulsiones, etc. Estas alteraciones pueden evitarse utilizando dosis altas de penicilina G tan sólo en el paciente con una función renal normal.

La inyección accidental intravascular de penicilinas de depósito puede ocasionar trombosis y daño neuromuscular.

Cutáneas: con ampicilina y amoxicilina, especialmente en niños y en pacientes con enfermedades virales del tracto respiratorio, mononucleosis, leucemia linfocítica y linfomas, aparece frecuentemente un rash maculopapular generalizado.

Reacción de Hersheimer: cuando la penicilina G es utilizada en el tratamiento de la sífilis, la brucelosis, al ántrax y otras infecciones, puede presentarse en el transcurso de las primeras horas cefalea, fiebre, escalofrío, mialgias, artralgias, taquicardia, hipertensión o hipotensión, que reaparecen en las 24 horas, y que se deben a la liberación de pirógenos y toxinas de los microorganismos.

Precauciones y contraindicaciones

Se debe indagar por cualquier antecedente de alergia a penicilinas o cefalosporinas; debe evitarse la inyección de penicilinas de depósito en la cercanía de vasos o nervios; altas dosis de penA>icilina G potásica pueden producir hiperkalemia con consecuencias graves, especialmente en pacientes con disfunción renal; en pacientes con falla cardíaca o renal la penicilina G sódica puede producir sobrecarga grave. Especialmente con las penicilinas de amplio espectro debe vigilarse la aparición de sobreinfecciones por *Candida, CIostridium, Enterabacter, Pseudomonas* u otros oportunistas; si durante el tratamiento aparece eosinofilia mayor del 15% debe considerarse la suspensión del fármaco e investigarse la posibilidad de que el paciente esté cursando con una nefritis intersticial.

A pesar de que cruzan la placenta y se excretan en la leche, las penicilinas se utilizan en el embarazo y la lactancia sin que se haya evidenciado algún problema; cabe aquí recordar que las penicilinas son tal vez los antibióticos menos tóxicos y a veces más económicos.

Interacciones

Los bacteriostáticos como cloranfenicol, eritromicina, sulfas y tetraciclinas pueden antagonizar el efecto bactericida de las penicilinas; las penicilinas favorecen la penetración de los aminoglucósidos a algunas bacterias y por ello se sinergizan; el uso concomitante de una penicilina con inhibidores de la betalactamasa permite el empleo de penicilinas contra gérmenes productores de penicilinasa. Fármacos iECA, ARA, diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio no deben combinarse con altas dosis de penicilina G potásica.

Usos

Después de tres cuartos de siglo de uso, las penicilinas siguen siendo muy utilizadas por su reconocida eficacia, baja toxicidad y bajo costo.

Penicilinas G

En las infecciones por microorganismos sensibles la selección de una de las diferentes formas de presentación de la penicilina G dependerá de la gravedad y la localización de la infección y, por ende, de la necesidad de utilizar una u otra vía para alcanzar niveles plasmáticos deseados: cuando se requieren grandes dosis de las formas acuosas de penicilina G (sódica y potásica) como en infecciones graves, debe utilizarse la vía intravenosa en dosis periódicas cada 2 a 4 horas o en infusión continua; las formas de depósito (clemizólica, procaínica, benzatínica) deben utilizarse cuando sean necesarios niveles séricos prolongados.

La penicilina G es útil en las infecciones producidas por los siguientes microorganismos:

Streptococcus pneumoniae: neumonía, empiema, meningitis, endocarditis, artritis, bacteremia; sin embargo, por la creciente aparición de resistencia, algunos autores aconsejan que, hasta que se demuestre su sensibilidad a las penicilinas, en la neumonía se utilicen grandes dosis de pe-nicilina en infusión continua, o cefalosporinas de tercera generación, y en la meningitis estas mismas más vancomicina.

Streptococcus pyogenes: faringitis, amigdalitis, erisipela, ectima, impétigo, neumonía, escarlatina, piodermitis, profilaxis de fiebre reumática

booksmedicos.org

y endocarditis, otitis media, sinusitis, infección puerperal y aborto séptico; en shock séptico y en fasceitis necrotizante se recomienda combinarlas con clindamicina. Dependiendo de la severidad se utiliza una penicilina G procaínica o clemizólica (IM) o penicilina G acuosa (IV), pero la penicilina G benzatínica sólo se puede utilizar en la profilaxis de infecciones por estos microorganismos -cuando el paciente tiene antecedentes de fiebre reumática, glomerulonefritis difusa o erisipela recurrente- y para el tratamiento de la faringoamigadalitis estreptocócica.

Streptococcus viridans: profilaxis y tratamiento de la endocarditis, en combinación con estreptomicina o gentamicina.

Enterococcus: en endocarditis, pero combinada con aminoglucósidos como gentamicina.

Estreptococos anaerobios: sinusitis, enfermedad periodontal, abscesos pulmonares, cerebrales u otros; en los abscesos pulmonares algunos autores prefieren clindamicina y en los cerebrales se debe agregar metronidazol o cloranfenicol al tratamiento.

Neisseria gonorrhoeae: infecciones genitales, anexitis, epididimitis, proctitis, faringitis, oftalmía purulenta, artritis, sólo cuando es reconocida la sensibilidad del microorganismo a la penicilina G, pero por la alta prevalencia de resistencia, el tratamiento de elección es con ceftriaxona.

Neisseria meningitidis: la penicilina G sigue siendo de elección en meningitis y bacteremia.

Treponema pallidum: la penicilina G benzatínica es de elección en sífilis primaria, secundaria y con menos de un año; en las formas latentes tardías, en neurosífilis y en compromiso cardiovascular, se utilizan altas dosis de penicilina G cristalina; se puede utilizar también profilácticamente en pacientes que han tenido un contacto sexual con una persona enferma. Sigue siendo de elección en bejel (*treponema pallidum endemicum*).

Bacillus anthracis: en el ántrax, pero no en la profilaxis de la exposición al ántrax.

Corynebacterium diphteriae: en difteria junto con la antitoxina específica.

Clostridium tetani: en tétanos, junto con la antitoxina tetánica.

Clostridium perfringens: en gangrena gaseosa también sigue siendo de elección.

Bacteroides (excepto *B. fragilis*): abscesos pulmonar o cerebral y otras infecciones.

Actinomyces israelii: en lesiones faciales, cervicales, abdominales, etc., sigue siendo de elección.

Asociación fusoespirilar: gingivoestomatitis de Vincent.

Infecciones de la boca: la penicilina G ha demostrado su efectividad en el tratamiento de infecciones orales de origen dental, gingival, perimandibular, etc., producidas por los patógenos habituales de la boca: *Streptococcus viridans* y otros aerobios, anaerobios y aerobios facultativos; sin embargo, la incidencia de anaerobios resistentes a la penicilina se ha incrementado.

S. moniliformis o S. minor: la penicilina G es de elección en fiebre por mordedura de ratas.

Actinomicosis: la penicilina G es agente de elección para todas las formas de actinomicosis, acompañado del drenaje de la lesión.

Enfermedad de Lyme como alternativa de las cefalosporinas de tercera generación.

Penicilina V (fenoximetilpenicilina)

Se ha demostrado su eficacia por vía oral en el tratamiento de la faringitis, las infecciones orales leves por los patógenos usuales de la boca, la gingivitis aguda necrotizante (angina de Vincent), las infecciones leves de tejidos blandos por gérmenes sensibles y en la finalización de un tratamiento que se ha iniciado con penicilina G satisfactoriamente; también es útil en la profilaxis de infecciones estreptocóccicas y en infecciones leves por ántrax y en la fiebre por mordedura de ratas.

Penicilinas resistentes a la penicilinasa del estafilococo

(Oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina). Su uso debe reservarse al tratamiento de infecciones, en diferentes órganos o sistemas, producidas por *Staphylococcus aureus* productor de penicilinasa: celulitis no purulenta, neumonías, osteomielitis, artritis, empiema, meningitis, septicemia, endocarditis, bacteremia, foliculitis, forunculosis, carbunclo, impétigo buloso.

Penicilinas de amplio espectro

O aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina y analogos). Por su mejor absorción aun en presencia de alimentos y porque produce menos diarrea, la amoxicilina ha sustituido en gran parte a la ampicilina en los tratamientos por vía oral, pero ésta última es más eficaz en el tratamiento de las shigelosis. Aunque su utilidad ha disminuido a causa de la creciente emergencia de resistencia y por ello ya no son de elección en muchas situaciones en que antes lo eran, estas aminopencilinas todavía se consideran útiles en infecciones producidas por los siguientes microorganismos:

- *Enterococcus*: asociadas a gentamicina son de elección en el tratamiento de endocarditis o bacteremia (aunque algunos prefieren la penicilina G). Como monoterapia son de elección en las infecciones urinarias por este germen.
- *Haemophylus influenzae*: otitis, sinusitis, epiglotitis, bronquitis crónica; en las otitis y sinusitis pueden cubrir también estreptococos y neumococos que son otros de sus principales causantes; dada la prevalencia en algunos países de *Haemophylus* resistente a estos antibióticos, se recomienda utilizar asociaciones

booksmedicos.org

de ampicilina+ sulbactam o amoxicilina+ ácido clavulánico, en este tipo de infecciones.

- *Moraxella catarrhalis*: ampicilina + sulbactam o amoxicilina + ácido clavulánico (ver adelante) pueden ser una buena elección en otitis y sinusitis.
- *Salmonella*: en fiebre tifoidea y bacteremia, pero como alternativas de las fluoroquinolonas, de ceftriaxona o de trimetoprim/sulfametoxazol; para eliminar el estado portador también son alternativas.
- *Escherichia coli*: en infecciones urinarias no complicadas han sido efectivas, pero debe tenerse presente que la resistencia ha aumentado, por lo que algunos recomiendan usar estos antibióticos sólo si el antibiograma así lo indica; su baja toxicidad las hace útiles en pacientes embarazadas con este tipo de infecciones. En infecciones del tracto biliar por esta u otra enterobacteriacea, se ha utilizado ampicilina asociada a un aminoglucósido.
- *Proteus mirabilis*: en infecciones urinarias, si el antibiograma así lo indica (por el índice de resistencia).
- *Shigella*: infecciones intestinales, aunque cada vez hay más resistencia de este microorganismo y por ello son alternativas de las fluoroquinolonas y del trimetoprim/sulfametoxazol.
- *Helicobacter pylori*: la amoxicilina se combina con claritromicina y un inhibidor de la bomba de protones o bismuto en pacientes con enfermedad ácido péptica.
- *Listeria monocytogenes*: en meningitis por este germen, en pacientes inmunocomprometidos, ampicilina.
- Amoxicilina + ácido clavulánico por vía oral es de elección en infecciones causadas por mordeduras de animales o humanos; ampicilina + sulbactam son una alternativa por vía intravenosa.

Penicilinas antiseudomonas

Debido a que la ticarcilina aporta carga menor de sodio, tiene actividad mayor contra pseudomona y produce menos diátesis hemorrágica que la carbenicilina, ha desplazado a ésta; la piperacilina especialmente asociada al inhibidor de ß-lactamasas (piperacilina-tazobactam) es la penicilina de más amplio espectro con actividad sobre *S. aureus, H. influenzae, B. fragilis*, la mayoría de *E. coli* y *Klebsiella*. Se utilizan en infecciones intraabdominales, pélvicas, del tracto urinario, prostatitis, bacteremias, quemaduras infectadas, neumonías, meningitis, meningoencefalitis, causadas por microorganismos sensibles como *Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter, Citrobacter, Serratia*, casi siempre asociadas a un aminoglucósido, para evitar la aparición de cepas resistentes.

Amidinopenicilinas

El pivmecilinam es una elección en la cistitis aguda.

Uso profiláctico

Profilaxis de fiebre reumática: la penicilina V y con mucha mayor frecuencia, la penicilina G benzatínica aplicada cada tres a cuatro semanas, se utilizan para prevenir las recidivas, a partir del diagnóstico del primer episodio y por tiempo indefinido para algunos, o hasta los 20 años de edad o por 5 años a partir del inicio según otros autores. Parece haber consenso en que hay que individualizar la duración del tratamiento dependiendo de la evolución de la enfermedad.

Profilaxis de endocarditis bacteriana: algunos procedimientos quirúrgicos menores del tracto respiratorio superior, tales como amigdalectomía, tonsilectomía y broncoscopia, así como aquellos procedimientos odontológicos que producen sangrado gingival, pueden provocar bacteremia y ocasionar una endocarditis en pacientes con antecedentes de fiebre reumática, cardiopatía congénita, prótesis valvular, estenosis subaórtica hipertrófica o prolapso de la válvula mitral. En tales pacientes debe hacerse profilaxis y para ello existen varios esquemas terapéuticos:

- 2 g de penicilina V o de amoxicilina por vía oral, una hora antes del procedimiento, seguidos de 500 mg del mismo antibiótico cada 6 horas durante 48 horas.
- Penicilina sódica 2 millones de unidades media hora antes, repitiendo la misma dosis 8 horas después del procedimiento.

En infecciones faríngeas por streptococcus en comunidades cerradas, y en contactos sexuales recientes de pacientes con sífilis primaria, secundaria o latente temprana.

booksmedicos.org

Presentaciones y dosis

Tabla 14.2.
PENICILINAS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Amoxicilina	AMOXIDAL, EUMOXINA, AMOXICILINA	Capsulas o comprimidos de 250 mg, 500 mg y 1 g; suspensión 125 mg, 250 mg y 500 mg/5 ml; gotas 100 mg/ ml	Adultos 250 mg a 1g cada 8 horas	20 a 50 mg/kg/día, divididos en 3 dosis
Ampicilina	AMBIGEL, AMPICILINA	Cap. 250 mg, 500 mg y tab. 1 g; susp. 125, 250 y 500 mg/5 ml; sol. iny. 250 mg, 500 mg y 1 g	La dosis usual es de 250 a 500 mg cada 6 horas, pero en casos graves la dosis puede ser hasta 2 a 3 g cada 6 horas	La dosis usual es de 25 a 50 mg/kg/día, pero en casos graves puede ser de hasta 100 a 200 mg/ kg/día, divididos en una dosis cada 6 horas
Dicloxacilina	CLOXIDIN, DICLOXACILINA	Cap. 250 y 500 mg; susp. 125 y 250 mg/5 ml	250 mg a 1 g cada 6 horas	25 a 100 mg/kg día, cada 6 horas
Oxacilina	OXACILINA	Sol. iny. 1, 2 y 4g	1 - 2 g cada 4 a 6 horas por vía IV o IM	25 a 50 mg/kg/día dividido en 4 dosis
Penicilina fenoximetílica (penicilina V potásica)	PEN VEE K	Tab. 250 mg (400.000UI) y 500 mg (800.000UI); sol. oral 250 mg/5 ml	250 a 500 mg cada 6 horas	Menores de 12 años, de 15 a 62.5 mg/kg/ día, divididos en tres o cuatro dosis
Penicilina G benzatínica	BENZETACIL L-A, PENICILINA BENZATINICA	Susp. iny. 1.200.000 y 2.400.000 UI	Adultos y niños con más de 27 kg de peso 1.200.000 UI. vía IM, cada 21 días	Menores de 27 kg de peso, 300.000 a 600.000 UI. vía IM, cada 21 días
Penicilina G sódica	PENICILINA G SÓDICA	Sol. iny. 1.000.000 y 5.000.000 UI	Oscilan entre 1 y 5 millones de unidades cada 4 a 6 horas por vía IM o IV pero se pueden utilizar dosis hasta un máximo de 80 millones de unidades diarias en un adulto o adolescente	Las dosis oscilan entre 25.000 y 50.000 UI/ kg de peso, pero pueden ir hasta 250.000 UI/kg. La dosis total diaria debe dividirse así: menores de una semana en 2 dosis (c/12 h); de una a dos semanas edad en 3 dosis (c/8 h); mayores de 2 semanas en 4 dosis (c/6 h); mayores de 12 años en 6 dosis (c/4 h).
Penicilina G potásica		Susp. iny. 1.000.000 UI	Oscilan entre 1 y 5 millones de unidades cada 4 a 6 horas por vía IM o IV pero se pueden utilizar dosis hasta un máximo de 80 millones de unidades diarias en un adulto o adolescente	Las dosis oscilan entre 25.000 y 50.000 UI/ kg de peso, pero pueden ir hasta 250.000 UI/kg. La dosis total diaria debe dividirse así: menores de una semana en 2 dosis (c/12 h); de una a dos semanas edad en 3 dosis (c/8 h); mayores de 2 semanas en 4 dosis (c/6 h); mayores de 12 años en 6 dosis (c/4 h).
Penicilina G procaínica	LUTECILINA, PENICILINA G PROCAÍNICA	Sol. Iny. 400.000 y 800.000 UI	Adultos y niños mayores de 12 años 600.000 a 1.200.000 UI diarias, por vía IM	25.000 a 50.000 UI/ kg/ dia, en una o dos dosis IM
Piperacilina-tazobactam	TAZOCIN	susp. iny. 4 g de piperacilina + 500 mg de tazobactam	8 a 16 g diarios para infecciones moderadas y 18 a 24 g diarios para infecciones severas	Entre 240 y 450 mg/kg/ día dividido en 3 dosis

booksmedicos.org

CEFALOSPORINAS

En 1948 Giuseppe Brotzu aisló *Cephalosporium acremonium* (fuente original de las cefalosporinas) del agua de mar cerca de un desagüe de una alcantarilla en la isla de Cerdeña, en el Mediterráneo. Su búsqueda se basó en el descubrimiento de las penicilinas y en la intención de hallar otros microorganismos capaces de producir antibióticos. Brotzu observó que los productos crudos de la filtración de los cultivos del hongo inhibían *in vitro* la proliferación de *S. aureus* y curaban la infección por estafilococos y la fiebre tifoidea en humanos. El líquido del cultivo contenía tres antibióticos diferentes que recibieron el nombre de cefalosporinas P, N y C. Una vez aislada la cefalosporina C (la de mayor actividad antimicrobiana) en 1953 y obtenido su núcleo principal (el ácido 7-aminocefalosporánico) en 1963, la adición de cadenas laterales hizo posible producir compuestos semisintéticos con actividad antibacteriana mucho mayor que la de la sustancia original.

Las cefalosporinas están relacionadas estructuralmente con las penicilinas y además de su propio anillo cuentan con un anillo ß-lactámico más resistente a las betalactamasas que las penicilinas (figura 14.2). Sin embargo, la ruptura de cualquier parte del anillo, por acción de las cefalosporinasas bacterianas, conlleva también la pérdida de la actividad antimicrobiana. Con modificaciones en los radicales R1 o R2, de este núcleo principal, se ha logrado modificar el espectro, darles mayor estabilidad frente a las enzimas bacterianas y cambiar algunas características farmacocinéticas de las diferentes cefalosporinas.

Las cefalosporinas inhiben la síntesis de la pared bacteriana en una forma semejante a como lo hacen las penicilinas. Son bactericidas que se unen a receptores de varias enzimas PBPs (carboxipeptidasas, transpeptidasas, endopepti-dasas, etc.) encargadas de la producción del mucopéptido de la pared, lo cual altera su estructura y genera inestabilidad osmótica que facilita la lisis y la muerte celular.

Los mecanismos de resistencia a las cefalosporinas pueden depender de su incapacidad para llegar a los sitios de acción, o de alteraciones en las proteínas de unión a penicilinas (PBP), por acción de betalactamasas que hidrolizan el anillo B e inactivan la cefalosporina, siendo este el me-canismo más frecuente de resistencia. Muchos de los microorganismos gram (+) liberan cantidades relativamente grandes de betalactamasa en el medio que los rodea. Las cefalosporinas de primera generación son más susceptibles a hidrólisis de la betalactamasa producida por el *S. aureus*, mientras que las de tercera generación son más resistentes a hidrólisis de las betalactamasas producidas por bacterias gram (-). Las cefalosporinas de cuarta generación son inductores débiles de betalactamasas tipo I y son menos susceptibles a hidrólisis por parte de las mismas enzimas que las de tercera generación.

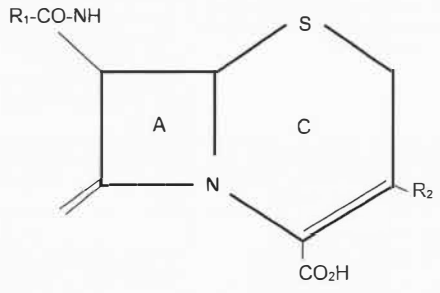


Figura 14.2. Estructura de las cefalosporinas.

Clasificación

El gran número de cefalosporinas hace que sea conveniente contar con un sistema de clasificación. Algunas de ellas pueden clasificarse por su estructura química o sus características de resistencia, pero se ha preferido una clasificación por generaciones basada en características generales de su actividad antimicrobiana:

Primera generación

Cefadroxilo, cefalexina, cefalotina, cefazolina, cefradina, poseen actividad satisfactoria contra bacterias gram (+) y actividad relativamente modesta contra gram (-). Son susceptibles gran parte de los cocos gram (+) como *S. aureus* productor y no de penicilinasa, *Streptococcus piogenes, S. viridans* y *S. pneumoniae* (con excepción de enterococos, que son resistentes a todas las cefalosporinas, *S. aureus* resistente a meticilina –MRSA– y *S. epidermidis*). Es satisfactoria su actividad contra *Moraxella catarrhalis, E. coli, K. pneumoniae* y *P. mirabilis*. Muchos de los anaerobios de la boca son sensibles, pero es resistente el grupo de *B. fragilis*.

Cefadroxilo, cefalexina y cefradina se absorben bien por vía oral y su absorción no se altera con la administración de alimentos, mientras que cefalotina y cefazolina requieren administración parenteral; todas se distribuyen bien a casi todos los tejidos y compartimientos pero no atraviesan la barrera hematoencefálica en suficiente cantidad, ni aún con las meninges inflamadas; cruzan en poca cantidad la barrera placentaria y pequeñas concentraciones aparecen en la leche; la mayoría de ellas no se metabolizan y se excretan inalteradas por el riñón, por lo que el daño renal aumenta sus vidas medias; algunas, como la cefazolina, se excretan en parte por vías biliares, alcanzando niveles terapéuticos en ellas.

Segunda generación

Cefaclor, cefprozil, cefuroxima, cefoxitina. Tienen un espectro de actividad más amplio que las de primera generación pero con menor actividad contra cocos gram (+) y mucha mayor actividad contra bacterias gram (-) como *Haemophylus influenzae* (incluyendo cepas resistentes a la ampicilina), *Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella, Citrobacter, Acinoetobacter,*

booksmedicos.org

Enterobacter, Serratia y *Providencia;* cefoxitina es activa contra *Bacteroides fragilis;* cefuroxima y cefoxitina son las más estables frente a betalactamasas producidas por enterobacterias; las cefalosporinas de este grupo también son activas contra *Neisseria gonorrhoeae* (cefuroxima y cefoxitina) y contra *N. meningitidis,* pero únicamente la cefuroxima alcanza niveles adecuados en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La cefoxitina es más activa que otras de primera y segunda generación contra anaerobios, en particular *B. fragilis.*

Cefaclor, cefuroxima y cefprozil se absorben bien y se administran por vía oral, pero las dos últimas tienen vida media más larga y por ello menor número de administraciones diarias; las demás cefalosporinas de segunda generación tienen poca absorción por vía oral, por lo que su uso es parenteral; se distribuyen ampliamente por todos los tejidos pero sólo la cefuroxima pasa la barrera hematoencefálica; cruzan la barrera placentaria y se excretan en pequeñas cantidades en la leche; sólo unas pocas sufren algún tipo de metabolismo hacia compuestos que también tienen actividad antimicrobiana, pero la mayoría son excretadas en forma inalterada por el riñón.

Tercera generación

Cefetamet, cefixima, cefmenoxima, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftibuteno, ceftriaxona. Tienen mayor actividad contra los gram (-), cubriendo a *Haemophylus influenzae (*incluso productor de betalactamasas) y *H. ducreyi* (cef-triaxona), *Neisseria gonorrhaeae, Neisseria menin-gitidis* (ceftriaxona o cefotaxima), *Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Morganella, Moraxella catarrhalis, Providencia, Serratia, Citrobacter y Enterobacter;* tienen menos actividad contra *Bacteroides fragilis* pero ceftazidima y cefoperazona son activas contra *Pseudomonas aeruginosa,* aunque no se recomiendan como único antibiótico en infecciones de este tipo; son activas frente a los mismos cocos gram (+) que la primera generación pero igualmente son inactivas contra estafilococos meticilino resistentes y enterococos.

Algunas de las cefalosporinas de tercera generación como cefetamet, cefpodoxima, cefixima y ceftibuteno pueden administrarse por vía oral y tienen vida media larga con buena absorción; las demás se emplean por vía parenteral; en general se distribuyen bien por todos los tejidos y la mayoría de las parenterales atraviesan la barrera hematoencefálica; también pasan a través de la placenta y leche materna, y su excreción es fundamentalmente por vía renal. Todas alcanzan concentraciones adecuadas en la vía biliar, pero es mayor para cefoperazona y ceftriaxona.

Cuarta generación, denominada ahora "antipseudomonas"

Cefepima, cefpiroma, ceftazidima. En algunos países ya están disponibles ceftazidima-avibactam y ceftolozane-tazobactam. Entre sus características más destacadas está la poca capacidad de inducir la producción bacteriana de betalactamasas, su estabilidad frente a ellas y su amplio espectro de actividad que cubre un gran número de bacterias gram (+), gram (-) y anaerobias que ya eran sensibles a las generaciones anteriores, pero con cobertura adicional sobre *Pseudomonas aeruginosa* y otras enterobacteriaceas resistentes a las de tercera generación. No son activas sobre estafilococos meticilino resistentes, *Enterococcus,* ni neumococos penicilino resistentes, ni *B. fragilis.* La actividad de ceftazidima contra enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLES), *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa (KPC) y *Pseudomonas* que sobreexpresan la betalactamasa AmpC se ve mejorada con la combinación del inhibidor de betalactamasas avibactam.

Se administran por vía parenteral con distribución amplia por diferentes tejidos, incluyendo LCR, con excreción predominantemente renal, sin sufrir metabolismo, por lo que en pacientes con falla renal se deben ajustar las dosis. Ceftazidima+avibactam tiene mayor actividad contra *Pseudomonas* y ceftolozane+tazobactam además tiene mayor espectro sobre enterobacterias productoras de betalactamasas.

Quinta generación, reconocida actualmente Anti MRSA

Desde hace algunos años está disponible ceftaroline, clasificada como la primera cefalosporina de la última generación. Ceftaroline tiene modificaciones estructurales que le confieren alta afinidad por PBP2a una PBP modificada en los MRSA y PBP2x en *S. pneumoniae* que contribuye a su espectro de actividad contra esas especies. Entre sus características más importantes está su actividad sobre *S. aureus (*incluyendo meticilino sensibles y resistentes), *Streptococcus pyogenes, S. agalactiae, E. coli, Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca, S. pneumoniae* (en neumonías y sepsis) y *Haemophilus influenzae.*

Se une menos del 20% a proteínas, se inyecta como un profármaco que rápidamente se convierte a ceftaroline, la forma activa en plasma; cuenta con una $t_{1/2}$ de 2,4 horas y se debe ajustar la dosis cuando existe falla renal moderada (Clcr: 30-50 mL/min). Su excreción es principalmente renal. En algunos países ya está disponible ceftobiprole.

Ninguna de las cefalosporinas tiene actividad confiable contra las siguientes bacterias: *Enterococcus, L. monocytogenes*, los patógenos atípicos respiratorios (*Legionella pneumophila, Mycoplasmapneumoniae, Chlamydophila pneumoniae*), *Legionella micdadei, C. difficile, Campylobacter jejuni y Acinetobacter spp.*

Así como con las penicilinas, la resistencia a las cefalosporinas puede estar relacionada con la incapacidad de alcanzar el sitio de acción o por alteraciones en las PBPs. Con excepción de ceftaroline y ceftobiprole las cefalosporinas tienen pobre actividad contra los MRSA. Sin embargo, el mecanismo más prevalente de resistencia es la destrucción por hidrolisis del anillo ß-lactámico.

booksmedicos.org

Reacciones adversas

Las reacciones de hipersensibilidad a las cefalosporinas son los efectos adversos más comunes y no hay pruebas de que alguna en particular tenga mayor o menor capacidad de causar sensibilización. Las reacciones son idénticas a las causadas por las penicilinas, quizá relacionadas con el anillo ß-lactámico que comparten. Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediatas como la anafilaxia, el broncoespasmo y la urticaria, incluso fiebre y eosinofilia. Ante la semejanza estructural entre penicilinas y cefalosporinas, los individuos alérgicos a un grupo pueden presentar reactividad cruzada al otro, incluso en el 20% de los alérgicos a la penicilina en estudios inmunológicos, pero en estudios en seres humanos tal reacción cruzada no pasa del 1%. No se cuenta con pruebas cutáneas que anticipen con certidumbre si un paciente mostrará una reacción alérgica a este grupo de medicamentos. Individuos con antecedentes de una reacción leve o cronológicamente distante a una penicilina tienen bajo riesgo de presentar erupciones o una reacción alérgica. Sin embargo, los que en fechas recientes han tenido una reacción inmediata y grave a una penicilina, deben recibir la cefalosporina con mucha precaución. La reacción Coombs positiva aparece en algunos pacientes que reciben grandes dosis de cefalosporinas, otros hacen hemólisis y muy rara vez granulocitopenia. También se les ha asociado con toxicidad renal (falla renal aguda, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda), en especial en individuos con algún grado de deterioro de la función del riñón o con edad avanzada, aunque no son tan tóxicas como los aminoglicósidos o las polimixinas. Sobreinfecciones pueden aparecer, incluyendo la colitis pseudomembranosa o DCI (infección por *C. difficile),* candidiasis e infecciones por *Pseudomonas* o enterococos y algunas como cefotetan, cefamandol, moxalactam y cefoperazona se le ha asociado a intolerancia al alcohol (similar a reacción disulfirámica). Algunos pacientes presentan sangrados por hipoprotrombinemia.

Precauciones y contraindicaciones

Se debe indagar sobre antecedentes de alergias a cualquier ß-lactámico, por el riesgo de hipersensibilidad cruzada, y si el paciente tuvo una reacción reciente de tipo inmediato (anafilaxia, broncoespasmo, etc.) no se aconseja que utilice una cefalosporina. En caso de alteración de la función renal se deben ajustar las dosis y vigilar su función, y con mayor razón si se están empleando concomitantemente con un aminoglicósido.

Interacciones

Con otros medicamentos nefrotóxicos (aminoglicósidos, furosemida, anfotericina B) se potencia la toxicidad de las de primera generación en particular cefalotina, cefazolina y cefalexina. Con cefotetan, cefamandol, moxalactam y cefoperazona se ha reportado intolerancia al alcohol.

Usos

Las cefalosporinas de primera generación constituyen agentes excelentes contra infecciones en piel y tejidos blandos causados por *S. pyogenes* y *S. aureus* meticilino sensible. Además, son agentes de elección en la profilaxis prequirúrgica porque cubren los posibles patógenos pertenecientes a la flora de la piel, con una sola dosis, en especial de cefazolina, una hora antes de la cirugía. En cirugía colorrectal y ginecológica, la preferida es cefoxitina por su buena cobertura sobre los anaerobios intestinales. También han sido empleadas en infecciones urinarias como alternativas de las fluoroquinolonas; además, en otitis media aguda, sinusitis, neumonía adquirida en la comunidad, amigdalitis, faringitis, infecciones de cavidad oral.

Las cefalosporinas de segunda generación han sido desplazadas por las de tercera generación, dado que su actividad sobre *S. pneumoniae* es inferior. Sin embargo, se han utilizado en infecciones por bacterias anaerobias gram (-), como en infecciones intraabdominales, enfermedad pélvica inflamatoria y pie diabético.

Las cefalosporinas de tercera generación se han considerado los antibióticos más indicados en infecciones graves causadas por *E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Providencia, Serratia* y *Haemophilus*, asociadas o no a aminoglicósidos. Son agentes de elección en la meningitis en adultos inmunocompetentes y niños mayores de 3 meses de edad, cubriendo muy bien la meningitis causada por *H. influenzae, S. pneumoniae, N. meningitidis* y otras enterobacterias gram (-). Cefotaxime y ceftriaxona son excelentes en el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad. Ceftriaxona también ha sido considerada de elección en infecciones por gonococos, como la conjuntivitis complicada, endocarditis, y además en cervicitis, faringitis, proctitis, uretritis y vulvovaginitis gonocócica. También, se ha empleado con éxito en endocarditis infecciosa y en la profilaxis de ésta en pacientes con riesgo por prótesis valvulares y que serán sometidos a procedimientos odontológicos o de otro tipo.

Otras indicaciones para ceftriaxona incluyen: otitis media aguda y persistente, infecciones en piel y tejidos blandos, fiebre tifoidea, profilaxis de contactos de alto riesgo por *N. meningitidis* invasiva, artritis séptica, abscesos cerebrales, trombosis del seno cavernoso, chancroide, colecistitis, infecciones intraabdominales complicadas, mastoiditis, celulitis periorbitaria, enfermedad pélvica inflamatoria, profilaxis contra infecciones de transmisión sexual a consecuencia de un asalto sexual, pielonefritis aguda no complicada, choque séptico/tóxico, fasceitis e incluso en sífilis temprana.

Las cefalosporinas antipseudomonas están indicadas para el tratamiento empírico de infecciones intrahospitalarias en que se estima habrá resistencia a los antibióticos por betalactamasas. Por ejemplo, cefepime ha mostrado mayor actividad contra *Enterobacter, Citrobacter* o especies de *Serratia* de origen hospitalario, en comparación con ceftazidima o piperacilina.

De las cefalosporinas anti MRSA se ha apro-

booksmedicos.org

bado su uso en el tratamiento de infecciones en piel y anexos causadas por *S. aureus* resistentes, *S. pyogenes, S. agalactiae, E. coli, Klebsiellas* y en la neumonía adquirida en la comunidad por los mismos gérmenes.

Presentaciones y dosis

Tabla 14.3.
CEFALOSPORINAS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Cefadroxilo	CEFADROXILO	Cap. 500 mg, tab. 1 g, susp. 125, 250 y 500 mg	1 a 2 gr cada 12 a 24 horas	30 mg/kg/día dividido en dos dosis diarias hasta un máximo de 2 gr/día
Cefalexina	CEFALEXINA, CEPRAX, KEFLEX	Tab. 1 g, cap. 500 mg, susp. 125 y 250 mg/5 ml.	250 a 500 mg cada 6 horas	25 a 100 mg/kg/día divididos en 4 administraciones
Cefalotina	CEFALOTINA	Sol. iny. 1 g.	500 mg a 1 g cada 4 a 6 horas	25 a 100 mg/kg/día divididos en 4 administraciones
Cefazolina	CEFAZOLINA	Sol. iny. 500 mg y 1 g.	500 mg a 1 g cada 6 a 12 horas	Niños mayores de 1 mes, 25 a 50 mg/kg/dia divididos en 3 a 4 dosis, con un máximo de 100 mg/kg/día
Cefepima	CEFEPIME	Sol. iny. 1g	1 a 2 g cada 8 a 12 horas	Mayores de 2 meses: 50 mg/kg/dosis cada 8 a 12 horas
Cefixima	CEFIXIMA	Cap. 400 mg, susp. 100 mg/5 ml.	200 a 400 mg diarios en una o dos dosis	Mayores de 6 meses: 8 mg/kg/ día en una o dos tomas.
Cefoperazona-sulbactam	SULPERAZON, CEFOPERAZONA-SULBACTAM	Sol. iny. 1 g + 0.5 g	1 a 2 g cada 12 horas, pero en infecciones graves se pueden administrar hasta 12 g diarios	
Cefotaxima	CEFOTAXIME	Sol. iny. 1 g	2 a 6 g diarios divididos en 2 a 4 dosis; en infecciones graves se pueden superar los 12 g diarios	En neonatos 50 mg/kg/día y en mayores de 6 meses 100 a 200 mg/kg/día, repartidos en 2 a 4 dosis
Cefpodoxima	DOXCEF	Tab. 100 mg, sol. oral 40 mg/5mL/100 mL	100 a 200 mg cada 12 horas para infecciones respiratorias o urinarias; en infecciones de la piel 200 a 400 mg cada 12 horas	Niños 8 a 10 mg/kg/día, hasta un máximo de 200 mg en infecciones respiratorias y 400 mg/día en otitis o sinusitis
Cefradina	CEFRAKOV, CEFREX, CEFRADINA	Tab.1 g, cap. 500 mg, susp. 250 mg/5 ml, sol. iny. 500 mg y 1 g.	VO: 250mg a 1 g cada 6 horas; IM o IV: 500 mg a 2 g cada 6 horas	VO: 25 a 100 mg/kg/día dividido en 4 dosis; IM o IV: 50 a 100 mg/kg/dí dividido en 4 dosis.
Ceftriaxona	ROCEFIN, CEFTRIAXONA	Sol. iny. 250, 500 mg y 1 g	1 a 4 g cada 12 a 24 horas	20 a 50 mg/kg/día, pero en infecciones graves hasta 80 mg/kg/día
Cefuroxima	CEFUROXIMA, ZINNAT, XORIMAX	Sol. iny. 750 mg, susp. 250 mg/5 ml; tab. 250 y 500mg	IM o IV: 2.25 a 9 g diarios divididos en 3 dosis; VO: 250 a 500 mg 2 veces al día	IM o IV: 50 a 100 mg/kg/día igualmente divididos, según la gravedad; en meningitis bacteriana 200 a 240 mg/kg/día en 3 o 4 dosis; 125 a 250 mg dos veces al día.
Ceftaroline	ZINFORO	Sol iny. 600 mg	600 mg cada 12 horas	> 2 meses: 8mg/kg/dosis cada 8 horas. > 2 años: 12mg/kg/dosis cada 8 horas.
Ceftolozane-tazobactam	ZERBAXA	Sol. iny. 1+0.5 G	IV: 1,5 g cada 8 horas	
Ceftazidima	CEFTAZIDIMA	Sol. iny. 1 G	IV, IM: 500 mg a 2 g cada 8 horas	IV: 50 mg/kg/dosis cada 8 horas

booksmedicos.org

INHIBIDORES DE BETALACTAMASAS

Muchas de las bacterias que originalmente eran sensibles a las penicilinas y otros ß-lactámicos con el tiempo fueron adquiriendo resistencia mediada por su capacidad de producir betalactamasas, enzimas capaces de hidrolizar o inactivar el anillo de la estructura química del antibiótico. Una estrategia exitosa ha sido el desarrollo y producción de sustancias con la capacidad de unirse irreversiblemente a estas enzimas para inactivarlas y permitir la recuperación de la actividad del antibiótico contra estos microorganismos y evitar la hidrólisis de los ß-lactámicos asociados. Se han desarrollado las combinaciones de amoxicilina, ampicilina, piperacilina y cefoperazona con ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam, los cuales son inhibidores suicidas de las enzimas betalactamasas, mediadas por plásmidos, pero pobres inhibidores de las enzimas producidas cromosomalmente por gérmenes gram (-); por esta razón pueden ser resistentes los *Enterobacter, Acinetobacter, Citrobacter, Morganella, Serratia* y *Pseudomonas.*

La combinación de amoxicilina y clavulanato se puede administrar por vía oral y es eficaz *in vitro* e *in vivo* contra cepas de estafilococos productores de betalactamasa, *H. influenzae, H. ducreyi*, gonococos, *Moraxella catarralis, B. fragilis* y cepas de *E. coli, Proteus, Shigella y Salmonela.* Es eficaz para tratar la otitis media aguda en niños, la sinusitis, mordeduras por seres humanos o animales, celulitis e infecciones del pie diabético.

Sulbactam, con estructura similar al clavulanato, se puede administrar por vía oral o parenteral asociado a ampicilina y cefoperazona. Ha mostrado actividad satisfactoria contra cocos gram (+) que incluyen cepas de *S. aureus* productores de betalactamasa, aerobios gram (-); también se ha empleado eficazmente para el tratamiento de infecciones intraabdominales y pélvicas mixtas.

El tazobactam se ha combinado con piperacilina, que ha mostrado poca actividad contra beta lactamasas cromosómicas inducibles de *Enterobacteriaceae*, pero con actividad satisfactoria contra muchas de las betalactamasas de plásmidos, incluso de espectro extendido. Ha sido útil en infecciones por *Pseudomonas, Klebsiella, Serratia, Proteus, Citrobacter, Enterobacter, Bacteroides fragilis* y *Enterococcus.*

Ya está en uso en otros países avibactam combinado con ceftazidima que provee utilidad clínica contra betalactamasas de estrecho espectro, y las de los tipos BLES, AmpC cromosómicas y del tipo KPC. Además, están en diferentes fases de investigación otros como vaborbactam, relebactam, zidebactam y nacubactam en combinación con cefalosporinas y carbapenémicos.

Presentaciones y dosis

Tabla 14.4.
INHIBIDORES DE BETALACTAMASAS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Amoxicilina + ácido clavulánico	CLAMICIL BID, CLAVULIN, CLAVULIN ES, CLAVULIN JUNIOR, CURAM	Tab. 500+125, tab. 875+125; susp. 125 + 31 mg/ 5 ml, 250+62 mg/5 ml, 400 + 57 mg/5 ml	Una tab. cada 8 horas	20 a 40 mg/kg/día divididos en dos o tres dosis.
Amoxicilina + sulbactam	EUMOXIN DUO FORTE, TRIFAMOX IBL DUO	Sol. oral 1000 + 250 mg/5mL/80 mL. Tab 875+125 mg	Una tab. cada 8 horas	20 a 40 mg/kg/día divididos en dos o tres dosis.
Ampicilina + sulbactam	UNASYN, AMPICILINA SULBACTAM	Sol iny. 1 g + 500 mg y 2 g + 500 mg; tab. 375 mg y 750 mg, y susp. oral 250 mg/5 ml	IV: 1 a 2 g de ampicilina cada 6 horas; VO: 375 a 750 mg dos veces al día	25-50 mg/kg dos veces al día
Cefoperazona + sulbactam	SULPERAZON	Sol. iny. 1g + 500mg	0.5 a 1 g cada 12 horas	20 a 40 mg/kg/día, dividida en 2 a 4 dosis.
Piperacilina + tazobactam	TAZOCIN, TAPECTAN, PIPERACILINA TAZOBACTAM	Sol. iny. 4 g + 500mg	12 g de piperacilina al día, dividido en 3 a 4 dosis	100 mg/kg de piperacilina cada 8 horas.

booksmedicos.org

AZTREONAM

El aztreonam es un ß-lactámico monocíclico (monobactámico) aislado de *Chromobacterium violaceum*. Al núcleo principal, compuesto solo por el anillo ß-lactámico, se le agregaron radicales que permitieron crear una molécula con actividad bactericida, selectiva sobre bacterias aerobias gram (-), con elevada resistencia a la acción de las betalactamasas. Su mecanismo de acción comprende la inhibición de la síntesis de pared celular bacteriana por unión a una o más proteínas fijadoras de penicilinas (PBPs) con lo cual se inhibe la transpeptidación, paso final en la síntesis del peptidoglicano de la pared celular, inhibiendo así la biosíntesis de dicha pared.

Cuenta con un reducido espectro dirigido exclusivamente a aerobios gram (-), incluyendo algunos productores de betalactamasas, entre los cuales están *H. influenzae, N. gonorrhoeae* y la mayoría de enterobacterias: *E. coli, Klebsiella, Proteus, Salmonella, Shigella, Serratia, Providencia* y *Yersinia*; algunas cepas de *Enterobacter* y *Citrobacter* son resistentes, pero la *P. aeruginosa* es sensible a dosis elevadas. Aunque aztreonam es bastante resistente a las betalactamasas codificadas por plásmidos (metalo betalactamasas), puede ser inactivado por enzimas codificadas cromosómicamente, como las producidas por *Pseudomonas* y *Klebsiella.* Se sinergiza con los aminoglicósidos.

Se administra por vía IM o IV y las concentraciones máximas en plasma son en promedio de 50 ug/ml después de administrar una dosis IM de 1 g, alcanzando buenas CIM, superiores a las necesarias. Se une aproximadamente 60% a proteínas plasmáticas y se distribuye ampliamente en tejidos y líquidos del cuerpo, incluyendo líquido cefalorraquídeo. Alrededor del 30% se metaboliza a compuestos inactivos y el 70% restante se elimina inalterado por riñón. La insuficiencia renal modifica el porcentaje de excreción y la dosis debe reducirse 50% cuando la tasa de filtración glomerular se encuentra entre 10 y 30 ml/min o al 25% si es menor de 10 ml/min.

Reacciones adversas

En términos generales aztreonam es tolerado satisfactoriamente. Como dato interesante, los individuos alérgicos a las penicilinas o cefalosporinas al parecer no reaccionan a aztreonam, con excepción de ceftazidima. Lo más común es rash, pero se pueden presentar otras reacciones de hipersensibilidad, flebitis y tromboflebitis, diarrea, náuseas, calambres musculares, anemia, angioedema, diarrea asociada a *C. difficile*, eritema multiforme, leucopenia, parestesias, convulsiones, vértigo. Se ha descrito hepatotoxicidad especialmente en niños.

Usos

Es agente alternativo de las cefalosporinas de tercera generación y de los aminoglicósidos en el tratamiento de infecciones de vías urinarias complicadas, infecciones sistémicas de moderada a severa intensidad, especialmente si son por *Pseudomonas*, meningitis por gram (-), infecciones de piel y tejidos blandos por gram (-), infecciones intraabdominales, pélvicas y ginecológicas. En algunos países se ha considerado tratamiento de elección de la gonorrea. Es muy útil en el manejo de infecciones graves por *Pseudomonas*, combinado con aminoglicósidos. En otros países existe una presentación inhalada de aztreonam, bastante útil en el tratamiento de infecciones para mejorar los síntomas respiratorios de pacientes con infecciones por *P. aeruginosa* en fibrosis quística.

CARBAPENÉMICOS

IMIPENEM-CILASTATINA

Imipenem viene asociado con cilastatina, un fármaco que inhibe su rápida degradación por una dipeptidasa de los túbulos contorneados del riñón. El imipenem se obtiene de un compuesto (tienamicina) producido por *Streptomyces cattleya.*

El imipinem, al igual que los otros ß-lactámicos, se fija a proteínas de unión de las penicilinas (PBP-2, PBP-1A y PBP-1B) e inhibe la síntesis de pared bacteriana, causando la muerte de los microorganismos susceptibles. Originalmente tenía uno de los espectros bactericidas más amplios contra muy diversos microorganismos aerobios y anaerobios, gram (+) y gram (-). Han sido susceptibles muchos de los *Streptococcus, Staphylococcus*, incluidos *S. pneumoniae* y *S. aureus* resistentes a penicilina, *Neisseria gonorreae, H. influenzae*, enterococos (excluidos *E. faecium*) y *Listeria*; muchas cepas de *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* son inhibidas y son muy sensibles los anaerobios, incluyendo *B. fragilis*. La actividad era excelente contra Enterobacteriaceas, hasta que surgieron las cepas productoras de carbapenemasa KPC; suelen además ser resistentes *P. maltophila, Chlamydia trachomatis, Micoplasmas.*

No se absorbe por vía oral. Es hidrolizado rápidamente por una dipetidasa que se encuentra en el borde en cepillo del túbulo contorneado proximal. La presentación que se usa contiene iguales cantidades de imipenem que de cilastatina, que tienen vidas medias de eliminación de alrededor de 1 hora. Se distribuye ampliamente por líquidos y tejidos, cruza la barrera placentaria, pero las concentraciones en líquido cefalorraquídeo son bajas. Se excreta en forma activa por la orina alrededor del 70% de la dosis administrada y la dosis debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal.

booksmedicos.org

Usos

Es un medicamento relativamente costoso, para uso hospitalario, empleado como alternativo en el tratamiento de infecciones respiratorias bajas, infecciones urinarias, intraabdominales, ginecológicas, óseas y articulares, de piel y tejidos blandos, endocarditis (causada por *S. aureus*) y sepsis por varios microorganismos. Ha sido útil para tratar infecciones causadas por bacterias intrahospitalarias resistentes a cefalosporinas, como *Citrobacter freundi* y especies de *Enterobacter*. Se ha ensayado en abscesos hepáticos, melioidosis, neutropenia febril, fibrosis quística. En infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* no debe emplearse como único agente por el peligro de que surja resistencia durante la terapia.

MEROPENEM

No necesita combinarse con cilastatina porque la dipeptidasa renal no lo destruye. Tiene el mismo mecanismo de acción del imipenem, pero el espectro de actividad puede variar, en particular porque parece menos activo contra algunos cocos gram (+), pero es más activo contra *Enterobacterias* y contra *P. aeruginosa* que el imipenem. Tiene buena actividad contra *S. pneumoniae, H. influenzae* y *N. meningitidis.*

Se administra por vía intravenosa, penetra a la mayoría de fluidos y tejidos y alcanza concentraciones similares a las plasmáticas en líquido cefalorraquídeo. Sufre metabolismo hepático y tiene vida media de eliminación aproximada de 1,5 horas. La excreción es principalmente renal (70%).

Entre las reacciones adversas se ha reportado bradicardia, falla cardiaca, dolor precordial, hipo e hipertensión, infarto de miocardio, embolismo pulmonar, taquicardia, agitación, ansiedad, convulsiones, delirium, úlceras en piel, rash, hipoglicemia, anorexia constipación, moniliasis oral, glositis, anemia, dolor abdominal, elevación de fosfatasa alcalina, colestasis hepática, ictericia, confusión, depresión, hipocalemia, insomnio, leucopenia, falla renal, cansancio, síndrome de Stevens-Johnson.

Está contraindicado en pacientes con antecedente de hipersensibilidad al meropenem, debe utilizarse con precaución en pacientes con desórdenes del SNC, como trastornos convulsivos; se ha asociado con colitis pseudomembranosa por *C. difficile.* No se han evidenciado eventos adversos en estudios con modelos animales en reproducción. Se deben ajustar las dosis en caso de falla renal.

Usos

Tratamiento de infecciones asociadas a catéter, infecciones intraabdominales (apendicitis y peritonitis complicadas), colangitis complicada, exacerbaciones pulmonares de fibrosis quística, neutropenia febril, meningitis bacteriana en niños mayores de 3 meses y adultos causadas por *S. pneumoniae, H. influenzae* y *N. meningitidis.* En melioidosis por *Burkholderia pseudomallei*, en osteomielitis vertebral, y en las infecciones de articulaciones protésicas. En infecciones complicadas de piel y anexos incluyendo las infecciones necrotizantes. También, en las infecciones del sitio operatorio, en especial las de tracto gastrointestinal y genitourinario. Adicionalmente se ha empleado en neumonías adquiridas en la comunidad y nosocomiales, infecciones urinarias complicadas, infecciones ginecológicas (excluyendo clamidias) y septicemia.

DORIPENEM

Tiene espectro de actividad similar al de imipenem y meropenem, incluyendo aerobios gram (+) y gram (-), aunque tiene mayores efectos sobre *P. aeruginosa* resistentes a los anteriores y también sobre anaerobios.

Se administra por vía intravenosa, penetra bien en líquido peritoneal, retroperitoneal, vesícula biliar y orina. Sufre metabolismo hepático por hidrólisis no mediado por CYP y se excreta principalmente por orina. La vida media de eliminación es de aproximadamente una hora.

Provoca cefalea, náuseas, diarrea, rash, candidiasis oral, anemia, incremento de transaminasas, flebitis, falla renal, anafilaxia, neumonítis, leucopenia, colitis pseudomembranosa, infecciones vaginales, síndrome de Stevens-Johnson y convulsiones.

Se deben observar las mismas precauciones y contraindicaciones de otros carbapenémicos. No se han observado eventos adversos en modelos de animales en reproducción. Se deben ajustar las dosis en caso de falla renal.

Usos

Tratamiento de infecciones intraabdominales por *Bacteroides caccae, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides fragilis, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Peptostretococcus micros, Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus intermedius* y en infecciones urinarias complicadas, debidas a *E. coli, Acinetobacter baumannii, K. pneumoniae, proteus mirabilis y P. aeruginosa.* Además, en la infección asociada a catéter intravascular producida por *E. coli* y *Klebsiella spp.*

ERTAPENEM

Comparado con imipenem y meropenem posee actividad inferior contra *P. aeruginosa* y especies de *Acinetobacter.* La actividad antibacteriana cubre microorganismos aerobios gram (+), gram (-) y anaerobios. Su administración es parenteral (IM o IV), con biodisponibilidad del 90%, metabolismo por hidrólisis no mediada por el sistema microsomal hepático, una vida media de eliminación de 4 horas que permite, a diferencia de imipenem y meropenem, administración una sola vez al día; tiene excreción principalmente renal (80%).

Entre las reacciones adversas reportadas se encuentra edemas, dolor torácico, hipertensión, hipotensión, flebitis, alteración del estado mental con

booksmedicos.org

agitación, confusión y desorientación, insomnio, hipocalemia, hiperglicemia, diarrea, constipación, vaginitis, trombocitosis, leucopenia, elevación enzimas hepáticas, rash, anemia, leucopenia, artralgias, disnea, tos y fiebre.

Se deben ajustar las dosis en caso de falla renal. Existe riesgo de sobreinfecciones, en particular colitis pseudomembranosa por *C. difficile*. Se debe tener especial cuidado en pacientes con trastornos convulsivos. No se han observado efectos teratogénicos en estudios de animales en reproducción y de hecho está indicado en la endomiometritis post parto, el aborto séptico y las infecciones post quirúrgicas. Además, está indicado en el tratamiento de las infecciones pélvicas agudas causadas por *Streptococcus agalactiae, E. coli, Bacteroides fragilis, y Peptostreptococcus spp*; en neumonía adquirida en la comunidad, infecciones intraabdominales complicadas, infecciones de piel y tejidos blandos complicadas incluyendo el pie diabético sin osteomielitis, en infecciones complicadas del tracto urinario y en profilaxis de infección prequirúrgica en intervenciones colorrectales.

Presentación y dosis

Tabla 14.5.
AZTREONAM Y CARBAPENÉMICOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Aztreonam	AZACTAM, AZTREONAM	Sol. Iny 500 y 1000 mg. Polvo para reconstituir y administrar por inhalación oral con 75 mg.	IM o IV: 500 mg a 2 g cada 6 a 8 horas. Inhalador: 75 mg cada 8 horas por 28 días	IM o IV: 30 a 50 mg/kg cada 6 a 8 horas. Inhalador: 75 mg cada 8 horas por 28 días
Imipenem-cilastatina	TIENAM, IMIPENEM CILASTATINA	Sol. iny. 500 mg + 500 mg	250 a 1000 mg cada 6 a 8 horas	15 a 25 mg/kg cada 6 horas
Meropenem	MERONEM, MEROPENEM	Sol. iny. 500 mg y 1 g	1,5 a 6 g/día divididos en dosis cada 8 horas	30 a 120 mg/kg/día divididos en dosis cada 8 horas
Doripenem	DORIBAX	Sol. Iny. 500 mg	500 mg cada 8 horas	
Ertapenem	INVANZ, ERTAPENEM	Sol. Iny 1 g	1 g cada día	15 mg/kg cada 12 horas

AMINOGLUCÓSIDOS

El primer aminoglucósido fue la estreptomicina, descubierta por Waksman en 1944 a partir de hongos del género *Streptomyces griseus* con los que se observó la inhibición del crecimiento de cultivos de *Mycobacterium tuberculosis*. De hecho, fue la estreptomicina el medicamento utilizado en el primer ensayo clínico controlado que cumplía los lineamientos básicos de los estudios experimentales que conocemos hoy. La gentamicina y la netilmicina son derivadas del actinomiceto *Micromonospora*, tobramicina es derivada de *S. tenebrarius*, pero amikacina es un derivado semisintético de kanamicina.

Aunque los aminoglucósidos se utilizan de manera generalizada y pueden ser importantes en el tratamiento de algunas infecciones, la toxicidad grave limita su utilidad. Se considera que no deben ser utilizados de manera sistemática en el manejo de infecciones menores, o cuando otro antibiótico menos tóxico pueda ser útil. Sin embargo, pese a la introducción de nuevos antibióticos con menor toxicidad, los aminoglicósidos siguen siendo utilizados en nuestros hospitales para el manejo de infecciones por aerobios gram (-) y algunos *S. aureus*.

Están registrados los siguientes: amikacina, estreptomicina, gentamicina, isepamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, sisomicina y tobramicina. También existen la paromomicina y la espectinomicina, aunque no es idéntica, se considera un compuesto afín con una fracción de la estructura química (ver antibióticos varios). Los aminoglucósidos constan de dos o más aminoazúcares unidos en enlaces glucosídicos a un núcleo de hexosa o aminociclitol. Actualmente se encuentra en fase 3 de investigación plazomicina, un nuevo aminoglicósido.

Aspectos farmacológicos

Los aminoglicósidos son bactericidas de acción rápida. La destrucción bacteriana depende de la concentración, así que cuanto más alta sea, más rápida será la velocidad con que se destruyen las bacterias, y poseen un buen *efecto post antibiótico* (PAE), cuya duración también depende de la concentración. Los aminoglicósidos se difunden por conductos acuosos formados por proteínas de porina en la membrana externa de las bacterias gram (-) para entrar en el espacio periplásmico. El transporte de aminoglicósidos por la membrana citoplásmica (interna) depende del transporte de electrones y de oxígeno, lo

booksmedicos.org

cual es un limitante de la velocidad a la cual lo hacen y ésta puede ser inhibida por hiperosmolaridad, reducción del pH y por condiciones anaerobias; por lo que la actividad antimicrobiana de este grupo se puede reducir mucho en el entorno anaerobio de un absceso y en la orina ácida hiperosmolar.

Una vez en la célula los aminoglicósidos interfieren en la síntesis de proteínas al causar una lectura errónea del mRNA, tras su unión y bloqueo de la actividad de la subunidad ribosomal 30S, aunque al parecer también se unen a algunos sitios de la subunidad ribosomal 50S, afectando el ciclo normal de la función ribosómica e induciendo la síntesis de proteínas anómalas, debido a lecturas erróneas del mRNA. Dichas proteínas pueden insertarse en la membrana celular y alterar su permeabilidad.

La actividad antibacteriana de gentamicina, tobramicina, kanamicina, netilmicina y amikacina está dirigida sobre todo contra bacilos gram (-) aerobios: *Acinetobacter, Citrobacter, Enterobacter, E. coli Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, Serratia, Shigella, Salmonela.* Cocos gram (-) como *Neisseria* y *Moraxella* y el *Haemophilus* tienes susceptibilidades variables. La kanamicina y la estreptomicina tienen espectro más limitado que otros aminoglicósidos, en especial, no se deben emplear contra *Serratia* o *P. aeruginosa* La misma *Pseudomonas* y algunas especies de *Proteus* son más susceptibles a tobramicina, mientras que *Serratia* a gentamicina. Estreptomicina y gentamicina son activos contra *Brucella* y *Yersinia.* Estreptomicina, amikacina, kanamicina y tobramicina son activas contra *M. tuberculosis.*

Tienen escasa actividad contra anaerobios o bacterias facultativas y su acción contra gram (+) es limitada a *S. aureus* y *S. epidermidis,* aunque no se deben emplear solas para tratar infecciones severas ocasionadas por estas bacterias, pero en combinación con un antibiótico activo contra la pared celular, como penicilina o vancomicina, producen un efecto bactericida sinérgico.

Algunas bacterias son resistentes a aminoglicósidos debido a la falta de penetración intracelular del antibiótico, la inactivación del fármaco por enzimas microbianas, siendo éste el mecanismo más frecuente de resistencia, o por la escasa afinidad del fármaco por el ribosoma bacteriano. Los genes que codifican las enzimas modificadoras de aminoglicósidos se adquieren sobre todo por conjugación y transferencia de plásmidos de resistencia. La amikacina es un sustrato adecuado sólo para algunas enzimas inactivadoras, por lo tanto, muchas cepas resistentes a otros aminoglicósidos tienden a ser susceptibles a la amikacina. La resistencia a gentamicina indica resistencia cruzada a tobramicina, amikacina, kanamicina y netilmicina.

Los aminoglicósidos son cationes muy polares, por lo que no se absorben en el tubo digestivo, pero sí lo hacen con rapidez desde los sitios de administración IM. Las concentraciones plasmáticas máximas aparecen después de 30 a 90 min, muy similares a las logradas tras 30 min después de la administración IV. Con tobramicina inhalada (por su efecto contra *P. aeruginosa*) se logran concentraciones altas en esputo, pero bajas a nivel sérico.

Por su estructura polar, los aminoglicósidos no penetran en la mayor parte de las células, el SNC o el ojo. No se distribuyen bien en tejido adiposo, lo cual debe considerarse al utilizar esquemas de administración basados en el peso corporal de pacientes obesos, en los cuales debe preferirse el criterio de cálculo de dosis según peso ideal, para evitar concentraciones séricas nocivas. Se concentran bien solo en corteza renal, en endolinfa y perilinfa, lo cual quizá contribuya a su nefrotoxicidad y ototoxicidad. Las concentraciones en líquido cefalorraquídeo (LCR) generalmente son subterapéuticas. Cuando no hay inflamación alcanzan concentraciones en LCR que corresponden al 10% de las alcanzadas en plasma, y con las meninges inflamadas pueden alcanzar el 25%. Sin embargo, logran concentraciones adecuadas en pleura, pericardio, peritoneo y articulaciones. La administración en mujeres en etapas tardías del embarazo puede dar por resultado la acumulación del fármaco en el plasma fetal y en líquido amniótico. La estreptomicina y tobramicina pueden causar hipoacusia en niños nacidos de mujeres que los recibieron durante la gestación.

Los aminoglicósidos no se metabolizan y se excretan casi por completo mediante filtración glomerular generalmente durante las primeras 24 horas. Pueden ser inactivados por diversas penicilinas *in vitro*, por lo tanto, no deben mezclarse en solución.

Los estudios de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los aminoglicósidos muestran que la administración de dosis más altas en intervalos prolongados (por lo regular una vez al día, si la función renal está conservada) tiene al menos la misma eficacia y menos toxicidad potencial que la administración de dosis fraccionadas, en especial la ototoxicidad y nefrotoxicidad. Las dosis deben ajustarse en individuos con depuración de creatinina menor de 80 ml/min.

Reacciones adversas

Todos pueden causar toxicidad vestibular, coclear y renal reversible e irreversible. La ototoxicidad provocada por aminoglicósidos da por resultado hipoacusia bilateral irreversible para los sonidos de alta frecuencia; además, pueden interferir en el sistema de transporte activo, que es esencial para el mantenimiento del equilibrio iónico de la endolinfa, y provocar la destrucción progresiva de las células sensoriales vestibulares o cocleares. El daño está correlacionado con la dosis, la duración del tratamiento, el estado de la función renal, la interacción con otros medicamentos oto o nefrotóxicos. Los acúfenos suelen ser los primeros síntomas de toxicidad coclear, mientras que las cefaleas de intensidad moderada pueden preceder el comienzo de la disfunción laberíntica, acompañada después de náuseas, vómito, alteraciones en el equilibrio y vértigo. No hay un tratamiento específico para la

booksmedicos.org

deficiencia vestibular, pero la interrupción oportuna del fármaco puede permitir la recuperación antes del daño irreversible de las células ciliadas.

Del 8% al 26% de los pacientes que los reciben pueden experimentar alteraciones renales leves, casi siempre reversibles. La toxicidad renal se debe a la acumulación y retención de aminoglicósido en las células del túbulo proximal, que puede llevar a defectos en la capacidad de concentración renal, proteinuria leve y aparición de cilindros hialinos. La tasa de filtración glomerular se reduce después de varios días más. Pueden elevar la creatinina plasmática. La alteración de la función renal casi siempre es reversible, porque las células del túbulo proximal tienen la capacidad de regenerarse. La edad avanzada, hepatopatía, diabetes mellitus y choque séptico se han asociado con mayor riesgo de nefrotoxicidad.

Aunque todos los aminoglucósidos pueden producir estas lesiones, los síntomas vestibulares son más frecuentes con el uso de estreptomicina, gentamicina y tobramicina, mientras que los auditivos lo son con amikacina, y los renales con gentamicina, amikacina y netilmicina.

Se ha atribuido a los aminoglicósidos una reacción tóxica tipo bloqueo neuromuscular agudo, en general después de la instilación intrapleural o intraperitoneal de dosis altas, pero también ha aparecido tras la administración IV o IM. La mayoría de casos han estado asociada al uso de otros bloqueadores neuromusculares o de anestésicos. Hay casos de hipersensibilidad.

Precauciones y contraindicaciones

Dada su importante toxicidad se considera que deben reservarse para infecciones en que otros antibióticos menos tóxicos hayan fracasado. Todos los pacientes deben ser estrechamente vigilados, en especial los adultos mayores, los pacientes con diabetes mellitus, deterioro de la función renal, auditiva o que están deshidratados. Las dosis se deben ajustar en caso de que la función renal esté alterada. Deben administrarse en dosis única diaria, ojalá sin sobrepasar 7 a 10 días, excepto en la tuberculosis que se han empleado hasta por dos meses. Pueden causar neurotoxicidad, por lo que se recomienda especial cuidado en pacientes con miastenia gravis, síndrome de Parkinson, después de anestesia general o empleo de bloqueantes neuromusculares o relajantes musculares. Pueden causar daño fetal cuando son administrados durante el embarazo, por lo que en estos casos debe establecerse muy bien la relación riesgo beneficio. Se ha reportado sordera congénita total bilateral irreversible en niños cuyas madres recibieron algún aminoglicósido durante la gestación.

Interacciones

Debe evitarse el empleo conjunto con anfotericina B, bacitracina, cisplatino, paromomicina, colistina, polimixina B, vancomicina y ciclosporina por el riesgo de nefro y ototoxicidad. La furosemida y el manitol también pueden elevar el riesgo de daño del VIII par craneal. La actividad antimicrobiana se potencia cuando se combinan con antibióticos ß-lactámicos, al parecer por la facilitación que hacen estos últimos a los aminoglicósidos al destruir la pared celular. Pese a la toxicidad, se ha combinado la gentamicina con vancomicina en infecciones graves por *S. aureus*.

Usos

Pueden ser importantes para el tratamiento de diferentes infecciones, pero se debe considerar un antibiótico que sea menos tóxico antes de elegir un aminoglicósido; además, es recomendable considerar los resultados de cultivos y antibiogramas que orienten la elección del antimicrobiano para tratar las infecciones por aerobios gram (-).

Los aminoglicósidos a menudo se administran en combinación con un fármaco que tenga actividad sobre la pared celular (ß-lactámico o glucopéptido) para el tratamiento de infecciones bacterianas graves. Hay tres justificaciones para esta estrategia:

- Expandir el espectro empírico de actividad del esquema antimicrobiano para garantizar la presencia de por lo menos un fármaco con actividad contra un microorganismo patógeno sospechado.
- Proporcionar una destrucción sinérgica de las bacterias.
- Evitar el surgimiento de resistencia a los antibióticos individuales.

GENTAMICINA

Es la más utilizada del grupo. Se emplea para el tratamiento de infecciones bacterianas por gérmenes susceptibles, incluyendo *Pseudomonas, Proteus, Serratia,* en sinergismo para infecciones por *Staphylococcus*. Tratamiento de osteomielitis, neumonía, infecciones de piel y tejidos blandos, así como en peritonitis, en especial la asociada a diálisis peritoneal, pielonefritis aguda complicada, septicemia cuando la *Pseudomonas* es el microorganismo sospechoso principal y endocarditis bacteriana, generalmente asociada a un ß-lactámico o vancomicina. También se ha utilizado en el tratamiento de brucelosis, tularemia, fiebre por mordedura de gato y listeriosis; se utiliza en profilaxis quirúrgica, en el tratamiento de pacientes inmunocomprometidos y, tópicamente, en el tratamiento de infecciones superficiales del ojo y la piel, por gérmenes susceptibles. Además, puede estar indicada en infecciones del LCR en pacientes con infección de un dispositivo intraventricular, infecciones por gonococo en pacientes con alergias severas a cefalosporinas (off-label), en granuloma inguinal (off-label), meningitis debida a *Enterococcus spp* (off-label), enfermedad pélvica inflamatoria, en la plaga por *Yersinia pestis*, y en la neumonía asociada al ventilador.

AMIKACINA

Tiene el espectro de actividad antimicrobiana más amplio y confiable del grupo. Además, debido a su re-

booksmedicos.org

sistencia a muchas de las enzimas que inactivan otros aminoglicósidos, tiene especial utilidad en el medio hospitalario, donde son frecuentes los microorganismos resistentes. La amikacina es uno de los fármacos preferidos para el tratamiento inicial de infecciones intrahospitalarias por bacilos gram (-) especialmente resistentes a gentamicina o tobramicina. Es útil en infecciones intra y extrahospitalarias ocasionadas por la mayoría de cepas de *Serratia, Proteus* y *P. aeruginosa, Klebsiella, Enterobacter* y *E. coli*; también es activa contra *M. tuberculosis* y micobacterias atípicas. Es poco útil en infecciones por *Acinetobacter, Providencia, Flavobacter*, enterococos y otras cepas de *Pseudomonas*, diferentes a la *P. aeruginosa*. Se acepta la indicación específica de exacerbaciones de fibrosis quística en forma nebulizada (uso off-label). También se emplea en endoftalmitis por gram (-), meningitis por gram (-) susceptibles, en la neumonía asociada al cuidado de la salud en particular la relacionada con el uso de un ventilador mecánico, en endocarditis (off-label) y en infecciones intraabdominales complicadas.

ESTREPTOMICINA

La estreptomicina solo se emplea en el tratamiento de la tuberculosis, resulta efectiva contra todas las micobacterias atípicas, y debe considerarse útil en el tratamiento de tularemia (*Francisella turalensis*), peste (*Yersinia pestis*) y brucelosis. Además, ha sido utilizada con penicilinas en el tratamiento de endocarditis bacteriana por enterococos y estreptococos.

NEOMICINA

Se formula para administración tópica. Es de amplio espectro y cubre *E. coli, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae* y *Proteus vulgaris*, también *S. aureus* y *E. faecalis*. Se emplea tópicamente para diversas infecciones de la piel y las mucosas por gérmenes susceptibles, incluyendo infecciones de quemaduras, heridas, úlceras y dermatosis.

KANAMICINA

Se ha empleado para el tratamiento de infecciones por cepas de *E. coli, Proteus, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens* y *Acinetobacter*. Es parte del tratamiento de segunda línea de la tuberculosis.

TOBRAMICINA

Se puede administrar por vía IM, IV (no disponibles en Colombia) o inhalada. También está disponible en soluciones oftálmicas. Uno de los mayores avances es la presentación en solución o en polvo para inhalación, que ha demostrado gran utilidad en el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística y en bronquiectasias infectadas.

Presentaciones y dosis

Tabla 14.6.
AMINOGLUCÓSIDOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Gentamicina	GENTAMICINA, BIOGENTA, GARAMICINA, REFOBACIN	Sol. Iny de 20 mg, 40 mg, 80 mg, 120 mg y 160 mg. Ungüento oftálmico 0.3 %/5 g; Crema 0.1 %/14 g, 20 g; Solución oftálmica 3 mg/5 ml.	IM o IV: 4-7 mg/kg/dia en una dosis única diaria, pero puede dividirse en 3 dosis/dia	IM o IV: 2-2,5 mg/ kg/día
Amikacina	AMIKACINA	Sol. iny.: 500 mg.	IM o IV: 5-7,5 mg/kg/dosis cada 8 horas o 15-20 mg/ kg/día en una dosis	IM o IV: 5-7,5 mg&kg/ dosis cada 8 horas
Estreptomicina	ESTREPTOMICINA	Sol. iny. 1 g	IM:1 g/día o 15-30 mg/kg/dia	IM: 20-40 mg/kg/dia
Neomicina	NEOMICINA + POLIMIXINA B + DEXAMETASONA; MAXITROL, WASSERTROL	Múltiples preparados en solución oftálmica asociada a polimixina, corticoides, lidocaina. En ungüento asociada a bacitracina, lidocaina, corticoides.	En crema asociada a corticoides. Sol oftálmica: instilar 1-2 gotas en el ojo afectado cada 3-4 horas	Sol oftálmica: instilar 1-2 gotas en el ojo afectado cada 3-4 horas
Kanamicina	KANAMICINA	Sol. iny. 1 g	15 mg/kg/día (IM o IV) en dosis divididas cada 8-12 horas (máxima dosis diaria: 1gr)	
Tobramicina	TOBI POFHALER, BRAMITOB, TOBRAMICINA	Polvo para inhalación en capsula 28 mg. Solución Inhalación 300 mg/5 ml: Solución Oftálmica 0.3 %/5 ml	Inhalado: 300 mg cada 12 horas en ciclos de 28 dias seguido de 28 dias sin el fármaco. Tobi Podhaler: 112 mg(4 x 28 mg) cada 12 horas	Inhalado: 300 mg cada 12 horas en ciclos de 28 días seguido de 28 dias sin el fármaco.

booksmedicos.org

TETRACICLINAS Y GLUCILCICLINAS

La clortetraciclina fue el prototipo de este grupo de fármacos que se introdujo en 1948, a partir de cultivos de suelo con diferentes especies de *Streptomyces* (*S. rimosus, S. aerofaciens*, etc); algunos años después se introdujeron derivados semisintéticos a partir de su núcleo principal. Han sido aprobadas: doxiciclina, limeciclina, oxitetraciclina, minociclina y tetraciclina. Las tetraciclinas fueron conocidas como antibióticos de amplio espectro, por su actividad contra bacterias gram (+), gram (-) aerobias y anaerobias, *Rickettsia* y *Chlamydia*, pero la aparición de gran resistencia a ellas redujo su actividad contra muchos gram (+) y gram (-). Glucilciclinas corresponden a derivados de las tetraciclinas con algunos sustituyentes que les confieren un amplio espectro de actividad, en particular contra bacterias resistentes a tetraciclinas, del cual se ha aprobado tigeciclina, un derivado de la minociclina de administración IV. Actualmente se encuentran en diferentes fases de investigación clínica eravaciclina y omadaciclina, nuevas tetraciclinas.

Las tetraciclinas y glucilciclinas inhiben la síntesis de proteínas bacterianas al unirse a la subunidad del ribosoma bacteriano 30S, e impiden el acceso del RNAt al sitio aceptor en el complejo ribosoma-RNAm. La tigeciclina lo hace de manera similar, pero con afinidad cinco veces superior a las tetraciclinas, lo que parece explicar su mayor actividad sobre bacterias resistentes a otras tetraciclinas. Estos fármacos entran por difusión pasiva en las bacterias gram (-) a través de conductos hidrófilos formados por las porinas de la membrana exterior, y por transporte activo mediante un sistema dependiente de energía que las bombea a través de la membrana citoplasmática.

Los principales mecanismos de resistencia son mediados por plásmidos y se han reconocido tres:

- Disminución de la acumulación de la tetraciclina debido a una menor penetración del antibiótico o la adquisición de una vía de salida dependiente de energía.
- Producción de una proteína de protección ribosómica que desplaza la tetraciclina de su sitio de acción.
- Inactivación enzimática.

Actividad antimicrobiana

Las tetraciclinas son bacteriostáticos que actúan contra aerobios y anaerobios gram (+) y gram (-), como *Campylobacter jejuni, Citrobacter, Haemophilus influenzae, Haemophilus ducreyi, Brucella, Helicobacter pylori, Klebsiella spp., Yersinia enterocolitica, Moraxella catarrhalis, Bacillus anthracis, Propionibacterium acnes, Streptococcus pneumoniae, Actinomyces israeli, Neisseria gonorrhoeae, Borrelia recurrentes y burgdorferi (enfermedad de Lyme), Bacteroides spp., Helicobacter pylori, Yersinia pestis, Vibrio cholerae.* Se ha mantenido una excelente actividad contra *Staphylococcus aureus meticilino sensibles y meticilino resistentes, pero la actividad contra enterococos es limitada.* También son eficaces contra otros microorganismos tales como *Legionella spp., Chlamydia pneumoniae, C. psittaci y C. trachomatis, Mycoplasma pneumoniae y spp, Rickettsias, Ureaplasma urealyticum, Treponema pallidum, T. pertenue, Leptospira,* algunas micobacterias atípicas (*M. marinum*), y especies de *Plasmodium* resistentes a antimicrobianos con actividad en la pared celular. Algunas filarias, como *W. bancrofti y O. volvulus* pueden ser sensibles a tratamientos prolongados con doxiciclina. Sin embargo, ha habido resistencia creciente de muchas cepas de *Streptococcus, Haemophylus, Salmonella, Pseudomonas, Bacteroides, N. gonorrhoeae* y gran proporción de enterobacterias. Pero, se mantienen útiles en la infección por *Haemophilus ducreyi* (chancroide), *Francisella tularensis y Pasteurella multocida.*

La tigeciclina conserva ese espectro contra gram (+) y gram (-), incluyendo muchas cepas resistentes a tetraciclinas, pero tiene actividad intermedia contra *Legionella, Ureaplasma, Proteus, Providencia, Morganella, Acinetobacter* y especies de *Bacteroides* y ninguna actividad contra *Pseudomonas* y *Mycobacterias.*

La resistencia a las tetraciclinas y glucilciclinas es principalmente mediada por plasmidos a través de reducción de la entrada al citoplasma o por bombas de exclusión, producción de proteínas protectoras de los ribosomas que desplazan a las tetraciclinas de su blanco y por inactivación enzimática.

La absorción de muchas tetraciclinas es incompleta y se lleva a cabo en estómago e intestino delgado. El porcentaje de una dosis oral que se absorbe con el estómago vacío es del 60%-80% para oxitetraciclina y tetraciclina, pero mayor para doxiciclina (95%) y minociclina (100%). La tigeciclina no se absorbe bien desde las vías gastrointestinales, por lo cual su única presentación es para administración parenteral. La absorción puede disminuir con la ingesta concomitante de cationes como el calcio, magnesio, aluminio, hierro y zinc; además, los lácteos, antiácidos y bismuto interfieren la absorción, en especial de tetraciclina y oxitetraciclina, y menos de doxiciclina y minociclina. Las tetraciclinas se distribuyen de forma extensa por todo el organismo, incluidos tejidos y secreciones como la orina y líquido prostático, se acumulan en células reticuloendoteliales de hígado, bazo, médula ósea, hueso, dentina y esmalte dentario incluso de dientes deciduales; pasan en baja proporción a través de la barrera hematoencefálica, mientras que a todos los demás tejidos su penetración es excelente. Cruzan la placenta y penetran en circulación fetal y en el líquido amniótico. También llegan concentraciones relativamente grandes a la leche materna. La tetraciclina se excreta principalmente

booksmedicos.org

por riñón, la doxiciclina y la tigeciclina lo hacen de manera inalterada tanto por bilis como por riñón. La vida media de eliminación de la tetraciclina es de 6 a 12 horas y debe administrase dos a cuatro veces al día, mientras que doxiciclina y minociclina tienen vidas medias de eliminación que van de 16 a 18 horas y pueden administrase con menor frecuencia (una o dos veces por día).

Reacciones adversas

Todas pueden irritar el tubo digestivo, incluso la tigeciclina, observándose a veces ardor y molestias epigástricas, náuseas, vómitos y diarrea; se mejora la tolerancia si se administran con alimentos, con excepción de lácteos y antiácidos. Se ha asociado su uso con hipertensión, ansiedad, esofagitis, úlceras esofágicas y pancreatitis. Aquellas que tienen absorción incompleta pueden alterar en alto grado la flora entérica, suprimiendo los coliformes aeróbicos y anaeróbicos y otras bacterias gram (+), lo que lleva a la proliferación de diferentes especies de *Cándida*, enterococos, *Proteus, Pseudomonas* y en especial pueden asociarse a colitis pseudomembranosa causada por *C. difficile*. Pueden producir reacciones leves o intensas de fotosensibilidad en sujetos tratados y expuestos a la luz solar, e incluso onicólisis e hiperpigmentación. Se ha observado hepatotoxicidad, en especial cuando se administran grandes cantidades por vía oral o cuando también hay insuficiencia renal; las embarazadas son particularmente susceptibles al daño del hígado. Pueden agravar la hiperazoemia en pacientes nefrópatas; además en personas que ingirieron tetraciclinas caducas y degradadas se ha observado síndrome de Fanconi con náuseas, vómito, poliuria, polidipsia, proteinuria, acidosis, glucosuria y aminoaciduria.

Menores de 9 años que reciben a corto o largo plazo tetraciclinas o glucilciclinas pueden presentar manchas pardas permanentes en los dientes. A mayor dosis, mayores serán las manchas del esmalte. Los efectos ocurren incluso en neonatos y lactantes sobre los dientes caducos. El efecto sobre dientes y hueso posiblemente se debe a la propiedad quelante y la formación de un complejo ortofosfato de calcio-tetraciclina. El efecto ocurre también si se emplean durante el embarazo, manchando los dientes de sus hijos. Se depositan en el esqueleto del feto durante la gestación y en toda la niñez y pueden deprimir el crecimiento del hueso.

También se ha reportado tromboflebitis después de la administración intravenosa. Cuando se administran por largos períodos de tiempo pueden ocasionar leucocitosis, linfocitos atípicos y purpura trombocitopénica. En lactantes se ha reportado hipertensión intracraneal. En pacientes que reciben minociclina se han presentado efectos tóxicos vestibulares con mareos, ataxia, náuseas y vómitos. Además, se pueden presentar reacciones alérgicas a las tetraciclinas como erupciones morbiliformes, urticaria, dermatitis exfoliativa, angioedema y anafilaxia.

Precauciones y contraindicaciones

No deben usarse durante el embarazo pues la exposición puede llevar a decoloración permanente de los dientes, en la lactancia, ni en niños menores de 8 años. Los pacientes que reciben tetraciclinas deben ser advertidos de los riesgos de la exposición a los rayos solares y las deben descontinuar si aparece eritema; los pacientes con disfunción renal deben ser vigilados de cerca si reciben limeciclina, oxitetraciclina o tetraciclina; los pacientes con disfunción hepática también deben vigilarse, especialmente si reciben doxiciclina, minociclina o tigeciclina. Siempre debe prestarse atención a la aparición de sobreinfecciones. Por ningún concepto se utilizarán tetraciclinas vencidas.

Usos

Las tetraciclinas se han utilizado extensamente para combatir diferentes enfermedades infecciosas, que han intensificado la resistencia entre microorganismos gram (+) y gram (-), lo que ha limitado su empleo a algunas infecciones bacterianas. Siguen siendo útiles como medicamentos de primera línea contra infecciones causadas por rickettsias, micoplasmas y clamidias.

La doxiciclina tiene actividad satisfactoria contra *S. pneumoniae* y *H. influenzae* y además su excelente actividad sobre los agentes atípicos como *Mycoplasma* y *Chlamydophilia pneumoniae* la hacen eficaz en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Además, es de elección en profilaxis tras la exposición a ántrax y en el tratamiento mismo, en la angiomatosis bacilar cutánea, en infecciones por *Bartonella* en pacientes infectados por VIH (off-label), en mordeduras por animales y humanos. Las cepas de *S. aureus* meticilino resistentes pueden ser susceptibles a tetraciclina, doxiciclina y minociclina, lo que los hace útiles en infecciones de piel y tejidos blandos no complicadas, en especial en las celulitis purulentas. Se han empleado para tratar el acné. Para infecciones intraabdominales la tigeciclina ha mostrado excelente actividad sobre enterobacterias y enterococos.

Solo en caso de *Vibrio cholerae* se puede esperar eficacia, sobre las enterobacterias. No se recomiendan las tetraciclinas en infecciones de vías urinarias, aunque puede resultar útil en infecciones gonocócicas no complicadas en cuello uterino, recto y uretra. La respuesta en la uretritis no gonocócica ocasionada por *C. trachomatis* es muy buena incluyendo casos de cervicitis, uretritis y epididimitis. Este mismo microorganismo puede ocasionar enfermedad pélvica inflamatoria en la cual la doxiciclina ha mostrado buenos resultados; y se ha asociado a cefoxitina para protección contra anaerobios y aerobios facultativos.

Otros usos incluyen el granulona inguinal, la anaplasmosis granulocítica, enfermedad de Lyme, linfogranuloma venéreo, tratamiento de la malaria no complicada y la severa en combinación con otros

booksmedicos.org

antimaláricos como quinina, en la periodontitis, proctitis y proctocolitis, infecciones de articulaciones protésicas, fibre Q aguda y crónica, rosácea, sífilis en pacientes alérgicos a la penicilina, tularemia, peste por *Yersinia*. La doxiciclina ha sido empleada como agente esclerosante en derrame pleural aplicada por vía intrapleural (off-label).

Las tetraciclinas son eficaces y pueden salvar la vida en caso de rickettsiosis, incluida la enfermedad de las Montañas Rocosas (en ese caso la doxiciclina es de elección incluso en embarazadas), tifus epidémico recrudescente (enfermedad de Brill), tifus murino, rickettsiosis exantemática y la fiebre Q. También se ha empleado en carbunco. Por vía tópica solo en ungüento oftálmico. Se han usado en infecciones agudas por Brucella, en nocardiosis, leptospirosis y en el caso de micobacterias atípicas como *M. marinum*.

Minociclina tiene indicaciones en el tratamiento del acné y el acné inflamatorio, las celulitis purulentas adquiridas en la comunidad, infecciones por clamidias y ureaplasmas, infecciones gonocócicas no complicadas, erradicación del estado de portador de meningococo, infección por *Mycobacterium marinum*, nocardiosis, infecciones en articulaciones protésicas y sífilis.

La tigeciclina se ha empleado en aquellos pacientes que requieren hospitalización para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, las infecciones intra-abdominales complicadas, e infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.

Tabla 14.7.
TETRACICLINAS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Doxiciclina	DOXICICLINA, DOXICLOR, ETIDOXINA, VIBRAMICINA	Cápsula de 100 mg	VO: 200 mg el primer día, segudos de 100 mg diarios. En sífilis 200 mg diarios por 14 días. En acné 50 a 100 mg diarios. En paludismo se han dado 200 mg por 7 días.	
Limeciclina	TETRALYSAL, LYMECIN	Capsulas de 150 mg y 300 mg	300 mg dos veces al día	
Minociclina	MICILAN, MINOCIN, MINOGRAN, MINOT	Cápsulas de 100 mg	100 mg cada 12 a 24 horas	Mayores de 9 año: 2 mg/kg cada 12 horas
Oxitetraciclina	POLIMIXINA B/ OXITETRACICLINA	Ungüento 1000000+3 UI+g/100g/30 g	250 a 500 mg cada 6 horas	
Tetraciclina	AMBRAMICINA, TETRACICLINA	Cápsulas de 250 y 500 mg	Hasta 4 g diarios en infecciones severas.	Mayores de 9 año: 25-50 mg/kg día, dividido en 4 administraciones
Tigeciclina	TYGACIL, TIGECIC, TIGECLIN	Ampolla por 50 mg	Dosis inicial de 100 mg seguido de 50 mg cada 12 horas	Mayores 8 años: 1,2 mg/kg/dosis cada 12 horas

CLORANFENICOL

El cloranfenicol es un antibiótico producido por *Streptomyces venezuelae*, que se comenzó a utilizar en humanos en 1948. Sin embargo, poco tiempo después se asoció con discrasias sanguíneas incluso letales. Por tal causa, se reservó para el tratamiento de infecciones que pudiesen ser mortales, como las meningitis y la rickettsiosis en pacientes que no pueden ser tratados o resultaron resistentes a otros fármacos más inocuos. Actualmente se encuentra descontinuado. Para ampliar información sobre cloranfenicol, se pueden revisar ediciones anteriores de este texto.

MACRÓLIDOS Y CETÓLIDOS

El primer antibiótico de este grupo, la eritromicina, fue descubierto en 1952 por McGuire *et al.* en los productos del metabolismo de una cepa de *Streptomyces erythreus*. Los más recientes, como claritromicina y azitromicina, son derivados semisintéticos de la eritromicina. Otros derivados de ésta, como la telitromicina se les ha llamado cetólidos y han demostrado ser prometedores contra microorganismos resistentes a muchos antimicrobianos. Los macrólidos han recuperado una gran importancia

booksmedicos.org

y se ha ampliado su uso gracias a su eficacia, seguridad y relativo bajo costo, constituyéndose en una buena alternativa de las penicilinas. Las mayores diferencias entre los medicamentos de este grupo son de orden farmacocinético, de actividad frente a algunos microorganismos y de reacciones adversas.

Los más utilizados son azitromicina, claritromicina, eritromicina, espiramicina, roxitromicina y telitromicina. Actualmente se encuentran en diferentes fases de investigación nuevos macrólidos como solitromicina y nafitromicina.

Inhiben la síntesis proteica al unirse de manera reversible a la subunidad ribosomal 50S de los microorganismos sensibles. De hecho, no inhiben en sí la formación de enlaces peptídicos, sino la fase de translocación, acumulándose sobre todo en bacterias gram (+). Los macrólidos y otros antibióticos como el cloranfenicol y la clindamicina se unen a la misma subunidad ribosomal, por lo que el uso simultáneo de cualquier combinación de estos puede producir antagonismo.

La eritromicina generalmente se comporta como bacteriostática, pero puede ser bactericida a concentraciones elevadas en microorganismos susceptibles. Su mejor actividad la ejerce contra cocos y bacilos aerobios gram (+) (pero muchas cepas de estafilococos son resistentes), *C. perfringens y tetani, C. diphtheriae y Listeria monocytogenes, N. gonorrhoeae, Pasteurella multocida, Borrelia, Bordetella pertusis, M. pneumoniae, Legionella pneumophilla, C. trachomatis* y algunas micobacterias atípicas *como M. scrofulaceum, M. kansasii y M. avium-intracelulare.* Es inactiva contra muchas de las enterobacterias y su actividad es muy baja contra otros gram (-) incluidos *H. influenzae y N. meningitidis.* Además de la acción antibacteriana, la eritromicina tiene efecto agonista sobre los receptores de motilina en el tubo digestivo; por este efecto procinético ha sido utilizada en gastroparesia y después de cirugía para estimular la motilidad gastrointestinal.

En general se estima que los microorganismos son susceptibles a la claritromicina y azitromicina si sus MIC son ≤ 2 µg/ml. La claritromicina y la azitromicina poseen moderada actividad contra *H. influenzae*, pero su actividad es menor que la que poseen los ß-lactámicos o fluoroquinolonas. También son activos contra la mayoría de microbios productores de infecciones del tracto respiratorio superior tales como *Streptococcus pyogenes, S. pneumoniae, Legionella pneumophila y Moraxella catarrhalis*, pero los estreptococos y neumococos resistentes a la eritromicina lo son también a la claritromicina; tienen muy buena actividad contra *Mycoplasma pneumoniae* y son más activas que otros macrólidos frente a *H. pylori, Chlamydia trachomatis y Chlamydia pneumoniae*; claritromicina y azitromicina son más activos que la eritromicina contra algunas micobacterias oportunistas como *M. avium, M. chelonae y M. fortuitum, M. leprae* y protozoos como *Toxoplasma, Plasmodium y Cryptosporidium.* La azitromicina también tiene espectro contra *Neisseria, E. coli, Salmonella y Shigella.*

El espectro de actividad de telitromicina es semejante al de claritromicina y azitromicina, pero tiene importante capacidad para soportar muchos mecanismos de resistencia contra macrólidos, lo cual incrementa su actividad contra *S. pneumoniae y S. aureus* resistentes a macrólidos. La espiramicina comparte muchas características con la eritromicina, pero la más singular es que se concentra en la placenta, lo que ha servido para la prevención de la toxoplasmosis congénita y actualmente solo tiene esa indicación.

La resistencia a los macrólidos puede ocurrir por mecanismos tales como:

- Bombas de exclusión.
- Modificación del sitio de acción en el ribosoma por acción de metilasas disminuyendo la unión del fármaco.
- Hidrólisis por esterasas y mutaciones cromosómicas que alteran las proteínas ribosomales.

Existe resistencia cruzada entre macrólidos.

La eritromicina base se absorbe de manera incompleta en el intestino delgado, pero es inactivada por el ácido gástrico y por eso se produce en tabletas con cubierta entérica o en forma de éster. Los ésteres de eritromicina (estearato, etilsuccinato y estolato) han mejorado su estabilidad en ácidos y los alimentos alteran en menor grado su absorción. Se distribuye bien por muchos tejidos, pero no llega al encéfalo. Cruza la placenta y aparece en leche materna.

La claritromicina se absorbe rápidamente en estómago e intestino y sufre metabolismo de primer paso que reduce su biodisponibilidad a 50 o 55%; se puede administrar con o sin alimentos, pero si se va a emplear una forma de liberación controlada, es mejor hacerlo en presencia de alimentos para mejorar la biodisponibilidad. Las concentraciones máximas se alcanzan a las 2 horas de su administración y se puede suministrar una o dos veces al día. Las concentraciones de claritromicina y su metabolito activo, 14-OH claritromicina son superiores en los tejidos a las del suero y logra altos niveles intracelulares. Sufre metabolismo en hígado y excreción por mecanismos renales y extra renales.

La azitromicina oral tiene rápida absorción y se distribuye ampliamente por todo el organismo con excepción del SNC y el LCR. Es preferible no administrarla en presencia de alimentos ni de antiácidos, pues disminuye su absorción en forma significativa. Se distribuye ampliamente en los tejidos y las concentraciones en ellos permanecen más altas y por mucho más tiempo que en plasma; es excretada en mayor parte por vía biliar tras sufrir un moderado metabolismo hepático. Su vida media de eliminación supera las 60 horas, lo cual facilita su dosificación.

La telitromicina se presenta en forma de ta-

booksmedicos.org

bletas para administración oral, con buena absorción y biodisponibilidad del 60%, alcanzando concentraciones máximas entre 0,5 y 4 horas. Se concentra en macrófagos y leucocitos y permanece en ellos por más de 24 horas. Sufre metabolismo hepático y tiene una semivida de eliminación de 9,8 horas.

Reacciones adversas

El efecto adverso más notable es la hepatitis colestásica, causada sobretodo por el estolato de eritromicina, pero que en mucha menor proporción puede estar asociado a cualquier macrólido. Los efectos adversos más frecuentes de eritromicina se presentan en el tracto gastrointestinal y son de poca gravedad como náuseas, vómito, dolor epigástrico, diarrea, sabor anormal. Claritromicina y azitromicina se han asociado a rash, alteraciones del gusto, diarrea, dispepsia, incremento de tiempo de protrombina, elevación de enzimas hepáticas, sobreinfecciones, alteraciones neuropsiquiátricas como confusión, depresión, desorientación, leucopenia. Hay crecientes reportes que los asocian con prolongación del intervalo QT, arritmias y muerte, sobretodo en pacientes de alto riesgo cardiovascular. También se ha reportado con baja frecuencia: anorexia, anafilaxis, colitis asociada a *C. difficile*, hipoglicemia, estomatitis, síndrome de Stevens-Johnson y decoloración de los dientes.

Precauciones y contraindicaciones

No deben emplearse en pacientes con daño hepático o historia de ictericia colestática inducida por macrólidos y las dosis se deben ajustar solo en falla renal severa. Deben usarse con cuidado en pacientes con miastenia gravis, enfermedad isquémica cardíaca. En modelos de reproducción de animales la eritromicina no se ha asociado con eventos adversos, sin embargo, en algunos estudios observacionales se han reportado anomalías cardiovasculares tras exposición temprana en el embarazo, por lo que puede emplearse con precaución. Para evitar la flebitis por claritromicina, las formas parenterales deben administrarse en forma diluida y lenta. La claritromicina se ha asociado a daños fetales en modelos animales y no se recomienda su uso en embarazadas a menos que no haya otra alternativa. Con la azitromicina no se han observado eventos adversos en modelos animales de reproducción y por lo tanto se recomienda para el tratamiento de infecciones severas por clamidias, gonococos y micobacterias en mujeres gestantes.

Interacciones

La eritromicina, la claritromicina y la telitromicina inhiben la enzima CYP3A4 y generan interacciones farmacológicas importantes (tabla 1.1, capítulo 1). Debe evitarse el uso concomitante de claritromicina y alfuzosina, aprepitant, asunaprevir, axitinib, bromocriptina, crizotinib, dihidroergotamina, domperidona, dronedarona, eplerenona, ergotamina, everolimus, fluoxetina, agentes que prolonguen el intervalo QT, hidroxicloroquina, ivabradine, lopinavir, lovastatina, nilotinib, nimodipino, pimozide, quetiapina, quinina, salmeterol, simeprevir, simvastatina, terfenadina, ticagrelor entre otros. En el caso de azitromicina debe evitarse su uso conjunto con amiodarona, agentes que prolongan el intervalo QT, pimozide, terfenadina y quinina. La rifampicina reduce 80% las concentraciones séricas de telitromicina.

Usos

La eritromicina es empleada en infecciones por *Bartonella sp., Chlamydia trachomatis*, neumonía adquirida en la comunidad, pertusis, faringitis estreptocócica, preparación preoperatoria del intestino, chancroide, granuloma inguinal, enfermedad de los legionarios, linfogranuloma venéreo, uretritis no gonocócica y también como procinético. La claritromicina tiene indicaciones en el manejo de neumonía adquirida en la comunidad, prevención y tratamiento de infecciones por micobacterias, pertusis, profilaxis de endocarditis infecciosa, faringitis, sinusitis, bronquitis, infecciones en piel, exacerbación aguda de pacientes con bronquitis crónica, erradicación del *H. pylori* en el tratamiento de la enfermedad ácido-péptica, bartonelosis en pacientes con VIH, enfermedad de Lyme. La azitromicina está indicada en sinusitis bacteriana, fiebre de arañazo de gato, neumonía adquirida en la comunidad, enfermedad por el complejo *M. avium* en pacientes con infección por VIH avanzada, otitis media, pertusis, faringitis, sinusitis aguda, tonsilitis, profilaxis de endocarditis infecciosa, uretritis y cervicitis no complicadas por *Chlamydia,* chancroide por *H. ducreyi*, infección por gonococo no complicada (en cérvix, conjuntivas, faringe, recto y uretra), y en infecciones gonocócicas diseminadas (artritis, meningitis, endocarditis), granuloma inguinal, infecciones leves a moderadas en tracto respiratorio, piel y tejidos blandos, enfermedad pélvica inflamatoria y en profilaxis de infecciones de transmitidas sexualmente luego de abuso sexual. También está indicada en acné (off-label), babesiosis (off-label), bronquiolitis, profilaxis preoperatoria de la cesarea, en la infección por *H. pylori*, en la profilaxis de infecciones a causa de la neutropenia, enfermedad de Lyme, en disentería por *Shigella*, sífilis primaria y secundaria, encefalitis por *Toxoplasma gondii*, diarrea del viajero. Además, en prevención de exacerbaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y de pacientes con bronquiectasias que no son por fibrosis quística, y en la profilaxis contra endocarditis infecciosa en pacientes que tengan este riesgo. La telitromicina se emplea en el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad (leve a moderada) causada por *S. pneumoniae* (incluyendo formas multirresistentes), *H. influenzae, Chlamydophila pneumoniae, M. catarralis y M. pneumoniae.*

booksmedicos.org

CLINDAMICINA

Es una lincosamida, congénere de la lincomicina la cual está prácticamente en desuso. Quizá su mayor importancia radica en la actividad que tiene contra anaerobios y contra cocos gram (+) productores de betalactamasas.

Se une de manera exclusiva a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano e inhibe la síntesis de proteínas. Pese a que no hay semejanza estructural con los macrólidos ni con el cloranfenicol, actúan en sitios muy cercanos y la unión de cualquiera de estos al ribosoma, puede inhibir la actividad de los demás. Tiene buena actividad sobre *S. pneumoniae, S. pyogenes y S. viridans*. En general, se acepta que las cepas de *S. aureus* productores de penicilinasa son sensibles a clindamicina, pero las cepas meticilino-resistentes generalmente son resistentes. Tiene buena actividad sobre bacterias anaerobias como *B. fragilis, B. melaninogenicus, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Peptococcus, y C. perfringens*. También son sensibles *Actinomyces israelii, Nocardia asteroides*, mientras que la sensibilidad de *Chlamydia* es variable, pero ha sido útil contra *Pneumocystis jiroveci, T. gondii y P. falciparum* asociada a primaquina o pirimetamina. Incluso se ha empleado para tratar la babesiosis. Casi todos los bacilos aerobios gram (-) son resistentes. En condiciones apropiadas se comporta como bactericida contra algunos gérmenes, actúa muy bien en abscesos y tiene efecto post antibiótico (PAE) prolongado, que facilita su dosificación.

La resistencia a los macrólidos, que es generada por la metilación enzimática en el ribosoma, también puede generar resistencia a la clindamicina, que incluso puede ser cruzada. Sin embargo, la clindamicina no es sustrato para las bombas de exclusión de macrólidos, por lo cual las cepas que usen este mecanismo serán sensibles.

La clindamicina se absorbe casi por completo tras su administración oral y se alcanzan concentraciones máximas en 1 hora. La presencia de alimentos en el estómago no disminuye, pero sí retarda la absorción. La vida media de eliminación es de 2,9 horas y se recomienda su administración cada 6 horas. Se puede administrar también por vía tópica, vaginal y parenteral. Se distribuye en forma extensa en muchos líquidos y tejidos, incluso los de difícil acceso (como hueso), pero no logra alcanzar concentraciones significativas en LCR aún con las meninges inflamadas, aunque es posible alcanzar niveles suficientes para tratar la toxoplasmosis cerebral. Cruza con facilidad la barrera placentaria. Se une a proteínas en 90% y se acumula en leucocitos polimorfonucleares, macrófagos alveolares y en abscesos. Sufre metabolismo en hígado y es excretada por orina y bilis, sufriendo circulación enterohepática prolongada, logrando modificar la flora intestinal hasta por dos semanas después de su descontinuación, lo cual explica su impacto sobre dicha flora.

Reacciones adversas

La más importante es la diarrea, con una incidencia de 2 a 20%. Es el antibiótico más frecuentemente asociado con colitis pseudomembranosa causada por la toxina del *C. difficile*, que se caracteriza por ser acuosa, acompañada de dolor abdominal, deposiciones mucosanguinolentas, mal estado general, fiebre, leucocitosis y al examen proctoscópico son evidentes placas blancas o amarillentas en las paredes del colon. El síndrome puede ser letal y los antidiarreicos opioides, al retardar el peristaltismo, pueden empeorar el cuadro. El tratamiento incluye la suspensión del fármaco y la administración de metronidazol o vancomicina por vía oral.

Hasta un 10% de pacientes desarrollan rash y otras erupciones cutáneas. También se puede presentar eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, elevación de enzimas hepáticas, oliguria, proteinuria, granulocitopenia, trombocitopenia, eosinofilia y reacciones anafilácticas. Después de su administración intravenosa puede presentarse tromboflebitis local. Inhibe la transmisión neuromuscular y potencia los efectos de los bloqueantes neuromusculares. Por vía vaginal se ha asociado a irritación, vaginitis y cervicitis.

Precauciones y contraindicaciones

Debe explicarse cuidadosamente el riesgo a cada paciente, para que suspenda el tratamiento inmediatamente comience una diarrea y consulte de manera oportuna. La colitis pseudomembranosa se ha observado hasta dos meses después de finalizado el tratamiento con clindamicina. Debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad intestinal inflamatoria. No requiere ajustes de la dosis en enfermedad renal ni hepática. Nunca debe administrarse en bolos, siendo lo recomendable en infusión IV entre 10 y 60 minutos. No se han observado eventos adversos en modelos de reproducción animales. La clindamicina cruza la placenta, pero no afecta al feto. Es recomendada en infecciones por *Streptococcus, Toxoplama gondii* y neumonía por *Pneumocystis* en embarazadas.

Interacciones

Se puede presentar antagonismo con aquellos antimicrobianos que comparten el mecanismo de acción (cloranfenicol, macrólidos). Se ha reportado sinergismo con aminoglicósidos y con metronidazol y ceftazidima en el caso de anaerobios.

Usos

Se considera que la clindamicina es útil en el tratamiento de infecciones moderadas a severas. Se ha empleado con éxito en el tratamiento de ántrax, babesiosis, celulitis, faringitis por *Streptococcus* del grupo A, osteomielitis y otras infecciones complicadas y no complicadas en piel y tejidos blandos por *S.*

booksmedicos.org

aureus meticilino resistente (MRSA), infecciones de piel y tejidos blandos necrotizantes, infección leve a moderada de un pie diabético, impétigo, osteomielitis por MRSA (off-label), acné (tópica), otitis media aguda, neumonía asociada al cuidado de la salud (nosocomial), neumonía por MRSA (off-label), malaria complicada y no complicada por *P. falciparum*, profilaxis de endocarditis infecciosa, artritis séptica por MRSA, toxoplasmosis (prevención secundaria y tratamiento de pacientes VIH positivos), amnionitis, vaginosis bacteriana, heridas por mordedura de animales (en especial caninos), piomiositis gangrenosa, infecciones en el espacio orofacial/parafaringeo, enfermedad pélvica inflamatoria, neumonía por *P. jiroveci*, neumonía por *S. aureus resistente* y profilaxis prequirúrgica en reemplazo total de cadera, infección de articulaciones protésicas, profilaxis prequirúrgica de otras cirugías, síndrome de choque tóxico y encefalitis por *Toxoplasma gondii* en pacientes con VIH (off-label).

Presentaciones y dosis

Tabla 14.8.
MACRÓLIDOS Y CLINDAMICINA

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Etilsuccinato de eritromicina	ERITROMICINA	Suspensión oral 250 mg/5ml/60 ml, Tableta 250, 500 mg, loción 2%, gel 4%	250 a 500 mg cada 6 a 12 horas	30-50 mg/kg/día dividido en 2-4 dosis;
Claritromicina	KLARICID, KLAMICINA, CLARITROMICINA	Susp. Oral 250 mg/ml, Granulos reconstituir 125 mg/5ml; Polvo Reconstituir a sol. Iny. 500 mg ; tabletas 250 y 500 mg, cápsula liberación programada 500 mg	250 a 500 mg cada 12 horas o 1000 mg una vez al día. IV: 250 a 500 mg cada 12 horas	> 6 meses: 7,5 mg/kg cada 12 horas
Azitromicina	ZARET, ZITROMAX, AZIBAY, TROMIX, AZITROMICINA	Susp. oral 200 mg/22,5 ml, susp. oral 2g y 4 g/100ml/ 30 ml, tableta 500 mg, liofilizado de 500 mg	> 15 años: 250 a 500 mg una vez al dia o 1-2 gr en dosis única. IV: 250-500 mg al dia	> 6 meses: 5-12 mg/ kg una vez al dia o 30 mg/kg en dosis única
Espiramicina	ESPIREX, ESPIRAMICINA	Tabletas 3000000 UI	3000000 UI al día por 3 semanas en intervalos de cada 2 semanas	
Clindamicina	DALACIN C, DALACIN R, DAMIC LIN, CLINDAMICINA	Capsula 300 mg, locion 0.3 %/30 ml, crema vaginal 2 %, solucion topica 1 %/30 ml; sol. iny. 600 mg/4 ml	VO: 150 a 450 mg cada 6-8 horas. IM/IV: 1,2 a 2,7 g/día dividido en 2 a 4 dosis.	VO: 8-40 mg/kg/día dividido en 3-4 dosis; IM/IV: 20-40 mg/kg/día dividido en 3-4 dosis

SULFONAMIDAS

Las sulfonamidas fueron los primeros medicamentos efectivos administrados por vía general que lograron prevenir y curar infecciones bacterianas en seres humanos, lo que modificó definitivamente el perfil de morbilidad y mortalidad por infecciones curables del hombre moderno. La expectativa de vida del hombre antes del advenimiento de los antimicrobianos era limitada por la aparición de múltiples enfermedades infecciosas que pudieron por fin ser controladas. El laboratorio I.G. Farben-Industrie desarrolló el prontosil en 1932, primer fármaco con un grupo sulfonamida; Domagk comprobó que el prontosil protegía a ratones de infecciones estreptocócicas y, un año después, Foerster reportó la curación de un lactante con una septicemia por estafilococos y de allí rápidamente pasó a ser utilizado en la sepsis puerperal y en las infecciones meningocócias. Domagk recibió el premio Nobel de Medicina en 1938 por su descubrimiento. Sin embargo, luego de la llegada de la penicilina y otros antibióticos, fue decayendo la utilidad de las sulfonamidas hasta que a principios de los años 70 se desarrolló la combinación con trimetoprim, que incrementó de nuevo su empleo para el tratamiento de diferentes infecciones bacterianas.

Para uso sistémico se emplean la sulfadiazina y el sulfametizol y en combinaciones el sulfametoxazol + trimetoprim, sulfadiazina + trimetoprim, sulfisoxazol + eritromicina y sulfadoxina + pirimetamina. Para uso oftálmico se emplea la sulfacetamida

booksmedicos.org

sola o asociada con corticosteroides, en prevención y tratamiento de infecciones en piel se usa la sulfadiazina de plata y, como coadyuvante del tratamiento de enfermedad intestinal inflamatoria, la sulfasalazina.

Las sulfonamidas son inhibidores competitivos de la dihidropteroato sintasa, enzima bacteriana responsable de la incorporación del ácido *para*-aminobenzoico (PABA) en el ácido dihidropteroico, precursor del ácido fólico. Los microorganismos sensibles son aquellos que sintetizan ácido fólico, mientras que las bacterias que pueden usar el preformado son resistentes. Las sulfonamidas se comportan como bacteriostáticos y su actividad es contrarrestada de forma competitiva por el PABA. Las células de los mamíferos necesitan del ácido fólico preformado y son insensibles a estos fármacos. En general las sulfonamidas ejercen únicamente efectos bacteriostáticos y para erradicar una infección se requiere de los mecanismos de defensa del huésped. La resistencia a sulfonamidas es un problema cada vez mayor y pueden ser sensibles: *S. pyogenes, S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae, H. ducreyi, Nocardia, Actinomyces, Klebsiella granulomatis y Chlamydia trachomatis*. La resistencia de *E. coli, Shigella y Neisseria meningitidis* ya no permiten su uso habitual en este tipo de infecciones.

La resistencia bacteriana a las sulfonamidas se puede originar por mutaciones aleatorias y selección, o por resistencia transferida por plasmidos. Los mecanismos descritos son:

- Menor afinidad de la dihidropteroato sintasa por las sulfonamidas.
- Reducción de la permeabilidad bacteriana o la salida del fármaco.
- Utilización de una vía metabólica alterna para la síntesis de ácido fólico.
- La mayor producción de un metabolito esencial, por ejemplo, del paba.

Se absorben rápidamente en el tracto digestivo, logrando biodisponibilidades entre 70 y 100% de una dosis oral, alcanzan la concentración máxima entre 2 y 6 horas. Pueden absorberse en grado variable por piel lacerada, vagina y aparato respiratorio. Se unen en grados diferentes a proteínas, en especial a albumina, se distribuyen en todos los tejidos del organismo y penetran fácilmente en líquido pleural, peritoneal, sinovial, ocular entre otros. La sulfadiazina y el sulfisoxazol alcanzan concentraciones en LCR suficientes para combatir las infecciones meníngeas, sin embargo, ya no son útiles en meningitis por la resistencia de las bacterias. También atraviesan la barrera placentaria y pueden causar efectos antimicrobianos y tóxicos en el feto. Sufren metabolismo hepático que genera metabolitos inactivos contra las bacterias pero que conservan la toxicidad del grupo. Se excretan principalmente por vía renal y una pequeña parte es eliminada por heces, bilis y leche, entre otras secreciones.

La velocidad con la que son absorbidas o excretadas permite clasificarlas en:

- Fármacos que se absorben y excretan con rapidez como sulfisoxazol y sulfadiazina.
- Fármacos con escasa absorción oral, pero que son activos en la luz del intestino, como la sulfasalazina.
- Aquellos que se utilizan por vía tópica como sulfacetamida, mafenida y sulfadiazina de plata.
- Las de acción prolongada, como sulfadoxina y sulfametoxazol que se absorben rápidamente, pero se excretan con lentitud.

El sulfisoxazol se absorbe y excreta con rapidez, además posee una gran solubilidad, que le elimina muchos de los efectos nocivos de las sulfonamidas más antiguas. Se une ampliamente a proteínas y logra la concentración plasmática máxima en 2 a 4 horas. Alcanza mayores concentraciones en riñón que en plasma y allí se comporta como bactericida. En LCR logra concentraciones inferiores a las plasmáticas. Se asocia menos que otras sulfonamidas a reacciones adversas graves, aunque en ocasiones produce reacciones de hipersensibilidad, algunas de las cuales son potencialmente letales; por su perfil de solubilidad en orina, rara vez causa hematuria o cristaluria, sin embargo, se le debe recomendar a los pacientes que tomen suficiente agua. Usualmente viene asociado con eritromicina en suspensión oral.

El sulfametoxazol es análogo del sufisoxazol, pero con velocidad de absorción en intestino y excreción renal más lenta. Administrado por vía oral tiene efectos tanto en infecciones sistémicas como de vías urinarias. Un alto porcentaje del fármaco es acetilado y es relativamente insoluble en orina, lo que obliga a tomar todas las precauciones necesarias para evitar que se precipite y forme cristales. Lo común es que aparezca en presentaciones con trimetoprim.

La sulfadiazina tiene absorción rápida por vía oral y alcanza su máxima concentración 3 a 6 horas después de su administración. Alrededor del 55% se une a proteínas plasmáticas y logra concentraciones terapéuticas en LCR unas 4 horas después de que sea administrada. Se excreta con facilidad por vía renal en forma libre y acetilada, esta última con mayor facilidad que la primera, y además la administración de sustancias alcalinas acelera la eliminación renal de ambas fracciones, reduciendo su reabsorción tubular. Además, es necesario que el paciente tome un buen volumen de líquido, que logre un gasto urinario de al menos 1200 ml o en su defecto la administración de bicarbonato de sodio para reducir el riesgo de cristaluria.

La sulfasalazina se absorbe en poca proporción en el aparato digestivo y las bacterias intestinales la degradan produciendo sulfapiridina, una sulfonamida activa que es absorbida y luego excretada por riñón, y en 5-aminosalicilato que alcanza concentraciones elevadas en materia fecal. Estos

booksmedicos.org

son efectivos en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Se ha asociado a anemia con cuerpos de Heinz, hemólisis aguda en pacientes con glucosa 6-fostato deshidrogenasa y agranulocitosis. La sulfasalazina ha provocado infertilidad reversible en varones, relacionada con cambios generados en el número y la morfología de los espermatozoides.

La sulfacetamida sódica se utiliza con frecuencia en el tratamiento de infecciones oftálmicas. Habitualmente no se recomiendan las presentaciones tópicas de sulfonamidas por su falta de eficacia y por el riesgo de sensibilización, pero la sulfacetamida es muy hidrosoluble, no irrita los ojos y penetra en líquidos y tejidos oculares alcanzando muy buenas concentraciones contra microorganismos sensibles.

La sulfadiazina de plata tiene la capacidad de inhibir el crecimiento *in vitro* de casi todas las bacterias y hongos patógenos, inclusive las especies que son resistentes a otras sulfonamidas. Se aplica tópicamente para disminuir la colonización de microbios y la aparición de infecciones por quemaduras. No se emplea como tratamiento de una infección ya establecida. La plata se libera del preparado lentamente a una concentración que es tóxica sobre el microorganismo, pero la cantidad de plata que es absorbida resulta escasa. Se considera que la sulfadiazina de plata es el medicamento de elección para la prevención de infecciones por quemaduras. La mafenida tiene efectos parecidos.

La sulfadoxina se utiliza combinada con pirimetamina, para la profilaxis y tratamiento de la malaria por *Plasmodium falciparum* resistente, aunque su empleo se ha venido limitando a consecuencia de sus reacciones adversas graves, en particular síndrome de Stevens-Johnson. Tiene vida media de eliminación larga (7 a 9 días).

Reacciones adversas

Las reacciones adversas de las sulfonamidas son numerosas y variadas, con una frecuencia general aproximada del 5%. Las más frecuentes son náuseas, vómito, diarrea, anorexia, cefalea, mareo, tinitus, fatiga, insomnio, ataxia y fiebre. El riesgo de cristaluria con las sulfonamidas antiguas y menos solubles era elevado, pero las actuales como sulfisoxazol, son más solubles, lo que ha reducido el riesgo, sin embargo, se puede presentar en caso de pacientes deshidratados o con VIH/Sida. La ingesta de líquidos debe ser suficiente para asegurar un volumen urinario mínimo de 1200 ml y también es válido alcalinizar la orina cuando el volumen urinario o el pH son bajos, puesto que la solubilidad de estos fármacos se eleva cuando el pH aumenta. Se ha reportado anemia hemolítica que en algunos casos obedece a sensibilización y en otros a hemolisis secundaria a déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Alrededor del 0,1% de pacientes pueden desarrollar agranulocitosis reversible en pocas semanas después de la suspensión del medicamento. La anemia aplástica, granulocitopenia y trombocitopenia son raras, pero este tipo de supresión es frecuente en pacientes con reserva medular limitada como aquellos con VIH/Sida o con quimioterapia mielosupresora.

Las reacciones de hipersensibilidad se presentan con frecuencia muy variable, cercana al 2%, algunas veces con manifestaciones en piel y mucosas como exantemas morbiliformes, urticariales, erisipeloides, petequiales, incluso eritema nodoso, eritema multiforme o síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Behcet y fotosensibilidad. En cerca del 0,1% de los pacientes las sulfonamidas generan necrosis hepática focal o difusa, con fiebre, hepatomegalia, ictericia, disfunción hepatocelular que puede llevar a atrofia amarilla aguda y la muerte. También puede presentarse nefritis intersticial, necrosis tubular aguda y falla renal; además, se han reportado casos de hipoglicemia, hipotiroidismo, convulsiones, meningitis aséptica, depresión, psicosis y neuropatía periférica, miocarditis, vasculitis, artralgias, reacciones anafilácticas, lupus eritematoso, poliarteritis nodosa y alveolítis fibrosante.

En recién nacidos, en especial prematuros, las sulfonamidas llevan al desplazamiento de la bilirrubina de su unión a la albúmina plasmática, lo cual puede conseguir que se precipite en los ganglios basales provocando una encefalopatía denominada kernicterus.

Precauciones y contraindicaciones

No se deben administrar al final de embarazo o durante la lactancia debido a que atraviesan la placenta, pasan a la leche y se pueden asociar con kernicterus en el neonato. En modelos de reproducción de animales de experimentación se han observado eventos adversos. Los estudios disponibles y reportes de casos han fallado en demostrar un incremento de malformaciones congénitas después del uso de sulfadiazina. Se deben tomar con abundantes líquidos y si el pH urinario es ácido, se debe alcalinizar la orina con bicarbonato de sodio para evitar la cristaluria. Debido a la fotosensibilidad se recomienda que los pacientes no se expongan a la luz solar y el tratamiento debe suspenderse ante cualquier lesión en piel. Están contraindicadas en pacientes que hayan tenido cualquier tipo de hipersensibilidad a una de ellas o a fármacos con estructura química similar como las sulfonilureas, tiazidas, diuréticos del asa, inhibidores de la anhidrasa carbónica, en pacientes con porfiria, déficit de G6PD, discrasias sanguíneas. Además, deben usarse con precaución en ancianos y pacientes con VIH/Sida. El uso prolongado se ha asociado con colitis pseudomembranosa por *C. difficile*.

Interacciones

Sinergismo con trimetoprim y con pirimetamina, pero se antagonizan con ácido paraaminobenzoico y con procaina. Potencian la toxicidad de fenitoina,

booksmedicos.org

también el efecto anticoagulante de la warfarina y los efectos de carvedilol, ciclosporina, diclofenac, metotrexate y pueden incrementar la hipoglicemia inducida por sulfonilureas a causa de desplazamiento de su unión a proteínas o inhibición del metabolismo.

Usos

El número de enfermedades para las que son útiles las sulfonamidas se ha reducido considerablemente gracias al desarrollo de nuevos fármacos más efectivos y además por la aparición de resistencia de diversas bacterias. Actualmente la sulfadiazina es usada en infecciones por *Nocardia spp* en un régimen de varios meses y se recomienda asociar el manejo con ampicilina, eritromicina o estreptomicina. En el tratamiento de la toxoplasmosis, la combinación de sulfadiazina con pirimetamina se considera de elección, acompañada de ácido folínico y abundantes líquidos. También son útiles en profilaxis de fiebre reumática y de infecciones estreptocócicas como alternativas en pacientes que no puedan recibir penicilinas. La sulfacetamida sódica es ampliamente utilizada en infecciones oftálmicas de origen bacteriano; la sulfadiazina y el acetato de mafenida de plata en la reducción de colonización microbiana e infecciones por quemaduras. La sulfasalazina se utiliza en el tratamiento de la colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis (off-label) enteritis regional y artritis reumatoide.

TRIMETOPRIM – SULFAMETOXAZOL

El trimetoprim pertenece al grupo de las diaminopiridinas junto a la pirimetamina. Su introducción en combinación con sulfametoxazol constituyó un avance importante en el desarrollo de antimicrobianos efectivos y fue la representación de la aplicación práctica de la fundamentación teórica de que dos fármacos que actúan en pasos secuenciales de una vía enzimática esencial en las bacterias traerán como resultado un sinergismo antimicrobiano, con mayor espectro antibacteriano, efecto bactericida, menor índice de resistencia y, por lo tanto, necesidad de menores dosis y menos toxicidad.

La actividad antimicrobiana de la asociación de trimetoprim y sulfametoxazol es debida a sus acciones sobre dos pasos distintos de la vía enzimática que termina en la síntesis del ácido tetrahidrofólico. La sulfonamida inhibe el ingreso del PABA en el ácido fólico y el trimetoprim es inhibidor competitivo de la dihidrofolato reductasa bacteriana, enzima necesaria para reducir el folato a dihidrofolato y éste a tetrahidrofolato, el cual es indispensable para las reacciones de transferencia de un solo carbono. La interacción sinérgica depende de una proporción ideal de concentraciones de ambos medicamentos que es igual a la proporción de las CIM de los fármacos actuando en forma independiente, y que corresponde generalmente a 20 partes de sulfametoxazol por una de trimetoprim.

El trimetoprim es un inhibidor bastante selectivo de la dihidrofolato reductasa de organismos inferiores y para inhibir la misma reductasa en humanos se requieren dosis 100.000 veces superiores. El espectro antibacteriano del trimetoprim es semejante al del sulfametoxazol, siendo sensibles la mayor parte de bacterias gram (+) y gram (-) para las cuales alguno de ellos solo, no tendría suficiente actividad. Son sensibles *N. meningitidis*, la mayor parte de cepas de *S. pneumoniae*, aunque va en aumento la adquisición de resistencia; también inhibe muchas cepas de *S. aureus, S. epidermidis, S. pyogenes, S. viridans, E. coli, Proteus mirabilis, P. morgagni, Enterobacter spp, Salmonella, Shigella y Serratia.* Además, son sensibles *Klebsiella spp, Brucella abortus, Pasteurella, Yersinia, Nocardia* y es activo contra algunos protozoos como *Plasmodium* y hongos como *Pneumocystis jiroveci.*

La resistencia bacteriana a este medicamento es un problema cada vez mayor. Se debe a la adquisición de un plásmido que codifica una dihidrofolato reductasa alterada.

El trimetoprim se absorbe con mayor velocidad que el sulfametoxazol y la concentración máxima del primero se alcanza en 2 horas mientras que las del segundo en 4 horas y sus vidas medias de eliminación son de 11 y 10 horas respectivamente. El trimetoprim se distribuye y concentra rápidamente en los tejidos y se une un 40% a proteínas plasmáticas, penetra fácilmente al LCR, bilis y el esputo. Aproximadamente el 60% de trimetoprim y 50% del sulfametoxazol se excretan en orina en 24 horas. Una fracción sufre metabolismo hepático.

Reacciones adversas

Las más comunes son de tipo gastrointestinal con náuseas, vómito, anorexia, y las reacciones dermatológicas con rash y urticaria. Pero se ha asociado a raras reacciones que ponen en peligro la vida, en especial a severos efectos dermatológicos, discrasias sanguíneas y reacciones hepatotóxicas. Se ha reportado miocarditis alérgica, apatía, meningitis aséptica, ataxia, escalofríos, depresión, fatiga, fiebre, alucinaciones, insomnio, kernicterus (en neonatos), neuritis periférica, convulsiones, vértigo, fotosensibilidad, prurito, rash, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, púrpura de Henoch-Schönlein, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, hiperkalemia, hipoglicemia, hiponatremia, pancreatitis, colitis pseudomembranosa, anemia aplástica, eosinofilia, anemia megaloblástica (en especial en pacientes con tratamientos largos), granulocitopenia, artralgias, anafilaxia y lupus eritematoso sistémico.

Precauciones y contraindicaciones

Se debe usar con precaución en pacientes con dé-

booksmedicos.org

ficit de G6PD, falla renal o hepática, deficiencia de folatos (malnutrición, uso crónico de terapia anticonvulsiva o ancianos), se debe mantener una adecuada hidratación para prevenir la cristaluria. Está contraindicado en pacientes que hayan tenido cualquier tipo de hipersensibilidad a uno de sus componentes o a fármacos con estructura química similar como las sulfonilureas, tiazidas, diuréticos del asa, e inhibidores de la anhidrasa carbónica. Se debe usar con precaución en pacientes con porfiria, disfunción tiroidea, desnutridos, alergias, asma. La incidencia de efectos indeseables parece incrementarse en pacientes con VIH/Sida. Su uso prolongado puede resultar en sobreinfecciones de tipo micótico o colitis pseudomembranosa por *C. difficile*. No se debe emplear en menores de 2 meses. En modelos de reproducción de animales de experimentación se han observado eventos adversos. Trimetoprim-sulfametoxazol cruza la placenta y eleva el riesgo de malformaciones congénicas (defectos del tubo neural, malformaciones cardiovasculares, defectos del tracto urinario, labio fisurado y pie deforme. El suplemento con ácido fólico puede reducir este riesgo.

Interacciones

Debe evitarse el uso concomitante con amodiaquina, dofelitide, leucovorin y procaina. El trimetoprim/sulfametoxazol puede incrementar los niveles y los efectos de iECAs, amantadina, ARA II, glitazonas, azatioprina, ciclosporina, carvedilol, dapsona, fenitoina, lamivudina, memantina, metotrexate, prilocaina, procaina, repaglinida, espironolactona, sulfonilureas, vareniclina y warfarina.

Usos

El trimetoprim/sulfametoxazol se ha utilizado con éxito en el tratamiento de acné (off-label) otitis media aguda, bronquitis aguda, ciclosporidiasis en pacientes con VIH/Sida, reagudizaciones de bronquitis crónica, granuloma inguinal, isosporiasis (por *Isospora belli*) en pacientes con VIH/Sida, melioidiosis (Burkholderia pseudomallei), meningitis bacteriana, absceso cerebral, empiema y absceso epidural (off-label), nocardiosis, osteomielitis por *S. aureus* meticilino resistente, infecciones por mordedura de animales (off-label). En la profilaxis y tratamiento de la neumonía por *P. jiroveci*, en especial de pacientes con VIH/Sida. En sepsis, artritis séptica por *S. aureus* meticilino resistente, shigelosis, infecciones en piel y tejidos blandos por *S. aureus* meticilino resistente, infección del pie diabético, infección de la articulación protésica, fiebre Q, neumonía asociada al ventilador por *Stenotrophomonas maltophilia*, encefalitis por *Toxoplasma gondii*, diarrea del viajero, infecciones del sitio operatorio e infecciones de vías urinarias. La presentación de uso parenteral se prefiere para el tratamiento de las infecciones severas y complicadas cuando la terapia oral no es posible, como puede ocurrir en pacientes con neumonía por *P. jiroveci* de pacientes inmunocomprometidos, o fiebre tifoidea.

ANTISÉPTICOS URINARIOS

Los antisépticos urinarios se concentran en la pelvis renal, la vejiga y la orina e inhiben el crecimiento de las bacterias que comúnmente están implicadas en la génesis de las infecciones de las vías urinarias. No se utilizan en el manejo de infecciones generalizadas porque no alcanzan concentraciones efectivas en el plasma. El tratamiento con estos fármacos es de tipo local, pues solo se logran concentraciones terapéuticas en las vías urinarias y la vejiga.

NITROFURANTOINA

Es un nitrofurano sintético empleado en la prevención y tratamiento de infecciones urinarias. Está químicamente emparentado con la furazolidona (antibacteriano y antiprotozoarios) y con la nitrofurazona (antibacteriano de uso tópico).

Para su actividad antibacteriana las enzimas bacterianas son esenciales, puesto que reducen la nitrofurantoina, dando origen a sustancias intermedias altamente reactivas que tienen potencial para dañar el DNA de la bacteria. Las bacterias reducen nitrofurantoina con mayor rapidez que las células eucariotes y se cree que esta es la razón de su selectividad antibacteriana. Las bacterias que son sensibles al medicamento rara vez adquieren resistencia en su contra. La nitrofurantoina es activa contra cepas de *E. coli* y enterobacteriaceas comunes, estafilococos y enterococos. La mayor parte de especies de *Proteus y Pseudomonas*, así como de *Enterobacter y Klebsiella* son resistentes. Su actividad antibacteriana es mayor en la orina ácida.

La nitrofurantoina logra completa y rápida absorción en el aparato digestivo. Se puede presentar en micro y macrocristales, estos últimos se absorben y excretan con mayor lentitud, pero se asocian con menor irritación en el tracto gastrointestinal y los alimentos facilitan su absorción. Después de tomar la dosis del fármaco, no se alcanzan concentraciones antibacterianas en plasma, debido a que es excretada con rapidez. Sufre metabolismo parcial en el hígado, pero el 40% es eliminado de manera inalterada por la orina, donde consigue concentraciones bactericidas tanto en la luz de los túbulos, como en el espacio intersticial. La concentración alcanzada es soluble a un pH > 5 y la orina no se debe alcalinizar, porque este fenómeno reduce la actividad antimicrobiana. La velocidad de excreción es directamente proporcional a la eliminación de creatinina, por lo cual, en aquellos pacientes con función glomerular deficiente, la eficacia del fármaco se reducirá, y aumentarán los efectos indeseables.

booksmedicos.org

Reacciones adversas

Las más comunes son anorexia, náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal, que son menores cuando se emplean los macrocristales. Pero se ha asociado con cianosis, cambios electrocardiográficos, escalofríos, confusión, depresión, discinesias, fiebre, debilidad, pseudotumor cerebri, alopecia, angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, rash, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, hiperfosfatemia, colitis pseudomembranosa por *C. diffile*, pancreatitis, coloración café de la orina. Incluso se ha reportado agranulocitosis, anemia aplástica, eosinofilia, anemia hemolítica, anemia megaloblástica, trombocitopenia, incremento de enzimas hepáticas, colestasis, hepatitis, artralgias, mialgias, neuropatía periférica, nistagmus, neuritis óptica. También se han presentado casos con tos, disnea, neumonitis y hasta fibrosis pulmonar e infiltrados pulmonares que aparecen con el uso crónico y que son conocidas como reacciones tóxicas pulmonares (agudas, subagudas y crónicas).

Precauciones y contraindicaciones

Debe usarse con precaución o evitarse en pacientes con déficit de G6PD porque incrementa el riesgo de anemia hemolítica. Debe tenerse especial cuidado con el uso crónico, en particular por más de seis meses, debido a un mayor riesgo de reacciones tóxicas pulmonares, y si esto ocurre debe descontinuarse la terapia inmediatamente, al igual que si aparecen signos de hepatitis y neuropatía. Está contraindicada en casos de hipersensibilidad, daño renal con depuración de creatinina < 60 ml/min, menores de un mes, historia de colestasis o de falla hepática. No está indicada en el tratamiento de pielonefritis ni de abscesos perirrenales. No se han observado efectos adversos en modelos de reproducción animal, sin embargo, nitrofurantoina cruza la placenta y se ha encontrado un incremento del riesgo de ictericia neonatal cuando es utilizada en el último mes de gestación, además se puede asociar con anemia hemolítica del neonato.

Interacciones

Debe evitarse la alcalinización de la orina y el uso concomitante con quinolonas o trimetoprim/sulfa porque actúan mejor a pH alcalino, mientras que la nitrofurantoina lo hace a pH ácido.

Usos

Se puede considerar medicamento de elección para el tratamiento de las infecciones de vías urinarias bajas no complicadas (cistitis), prevención de recurrencias y bacteriuria asintomática, ocasionadas por gérmenes sensibles.

FOSFOMICINA

Su estructura química no está relacionada con ninguno de los grupos de antibacterianos conocidos y aunque es un antibiótico con actividad sistémica, su verdadera utilidad radica en su eficacia en el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas; es bactericida porque bloquea la síntesis de la pared celular, interfiriendo con la enzima enolpiruviltranferasa, exclusiva de las bacterias. Este mecanismo es único, por lo que no se presenta resistencia cruzada con otros antibióticos. Es activa contra gérmenes que con frecuencia producen infecciones urinarias, tales como la mayoría de las enterobacteriaceas, incluyendo algunas cepas de *P. aeruginosa*, y enterococos; también es activa contra *Staphylococcus aureus, Streptococcus, Haemophylus y Neisseria spp.*

Se administra en forma de la sal, trometamol de fosfomicina, que tiene buena absorción oral y alcanza altas concentraciones urinarias, por más de 56 horas, cuando se da en dosis única, forma que disminuye la probabilidad de emergencia de cepas resistentes; se distribuye ampliamente por todos los tejidos, cruza la barrera hematoencefálica y casi toda la dosis es excretada en forma inalterada por la orina.

Es bien tolerada, pero puede producir náuseas, vómito, cefalea, disturbios visuales, rash, erupciones de la piel y sobreinfecciones. Se han reportado casos de eosinofilia, angioedema, anemia aplástica, exacerbación del asma, colestasis, ictericia, necrosis hepática y megacolon tóxico. No se deben ajustar las dosis en caso de falla renal ni hepática. Debe emplearse con precaución en el embarazo y no se recomienda su uso durante la lactancia.

Usos

Puede ser considerado de elección en el tratamiento de infecciones de vías urinarias no complicadas por gérmenes sensibles. Existen reportes de su eficacia en el tratamiento de infecciones de vías urinarias complicadas en el hombre y también de prostatitis (off-label). En otros países existe una presentación en solución inyectable que se emplea en neumonía adquirida en el hospital, meningitis, osteomielitis e infecciones urinarias complicadas.

ÁCIDO NALIDÍXICO Y ÁCIDO PIPEMÍDICO

El ácido nalidíxico fue la primera quinolona y se obtuvo como producto intermedio de la síntesis de cloroquina. Este pequeño grupo de medicamentos tiene el mismo mecanismo de acción que se revisará en el grupo de fluoroquinolonas, pero poseen una menor eficacia y un menor espectro antimicrobiano. Han sido útiles contra bacterias gram (-) tales como *E. coli, Proteus spp, Klebsiella, Enterobacter y Salmonella*, pero la rápida aparición de resistencia ha limitado su uso. Se administran y absorben bien por vía oral, sufren metabolismo parcial en el hígado y rápida excreción por vía urinaria, en donde alcanzan concentraciones elevadas. Tienen en común con las fluoroquinolonas sus reacciones adversas, precauciones y contraindicaciones. Se usan cada vez menos en el tratamiento de infecciones urinarias bajas no complicadas y del tracto gastrointestinal por gérmenes sensibles.

booksmedicos.org

Presentaciones y dosis

Tabla 14.9.
SULFAS, TMS, ANTISÉPTICOS URINARIOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Sulfacetamida Sodica	BLEF 10, SULFACETAMIDA SÓDICA	Solucion Oftalmica 10%	Instilar 1-2 gotas en saco conjuntival cada 2-3 horas	Instilar 1-2 gotas en saco conjuntival cada 2-3 horas
Sulfadiazina de Plata	SULFAPLATA CREMA, DERMIQUEM, PLATISUL	Crema 1%/100 G	Aplicar extensamente en la piel quemada una a 2 veces por día	Aplicar extensamente en la piel quemada una a 2 veces por día
Sulfadiazina	SULFADIAZINA	Tableta 500 Mg	1000 a 1500 mg cada 6 horas en combinación con pirimetamina más leucovorin o alternativamente con atovaquona por más de 6 semanas	25-50 mg/kg/dosis cuatro veces al día en combinación con pirimetamina más leucovorin por más de 6 semanas
Sulfametizol	S-ORIPOL FORTE	Capsula 500 Mg	500 mg 2 a 3 veces al días por 2 a 3 días	
Sulfasalazina	ROSULFANT, SULFASALAZINA	Tableta 500 Mg	Inicial: 3-4 g al día dividido en 3 dosis diarias; mantenimiento: 2 g al día dividido en dosis cada 8 horas	40-60 mg/kg/día dividido en 3 a 4 dosis dia y mantenimiento con 30/mg/día dividido en 4 dosis
Acetato de Sulfamylon Mafenida	SULFAMYLON CREAM	Crema 8.5%/453.6 G	Aplicar en la piel quemada una a 2 veces por día	
Trimetoprim/ sulfametoxazol	BACTRIM, BACTRIM F, SULTAMIBLAS, TRIMETOPRIM/ SULFAMETOXAZOL	Tableta 80+400 Mg, Tableta 160+800 Mg, Suspension Oral de 40+200mg/5ml; Suspension Oral de 80+400 Mg, Suspension Oral de 160+800 Mg/5ml; Solucion Inyectable 80+400 Mg/ml/5 ml	VO: de 80+400 a 160+800 mg de trimetoprim + sulfametoxazol respectivamente dos veces al día. IV: 5 a 20 mg/kg/día de trimetoprim dividido en dosis cada 6 a 12 horas.	8 mg/kg de trimetoprim dividido en dosis cada 12 horas.
Nitrofurantoina	MACRODANTINA, MACRODANTINA INFANTIL, NITRIFURANTOINA, URFADYNE	Tableta de 50 y 100 mg; Susp. Oral 0.5%/120ml, cap lib retard 100 mg	Tratamiento: 50 mg cada 6 horas, o en forma de macrocristales 100 mg cada 12 horas. Profilaxis: 50-100 mg al acostarse	Tratamiento: 5-7 mg/ kg/día dividido en dosis cada 6 horas. Profilaxis: 1-2 mg/kg/ día cada día.
Ácido nalidixico	ÁCIDO NALIDIXICO, WINTOMYLON	Tableta de 500 mg; Susp. Oral 5 g/100ml	1 g cada 6 horas	50-55 mg/kg/día dividido en 4 dosis diarias
Ácido pipemidico	MIXATO	Tableta de 400 mg	400 mg cada 12 horas	
Fosfomicina y Fosfomicina trometanol	MONURIL, FOSTREN	Sol. Iny. 1 g. Polvo granulos para reconstituir 3 g/8 g	En mujeres, dosis única de 3 g disueltos en 90-120 ml de agua. En hombres con IVU: 3 g cada 2-3 días por 3 dosis. En prostatitis: 3 g cada 3 días por 21 días.	

FLUOROQUINOLONAS

Las quinolonas son fármacos sintéticos derivados del ácido quinolín-carboxílico. Al agregarle un flúor a la molécula madre, se dio origen a las fluoroquinolonas, y la adición a éstas de diversos radicales determinó la aparición de varios antimicrobianos de importancia en la práctica médica. La introducción de ciprofloxacina y moxifloxacina, entre otras, representó un importante avance terapéutico, ya

booksmedicos.org

que estos fármacos poseen una extensa actividad antimicrobiana y son efectivos después de su administración por vía oral. Sin embargo, una serie de raras reacciones adversas, algunas de ellas potencialmente mortales, provocaron que se retiraran del mercado en diferentes lugares del mundo la lomefloxacina y esparfloxacina por fototoxicidad y por prolongación del intervalo QT, la gatifloxacina por hipoglicemia, la temifloxacina por anemia hemolítica autoinmune, la trovafloxacina por hepatotoxicidad, la grepafloxacina por cardiotoxicidad y la clinafloxacina por fototoxicidad, que fueron identificados en la etapa post-comercialización. En la actualidad se encuentra un número importante de fluorquinolonas en diferentes fases de investigación (delafloxacina, lascufloxacina, finafloxacina y alalevonadifloxacina.

Las quinolonas inhiben la DNA girasa bacteriana (topoisomerasa II) y topoisomerasa IV, enzimas encargadas de organizar el DNA, de separar las cadenas bicatenarias y permitir la introducción continua de superhélices negativas en el DNA por medio de una reacción que requiere de ATP, además de que son necesarias para la replicación y la transcripción. Al inhibir la acción de las topoisomerasas se bloquea una actividad celular bacteriana específica que no afecta a la enzima con función análoga en los mamíferos. Las quinolonas que inhiben solamente la topoisomerasa II (ofloxacina, norfloxacina, ciprofloxacina) tienen como principal objetivo terapéutico las bacterias gram (-) como las *enterobacteriaceas*, mientras que las nuevas quinolonas, que inhiben también la topoisomerasa IV (levofloxacina, moxifloxacina, gemifloxacina) amplifican su cobertura a microorganismos gram (+) como el *S. aureus y* algunos anaerobios, manteniendo su actividad sobre los gram (-).

Las quinolonas son bactericidas contra muchos gérmenes gram (-) en especial las enterobacteriaceas como *E. coli, Enterobacter sp, Klebsiella sp, Serratia marcescens, Proteus mirabilis e indol positivos, Providencia sp, Salmonella sp, Shigella sp, Citrobacter sp, Campylobacter, Morganella morganii y Yersinia,* otros bacilos gram (-) como *H. influenzae, H. ducreyi, V. cholerae* y cocos gram (-) como *Neisseria meningitidis* y el gonococo. Las quinolonas inhiben diversas especies de bacterias intracelulares que comprenden *Chlamydia, Mycoplasma, Legionella, Brucella y Mycobacterium.* La *P. aeruginosa* puede ser moderadamente sensible y requiere CIM mayores que para los anteriores microorganismos. La ciprofloxacina, ofloxacina y pefloxacina han sido efectivas contra varias especies de micobacterias, incluyendo *M. tuberculosis, M fortuitum y M. kansasii*, y la ofloxacina ha mostrado alguna actividad contra *M. leprae.*

Las quinolonas que tienen espectro sobre gram (+) requieren de CIM mayores que para los gram (-) y pueden ser susceptibles los *S. aureus*, excepto los meticilino resistentes. Pueden ser sensibles *S. pyogenes, S, pneumoniae, Bacillus anthracis y Corynebacterium sp.* Solo las nuevas fluoroquinolonas como gemifloxacina y moxifloxacina tienen actividad contra gérmenes anaerobios, las demás no son útiles en este tipo de infecciones.

La resistencia surge en mutaciones de los genes que codifican la DNA girasa o la topoisomerasa IV, por medio del transporte activo del medicamento hacia el exterior de la célula o modificaciones en la permeabilidad de la membrana. La resistencia ha crecido especialmente en *Pseudomonas, Staphylococcus, E. coli, C. jejuni, Salmonella, N. gonorrhoeae y S. pneumoniae.*

Se absorben bien tras su administración oral y se distribuyen extensamente por muchos tejidos del cuerpo, alcanzando concentración sérica máxima en las primeras 2 a 3 horas, con excepción de norfloxacina que logra niveles reducidos en sangre. Los antiácidos y el sucralfate disminuyen la absorción y los alimentos solo la demoran, pero no la reducen. La vida media de eliminación varía según el fármaco, que puede ser de 3 a 4 horas para norfloxacina y ciprofloxacina hasta de 7 u 8 horas para gemifloxacina y levofloxacina. El volumen de distribución es elevado y su concentración en orina, riñones, pulmón, tejido prostático, heces fecales, bilis, macrófagos y neutrófilos es mayor que la sérica. La concentración que logran las quinolonas en el LCR y hueso es menor que la del suero y en general se considera que las concentraciones en el SNC son inadecuadas para tratar infecciones por gram (+) allí localizadas, pero suficientes para las causadas por gram (-). El metabolismo hepático y la excreción por el riñón es variable y siempre se deben ajustar las dosis en caso de insuficiencia renal. Las quinolonas tienen un importante efecto postantibiótico (PAE) y son fármacos que dependen de la concentración y del tiempo.

Reacciones adversas

Las más frecuentes son de tipo gastrointestinal, en particular náuseas, diarrea, vómito, dolor abdominal, dispepsia. También aparecen manifestaciones en el SNC como discinesias, insomnio, ansiedad, fiebre, depresión, excitación, cefalea y cansancio tras la administración IV. En el caso de aparición de convulsiones, se estima están relacionadas con inhibición de la actividad de GABA. Se ha reportado rash, incremento de enzimas hepáticas, rinitis. Las sobreinfecciones cobran importancia por el amplio espectro de algunas quinolonas, en especial colitis pseudomembranosa por *C. difficile.*

También se han asociado en raras ocasiones a reacciones de hipersensibilidad, falla renal aguda, agranulocitosis, shock anafiláctico, anemia, ataxia, fluter auricular, prolongación de intervalo QT, candidiasis, cristaluria (particularmente con orinas alcalinas), disnea, eritema multiforme, hematuria, falla hepática, hiperpigmentación, ictericia, migraña, mialgias, exacerbación de miastenia gravis, nefritis, pancreatitis, edema pulmonar, síndrome de Stevens-Johnson, desordenes visuales

booksmedicos.org

como cataratas, además artropatía con daño articular e incluso se han reportado casos de derrame articular, tendinitis y ruptura del tendón de Aquiles u otros tendones. Es conocido el daño sobre el cartílago en crecimiento, en especial por uso prolongado.

Precauciones y contraindicaciones

Es importante considerar el riesgo de inflamación y ruptura tendinosa cuando se utilizan quinolonas, sobre todo por el uso concomitante de corticoides, en receptores de órganos trasplantados y en mayores de 60 años. Se deben descontinuar ante cualquier evidencia de inflamación o dolor en tendones. Deben por esta razón emplearse con precaución en individuos con artritis reumatoide o en deportistas. Pueden estimular el SNC, por lo cual se indica usarlas con cuidado en pacientes con desórdenes a este nivel, sobre todo epilepsias. Algunas veces las convulsiones son precipitadas por el uso conjunto con AINEs. Las quinolonas pueden prolongar el intervalo QT, así que no deben usarse en personas con este antecedente, ni con hipocalemia, hipomagnesemia o al mismo tiempo de otros medicamentos que tengan igual efecto (antiarrítmicos, cisapride, eritromicina, claritromicina, azitromicina, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos). Además, el paciente debe tener buena hidratación mientras las toma, para reducir el riesgo de precipitación y formación de cristales en los riñones. No debería considerarse el medicamento para el tratamiento en niños, con la excepción de la terapia del ántrax. Se han encontrado efectos adversos en modelos animales de reproducción y se ha observado un incremento del riesgo de efectos teratógenos si se utiliza en embarazadas, por lo que no se recomienda su uso en este periodo, con excepción del ántrax. No se deben utilizar durante la lactancia materna.

Las quinolonas se han asociado a hipoglicemias incluso severas en pacientes diabéticos. También se han presentado casos de hipersensibilidad severa, por lo cual se debe evitar su uso ante cualquier antecedente de alergia. Se ha observado que pueden exacerbar los síntomas de la miastenia gravis y se debe evitar su uso en tales casos.

Interacciones

La ciprofloxacina es un potente inhibidor de la CYP1A2 y puede incrementar los efectos de otros sustratos de esta isoenzima. Además, eleva los efectos y la toxicidad de corticoides sistémicos, erlotinib, metotrexate, pentoxifilina, agentes que prolonguen el intervalo QT, sulfonilureas, teofilina, vareniclina y antagonistas de la vitamina K. Se ha observado que los niveles de ciprofloxacina se elevan por insulina, AINEs y probenecid. Algunas quinolonas pueden disminuir el efecto de micofenolato, fenitoina y sulfonilureas. En el caso de levofloxacina debe evitarse el uso concomitante con clozapina, duloxetina, hidroxicloroquina, ivabradina, lumefantrine, nilotinib, pimozide, quetiapina, quinina y vandetanib. También se ha visto que levofloxacina puede incrementar los efectos y la toxicidad de agentes que aumentan el intervalo QT, quinina, sulfonilureas, vareniclina y warfarina. Se ha reportado sinergismo antimicrobiano con los ß-lactámicos contra *P. aeruginosa*.

Usos

La ciprofloxacina es de elección en el tratamiento del ántrax; se utiliza además en:

- Infecciones del tracto urinario, complicadas o no, en las cuales han mostrado muy buena eficacia por su efecto bactericida sobre la mayoría de los gérmenes gram (-) implicados en las cistitis y pielonefritis. La norfloxacina a la dosis de 200 mg/día puede ser efectiva en la profilaxis crónica en mujeres. En la prostatitis bacteriana parecen tanto o más efectivas que los agentes convencionales.
- Infecciones gastrointestinales: han demostrado alta eficacia en profilaxis y tratamiento de la diarrea del viajero, así como en la diarrea por *Shigella,* cólera, *Campilobacter, E. coli y Salmonella*. En las infecciones entéricas bacterianas en pacientes VIH.
- Infecciones del tracto respiratorio: en infecciones del tracto respiratorio superior no son útiles las viejas fluoroquinolonas, por la elevada prevalencia del estreptococo y del neumococo; sin embargo, las nuevas, incluso ahora llamadas "quinolonas respiratorias" (levofloxacina, moxifloxacina) sí tienen utilidad en infecciones del tracto respiratorio superior e inferior. Son alternativas en la reactivación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Las infecciones que mejor ceden al tratamiento son las del tracto respiratorio inferior (neumonía adquirida en la comunidad), incluyendo las nosocomiales donde se ha empleado ciprofloxacina cuando se sospecha de un germen gram (-) sensible a ésta. Tanto ofloxacina como ciprofloxacina se han empleado en el manejo de tuberculosis, asociada a los otros antituberculosos.
- Enfermedades de transmisión sexual: todas son eficaces para las infecciones gonocócicas (uretritis, cervicitis y en las formas diseminadas) asociadas a doxiciclina o azitromicina para tratar la coinfección por *Chlamydia trachomatis*. También son altamente efectivas contra el *H. ducreyi*. En infecciones por clamidias son efectivas en tratamientos por 5-10 días, pero tienen actividad limitada contra micoplasma y ureaplasma y no parecen ser útiles contra la sífilis. También, en el granuloma inguinal (off-label).
- Infecciones oculares: las soluciones oftálmicas (ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, lomefloxacina, gatifloxacina y moxifloxacina) se usan para conjuntivitis y queratitis bacterianas, pues la mayoría de las bacterias comprometidas en estas infecciones son sensibles a dichos antimicrobianos.

booksmedicos.org

- Otras indicaciones son el manejo de infecciones articulares, osteomielitis por *S. aureus* y por gram (-), endocarditis por gram (-) conocidos como HACEK (*Actinobacillus, Cardiobacterium hominis, Haemopphilus aphrophilus y Eikenella corroens*), neutropenia febril, infecciones intraabdominales complicadas adquiridas en la comunidad, en combinación con metronidazol, fiebre tifoidea y otras enterocolitis disentéricas por *Shigella*, periodontitis, prostatitis, sinusitis, diverticulitis, epididimitis, enfermedad pélvica inflamatoria.

En meningitis bacteriana (off-label), en morderuras de animales (off-label), infecciones de articulación protésica, enfermedad por arañazo de gato (off-label), pie diabético infectado, en la infección de catéter de la diálisis peritoneal y en la peritonitis, en prevención de infecciones bacterianas en pacientes con trasplantes de células hemopoyéticas y en tularemia.

En niños se restringen por el riesgo de artropatía, pero se han empleado en casos excepcionales, como la fibrosis quística, infecciones por micobacterias multirresistentes, inmunocomprometidos que han fracasado a otros tratamientos antimicrobianos, en casos de infecciones urinarias complicadas, neumonías, fiebre tifoidea y osteomielitis.

Levofloxacina se utiliza en rinosinusitis bacteriana, ántrax, heridas por mordedura de animales y humanos, infecciones urogenitales por clamidias, bronquitis crónica, pie diabético infectado, diverticulitis, peritonitis, epididimitis, infecciones intraabdominales, profilaxis de infecciones en neutropenia, en la neumonía adquirida en la comunidad y la asociada al ventilador, en prostatitis, infecciones de piel y tejidos blandos, profilaxis prequirúrgica, diarrea del viajero, tuberculosis, uretritis no gonocócica e infecciones urinarias. En niños se acepta en ántrax, infecciones urogenitales por clamidias y neumonías. Moxifloxacina además se emplea en nocardiosos, enfermedad pélvica inflamatoria en pacientes alérgicos a cefalosporinas y meningitis bacteriana.

Presentaciones y dosis

Tabla 14.10.
FLUOROQUINOLONAS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Ciprofloxacina	CIPRO, CIPROFOXACINA, CIMOXEN, CIGRAM, LOXAN	Tableta de 500 mg; tableta de liberación controlada de 500 mg; sol. Iny. 100, 200 y 400 mg/10, 100 y 200 ml; susp. oral 5g/100 ml; sol oft. 3mg/ml y sol oft. con dexametasona 0.3+0.1 %/5 ml; sol. ótica con hidrocortisona 3+10 mg; ungüento oft al 3%	VO: 500 a 750 mg cada 12 horas. IV: 400 mg cada 12 horas; oft: instilar 1-2 gotas en la conjuntiva cada 2 a 4 horas	VO e IV: 15-20 mg/kg cada 12 horas. Oft: instilar 1-2 gotas en la conjuntiva cada 2 a 4 horas
Gatifloxacina	POENGATIF, ZYMARAN, ZYPRED	Sol. oft 3 mg/ml/5 ml. Gatifloxacina+acetato de prednisolona sus. oft 3+10mg/10ml	Instilar 1-2 gotas en la conjuntiva cada 2 a 4 horas	Instilar 1-2 gotas en la conjuntiva cada 2 a 4 horas
Levofloxacina	LEVAQUIN, TAVANIC, LEVOFLOXACINA	Tableta 500 mg y 750 mg; sol. iny. 500 mg/100ml/100 ml; sol. oft. 5 mg/ml/6 ml	VO: 500 a 750 mg cada 24 horas. IV: 750 mg cada 24 horas; oft: instilar 1-2 gotas en la conjuntiva cada 2 a 4 horas	VO o IV: 8-10 mg/kg/dosis cada 24 horas
Moxifloxacino	AVELOX, BACTEROL, FLUXINOL, MOXIFLOXACINO	Capsula 400 Mg; Sol. Iny. 400 Mg/250 ml; Sol. Oft. 0.5 %/5 ml; Moxifloxacino/Dexametasona Sol. Oft. 5+1 mg/ml/5 m	VO o IV: 400 mg cada 24 horas; oft: instilar 1-2 gotas en la conjuntiva 2 a 3 veces al día	Oft: instilar 1-2 gotas en la conjuntiva 2 a 3 veces al día
Norfloxacina	ZOROXIN, AMBIGRAN, NORFLOXACINA	Tableta 400 mg; Sol. Oft. 0.3 G/5 ml	VO: 400 mg cada 12 horas; oft: instilar 1-2 gotas en la conjuntiva cada 2 a 4 horas	Oft: instilar 1-2 gotas en la conjuntiva cada 2 a 4 horas
Rufloxacina	RUFLAM	Tableta 200 mg	VO: 400 mg el primer día, seguido de 200 mg cada 24 horas	

booksmedicos.org

OTROS ANTIBACTERIANOS

ESTREPTOGRAMINAS: QUINUPRISTINA-DALFOPRISTINA

Se trata de la combinación de quinupristina, una estreptogramina B, y dalfopristina, una estreptogramina A, en proporción 30:70, que son derivados semisintéticos de las pristinamicinas naturales obtenidas originalmente del *Streptomyces pristinaespiralis,* para el tratamiento de estafilococos resistentes. Esta forma combinada le confiere al medicamento un efecto sinérgico bactericida. Disponible solo en algunos países.

OXAZOLIDINONAS: LINEZOLIDE

Linezolide es un antimicrobiano de origen sintético. Inhibe la síntesis proteica al fijarse al sitio P (23S) de la subunidad ribosomal 50S e impedir que se forme el complejo ribosoma-fMet-tRNA. Dado que se une a un sitio diferente al de otros antibióticos de acción similar ha demostrado ser activo contra cepas resistentes a muchos antimicrobianos, incluidos *S. pneumoniae* multi-resistentes y *S. aureus* meticilino y vancomicino resistentes. En particular el linezolide es activo contra microorganismos gram (+) que incluyen estafilococos, estreptococos, enterococos, cocos anaerobios gram (+) y bacilos gram (+) tales como *Corynebacterium y Listeria monocytogenes*. El *M. tuberculosis* es moderadamente sensible. La resistencia de estreptococos y estafilococos se presenta por mutaciones puntuales de genes rRNA 23S. Se ha descrito una metiltransferasa que confiere resistencia a través de modificaciones ribosomales.

Se absorbe bien por vía oral y los alimentos no alteran su absorción, alcanzando una biodisponibilidad oral cercana al 100%, lo que hace que las dosis parenterales sean las mismas. El pico de concentración se logra en 1 a 2 horas de su administración, tiene vida media de eliminación entre 4 y 6 horas y debe administrarse cada 12 horas. Se une aproximadamente el 30% a proteínas y sufre metabolismo hepático por oxidación. Su principal vía de excreción es renal (80%) donde aparece hasta un 30% del fármaco activo. En insuficiencia renal no es necesario ajustar las dosis. Tedizolid también se puede administrar por vía oral y parenteral como un profármaco.

Reacciones adversas

En las personas que reciben linezolide se han reportado principalmente trastornos gastrointestinales como náuseas, incremento de lipasas, vómito, estreñimiento, alteraciones del gusto, decoloración de la lengua, candidiasis oral y vulvovaginal, y pancreatitis. También se han reportado casos de mielosupresión con anemia, leucopenia, trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas, de fosfatasa alcalina, de nitrógeno ureico, neuritis óptica, acidosis láctica, reacciones de hipersensibilidad y convulsiones.

Interacciones

El linezolide es un inhibidor de la monoaminooxidasa y en pacientes que reciben concomitantemente adrenérgicos o serotoninérgicos puede favorecer la aparición de síndrome serotoninérgico. Debe evitarse su uso concomitante con alcohol, atropina oftálmica, α y β agonistas adrenérgicos, antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina), bezafibrato, buprenorfina, bupropion, buspirona, carbamazepina, clozapina, dextrometorfano, dipirona, epinefrina, fentanilo, hidromorfona, otros iMAO, maprotilina, meperidina, metildopa, metilfenidato, mirtazapina, morfina, oximorfona, pizotifeno, reboxetina, antidepresivos tricíclicos entre otros. Además, puede incrementar los efectos tóxicos de algunos antihipertensivos, de β_2-agonistas, litio, metadona, metoclopramida y trazodona. Debe tenerse cuidado con los alimentos ricos en tiramina por el riesgo de elevación súbita de la tensión arterial.

Precauciones y contraindicaciones

La mielosupresión se ha reportado en terapias mayores de 2 semanas. Se recomienda hacer hemoleucogramas semanales. Debe usarse con precaución en pacientes con acidosis metabólica e hipertiroidismo. La neuropatía óptica se ha reportado tras terapias mayores de 28 días. Se ha asociado a colitis pseudomembranosa por *C. difficile*. En algunos modelos animales de reproducción se pudieron observar efectos adversos. La información sobre su uso en gestantes es limitada.

Usos

Es necesario que se reserve el linezolide como alternativa para el tratamiento de infecciones ocasionadas por microorganismos resistentes a múltiples fármacos. Está indicado en el tratamiento de infecciones por *E. faecium* resistentes a vancomicina, neumonía nosocomial causada por *S. aureus* multirresistente, incluyendo meticilino resistente, *S. pneumoniae* (multirresistente), infecciones complicadas y no complicadas de piel y tejidos blandos, incluyendo el pie diabético sin osteomielitis concomitante, y la neumonía adquirida en la comunidad causada por agentes multirresistentes. También se ha utilizado en abscesos cerebrales, empiema subdural y abscesos espinales por MRSA. En la meningitis por *S. aureus* ha resultado efectivo, al igual que en osteomielitis, artritis séptica y trombosis del seno cavernoso por este mismo agente. En la endocarditis, en la bacteremia asociada a un catéter por MRSA, en osteomielitis por MRSA, en la infección de articulaciones protésicas y en la artritis séptica por MRSA. En casos de tuberculosis multirresisten-

booksmedicos.org

te se ha utilizado asociado a otros antituberculosos. El tedizolid, disponible solo en algunos países, se encuentra aprobado para el tratamiento de infecciones agudas bacterianas de piel y tejidos blandos.

AMINOCICLITOLES: ESPECTINOMICINA

La espectinomicina es un aminociclitol producido por *Streptomyces spectabilis*. Su acción es semejante a la de los aminoglicósidos, pero se comporta como bacteriostático que se une a la subunidad ribosomal 30S y bloquea la síntesis de proteínas. Su espectro de actividad está dirigido contra diversas especies de bacterias gram (-), pero debido a que su efecto es inferior al de otros antibióticos, se considera que su único uso es el tratamiento de la gonorrea causada por cepas resistentes a los fármacos de primera línea, o cuando estén contraindicados.

La espectinomicina se absorbe rápidamente tras su inyección intramuscular, alcanzando concentraciones máximas en una hora. Es excretada completamente al cabo de 48 horas. Se aplica en dosis única y en esta forma es muy bien tolerada. Algunos pacientes se quejan de escalofríos, fiebre, náuseas, mareos, insomnio y dolor en el sitio de la aplicación.

La espectinomicina se recomienda en personas que no toleran o son alérgicas a los ß-lactámicos, con la desventaja que no es útil contra la sífilis en incubación ni contra la *Chlamydia* que puede coexistir.

POLIMIXINAS: POLIMIXINA B Y COLISTINA

Las polimixinas fueron descubiertas en 1947 a partir de *Bacillus polymyxa*. La colistina o colistimetate es obtenida a partir de *Bacillus colistinus*. Estos fármacos son detergentes catiónicos con estructuras relativamente sencillas. La polimixina B es una mezcla de polimixinas B1 y B2.

El mecanismo de acción de las polimixinas se debe a que interactúan con los fosfolípidos y rompen la estructura de las membranas celulares, haciendo que la permeabilidad de la membrana bacteriana cambie de inmediato al entrar en contacto con el fármaco. Su actividad depende del contenido de fosfolípido del complejo de pared y membrana celular. La polimixina B atenúa las consecuencias fisiopatológicas de la liberación de endotoxinas bacterianas.

El espectro de actividad de la polimixina B y de la colistina es similar y cubre bacterias gram (-) como *Enterobacter, E. coli, Klebsiella, Salmonella, Pasteurella, Bordetella, y Shigella*. Pueden ser sensibles algunas cepas de *P. aeruginosa y de Acinetobacter*. Aunque la resistencia a polimixinas es rara, se ha incrementado el número de reportes de resistencia por *Acinetobacter y Klebsiella*.

Las polimixinas no se absorben cuando se administran por vía oral, ni pasan a través de mucosas o quemaduras extensas. La polimixina B se aplica tópicamente por vía oftálmica, ótica o dermatológica en combinación con otros fármacos. El colistimetate se administra por vía IV o IM y alcanza su pico de concentración en 10 minutos y es rápidamente hidrolizado a colistina; se distribuye ampliamente, excepto a SNC, líquido sinovial, pleural y pericárdico. Tiene vida media de eliminación de 2-3 horas y se excreta de forma inalterada por orina.

Reacciones adversas

La polimixina B administrada tópicamente en piel o mucosas intactas o con abrasiones no genera reacciones sistémicas por su casi nula absorción. La colistina se ha asociado a nefrotoxicidad con proteinuria, elevación de creatinina, nitrógeno ureico y reducción del volumen urinario. También se han observado apnea, discinesias, fiebre, cefalea, vértigo, habla balbuceante, urticaria, parestesias, debilidad, apnea y toxicidad pulmonar (con broncoespasmo y taquipnea).

Interacciones

Debe evitarse el uso concomitante con bloqueantes neuromusculares, puede aumentar la nefrotoxicidad de aminoglicósidos, anfotericina B, capreomicina y vancomicina.

Precauciones y contraindicaciones

Deben usarse con mucho cuidado si existe daño en la función renal y en caso necesario deben ajustarse las dosis. Se han observado efectos adversos en modelos animales de reproducción y colistina atraviesa la barrera placentaria. Están contraindicadas en casos de hipersensibilidad.

Usos

En las presentaciones tópicas es útil para tratar otitis externa y queratitis por *P. aeruginosa*. Asociada con neomicina se ha empleado en solución a través de la sonda en lavados de vejiga en aquellos pacientes que la requieren a permanencia. El colistimetate se considera un fármaco de rescate para el tratamiento de infecciones severas por gérmenes multirresistentes en pacientes críticamente enfermos; en particular ha sido útil en el manejo de fibrosis quística y en bronquiectasias no relacionadas con fibrosis quística, también en meningitis por gram (-) aplicada por vía intratecal o intraventricular. En la neumonía adquirida en el hospital y asociada al ventilador causada por bacilos gam (-) multirresistentes (*Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp*). En pacientes inmunocomprometidos se ha utilizado por vía nebulizada para la prevención de infecciones respiratorias por *P. aeruginosa* y en la fibrosis quística.

GLUCOPÉPTIDOS: vancomicina, teicoplanina

La vancomicina es un antibiótico originado de *Streptococcus orientalis* y la teicoplanina de *Actinoplanes teichomyetius*. Otros antibióticos de un subgrupo similar denominado lipoglicopéptidos que

booksmedicos.org

incluye a telavancina, oritavancina y dalvabancina han sido recientemente introducidos en la práctica clínica. La teicoplanina es similar a la vancomicina en su estructura química, farmacodinamia, espectro de actividad y vía de eliminación.

Tanto la vancomicina como la teicoplanina inhiben la síntesis de la pared celular de las bacterias sensibles, al unirse firmemente al extremo terminal D-alanil-D-alanina de las unidades precursoras de dicha pared y bloquear la polimerización de sus glicopéptidos. Su acción la ejercen en un sitio diferente al de los ß-lactámicos, por lo cual no interfiere con ellos ni se presenta resistencia cruzada.

Por su gran tamaño molecular no pueden penetrar la membrana externa de las bacterias gram (-), así que su actividad bactericida se dirige contra bacterias gram (+); tradicionalmente han sido unos de los antibióticos más confiables contra *Staphylococcus aureus, S. epidermidis*, incluyendo cepas meticilino y cefalosporino resistentes, y contra enterococos. También es sensible el *Clostridium difficile*, agente causal de la colitis pseudomembranosa. Las cepas de enterococos que fueron susceptibles a los glucopépidos se han convertido progresivamente en resistentes, en especial *E. faecium y E. faecalis*. De manera similar se vienen reportando desde el año 2002 la aparición de cepas de *S. aureus* resistentes, lo cual constituye un grave problema porque hasta fechas recientes la vancomicina era el único antibiótico al cual los estafilococos respondían de manera confiable.

La resistencia de los enterococos es consecuencia de la alteración de la zona activa del precursor de pared celular D-alanil-D-alanina, que transmiten unas bacterias a otras mediante plásmidos. Algunos de los fenotipos de resistencia son inducibles para vancomicina pero no para teicoplanina, lo que hace que muchos de los enterococos sean aún sensibles a ésta.

La vancomicina tiene pobre absorción oral y se prefiere administrar por vía IV, mientras que teicoplanina se puede poner también por vía IM. El 30% de vancomicina se une a proteínas y se distribuye a múltiples líquidos corporales como LCR cuando las meninges están inflamadas, líquido biliar, pleural, pericárdico, sinovial y ascítico; tiene vida media de eliminación que varía entre 4 horas en infantes hasta 11 horas en adultos, no sufre metabolismo y del 80% a 90% es excretada por el riñón de manera inalterada; en individuos con daño en la función renal se deben ajustar las dosis. La teicoplanina se fija a proteínas entre 90% y 95% y tiene vida media de eliminación que supera las 100 horas.

Reacciones adversas

Más del 10% de los que reciben vancomicina presentan trastornos del gusto, náuseas, vómito, estomatitis y flebitis. Se han descrito escalofríos, fiebre, eosinofilia, trombocitopenia, nefritis intersticial y falla renal, ototoxicidad a veces permanente. La toxicidad sobre el VIII par por cualquiera de los dos agentes se asocia a concentraciones plasmáticas demasiado altas. El goteo IV rápido de vancomicina puede ocasionar reacciones eritematosas con hiperemia facial, taquicardia e hipotensión, que en caso de ser extrema se conoce como "síndrome de cuello rojo" o "síndrome de hombre rojo", la cual no es una reacción alérgica, sino consecuencia del efecto tóxico directo del antibiótico en las células cebadas que las hace liberar histamina. Esta reacción es poco común que se presente con teicoplanina. Además, se ha descrito el síndrome DRESS con rash, eosinofilia y síntomas sistémicos y el síndorme de Stevens-Johnson.

Interacciones

Debe ponerse especial cuidado con otros agentes que sean nefrotóxicos como los aminoglicósidos y el colistimetate. Sin embargo, los efectos bactericidas son sinérgicos con los aminoglicósidos. Además, puede potenciar el efecto de bloqueantes neuromusculares.

Precauciones y contraindicaciones

Por el riesgo de causar daño renal deben evitarse en pacientes con alteraciones en dicha función, además prever algunos factores de riesgo que pueden empeorar la condición, como son deshidratación, edad avanzada y el uso concomitante de sustancias nefrotóxicas. Se deben descontinuar si aparecen signos de nefrotoxicidad y ésta generalmente es reversible. La aparición de tinitus o vértigo es un indicador de daño del VIII par y obliga a suspender el antimicrobiano. Debe evitarse la administración rápida por vía IV. Efectos adversos, incluyendo pérdida de la audición sensorioneural y nefrotoxicidad, se han reportada en tratamientos maternos durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. No se recomienda su uso durante la lactancia.

Usos

Se han utilizado en infecciones por catéteres, en diarrea asociada a *C. difficile* preferiblemente por vía oral (off-label), en infecciones complicadas de pacientes gravemente enfermos, en la enterocolitis por *S. aureus*. También han demostrado ser efectivas en meningitis bacteriana especialmente por *S. aureus y S. pneumoniae*. Son opciones importantes a considerar en la neumonía adquirida en la comunidad y de origen nosocomial por *Streptococcus* del Grupo A, *S. pneumoniae y S. aureus* resistentes a ß-lactámicos. Son útiles en la profilaxis de endocarditis infecciosa al ser aplicadas una hora antes de procedimientos dentales o cirugía en el tracto respiratorio superior. En la bacteremia por *S. aureus* meticilino resistente, en absceso cerebral, o espinal, empiema subdural, endocarditis de válvulas nativas o implantadas, en endoftalmitis, osteomielitis, artritis séptica, trombosis séptica del seno cavernoso o del seno venoso dural, infecciones relacionadas con catéter, infecciones de articulaciones protésicas, sepsis y choque séptico, en profilaxis prequirúrgica, infecciones del sitio operatorio y en infecciones complicadas de piel y anexos han mostrado muy buenos resultados.

booksmedicos.org

LIPOPÉPTIDOS: Daptomicina

Es un antibiótico obtenido de *Streptomyces roseosporus*, descubierto hace más de 30 años, pero que la necesidad de antimicrobianos útiles contra bacterias gram (+) resistentes a vancomicina obligó a reanudar su desarrollo clínico.

La daptomicina es bactericida que se fija a las membranas bacterianas, lo que conlleva a despolarización, pérdida del potencial de membrana e inhibición intracelular de la síntesis de DNA, RNA y proteínas. Muestra actividad selectiva contra bacterias gram (+) aerobias, facultativas y también anaerobias, en especial estafilococos, estreptococos y enterococos que sean resistentes a vancomicina. También pueden ser sensibles especies de *Corynebacterium, Peptostreptococcus, Clostridium perfringens, Actinomyces* y propionibacterias. La resistencia a daptomicina se ha venido reportando especialmente en el tratamiento de infecciones con grandes inóculos tales como endocarditis e infecciones por enterococos. Se ha descrito sinergismo con los ß-lactámicos para revertir la resistencia.

La daptomicina debe ser administrada por vía IV porque casi no se absorbe por la vía oral y la toxicidad directa sobre el músculo impide que se coloque IM. Se une aproximadamente un 92% a albumina, pese a que llega bien a pulmón, es inactivada por el factor pulmonar tensoactivo. Su vida media de eliminación es de 8 a 9 horas y se excreta un 80% de manera inalterada por el riñón. La dosis se debe ajustar si la depuración de creatinina es menor a 30 ml/min.

El efecto tóxico principal de la daptomicina es la lesión del sistema músculo-esquelético con incremento de CPK, dolor en las extremidades, dolor lumbar, debilidad y artralgias. También se asocia con diarrea, vómito, constipación, anemia, edemas, dolor torácico, hipertensión e hipotensión, insomnio, fiebre, ansiedad, rash y eritema, hipocalemia, hemorragia digestiva, eosinofilia, infecciones urinarias, elevación de INR, transaminasas y fosfatasa alcalina.

Debe tenerse especial cuidado en la administración concomitante con aminoglicósidos y estatinas por la potenciación de nefrotoxicidad y miopatías respectivamente.

Debe descontinuarse ante signos y síntomas de miopatías en conjunción con incremento de la CPK. La miopatía ocurre más frecuentemente cuando se emplea a dosis mayores o más frecuentes de las recomendadas. El uso prolongado se ha asociado a colitis pseudomembranosa por *C. difficile*, también se ha reportado hipersensibilidad y anfilaxia, así que no debe emplearse en personas con antecedentes de alergias al fármaco. Debe suspenderse ante evidencias de neumonía esosinofílica. La información sobre su uso en embarazo es limitada, sin embargo, se han descrito tratamientos exitosos con daptomicina durante el segundo y tercer trimestre de gestación.

La daptomicina está indicada para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos complicadas ocasionadas por microorganismos aerobios gram (+) multirresistentes, en bacteremia y en endocarditis por *S. aureus* meticilino resistentes y enterococos vancomicino resistentes. También ha sido utilizada en osteomielitis y atritis séptica por MRSA (off-label), e infecciones de articulación protésica.

BACITRACINA

Es un antibiótico producido por *Bacillus subtilis*, inhibe la síntesis de la pared bacteriana de diversos cocos y bacilos gram (+), *Neisseria, H. influenzae, Actinomyces y Fusobacterium*, pero son resistentes las *Pseudomonas*, enterobacterias y *Nocardia*.

Viene en preparados oftálmicos y dermatológicos, sola o asociada a neomicina, polimixina y en ocasiones también a corticoides, y en solución inyectable asociada a neomicina la cual es empleada en el tratamiento de la neumonía y empiema en niños.

Es útil en la conjuntivitis supurativa, la úlcera corneal y en algunas infecciones abiertas en piel, como eccemas y úlceras infectadas, pero no se debe emplear en el tratamiento de la forunculosis, pioderma, carbunco, impétigo y abscesos en piel.

MUPIROCINA

La mupirocina proviene de un producto de la fermentación de *Pseudomonas fluorescens,* que solo tiene aplicaciones locales. La mupirocina inhibe la síntesis de proteínas bacterianas por unión reversible e inhibición de la isoleucilo sintetasa de RNA de transferencia, que es activa contra muchas cepas de bacterias gram (+) y algunas gram (-). En especial es bactericida contra *S. pyogenes y S. aureus* incluso meticilino resistentes. Se ha descrito resistencia mediada por plásmidos. La absorción por piel intacta es mínima. Puede causar irritación y sensibilización en el sitio de aplicación. Se expende en forma de cremas para ser utilizada en heridas quirúrgicas a fin de prevenir la infección del sitio operatorio.

ZOLIFLODACINA

Se trata del primer antibiótico de un nuevo grupo llamado espiropirimidinetrionas, que será próximamente aprobado por la FDA. Su mecanismo de acción está relacionado con inhibición de la topoisomerasa II, lo que lleva a la acumulación de cadenas de ADN y al bloqueo de la biosíntesis del material genético de la bacteria. La efectividad de este mecanismo ha sido demostrada en *Neisseria gonorrhoeae* resistente a ceftriaxona y ciprolfoxacina y algunos *Staphylococcus aureus* resistentes a vancomicina. Además, zoliflodacina tiene actividad contra *Chlamidya trachomatis, Chlamydophila pneumonia, Mycoplasma genitualium* y algunas especies de ureaplasmas. Se administra por vía oral y en el tratamiento de las infecciones urogenitales por gonococos ha sido efectiva en dosis única.

booksmedicos.org

Presentaciones y dosis

Tabla 14.11.
ANTIBIÓTICOS VARIOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Linezolide	ZYVOXID, LITASINA, VOZOLID	Sol. Iny. 2 mg/ml con (600mg/300ml); tableta 600 mg	VO o IV: 600 mg cada 12 horas por 7 a 21 días	VO o IV: 10 mg/kg cada 8 a 12 horas
Espectinomicina	ESPECTINOMICINA MK	Sol. Iny. 2 g/5 ml	IM: 2 g dosis única	
Polimixina B + neomicina y dexametasona o betametasona	MAXITROL, WASSETROL	Sol oft: 1+3.5+6000 mg/UI/5 ml; sol. ótica 3.75+1+40 mg/ml	Oftálmico: instilar 1-2 gotas cada 3-4 horas	
Polimixina E (Colistina)	COLISTIMETATO	Sol. Iny. 150 mg/2 ml y 2.000.000 UI	IV o IM: 3-8 mg/kg/dia dividido en 3 dosis	IV o IM: 3-8 mg/kg/día dividido en 3 dosis
Vancomicina	VANCOMICINA, SUMICINA, ENTEROCAPS	Sol. Iny 1 g/100 ml; liofilizado 1 g; polvo para reconstituir de 500 mg. Cap 500 mg	IV: 2-3 g/día (o 30-60 mg/kg/día) dividido en dosis cada 8-12 horas	> 1 mes: IV: 10-15 mg/kg cada 6 horas
Daptomicina	CUBICIN, DAPTOMICINA	Liofilizado para perfusion 350 mg y 500 mg	IV: 4-10 mg/kg una vez al día	
Bacitracina	ALTRACINE A, BANEOCIN	Con polimixina/ dexametasona unguento oftalmico 50000+1000000+0.1 ui/g/5 g. o sol. Oft: solucion oftalmica 10000 UI. Bacitracin/ neomicina sol. Iny. 250 + 5000 UI/10 g	VO: para diarrea por C. difficile: 25000 UI cada 6 horas, Oftálmico: instilar 1-2 gotas cada 3-4 horas	IM o IV: 900 a 1000 UI/kg/día dividido en 2-3 dosis
Mupirocina	BACTROBAN	Crema y ungüento 2 %/15 g		

ANTIBACTERIANOS

Son fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis, del complejo *Mycobacterium avium* y de la lepra. Las micobacterias han causado enfermedades desde tiempo inmemorial. La tuberculosis genera entre 6 y 10 millones de casos nuevos y causa la muerte de 1,7 millones de personas al año, constituyéndose en la enfermedad infecciosa causada por un solo agente que provoca más muertes en el mundo. En 1882 Robert Koch demostró ante la Berlin Physiological Society que la tuberculosis, que en ese siglo había cobrado un cuarto de vidas europeas, era una enfermedad infecciosa causada por un bacilo al que denominó *Mycobacterium tuberculosis,* y al que en el futuro habría formas de combatir.

Pero solo 60 años después, en 1943, se aisló el primer agente antituberculoso, la estreptomicina y un año más tarde, el primer paciente que recibió este fármaco fue declarado curado de la enfermedad. Luego de varios casos exitosos de tratamiento, en 1948 The British Medical Research Council condujo el primer ensayo clínico a gran escala con estreptomicina, que se constituyó en el primer ensayo publicado que involucraba pacientes asignados aleatoriamente, sentando las bases de la actual metodología de investigaciones experimentales. Pese a que muchos pacientes fueron curados, una importante proporción de éstos sufrió recaída y poco tiempo después se cultivaron las micobacterias, descubriéndose la resistencia al medicamento. Ese mismo año, dos nuevos antituberculosos fueron lanzados al mercado, se trataba de tioacetazona y del ácido para-aminosalicílico que, al ser sumados a la estreptomicina en el tratamiento antituberculoso, lograron mayores tasas de curación y la resistencia antibiótica declinó.

En el año 1951 la isoniazida fue probada en un hospital de Nueva York, mejorando dramáticamente los resultados clínicos. Le siguieron los desarrollos de pirazinamida (1952), cicloserina (1952),

booksmedicos.org

etionamida (1956), rifampicina (1957) y etambutol (1962). A finales de los años sesenta The British Medical Research Council recomendó el uso de un régimen con cuatro medicamentos durante 6 a 8 meses para el uso en pacientes nuevos, que incluía isoniazida, rifampicina y otros dos agentes que fueran razonablemente bien tolerados, dando nacimiento al esquema acortado de la tuberculosis.

Al comienzo de los años 90s se consideraba que la tuberculosis estaba bajo control, lo cual se acompañó de un desinterés en las políticas sanitarias y de la industria farmacéutica. A partir de ese momento, tanto el desarrollo de multirresistencia a los antituberculosos como el incremento de la co-infección con el VIH condujeron a una nueva exacerbación de la enfermedad. Alrededor del 80% de todos los casos de tuberculosis ocurren en India, China, Suráfrica, Nigeria e Indonesia.

Su principal forma de presentación clínico-patológica es la pulmonar, pero pueden darse concomitante o aisladamente otras formas que se conocen como extrapulmonares (SNC, renal, ósea, articular, gastrointestinal, ganglionar, etc.). Los medicamentos utilizados, su forma de combinación y los esquemas de tratamiento son similares para las formas pulmonar y extrapulmonar, pero puede variar el tiempo de tratamiento.

Para comprender mejor la farmacología de los agentes antituberculosos es recomendable recordar algunas de las características del bacilo que revisten importancia desde el punto de vista terapéutico:

- Más del 60% de la pared está conformada por lípidos, en especial ácidos micólicos compuestos de 3-hidroxiácidos grasos de dos ramas, con cadenas que poseen incluso 76 a 90 carbonos. Esta protección extraordinaria impide que muchos compuestos farmacológicos pasen al interior del citosol.
- Poseen una segunda capa defensiva derivada de abundantes bombas de exclusión en la membrana bacteriana.
- Es un microorganismo estrictamente aerobio, lo que explica por qué se multiplica mejor en las zonas bien oxigenadas.
- Es de crecimiento lento, lo que facilita el empleo de dosis únicas diarias, pero también implica que la duración del tratamiento sea mayor que para la mayoría de infecciones.
- Tiene alta capacidad de mutar y desarrollar resistencias, lo que obliga a emplear la asociación de varios medicamentos.
- Puede vivir en forma de diferentes poblaciones bacilares que se localizan de manera diferente y tienen actividad distinta.

Se reconocen al menos tres poblaciones celulares claramente distinguibles:

- Los bacilos en las paredes de las cavidades, que habitan en condiciones óptimas de oxigenación, pH y se multiplican activamente.
- Pueden "esconderse" en las células como macrófagos, donde su multiplicación es más lenta por las condiciones intracelulares menos favorables.
- Los bacilos ubicados en los focos caseosos, con una capacidad de multiplicación muy reducida o intermitente, debido al bajo contenido de oxígeno y al bajo pH del medio.

Así, la población de multiplicación activa no sólo brinda las características contagiosas a la enfermedad, sino que posee la mayor capacidad de mutar y desarrollar resistencia. La primera fase del tratamiento está destinada a evitar la selección de resistencias y la rápida negativización de la expectoración del paciente, para lo cual se utilizan asociaciones de los medicamentos más eficaces contra esta población activa: rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol.

Con las poblaciones intra y extracelulares de multiplicación lenta la situación es diferente ya que su capacidad de desarrollar resistencias es baja, pero su multiplicación lenta e intermitente lleva a que los medicamentos tengan menor eficacia sobre ellas, aumentando el riesgo de "persistencia o cronicidad" de las lesiones y, por lo tanto, de «recaídas». Estas poblaciones son las que exigen los tratamientos prolongados con medicamentos útiles contra los bacilos intracelulares: rifampicina, isoniazida, pirazinamida. Desafortunadamente, sólo los derivados de la rifamicina han sido eficaces contra los bacilos que se multiplican lentamente en los focos caseosos.

En la actualidad han emergido una serie de micobacterias que conforman el "complejo de *Mycobacterium abscessus*" (*M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*) que son de crecimiento rápido, resistentes a múltiples fármacos y no son causantes de tuberculosis, pero sí de un amplio espectro de infecciones en piel, bacteremia, infecciones oculares, pulmonares e infecciones diseminadas. Tienen por característica su rápido crecimiento, pues tardan menos de 7 días en aparecer en los cultivos y atacan preferiblemente a pacientes inmunocomprometidos. Responden mejor a otros antibióticos tradicionales como amikacina, cefoxitina, claritromicina y ciprofloxacina.

booksmedicos.org

RIFAMICINAS: Rifampicina (R), Rifapentina, Rifabutina

Las rifamicinas son antibióticos macrocíclicos; la rifapentina y la rifabutina son derivados de la rifampicina. Penetran las bacterias de una manera concentración dependiente y alcanzan un equilibrio dinámico en unos 15 minutos, para unirse a la subunidad ß de la polimerasa de RNA que depende de DNA (rpoB) para formar un complejo estable de fármaco-enzima. Esta unión suprime la formación de cadenas en la síntesis de RNA.

La rifampicina inhibe el crecimiento de muchas bacterias gram (+) y gram (-) como *S. aureus*, y estafilococos coagulasa-negativos, *E. coli, Pseudomonas, Proteus* indolpositivos e indolnegativos y *Klebsiella*. También es muy activo contra *N. meningitidis, H. influenzae* y *Legionella*. Inhibe la proliferación de muchas cepas de *M. tuberculosis, M. leprae, M. kansasii*, y a concentraciones mayores suprimen muchas cepas de *Mycobacterium scrofulaceum, M. intracelullare* y *M. avium*. El *M. fortuitum* es muy resistente a rifampicina. Las CIM de rifapentina son similares a las de rifampicina. La rifabutina inhibe muchas cepas del complejo *M. avium* a concentraciones mayores que las que requiere para inhibir las diferentes cepas de *M. tuberculosis*.

Los mecanismos de resistencia a la rifampicina dependen de la alteración en el sitio de acción del fármaco que es rpoB debida a mutaciones en los genes para este sitio. Actualmente se han demostrado bombas de exclusión responsables de la resistencia a rifamicinas.

Después de la administración oral, las rifamicinas son absorbidas en grados variables, por ejemplo, los alimentos reducen un tercio de la absorción de rifampicina, mientras que elevan la de rifapentina y no tienen efecto sobre rifabutina. La unión de rifampicina a proteínas alcanza 85%, logra un pico de concentración tras 1,5 horas, sufre metabolismo por esterasas y colinesterasas. Las tres son autoinductoras de su propio metabolismo. Penetran muy bien a muchos tejidos, pero solo logran concentraciones en el SNC del 5% de las plasmáticas. Tanto los fármacos como sus metabolitos son excretados principalmente por bilis, puesto que en orina solo aparece el 33% de éstos.

La rifampicina tiene vida media de eliminación de 2 a 5 horas, mientras que rifabutina de 32 a 67 horas y rifapentina de 14 a 18 horas. Pero las semividas de las rifamicinas no son importantes para optimizar el tratamiento, y si los pacientes las toleran al recibir dosis más altas podrían obtener actividades bactericidas mayores, que con el tiempo reducirán la aparición de resistencia.

Reacciones adversas

En términos generales, son bien toleradas y no más del 5% de pacientes presentan reacciones adversas importantes. Las más frecuentes son erupción cutánea, conjuntivitis, fiebre, náuseas y vómito, pero se ha observado incluso hepatitis y muerte por insuficiencia hepática en pacientes que recibían otros fármacos hepatotóxicos o con alcoholismo crónico. Algunas reacciones como hemólisis, hemoglobinuria, hematuria y falla renal aguda pueden ocurrir. Es importante no suministrar dosis altas de rifampicina en regímenes de menos de dos veces por semana porque hasta un 20% de pacientes puede presentar un síndrome seudo-gripal con fiebre, escalofríos, mialgias y ocasionalmente eosinofilia, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, trombocitopenia, anemia hemolítica y choque. Todas tiñen de un color naranja oscuro la piel, orina, heces, saliva, lágrimas y lentes de contacto.

Interacciones

La rifampicina induce de manera potente la actividad de CYP1A2, 2C9, 2C19 y 3A4 por lo que tiene múltiples interacciones (tabla 1.1, capítulo 1). Debe evitarse el uso concomitante con apixaban, aprepitant, artemeter, asunaprevir, atazanavir, axitinib, bedaquiline, boceprevir, clozapina, dabigatran, daclatasvir, darunavir, deflazacort, delamanid, delavirdina, dasabuvir, deflazacort, diltiazem, dronedarona, edoxaban, esomeprazol, everolimus, fosamprenavir, itraconazol, ivabradina, lopinavir, lumefantrina, micofenolato, nelfinavir, nifedipino, ritonavir, omeprazol, praziquantel, quinina, rivaroxaban, saquinavir, sofosbuvir, tenofovir, ticagrelor, tipranavir, tofacitinib y voriconazol, entre otros.

Precauciones y contraindicaciones

En estudios realizados con rifampicina y rifapentina en modelos animales de reproducción se han observado eventos adversos y se conoce que en humanos atraviesan la barrera placentaria. La rifampicina cruza la placenta y se han observado hemorragias post natales en el neonato y la madre con la administración durante las últimas semanas de embarazo, pero si la paciente tiene el diagnóstico de tuberculosis se debe usar, debido al riesgo de tuberculosis para el feto. Pasan la leche materna y no se recomiendan durante la lactancia. Están contraindicadas en caso de hipersensibilidad. Se pueden ajustar las dosis en falla hepática para reducir la toxicidad.

Usos

La rifampicina es medicamento de primera línea en el tratamiento de la tuberculosis y la lepra, asociada a otros antibióticos. Es alternativa de la isoniazida en profilaxis de la tuberculosis latente. En países de alta prevalencia de tuberculosis no debería emplearse en otras indicaciones, sin embargo, ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de endocarditis por *S. aureus* meticilino resistente en válvulas protésicas, en meningitis por *Streptococcus* y *Staphylococcus*, en profilaxis de meningitis meningocócica, portadores nasales de *S. aureus* en combinación de al menos otro antibiótico antiestafilococo y en infecciones por *M. kansasii*.

booksmedicos.org

La rifabutina se emplea solamente en tuberculosis activa como alternativa de la rifampicina en especial en pacientes con la co-infección con VIH y en el tratamiento y profilaxis de las infecciones por el complejo *M. avium*. La rifapentina solo se utiliza en el manejo de la tuberculosis activa en asocio de otros antituberculosos.

PIRAZINAMIDA (Z)

Es un análogo de la nicotinamida, también conocida como pirazina carboxilamida. La pirazinamida se activa en un medio ácido que puede ser el del interior de los fagosomas de los macrófagos o el del medio en los bordes de las cavidades necróticas tuberculosas. La nicotinamidasa de *M. tuberculosis* (pirazinamidasa) desamina la pirazinamida hasta formar ácido pirazinoíco (POA^-) que es transportado hasta el medio extracelular por una bomba de exclusión. En el medio ácido extracelular, esta forma es protonada hasta POAH que es más liposoluble y penetra al bacilo. Pese a que aún no se conoce el mecanismo de acción, existen tres propuestas:

- Inhibición de la sintasa tipo i de ácidos grasos que lleva a una interferencia en la síntesis de ácidos micólicos.
- Disminución del ph intracelular.
- Inhibición del transporte por la membrana a causa de POAH.

La pirazinamida solo tiene actividad antibacteriana sobre el *M. tuberculosis*. La resistencia obedece a que el bacilo tenga pirazinamidasa con menor afinidad por el antibiótico lo que reduce su conversión a POA. Se han identificado mutaciones en genes que codifican los blancos de la pirazinamida y también de bombas de exclusión.

La biodisponibilidad es superior al 90% y el fármaco es concentrado muchas veces en el líquido del epitelio pulmonar. Sufre metabolismo por la desamidasa microsomal e hidroxilada para ser excretada por vía renal, lo que determina que su eliminación se vea afectada en caso de insuficiencia de este órgano y se deben ajustar las dosis. La vida media de eliminación es variable, alrededor de 9 a 10 horas y depende del peso y sexo del paciente.

Reacciones adversas

El efecto indeseable más importante y grave de pirazinamida es la hepatitis, que en casos excepcionales puede llevar a la muerte. También inhibe la excreción de uratos, lo cual lleva a hiperuricemia a la mayoría de pacientes, e incluso puede provocar crisis de gota. Además, se ha asociado con debilidad, anorexia, náuseas, vómito, artralgias, mialgias, acné, angioedema, efectos anticoagulantes, nefritis intersticial, fotosensibilidad, erupción cutánea y trombocitopenia.

Precauciones y contraindicaciones

La pirazinamida está contraindicada en casos de hipersensibilidad, gota aguda y daño hepático severo. Debe usarse con precaución en pacientes con historia de alcoholismo, falla renal, gota crónica, diabetes mellitus y porfiria. No se han observado efectos teratógenos en modelos animales de reproducción; debido al riesgo de tuberculosis para el feto se recomienda utilizar pirazinamida para el tratamiento de la mujer gestante y se puede utilizar con precaución durante la lactancia. Debe emplearse con especial cuidado junto con otros medicamentos que también sean tóxicos sobre el hígado, como la rifampicina.

Usos

La pirazinamida solo es útil en el tratamiento de la tuberculosis activa asociada a los otros antituberculosos.

ISONIAZIDA (H)

La isoniazida (hidrazida del ácido isonicotínico) es una molécula pequeña, hidrosoluble, de estructura similar a la de pirazinamida. El fármaco penetra al bacilo por difusión pasiva y es activado por una catalasa llamada KatG, convirtiéndolo en un radical que interactúa con NAD y NAPH de la micobacteria para producir nuevos isómeros que inhiben la actividad de la reductasa InhA y de la sintasa KasA, lo cual impide la síntesis de ácidos micólicos, esenciales componentes de la pared bacteriana, llevando a la muerte del bacilo. Además, otro isómero inhibe la dihidrofolato reductasa micobacteriana, con lo que altera la síntesis de ácidos nucléicos. La isoniazida es más activa contra *M. tuberculosis* y moderadamente eficaz contra *M. bovis* y *M. kansasii*, pero tiene muy poca actividad contra el complejo *M. avium*. No tiene actividad contra ningún otro tipo de microorganismos.

La resistencia a isoniazida se acompaña de mutación de la catalasa KatG, sobreexpresión de los genes de InhA y mutación en los genes KasA. Pero también se han identificado bombas de exclusión para isoniazida.

La isoniazida se absorbe muy bien por vía oral y tiene biodisponibilidad del 100%, alcanzando un pico de concentración entre 1 y 2 horas. Alrededor del 10% a 15% viaja unida a proteínas, llega a casi todos los tejidos y al LCR, cruza placenta y leche materna. Es metabolizada en el hígado por acetilación y existen pacientes que tienen el fenotipo de acetiladores lentos, intermedios y rápidos. La excreción es principalmente renal (75% a 95%). La vida media de eliminación varía según el tipo de acetilador, siendo de 30 a 100 min para los acetiladores rápidos y de 2 a 5 horas para los lentos.

Reacciones adversas

Cerca del 0,1% de los pacientes puede presentar formas graves de hepatopatías, que son menos frecuentes y graves en menores de 20 años, pero que se incrementan con la edad y con la administración

booksmedicos.org

simultánea de rifampicina hasta en 3% de los casos. La neuropatía periférica ocurre con más frecuencia en acetiladores lentos (2%), diabéticos, desnutridos y con anemia, pero puede prevenirse con la administración conjunta de piridoxina (vitamina B6). También se ha asociado a convulsiones, neuritis y atrofia óptica, espasmos musculares, vértigo, ataxia, parestesias, estupor. Algunas veces aparecen anomalías como euforia, pérdida transitoria de la memoria e incluso psicosis, que también pueden prevenirse con el consumo de piridoxina. El efecto indeseable más común es la erupción cutánea, pero se pueden presentar casos tan extraños como metahemoglobinemia, anemia, vasculitis, artralgias, xerostomía y epigastralgia. Una dosis de 1,5 g puede ser tóxica y se ha asociado con convulsiones refractarias a fenitoina y barbitúricos, a acidosis metabólica y coma.

Inteacciones

Debe evitarse el uso conjunto de isoniazida con clopidogrel, pimozida y tioridazina. La isoniazida puede incrementar los niveles y la toxicidad de acetaminofen, benzodiazepinas, carbamazepina, citalopram, cicloserina, nebivolol, fenitoina y teofilina. Puede reducir los niveles de tramadol. Además, sus niveles se reducen en presencia de propafenona, etionamida y rifamicinas.

Precauciones y contraindicaciones

Puede causar severa hepatotoxicidad y muerte, que usualmente ocurre durante los primeros tres meses de tratamiento. El riesgo de desarrollar hepatitis depende de la edad, los pacientes deben ser entrenados para advertir cuando presenten cansancio, anorexia, náuseas, dolor abdominal, ictericia o vómito y que descontinúen la terapia. Se recomienda hacer exámenes oftalmológicos periódicos, así como tomar entre 10 y 50 mg/día de piridoxina en individuos con riesgo de desarrollar neuropatías periféricas (HIV, déficit nutricional, diabetes y embarazo). Se han observado eventos adversos en modelos de animales en reproducción, pero debido al riesgo de trasmisión para el feto se recomienda su uso en la mujer gestante asociada a suplementación de piridoxina y se puede utilizar con seguridad durante la lactancia.

Usos

La isoniazida es útil en el tratamiento de la tuberculosis activa, asociada a otros antituberculosos, y en la profilaxis de la tuberculosis latente, en infecciones por micobacterias no tuberculosas como *M. kansasii.*

ETAMBUTOL (E)

El etambutol inhibe la arabinosil transferasa III, con lo que se impide la transferencia de arabinosa en la biosíntesis de arabinogalactano, que a su vez interrumpe el ensamble de la pared celular micobacteriana. El etambutol tiene actividad contra una amplia variedad de micobacterias entre ellas diferentes cepas de *M. tuberculosis, M. kansasii, M. avium, M. gordonae, M. marinum, M. scrofulaceum, M. azulgai.* La mayoría de cepas de *M. senopi, M. fortuitum y M. chelonae* se han encontrado resistentes. Los mecanismos de resistencia están mediados por mutaciones de los genes que codifican las transferasas y por la presencia de bombas de exclusión.

La absorción oral es buena y tiene biodisponibilidad cercana al 80%, alcanza su pico de concentración entre 2 y 4 horas, se distribuye ampliamente a través de todo el organismo y se concentra en riñones, pulmones, saliva y eritrocitos. Se transporta entre 20% y 30% unida a proteínas, y solo el 20% del fármaco es metabolizado en el hígado; el restante es excretado por el riñón en forma inalterada, de ahí la importancia de que la función de este órgano sea adecuada. Su vida media de eliminación está entre 2,5 y 3,6 horas.

Reacciones adversas

La aparición de los efectos indeseables es dependiente de la dosis. El efecto secundario más importante es la neuritis óptica con disminución de la agudeza visual y pérdida de la capacidad para diferenciar el rojo del verde y otros defectos visuales, usualmente reversibles tras la suspensión del medicamento, pero se han reportado casos de ceguera permanente. Otros efectos en el SNC incluyen confusión, desorientación, discinesias, fiebre, alucinaciones, fatiga. Se puede presentar dermatitis, eritema multiforme, prurito, hiperuricemia, gota, dolor abdominal, eosinofilia, leucopenia, linfadenopatía, hepatitis, artralgias, neuropatía periférica, nefritis, neumonitis y reacciones anafilácticas.

Precauciones y contraindicaciones

El etambutol está contraindicado en caso de hipersensibilidad, neuritis óptica, niños menores, pacientes inconscientes o que no estén en capacidad de discernir y reportar cambios visuales. Se recomienda hacer valoraciones visuales previas y periódicas. Las dosis se deben ajustar en caso de insuficiencia renal.

Usos

El etambutol se utiliza asociado a otros antituberculosos en el manejo de la tuberculosis activa, en otras infecciones por micobacterias no tuberculosas (*M. kansasii*) y en las infecciones por el complejo *M. avium.*

AMINOGLICÓSICOS

La estreptomicina (*S*), amikacina y kanamicina se utilizan para tratar enfermedades por las micobacterias *M. tuberculosis, M. kansasii y M. avium,* y se consideran medicamentos de segunda línea en el tratamiento de la tuberculosis. En otra parte de este capítulo se describen todas las características de este grupo de fármacos.

booksmedicos.org

FLUOROQUINOLONAS

Las fluoroquinolonas como ofloxacina y ciprofloxacina han sido empleadas como antituberculosos de segunda línea durante los últimos años, pero la aparición progresiva de resistencia ha limitado su uso. La adición de un grupo halógeno en C8 y otro metoxi en C8 ha logrado reducir la aparición de dicha resistencia. La **moxifloxacina** es la más avanzada en ensayos clínicos como antituberculoso e incluso se ha estudiado para sustituir la isoniazida o el etambutol, porque tiene la capacidad de reducir el tiempo de conversión del esputo y el paciente deja de ser bacilífero de forma más rápida. Se han encontrado interacciones farmacológicas con rifampicina y rifapentina que reducen la biodisponibilidad de moxifloxacina. Las características farmacodinámicas y farmacocinéticas fueron discutidas en el aparte específico de fluoroquinolonas.

OXAZOLIDINONAS

Linezolid y tedizolid y más recientemente sutezolid han mostrado una alta eficacia en el tratamiento de la tuberculosis, especialmente de la multirresistente. Sin embargo, en las terapias prolongadas que exige esta enfermedad se han observado con mucha frecuencia eventos adversos mayores que limitan su utilización. Información ampliada sobre este grupo de antibióticos se encuentra en este mismo capítulo.

ETIONAMIDA

Útil para el tratamiento de formas resistentes de tuberculosis. La etionamida es convertida por enzimas bacterianas en un producto que inhibe el crecimiento de micobacterias al inhibir la actividad del producto génico inhA, que es la enoil-ACP reductasa de la sintasa II de ácidos grasos, con lo cual bloquea la biosíntesis de ácidos micólicos y la síntesis de la pared del bacilo. Su espectro está dirigido contra el *M. tuberculosis*, que ha desarrollado como principal mecanismo de resistencia la transformación de la enzima que activa la etionamida.

La biodisponibilidad es cercana al 100% y alcanza un pico de concentración a las 2 horas de ingerido, tiene vida media de eliminación de 2 horas, tras su metabolismo en el hígado es eliminada por vía renal. Las principales manifestaciones de intolerancia son de carácter gastrointestinal con anorexia, náuseas y vómito, pero también puede aparecer hipotensión ortostática, depresión, somnolencia, astenia, convulsiones y neuropatía periférica. Además, perturbaciones olfatorias, visión borrosa y diplopía que se pueden prevenir con el uso de piridoxina.

ÁCIDO PARAAMINOSALICÍLICO (PAS)

Útil para el tratamiento de formas resistentes de tuberculosis. Fue descubierto en 1943 y se constituyó en uno de los primeros tratamientos efectivos de la tuberculosis. Se comporta como bacteriostático únicamente contra el *M. tuberculosis*, a través de la inhibición competitiva de la dihidropteroato sintasa al ocupar el lugar del ácido para-aminobenzoico y bloquear la síntesis de ácido fólico y nucleótidos timidínicos.

La biodisponibilidad del PAS es cercana al 90% y mejora su absorción en presencia de alimentos, lo cual reduce la irritación gástrica que pueda ocasionar. Viaja unido a proteínas un 50% a 60% y sufre metabolismo en hígado a una hepatotoxina potencial, para ser excretado un 80% por el riñón. Entre 10 y 30% de pacientes experimentan problemas gastrointestinales, pero hasta el 10% desarrollan erupciones cutáneas, fiebre y eosinofilia.

CICLOSERINA

Útil para el tratamiento de formas resistentes de tuberculosis. Es un antibiótico de amplio espectro producido por *Streptococcus orchidaceous*. Es análogo estructural de la D-alanina por lo que inhibe la alanina racemasa, interrumpiendo las reacciones en que D-alanina es incorporada en la síntesis de pared celular de la bacteria. Aparte de su actividad contra *M. tuberculosis* ha mostrado actividad contra *S. aureus* y especies de *Nocardia* y *Chlamydia*. Entre 10% y 82% de cepas del *M. tuberculosis* han mostrado resistencia.

La cicloserina tiene excelente absorción oral, se distribuye ampliamente y llega en muy buenas concentraciones al LCR; alrededor del 50% se excreta sin alteración por el riñón y en caso de insuficiencia renal se puede acumular y generar concentraciones tóxicas. Se ha asociado con síntomas neuropsiquiátricos desde cefalea y somnolencia hasta psicosis, convulsiones e ideación suicida. Está contraindicada en pacientes con epilepsia.

CAPREOMICINA

Útil para el tratamiento de formas resistentes de tuberculosis. Su actividad antimicobacteriana es parecida a la de aminoglicósidos, al igual que sus reacciones adversas. Se administra por vía parenteral. Se ha asociado con lesión del VIII par (hipoacusia, acúfenos), por lo cual no se recomienda su uso concomitante con otros que sean ototóxicos, y también con lesión renal. También se ha observado leucopenia, exantema y fiebre.

NITROIMIDAZOLES BICÍCLICOS

Delamanid y pretomanid son nuevos antituberculosos recién aprobados en algunos países para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. Pertenecen al grupo de nitro-dihidro-imidazoxazoles activos contra *M. tuberculosis* al inhibir la biosíntesis de ácidos micólicos y bloquear la producción de pared celular, por inhibición de una nitrorreductasa. La combinación de delamanid con rifampicina y pirazinamida resultó en marcada y rápida erradicación del bacilo, en comparación al régimen tradicional.

Se encontró que delamanid no es afectado por la actividad de las enzimas del sistema microsomal hepático, lo cual sugiere que puede ser aplicable en el tratamiento de pacientes que requieren

booksmedicos.org

antirretrovirales que sean metabolizados por el citocromo P450. En estudios clínicos preliminares se asoció con efectos indeseables como anemia, náuseas, vómito, dolor abdominal, palpitaciones, prolongación del intervalo QT, hemoptisis, parestesias, insomnio, tremor, astenia, hiperuricemia e hipocalemia. Se han reportado efectos adversos por delamanid en modelos reproductivos de animales de experimentación y no se recomienda su uso durante el embarazo, sin embargo, si es indispensable utilizarlo, se debe comenzar hasta el segundo trimestre de gestación. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método efectivo de contracepción.

BEDAQUILINE

Es una diarilquinona que actúa sobre la subunidad c de la ATP sintasa de *M. tuberculosis*, con lo cual bloquea la actividad de la bomba de protones e interfiere con el metabolismo energético del bacilo. Es activo también contra *M. avium, M. leprae, M. bovis, M. marinum, M. kansasii, M. ulcerans, M. fortuitum, M. szulgai y M. abscessus*. Se administra por vía oral y ha mostrado resultados similares a isoniazida y rifampicina en la reducción de la bacilaridad. Se observaron náuseas, vómito, diarrea, artralgias, mialgias e hiperuricemia. Está aprobada para el tratamiento de tuberculosis pulmonar multirresistente en combinación a otros antituberculosos en mayores de 18 años. Aún no se acepta en el manejo de la tuberculosis extrapulmonar, latente, en formas sensibles ni en otras micobacterias.

Presentaciones y dosis

Tabla 14.12.
ANTITUBERCULOSOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Rifampicina		Tableta asociada con RHZE: 150+75+400+275 mg; Tableta asociada con RHZ: 150+75+400 mg; Tableta asociada con RH: 300+150 mg; solución oral al 2% en frasco por 120 ml.	10 mg/kg. Ver tabla 14.13	10 mg/kg. Ver tabla 14.13
Pirazinamida		En tabletas asociadas RHZE y RHZ o en tableta por 500 mg	15-50 mg/kg. Ver tabla 14.13	15-50 mg/kg. Ver tabla 14.13
Isoniazida		En tabletas asociadas RHZE y RHZ; en tableta por 100 mg y 300 mg. Susp. oral 10 mg/ml	5-15 mg/kg. En profilaxis: 5 mg/kg días por 3 a 9 meses. Ver tabla 14.13.	
Etambutol		En tabletas asociadas RHZE o en tabletas de 400 mg	15 mg/kg según el régimen. Ver tabla 14.13	
Amikacina	AMIKACINA, AMIKIN	Sol. iny.: 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1 g.	IM o IV: 5-7,5 mg/kg/ dosis cada 8 horas o 15-20 mg/kg/día en una dosis	IM o IV: 5-7,5 mg/kg/ dosis cada 8 horas
Estreptomicina	ESTREPTOMICINA	Sol. iny. 1 g	IM:1 g/día o 15-30 mg/kg/día	IM: 20-40 mg/kg/día
Kanamicina		Sol. iny. 1 g	IM: 5-15 mg/kg/dosis	IM: 5-15 mg/kg/dosis
Moxifloxacino	AVELOX, BACTEROL, FLUXINOL, MOXIFLOXACINO	Capsula 400 Mg	VO: 400 mg cada 24 horas	VO: 400 mg cada 24 horas
Levofloxacina	LEVAQUIN, TAVANIC, LEVOFLOXACINA	Tableta 500 mg y 750 mg	VO: 500 a 750 mg cada 24 horas	VO: 10-20 mg/kg/dosis cada 24 horas
Etionamida	ETIONAMIDA	Tableta por 250 mg	VO: 250 mg cada 12 horas	VO: 10-20 mg/kg/dia dividido en dos dosis
PAS acido para-aminosalicilico	PAS ACIDO PARA-AMINOSALICILICO	Sobre granulos de liberacion retardada 600 mg/4 g	VO: 12 gr dia dividido en 3 dosis	50-300 mg/kg/dia dividido en 3 dosis
Cicloserina	CICLOSERINA	Cápsula por 250 mg	VO: 250 a 500 mg dos veces al día	15 mg/kg/día
Capreomicina	CAPREOMICINA	Liofilizado para reconstituir a sol. Iny. 1 g	IM: 1 gr dia (no exceder 20 mg/kg)	15-20 mg/kg/día

booksmedicos.org

NORMAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene trazada una estrategia para el tratamiento de la tuberculosis en el mundo entero, conocida como DOTS o Alto a la Tuberculosis. El esquema de manejo también se ha denominado Acortado Supervisado (TAS) por ser de 6 meses, con la vigilancia estricta del equipo sanitario responsable del programa de control de esta patología.

El conocimiento de las características de la micobacteria y de sus poblaciones bacilares ha permitido diseñar un esquema de tratamiento dividido en dos fases. La primera se enfoca en el uso todos los días de 4 diferentes antituberculosos, para lograr reducir rápidamente la bacilaridad o contagiosidad del esputo, mejorar los síntomas y evitar que las poblaciones bacilares de crecimiento activo se hagan resistentes, atacándolos con fármacos que tienen diferentes mecanismos de acción. La segunda fase, que habitualmente se da 3 días a la semana, pero dura mínimo 4 meses, está dirigida a las poblaciones bacilares intracelulares y de lenta multiplicación en los focos de necrosis caseosa, para lo cual se asocian dos medicamentos por un largo período de tiempo, que evite la perpetuación o cronicidad de la infección y reduzca el riesgo de recaídas.

La OMS ha recomendado hacer agrupaciones de los pacientes por categorías diagnósticas del I al IV, útiles para definir el tratamiento, aunque en la práctica clínica se ha encontrado que no siempre es necesario diferenciar las categorías II y III, por lo que se han reagrupado en la primera categoría. La categoría I incluye todos los casos nuevos de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar con baciloscopia positiva o negativa, pero con compromiso pulmonar extenso, los pacientes con enfermedad severa por co-infección con VIH, las recaídas, los reingresos por abandono y los fracasos. La categoría IV involucra los casos de tuberculosis farmacorresistente: mono o polirresistentes, multidrogorresistentes y extensivamente resistentes (ultrarresistente).

El TAS puede observarse en las tablas 14.13 (A y B). El criterio para definir que un paciente está curado incluye que cumpla las 26 semanas de tratamiento sin interrupción y con un esputo negativo desde el 4° mes, que se mantuvo negativo hasta el 6° mes. En caso de que la baciloscopia se haga negativa solo hasta el 5° mes, es necesario continuar la segunda fase para completar 9 meses de tratamiento, siempre y cuando continúe siendo negativa la baciloscopia. Se considera un fracaso en el tratamiento cuando la baciloscopia continúa siendo positiva al 5° mes, lo que obliga a hacer pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos y a emprender un tratamiento de categoría I o IV según el caso.

Existen algunos factores de riesgo para la tuberculosis farmacorresistente, como el fracaso al tratamiento, la falta de mejoría clínica, los manejos irregulares e incompletos por incumplimiento del paciente, las recaídas, el reingreso con bacteriología positiva, ser contacto confirmado de un paciente con tuberculosis resistente, el personal de salud y la co-infección con VIH/Sida. Ante cualquier factor de riesgo es necesario solicitar pruebas de sensibilidad a los fármacos (PSF). Cuando se cuenta con el resultado de la PSF se recomienda iniciar el tratamiento con un esquema individualizado que esté ajustado a estos resultados, para lo cual recomendamos revisar las guías de la OMS; sin embargo, la mayoría de veces es necesario iniciar el manejo con la sospecha de farmacorresistencia, pero sin la certeza del laboratorio microbiológico, situación que lleva a recomendar el inicio del esquema estandarizado categoría IV, que podrá ser ajustado una vez estén disponibles los resultados de las PSF (tabla 14.13C).

Tablas 14.13 A.

TRATAMIENTO ACORTADO SUPERVISADO EN ADULTOS

	1a fase 2 meses/48 dosis diarias (6 días por semana)	2a fase 4 meses/48 dosis (3 días por semana)	
Peso en Kg	Número de tabletas de la combinación RHZE 150mg + 75mg + 400mg + 275mg	Isoniazida (H) tableta por 100 mg	Tabletas de la asociación R+H 300mg + 150mg
30-37	2		2
38-54	3	2	2
55-70	4	3	2
> 70	5	5	2

booksmedicos.org

Tabla 14.13B.
TRATAMIENTO ACORTADO SUPERVISADO EN NIÑOS

	1a fase 2 meses/48 dosis diarias (6 días por semana)	2a fase 4 meses/48 dosis (3 días por semana)	
Peso en Kg	**Número de tabletas de la combinación RHZ 150mg + 75mg + 400mg**	**Isoniazida (H) tableta por 100 mg**	**Rifampicina jarabe 2%**
< 10	1/2 tableta	10 mg/kg/día	0,5 cc/kg/día
10-19	1		
20-29	2		

Tabla 14.13C.
TRATAMIENTO ESTANDARIZADO CATEGORÍA IV

Esquema	Fase intensiva	Fase de continuación
	Kanamicina + Levofloxacina + Cicloserina + Etionamida + Pirazinamida	Levofloxacina + Cicloserina + Etionamida + Pirazinamida
	Por 6 a 8 meses	Por 18 meses

TRATAMIENTO DEL COMPLEJO MYCOBACTERIUM AVIUM

El complejo *Mycobacterium avium* (CAM) se compone de al menos dos especies: *M. avium y M. intracellulare* y varias subespecies que habitualmente se pueden identificar en el agua, los alimentos y la tierra. *El M. intracellulare* suele infectar personas inmunocompetentes. La primera acción una vez se ha aislado el CAM de muestras de pulmón es saber si en verdad exista la enfermedad o simplemente es parte de la contaminación ambiental. Los criterios a favor de emprender una terapia incluyen contar con pruebas bacteriológicas con cultivos de esputo positivos, o un cultivo positivo de material obtenido por lavado broncoalveolar, o de una muestra de biopsia, o por los hallazgos histopatológicos, sumados al cuadro clínico de la infección, con evidencias radiológicas de infección, como la presencia de cavidades, nódulos o bronquiectasias.

Los enfermos recién diagnosticados con neumonía por el CAM deben recibir tres fármacos que incluyen rifampicina, etambutol y un macrólido. Los macrólidos pueden ser claritromicina 1000 mg/día, o azitromicina 500 mg/día, con etambutol 25 mg/kg/día y rifampicina 600 mg tres veces por semana. El tratamiento se continúa durante 12 meses más, después del último cultivo negativo. Puede ser necesario un cuarto fármaco, tal como estreptomicina o amikacina, a razón de 15 mg/kg. Sin embargo, la posibilidad de obtener resultados satisfactorios a largo plazo es bastante limitada, ya que solo la mitad de los pacientes tienen buenos resultados con la conversión de cultivos y mejoría clínica.

ANTILEPROSOS

La lepra es una enfermedad producida por el *Mycobacterium leprae* o bacilo de Hansen, microorganismo ácido-alcohol resistente como el *M. tuberculosis*, pero con algunas características de laboratorio diferentes a éste, como la de no poder cultivarse *in vitro*, por ejemplo.

La enfermedad se presenta en un espectro de diferentes formas clínicas, lo cual ha permitido establecer una clasificación que combina los aspectos de sus manifestaciones, con los del laboratorio. En un extremo se encuentran las formas multibacilares como la lepra lepromatosa (LL) cuya infección es diseminada y tiene gran recuento bacilar, y existen formas intermedias o limítrofes, como la lepra dimorfa; en el otro extremo están las formas paucibacilares u oligobacilares, como son la lepra tuberculoide (TT) y la indeterminada, con lesiones hipopigmentadas y pocos o ningún bacilo a la baciloscopia.

La duración del tratamiento, la respuesta terapéutica y la evolución dependerán de cada una de esas formas, a pesar de que los medicamentos básicos son los mismos y su manejo tiene como fin:

- Detener la proliferación de microorganismos.
- Controlar las reacciones inflamatorias de la enfermedad.
- Rehabilitar y educar al paciente con respecto a su problema y sus complicaciones.

booksmedicos.org

Entre los medicamentos más utilizados en lepra se encuentran las sulfonas (cuyo principal representante es la dapsona o DDS), la rifampicina y la clofazimina, como antibacterianos de primera elección; a éstos se han agregado como alternativas algunas fluoroquinolonas (ofloxacina), macrólidos (claritromicina), minociclina y tioamidas (etionamida y protionamida). La talidomida, los corticosteroides, la clofazimina y los AINEs se emplean para el control de las reacciones leprosas agudas (cuadro inmune con manifestaciones inflamatorias sistémicas severas) de tipo 1 y 2.

Los términos de paucibacilar o multibacilar con que frecuentemente se alude a los pacientes leprosos son una forma de clasificarlos con base en un índice bacteriano determinado por extendidos tomados de las lesiones (escala logarítmica de Ridley), lo cual es pertinente para efectos quimioterápicos. Así, los paucibacilares tienen índice bacteriano de 0+ en todos los sitios y comprenden los grupos TT e indeterminado; los multibacilares tienen índice bacteriano de 1+ o más en cualquier sitio y comprenden los grupos LL y dimorfa. Clínicamente, para propósitos de tratamiento también, la OMS establece más de 5 lesiones en piel para multibacilares y 1 a 5 lesiones en piel para paucibacilares, lo que obvia la necesidad de extendidos bacterianos de piel. La forma paucibacilar se trata durante 6 meses y la multibacilar por 12 meses.

Los regímenes terapéuticos poliquimioterápicos dan los mejores resultados, reflejados en la disminución del número de casos, del porcentaje de recidivas anuales y la prevención de la aparición de cepas resistentes. Los medicamentos utilizados en forma combinada son las sulfonas (dapsona), la rifampicina y la clofazimina. Para casos especiales, pueden emplearse otras combinaciones

DAPSONA (DDS)

Fue sintetizada en 1908, pero solo en 1937 se determinaron sus efectos contra estreptococos. La dapsona es un análogo estructural del ácido paraaminobenzoico (PABA) y se comporta como inhibidor competitivo de la dihidropteroato sintasa en la vía de síntesis del ácido fólico, esto hace que tenga un amplio espectro con propiedades antibacterianas, antimicóticas y antiprotozoarias. También tiene propiedades antiinflamatorias al inhibir el daño sobre los tejidos que ocasionan los neutrófilos, porque inhibe la mieloperoxidasa y enzimas lisosómicas de los neutrófilos, antagoniza los radicales libres generados por neutrófilos y finalmente puede detener la migración de neutrófilos en las zonas de inflamación.

Su actividad antibacteriana involucra sus propiedades bacteriostáticas sobre *M. leprae y M. kansasii*; tiene efectos antiparasitarios contra *P. falciparum y T. gondii*; además posee actividad contra el hongo *Pneumocystis jirovecii*. La resistencia es consecuencia de mutaciones en los genes que codifican la dihidropteroato sintasa.

Tiene absorción casi completa en el TGI y buena distribución sobre los tejidos, a excepción del ojo. Se acetila en el hígado a velocidad que depende del polimorfismo genético; también puede ser hidroxilada con producción de un metabolito responsable de la metahemoglobinemia y la hemólisis inducidas por dapsona. Su excreción es lenta vía renal. Tiene vida media de eliminación de 30 horas.

Reacciones adversas

Las más importantes son la hemólisis y la metahemoglobinemia, las cuales se presentan con mayor frecuencia y severidad a dosis superiores a 200 mg/día, o en pacientes con deficiencia de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa o de metahemoglobin reductasa. Otros efectos observados son las llamadas reacciones leprosas o estados reaccionales leprosos, de carácter inmune y que parecen relacionarse más con la enfermedad que con el medicamento; además se reportan reacciones de hipersensibilidad, neuropatía periférica y, menos frecuentes, agranulocitosis y anemia aplástica.

Precauciones y contraindicaciones

Se recomienda precaución en pacientes con las deficiencias enzimáticas anotadas, con hemoglobinopatías y hepatopatías. Varios reportes han descrito efectos adversos en el neonato expuesto *in utero* a dapsona, incluyendo enfermedad hemolítica del recién nacido, metahemoglobinemia, e hiperbilirrubinema. Sin embargo, se puede utilizar dapsona en embarazadas que requieran terapia de mantenimiento para lepra y dermatitis herpetiforme. Pasa a la leche materna por lo que no se recomienda durante la lactancia.

Usos

Se emplea de rutina en el tratamiento de la lepra, dermatitis herpetiformes, penfigoide, enfermedad ampollosa lineal por IgA, condritis recidivante, úlceras causadas por araña reclusa parda, úlceras tipo afta severas, lupus eritematoso sistémico buloso, trombocitopenia inmune, pénfigo vulgar. También se ha asociado a proguanil para el manejo de la malaria y el tratamiento y profilaxis de la infección por *P. jirovecii* en pacientes VIH, así como en la encefalitis por *T. gondii*.

CLOFAZIMINA

Su mecanismo de acción no está definido, pero parece ser alguno de los siguientes: ruptura de la membrana de la bacteria, inhibición de la fosfolipasa A2 de la micobacteria, inhibición del transporte de K+ microbiano, generación de peróxido de hidrógeno e interferencia en la cadena de transporte electrónico de la bacteria. Cubre, además de *M. leprae*, a *M. tuberculosis y M. ulcerans*, pero también es activo contra muchos gram (+) como *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativos, *S. pyogenes y L. monocytogenes*. Posee adicionalmente efectos antiinflamatorios por medio de la inhibición de macrófagos, linfocitos T, neutrófilos y el complemento.

booksmedicos.org

Se administra por vía oral en forma micronizada y su biodisponibilidad es del 45% al 70%, dependiendo de múltiples factores, tales como el preparado mismo, la dosis y la presencia de alimentos, que aumentan su absorción. Se distribuye ampliamente en el organismo, con excepción del SNC. Sufre metabolismo hepático y se excreta por bilis. Tiene larga presencia en el organismo, con vida media de eliminación de 8 días y vida media tisular de unos 70 días, después de dosis múltiples.

Reacciones adversas

Es un colorante y su efecto más frecuente es la pigmentación rosada o parduzca de la piel y mucosas, especialmente en áreas expuestas a la luz solar y en personas de piel clara, que se hace aparente en una a cuatro semanas de su inicio y desaparece en 6 a 12 meses después de la suspensión del tratamiento. También son frecuentes las náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal e irritación intestinal, descrita como una enteritis eosinofílica, la cual se atribuye a acumulación del fármaco en las estructuras de las paredes intestinales y los nódulos linfáticos mesentéricos; estos cristales pueden depositarse también en otros órganos como hígado y bazo. Todos estos efectos desaparecen con disminución de la dosis o suspensión del medicamento. Pueden presentarse además reacciones de hipersensibilidad y depresión.

Precauciones y contraindicaciones

Debe administrarse con precaución en pacientes con irritación gastrointestinal, en embarazo y en menores de 12 años. La dapsona puede disminuir los efectos antiinflamatorios de la clofazimina, pero no los efectos antibacterianos. Clofazimina cruza la barrera placentaria e infantes nacidos de mujeres que la consumieron durante el embarazo tuvieron pigmentación profunda de la piel al momento del parto, con reducción gradual luego de un año. Debido a que la lepra se exacerba durante el embarazo la OMS recomienda continuar con el régimen estándar.

Usos

En la actualidad se emplea exclusivamente en el tratamiento de la lepra lepromatosa y del eritema nodoso leproso.

TALIDOMIDA

No tiene efecto antibacteriano. Se tiene como medicamento importante dentro de los esquemas de tratamiento de las reacciones leprosas, pero no tiene efecto en las reacciones tipo 1. Es un fármaco teratógeno.

Manejo de las reacciones lepromatosas

Eritema nodoso leproso (ENL): si es leve, AINEs; si es severo, prednisolona 60-80 mg/día, o talidomida 200 mg dos veces al día, con descenso gradual en varias semanas, hasta niveles de mantenimiento de 50 a 100 mg diarios, que pueden continuarse durante varios meses. Inicialmente puede emplearse incluso una combinación de corticoide y talidomida.

La clofazimina también es efectiva en el manejo del ENL, pero requiere de 4 a 6 semanas para producir su efecto. No se sabe por qué las reacciones de ENL en pacientes con LL no responden adecuadamente a la talidomida, por lo que es preferible el manejo con corticosteroides y/o clofazimina.

Reacciones de reversión o de los tuberculoides se tratan con corticosteroides a dosis altas (60-80 mg/día) con disminución gradual. Para facilitar esta disminución, a veces suele asociarse clofazimina a los esteroides. De todas maneras, el tratamiento es prolongado (de varios meses). La talidomida no es efectiva.

Esquema de tratamiento de la lepra multibacilar y paucibacilar

Tabla 14.14A.

TRATAMIENTO DE LA LEPRA MULTIBACILAR (12 meses)

	Supervisado mensual: primer día del esquema:	Auto-administrado: diario, del 2º. al 28º día:
Adultos	Rifampicina 600 mg: dos cápsulas de 300 mg	Dapsona 100 mg : una tableta de 100 mg
	Clofazimina 50 mg : una cápsula de 50 mg	Dapsona 100 mg : una tableta de 100 mg
	Clofazimina 300 mg: tres cápsulas de 100 mg	
Niños de 10 a 14 años	Rifampicina 450 mg : tres cápsulas de 150 mg	Dapsona 50 mg : una tableta diaria de 50 mg
	Clofazimina 50 mg : una cápsula de 50 mg, en dias alternos	Dapsona 50 mg : una tableta de 50 mg
	Clofazimina 150 mg : tres cápsulas de 50 mg	
Niños de menos de 10 años	Rifampicina 300 mg: dos cápsulas de 150 mg	Dapsona 25 mg. Media tableta diaria de 50 mg
	Clofazimina 50 mg: una cápsula de 50 mg. dos veces a la semana	Dapsona 25 mg : media tableta de 50 mg
	Clofazimina 100 mg: dos cápsulas de 50 mg	

booksmedicos.org

Tabla 14.14B.

TRATAMIENTO DE LA LEPRA PAUCIBACILAR (6 meses)

	Supervisado mensual: primer día del esquema:	Auto-administrado: diario, del 2º. al 28º día:
Adultos	Rifampicina 600 mg: dos cápsulas de 300 mg	Dapsona 100 mg : una tableta de 100 mg
	Dapsona 100 mg : una tableta de 100 mg	
Niños de 10 a 14 años	Rifampicina 450 mg : tres cápsulas de 150 mg	Dapsona 50 mg : una tableta diaria de 50 mg
	Dapsona 50 mg : una tableta diaria de 50 mg	
Niños de menos de 10 años	Rifampicina 300 mg: dos cápsulas de 150 mg	Dapsona 25 mg. Media tableta diaria de 50 mg
	Dapsona 25 mg. Media tableta diaria de 50 mg	

ANTIMICÓTICOS

Se estima que puede haber más de un millón de hongos diferentes, de los cuales se han identificado unas 200.000 especies, pero solo unos 400 producen enfermedad en los animales y muchos menos en los humanos. El reino de los hongos es muy diverso y comprende levaduras, mohos, zetas, los patógenos *Aspergillus fumigatus, Candida albicans* y además *Penicillum* de los que se obtiene la penicilina.

Tabla 14.15.

FARMACOTERAPIA DE LAS MICOSIS

Micosis profundas	Fármacos
Aspergilosis invasiva	
Inmunodeficientes	Anfotericina B, voriconazol
No inmunodeficientes	Anfotericina B, voriconazol, itraconazol
Blastomicosis	
Afectación del SNC	Anfotericina B
Sin afectación de SNC	Itraconazol
Candidiasis Invasiva	Anfotericina B, fluconazol, voriconazol, caspofungina, micafungina, anidulafungina
Coccidioidomicosis	
De avance rápido	Anfotericina B
Indolora	Itraconazol, fluconazol,
Meningea	Fluconazol, Anfotericina B intratecal
Criptococosis	
Con o sin SIDA	Anfotericina B, flucitosina
Mantenimiento en SIDA	Fluconazol
Histoplasmosis	
Pulmonar crónica	Itraconazol
Diseminada	Anfotericina B, itraconazol
Mucormicosis	Itraconazol, voriconazol
Esporotricosis	
Cutánea	Anfotericina B, itraconazol
Extracutánea	Fluconazol

Micosis superficiales	Fármacos
Candidiasis	
Vulvovaginal	**Tópicos**
	Clotrimazol, isoconazol, miconazol, perconazol, nistatina
	Vía oral
	Fluconazol, itraconazol
Bucofaringea	**Tópicos**
	Clotrimazol, nistatina
	Vía Oral
	Fluconazol, itraconazol, Posaconazol
Cutánea	**Tópicos**
	Anfotericina B, clotrimazol, isoconazol, miconazol, nistatina
Tiñas	**Tópicos**
	Anfotericina B, clotrimazol, miconazol, isoconazol, ketoconazol, oxiconazol, naftifina, terbinafina, tonalftato, amorolfina
	Sistémicos
	Griseofulvina, fluconazol, terbinafina

booksmedicos.org

Las infecciones por hongos son cada vez más comunes en especial porque muchos se comportan como oportunistas y afectan a pacientes con SIDA, con inmunosupresión de cualquier otro origen (por uso de corticosteroides, otros inmunosupresores, quimioterapia del cáncer, etc) o que han sido sometidos a terapia antibacteriana, sobre todo con agentes de amplio espectro. Los hongos son eucariotes con paredes celulares diferentes y únicas, que están compuestas por glucanos y quitina, por lo que su destrucción requiere de mecanismos y fármacos diferentes a los empleados en el tratamiento de las infecciones bacterianas. Sin embargo, el desarrollo de nuevos antimicóticos es limitado y no han aparecido opciones nuevas importantes. Haremos una distinción de éstos en dos grandes grupos, según que tengan efectos sistémicos, o actividad local en piel, mucosas y anexos. En la tabla 14.15 se pueden observar las principales micosis profundas y superficiales y los antimicóticos preferidos para sus tratamientos.

ANTIMICÓTICOS DE USO SISTÉMICO

ANTIBIÓTICOS POLIÉNICOS: (anfotericina B)

La anfotericina B es obtenida a partir del *Strepcomyces nodosus*. En la actualidad existen cuatro formulaciones de anfotericina B: anfotericina B convencional, anfotericina B liposómica, complejo lípido de anfotericina B y dispersión coloidal de anfotericina B; las últimas tres formulaciones lipídicas son menos tóxicas, pero tienen precios bastante elevados y no se comercializan en muchos países.

La acción antimicótica de la anfotericina B depende de su unión a ergosterol en la membrana de los hongos sensibles, formando poros o canales que incrementan la permeabilidad de la membrana y facilitan la salida de gran cantidad de pequeñas moléculas.

El fármaco posee amplio espectro de actividad, inhibiendo el crecimiento (fungistático) y en ocasiones destruyendo (fungicida) una gran variedad de hongos patógenos: todas las especies de *Candida, Aspergillus, Cryptococcus neoformans, Histoplama capsulatum, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatidis, Paracoccidioides brasilensis, Sporothrix schenckii, Penicillum marneffei, Fusarium spp y Mucor mucedo*. Tiene también actividad contra otros protozoos y parásitos sanguíneos como *Leishmania braziliensis, Leishmania mexicana y Naegleria fowleri*.

Mutaciones en genes que codifican la síntesis de ergosterol en la membrana celular de algunas especies son responsables de la resistencia de algunos hongos.

Existen cuatro formulaciones diferentes de anfotericina B, de las cuales tres están disponibles (solución inyectable, complejo lipídico y solución liposomal). La solución inyectable convencional es insoluble en agua, mientras que la anfotericina B liposomal es una preparación en la cual el antibiótico es incorporado con una pequeña vesícula liposomal y se puede dar a dosis mayores. La presentación en complejo lipídico está formada por dos fosfolípidos en complejo con el antibiótico. Estas nuevas formulaciones brindan menores efectos indeseables. La anfotericina B se utiliza sistémicamente en infusión intravenosa, se distribuye ampliamente pero sólo bajas concentraciones se alcanzan en humor acuoso, pleura, pericardio, peritoneo y líquido sinovial; se une a las proteínas plasmáticas en más del 90% y se excreta lentamente por la orina y por vía biliar, con vida media de eliminación de 15 días. Las formas para administración oral de anfotericina B no se absorben y son excretadas por las heces de manera inalterada.

Reacciones adversas

La anfotericina B intravenosa es uno de los antibióticos más tóxicos de uso clínico; el más serio problema es su nefrotoxicidad, al punto que casi todos los pacientes en tratamiento sufren algún grado de disfunción renal, de diferente gravedad según dosis y duración del tratamiento; pese a que en la mayoría de los casos la función renal se va recuperando luego de terminado el tratamiento, la lesión puede llegar a ser irreversible; el daño renal puede aminorarse manteniendo adecuada diuresis, alcalinizando la orina y con buena administración de sodio, pues la depleción de este elemento se ha asociado con mayor toxicidad. Las formulaciones lipídicas son significativamente menos nefrotóxicas que la convencional. Otros efectos adversos frecuentes son las reacciones infusionales, hipotensión, taquipnea, hipocalemia, hipomagnesemia, cefalea, fiebre, escalofríos. Además, se puede presentar dolor músculo-esquelético, anorexia, pérdida de peso, dolor epigástrico, náuseas y vómito, anemia normocítica normocrómica, dolor y flebitis en el sitio de aplicación que también son menos comunes con las presentaciones liposomales. Con menor frecuencia se ha reportado hipertensión, delirium, aracnoiditis, retención urinaria, leucocitosis y parestesias. El tratamiento previo con acetaminofen oral o con corticoides disminuye la aparición de algunas de las reacciones adversas.

Precauciones y contraindicaciones

La anfotericina B debe utilizarse únicamente en personas hospitalizadas, con diagnóstico preciso de infección micótica grave, que no puedan ser tratadas con otro medicamento menos tóxico. La función renal debe vigilarse todos los días o en días alternos e igual cosa debe hacerse con los niveles séricos de potasio, al menos mientras el paciente se estabiliza, momento en que estos exámenes

booksmedicos.org

podrán hacerse dos veces por semana. En caso de que la función renal esté alterada, la dosis del medicamento se debe reducir un 50%. No hay estudios adecuados para valorar los efectos de la anfotericina B en gestantes, sin embargo, se recomienda para el tratamiento de micosis sistémicas serias en mujeres gestantes y la excreción en leche materna es desconocida.

Interacciones

Los corticosteroides empeoran la depleción de potasio que produce la anfotericina y por ello deberían evitarse, o vigilarse los niveles séricos de electrolitos y la función cardíaca, cuando se utilizan conjuntamente. Los digitálicos pueden producir toxicidad por la hipocalemia inducida por la anfotericina B. Con la flucitosina, la anfotericina B tiene un efecto sinérgico contra *Cryptococcus neoformans* y contra *Candida albicans*. La nefrotoxicidad generalmente es transitoria, pero se incrementa con el uso de otros fármacos nefrotóxicos como aminoglicósidos o ciclosporina.

Usos

La anfotericina B sigue siendo utilizada pese a su importante toxicidad, pues se ha demostrado su efectividad en el tratamiento de aspergilosis diseminada, blastomicosis, candidemia (en pacientes neutropénicos o no), candidiasis crónica diseminada, endocartidis por cándida u otros hongos (sola o asociada con flucitosina), endoftalmitis, candidiasis esofágica, profilaxis en los trasplantes de médula ósea, histoplasmosis (crónica, pulmonar severa y diseminada), coccidioidomicosis en pacientes VIH, meningitis (por cándida, criptococos o coccidiodes), meningoencefalitis por criptococos (en pacientes con y sin co-infección por VIH), candidiasis orofaríngea, candidiasis osteoarticular, neumonía criptocócica, esporotricosis y candidiasis del tracto urinario, histoplasmosis y la micosis por *Penicillum marneffei*. Además, en leishmaniasis mucocutánea como alternativa de la meglumina.

FLUCITOSINA

La flucitosina es 5-fluorocitosina, relacionada estructuralmente con el fluorouracilo y la floxuridina. La flucitosina es desaminada en el hongo a 5-fluorouracilo, que actúa como antimetabolito, al ser metabolizado primero a 5-fluorouracilo-ribosa monofosfato (5-FUMP) el cual es incorporado en el RNA con lo que se inhibe la timidilato sintetasa y se altera la síntesis de DNA. Su acción es selectiva sobre los hongos puesto que los mamíferos no tienen una citosina desaminasa. La flucitosina tiene actividad contra *Cryptococcus neoformans y Candida sp.* La resistencia a la flucitosina limita su uso en monoterapia y parece deberse a pérdida de la permeabilidad necesaria para el ingreso del medicamento o por alteración en la actividad de la citosina desaminasa.

Se absorbe bien del tracto gastrointestinal y se distribuye ampliamente en fluidos y tejidos, incluyendo el líquido cefalorraquídeo, donde alcanza el 65-95% de las concentraciones séricas. Tiene vida media de eliminación de 3 a 6 horas; se excreta inalterada en su mayor parte por filtración glomerular y el deterioro de la función renal, como el producido por la anfotericina B por ejemplo, favorece su acumulación, aumentando su toxicidad.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes son náuseas, vómito, diarrea, erupciones cutáneas; con menor frecuencia confusión, alucinaciones, deterioro de la función hepática y eosinofilia; de importancia es la depresión de la médula ósea con anemia, leucopenia y trombocitopenia que pueden ser fatales, son dosis dependientes y se presentan con más frecuencia cuando hay deterioro de la función renal o con el uso concomitante de anfotericina B. También se ha descrito toxicidad miocárdica (infarto, disfunción ventricular, angina), ataxia, parkinsonismo, psicosis, convulsiones, necrólisis epidérmica tóxica, hipoglicemia, hipocalemia y reacciones alérgicas.

Precauciones y contraindicaciones

Debe emplearse con precaución en pacientes con alteración de la función renal, además debe hacerse un estrecho monitoreo hemático, renal y hepático. Se deben ajustar las dosis cuando la tasa de filtración glomerular es menor de 40 mL/min. No se recomienda su uso durante la gestación.

Usos

Generalmente se utiliza combinada con anfotericina B, buscando su sinergismo, para evitar la aparición de cepas resistentes y para favorecer la disminución de las dosis de anfotericina, en criptococosis y en candidiasis meníngeas, subcutáneas o sistémicas, especialmente las que se presentan en pacientes con VIH; la flucitosina sola ha sido utilizada ampliamente en el tratamiento de las infecciones por cándida del tracto urinario; tópica o sistémica se ha utilizado en el tratamiento de la queratitis por cándida. También se ha utilizado en el manejo de las lesiones de la cromoblastomicosis subcutánea.

TRIAZOLES

Los antimicóticos azólicos comprenden dos grandes familias, los imidazoles y los triazoles, que tienen la misma actividad antimicótica y mecanismo de acción. Los imidazoles se verán en el grupo de antimicóticos de uso tópico. Del grupo de los triazoles están disponibles: itraconazol, fluconazol, terconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol.

Inhiben la enzima 14-α-esterol desmetilasa, con lo que alteran la biosíntesis de ergosterol para la membrana citoplásmica y desencadenan la acu-

booksmedicos.org

mulación de 14-α- metilesteroles, los cuales pueden destruir el ensamble de las cadenas de fosfolípidos de membrana y alterar las funciones de algunos sistemas de enzimas relacionados a la membrana e inhibir así el desarrollo de los hongos.

Los triazoles han mostrado actividad clínicamente útil contra *Candida albicans, Candida tropicalis, Candida parapsilosis, Candida glabrata, Cryptococcus neoformans, Blastomyces dermatitides, Histoplasma capsulatum*, además algunas especies de *Coccidioides, Paracoccidioides braziliensis* y los dermatofitos. Las especies del género *Aspergillus, Scedosporium, Fusarium y Sporothrix* tienen susceptibilidad moderada, mientras que *Candida krusei y Mucor* son resistentes.

La resistencia a los triazoles, debida a pérdida de afinidad de la 14-α-esterol desmetilasa por el fármaco, a consecuencia de mutaciones en el gen ERG11 que codifica el blanco de los azoles, aparece progresivamente durante un tratamiento prolongado, como se evidencia en los pacientes con infección por VIH avanzada.

El itraconazol cuya mayor importancia es su acción contra *Aspergillus spp* alcanza niveles pico en 4 a 6 horas, luego de la administración oral, la cual es alterada por antisecretores gástricos. Logra altas concentraciones en tejidos, material purulento, saliva y secreciones bronquiales. No obstante, su penetración de la barrera hematoencefálica es insignificante aún en presencia de meninges inflamadas. El itraconazol es metabolizado en el hígado y produce un metabolito activo. Tiene vida media de eliminación de 30 a 40 horas. Su excreción se da a través de la materia fecal en forma de metabolitos.

El fluconazol se absorbe bien por vía oral, sin que lo afecten los alimentos o el ácido gástrico, con biodisponibilidad superior al 80%. Las concentraciones plasmáticas son básicamente las mismas, aunque el fármaco se administre por vía oral o intravenosa. Su unión a proteínas plasmáticas es del 11% y la penetración a tejidos, esputo, saliva, leche materna, orina y sistema nervioso central es excelente, donde puede alcanzar concentraciones del 50% a 95% de los valores simultáneos en el plasma. Esta sustancia se elimina en forma inalterada, principalmente a través del riñón. La vida media es alrededor de 25 a 30 horas en individuos con función renal normal.

El voriconazol tiene biodisponibilidad oral superior al 95% y un alto volumen de distribución, unido a proteínas en el 56%. Se metaboliza en el hígado principalmente a través de la CYP 2C19 y muy poco se excreta inalterado por vía renal. Su vida media de eliminación es de unas 6 horas.

El posaconazol se absorbe bien desde la vía oral y las comidas incrementan la fracción absorbida. Tiene alto volumen de distribución y el porcentaje de unión a proteínas plasmáticas es superior al 98%. Su principal vía de eliminación es a través de la materia fecal como fármaco no metabolizado (aproximadamente 65%), pero parte se metaboliza en el hígado y se excreta a través del riñón. Su vida media está entre 25 y 31 horas.

El terconazol es un triazol administrado exclusivamente por vía vaginal, pero que puede absorberse y alcanzar concentraciones en sangre. Se han reportado valores de biodisponibilidad cuando se administra por esta vía hasta del 16%. Sufre biotransformación hepática y se excreta a través de la materia fecal y la orina.

Reacciones adversas

Náusea, malestar abdominal, diarrea, hipocalemia, edema, erupción alérgica, hipertensión, dolor torácico, fiebre, fatiga, dolor abdominal, rinitis, diaforesis y hepatotoxicidad son los principales problemas asociados al itraconazol. Además, se han observado efectos inotrópicos negativos tras la administración IV, lo que obliga a su suspensión. Para el fluconazol se han reportado cefalea, alopecia, anorexia, aumento de las enzimas hepáticas, anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson y con dosis elevadas neurotoxicidad, además angioedema, convulsiones, hipercolesterolemia, dolor abdominal, agranulocitosis, leucopenia y elevación de fosfatasa alcalina. El voriconazol se relaciona con problemas visuales, que consisten en aumento o alteración de la percepción luminosa, visión borrosa, cambio en la percepción de colores y fotofobia, que se presentan y desaparecen rápidamente luego de la administración; también se han reportado alucinaciones y confusión. Pero además se ha asociado a elevación de creatinina, taquicardia, fiebre, escalofríos, rash, incremento de enzimas hepáticas e hipocalemia. Los principales efectos adversos del posaconazol incluyen hipertensión e hipotensión, edema, taquicardia, fiebre, insomnio, discinesia, hipocalemia, hipomagnesemia, pérdida de peso, candidiasis oral, tos, disnea, náusea, vómito, dolor abdominal, flatulencia, cefalea, elevación de las enzimas hepáticas, insuficiencia adrenal, neutropenia, nefrotoxicidad y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. Para el terconazol se ha reportado dolor abdominal, mialgias, cefalea, dolor vaginal, escalofrío, fiebre y manifestaciones que simulan un síndrome gripal. Los triazoles son teratogénicos en animales de experimentación.

Precauciones y contraindicaciones

El itraconazol es el único del grupo que tiene graves precauciones puesto que se ha asociado con efectos inotrópicos negativos tras su administración intravenosa y puede empeorar los signos y síntomas de una falla cardíaca. No se recomienda para el tratamiento de onicomicosis en pacientes con disfunción ventricular o historia de insuficiencia cardíaca. También se han observado otros serios efectos cardíacos que incluyen prolongación del QT, taquicardia ventricular, torsade de pointes, paro cardíaco o muerte súbita debido al incremento de las concentraciones de cisapride, dofelitide, dronedarona, metadona, pimozide, quinidina. Se contraindica además su uso concomitante con derivados del ergot,

booksmedicos.org

eplerenona, lovastatina, midazolam, simvastatina, ticagrelor y triazolam. Se han observado eventos adversos en modelos animales de reproducción, especialmente incremento de pérdidas fetales, además se han reportado anormalidades congénitas (esqueléticas, de tracto urinario, cardiovasculares, oftálmicas) en estudios de farmacovigilancia, pero no se ha establecido la asociación causal. Para el fluconazol está contraindicado su uso concomitante con cisapride o terfenadina, eritromicina, pimozide o quinidina y se debe emplear con precaución en pacientes con disfunción renal o hepática, QT prolongado y desordenes exfoliativos de la piel. Se han observado efectos teratógenos en modelos animales en reproducción. Se han reportado casos de anormalidades faciales, artrogriposis, braquicefalia, paladar hendido, enfermedad cardíaca congénita, y algunas alteraciones óseas, por lo que se debe evitar su uso en mujeres embarazadas. El uso de voriconazol está contraindicado en casos de hipersensibilidad, de pacientes que requieran cisapride, pimozide o quinidina, carbamazepina, efavirenz, derivados del ergot, rifampicina, ritonavir, sirolimus y la hierba de San Juan. Además, se debe vigilar la aparición de cambios visuales como visión borrosa, alteraciones en la agudeza visual, la percepción de colores y fotofobia por que se pueden asociar a neuritis óptica. Voriconazol puede causar daño fetal (es teratógeno y embriotóxico en modelos animales) por lo que mujeres en edad fértil deberían emplear métodos efectivos de contracepción y no se recomienda en el periodo de lactancia. Mientras que el posaconazol está contraindicado con alcaloides del ergot, estatinas, cisapride, pimozide o quinidina y sirolimus, se debe vigilar la función hepática y los riesgos de arritmias por prolongación del QT. Se han observado eventos adversos en modelos animales de reproducción y no se debe usar en mujeres lactantes. El isavuconazol está contraindicado en caso de hipersensibilidad y debe evitarse el uso con ketoconazol, rifampicina, carbamazepina, hierba de San Juan y barbitúricos. Puede causar eventos adversos en el desarrollo fetal por lo que no debe emplearse en mujeres gestantes.

Interacciones

Los triazoles tienen un gran número de interacciones, algunas por modificaciones en el metabolismo mediado por las isoenzimas del citocromo P450 y elevan las concentraciones de muchos otros fármacos (tabla 1.1, capítulo 1).

Usos

El itraconazol se utiliza en aspergilosis invasiva, aspergilosis broncopulmonar alérgica, blastomicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, cromomicosis, paracoccidioidomicosis, esporotricosis, feomicosis, onicomicosis, microsporidiosis diseminada, tiña versicolor y las demás tiñas. También es útil en la prevención de la recaída de la histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA, profilaxis de las candidiasis orofaríngea y esofágica en los pacientes con neutropenia, meningitis y neumonía por coccidioides en pacientes con y sin SIDA. En criptococosis y peniciliosis en pacientes con VIH. El fluconazol se prefiere en las infecciones meníngeas por cualquiera de los hongos susceptibles, además se recomienda para candidiasis invasiva, crónica diseminada, orofaríngea, esofágica y vaginal, del tracto urinario, osteoarticular, candidemia, prevención de la recaída de la endocarditis por cándida y otros, intertrigo por cándida, criptococosis meníngea y pulmonar, meningitis por *Coccidioides*, coccidioidomicosis diseminada, profilaxis de la candidiasis oral y vulvovaginal en pacientes con SIDA y la profilaxis en pacientes neutropénicos. Puede obtenerse buena respuesta al fluconazol en esporotricosis cutánea, tiñas, histoplasmosis, blastomicosis, endoftalmitis micóticas, endocarditis, miocarditis y pericarditis, en osteomielitis o artritis séptica. El fluconazol no debe utilizarse para el tratamiento de aspergilosis, mucormicosis y pseudoallescheriosis.

El posaconazol está indicado en la profilaxis y el tratamiento de la candidiasis orofaríngea y diseminada, en el manejo de la aspergilosis invasiva, de la mucormicosis, las infecciones pulmonares por criptococos y en la profilaxis antimicótica en pacientes con estados de inmunosupresión severos, y en coccidioidomicosis en pacientes VIH. El voriconazol se recomienda para el manejo de micosis invasivas producidas por *Aspergillus, Fusaria, Pseudoallescheria* y *Candida*. También es útil en el tratamiento de la candidiasis refractaria, intravascular y en endoftalmitis. En la coccidioidomicosis, en la candidiasis esofágica, orofaringea, en profilaxis de infección en caso de enfermedad injerto *vs* huésped o en pacientes que recibieron un trasplante de células madre hemopoyéticas, en meningitis secundaria a contaminación, en infecciones osteoarticulares, y en infección por *Penicillium marneffei* en pacientes con VIH. El terconazol se utiliza específicamente para el manejo de la candidiasis vulvovaginal. El isavuconazol se ha observado equivalente al fluconazol en el tratamiento de esofagitis por *Candida* y está indicado además en el tratamiento de aspergilosis invasiva y mucormicosis invasiva.

EQUINOCANDINAS

La anidulafungina, micafungina y caspofungina son un grupo de fármacos con actividad fungicida para especies de *Candida* (*C. albicans, C. parapsilosis, C. guilliermondii*) y fungistática para especies de *Aspergillus*, y para los que no se ha reportado resistencia cruzada con otros grupos de antimicóticos. Estas sustancias son lipopéptidos que se han derivado por modificación química a partir de precursores de ciertos hongos. Sus ventajas radican en un nuevo mecanismo de acción, una casi nula capacidad de interacciones farmacocinéticas y muy baja frecuencia de reacciones adversas. Sus principales desventajas son el alto costo, la menor experiencia clínica de su uso y la poca correlación de

booksmedicos.org

la susceptibilidad *in vitro* de algunos hongos con la respuesta clínica.

El mecanismo de acción de estos fármacos involucra la inhibición no competitiva de una enzima fundamental en la síntesis de la pared de ciertos hongos, la 1,3 ß-D-glucano sintasa. Así, la pared pierde su capacidad de resistir la presión osmótica intracelular y se desencadena la lisis del hongo. Como las células de mamíferos no sintetizan glucanos, la toxicidad para ellas es prácticamente inexistente. La acción de las equinocandinas contra las especies de cándida parece ser dependiente de la concentración pico/CIM y se ha documentado efecto posantibiótico. Las equinocandinas no tienen actividad *contra H. capsulatum, Trichosporum, C. neoformans* u otras especies de *Cryptococcus*. La resistencia a las equinocandinas ha emergido como un problema clínico y resulta de mutaciones en subunidades de la glucano sintasa

Son exclusivamente para administración intravenosa. La unión a proteínas plasmáticas es muy elevada (> 97%) y ninguna de ellas tiene adecuada penetración al sistema nervioso central. Caspofungina sufre degradación espontanea, hepática y plasmática; la micafungina sufre metabolismo hepático, y la anidulafungina se degrada químicamente de manera lenta y espontanea a la temperatura y pH corporal. La vida media de eliminación de la caspofungina es de 10 horas, para micafungina es de 13 horas, mientras que la anidulafungina tiene la vida media más prolongada de las equinocandinas (25,6 horas). Las equinocandinas y sus metabolitos son excretados principalmente a través de la materia fecal y sólo una pequeña proporción se elimina en la orina.

En pacientes con alteraciones de la función hepática no son necesarios ajustes de la dosis para anidulafungina o para micafungina, pero se recomienda una reducción de la dosis para caspofungina. Para pacientes con falla renal no es necesario hacer cambios en la dosificación para ninguno de estos agentes.

Reacciones adversas

Las equinocandinas tienen perfil de seguridad excelente y esto parece ser debido a su alta especificidad por la glucano sintasa, una enzima que no se encuentra presente en las células de los seres humanos. Para caspofungina se ha documentado asociación con hipotensión, edema periférico, taquicardia, fiebre, escalofríos, rash, hipocalemia, diarrea, anemia, elevación de enzimas hepáticas, infecciones locales, hematuria y disnea. En la mayoría de los casos son reacciones autolimitadas que no requieren la interrupción del tratamiento. La anidulafungina se ha asociado con hipocalemia, diarrea, incremento de transaminasas, dolor abdominal, edema angioneurótico, fibrilación auricular, colestasis, elevación de creatinina, prolongación de QT, incontinencia fecal, neutropenia, convulsiones, tromboflebitis y visión borrosa. Mientras que micafungina se ha relacionado con fiebre, cefalea, hipocalemia, hipomagnesemia, diarrea, trombocitopenia, neutropenia, flebitis, hipotensión, hipertensión, hipoglicemia, hiperglicemia, anorexia, anemia, elevación de transaminasas y fosfatasa alcalina.

Interacciones

Las equinocandinas tienen una ventaja considerable en este aspecto en comparación con los azoles, dada la gran cantidad de interacciones medicamentosas de estos últimos en pacientes con tratamiento antitumoral, inmunosupresor y antirretroviral. Ninguna equinocandina es un sustrato o un inhibidor de la glicoproteína P.

La caspofungina no debe mezclarse con otros fármacos intravenosos o con soluciones que contienen dextrosa. Se ha encontrado que la ciclosporina A aumenta las concentraciones plasmáticas de caspofungina, mientras que la coadministración prolongada con rifampicina las reduce ligeramente. Se recomienda un incremento de las dosis (50 a 70 mg) de caspofungina cuando el paciente esté recibiendo en forma concomitante sustancias como carbamazepina, fenitoina, efavirenz, rifampicina y nevirapina. La micafungina puede incrementar los niveles y efectos de pimozide, además se contraindica su uso concomitante con *Saccharomyces boulardii*.

Algunos estudios han reportado interacciones antimicóticas sinérgicas *in vitro* de las equinocandinas con azoles y con anfotericina B, pero su importancia in vivo aún está por definirse.

Precauciones y contraindicaciones

La caspofungina y micafungina se deben usar con precaución en individuos con alteración de la función hepática. Con anidulafungina debe tenerse cuidado en la velocidad de infusión porque puede producir reacciones mediadas por histamina con urticaria, e hipotensión. La micafungina puede empeorar condiciones hepáticas y renales preexistentes. Estudios en modelos animales de reproducción han mostrado eventos adversos. Cuando una gestante tiene una infección invasiva por cándida o aspergillus se deben preferir otros antimicóticos, con excepción de mujeres gestantes con infección por VIH.

Usos

La anidulafungina se emplea en el tratamiento de candidiasis intra abdominal o peritoneal, en la candidiasis crónica diseminada, intravascular, osteoarticular, esofágica, orofaríngea, en la profilaxis contra candidiasis invasiva en pacientes hospitalizados en cuidado intensivo. Caspofungina está aprobada para el tratamiento de aspergilosis invasiva en pacientes refractarios o que no toleran otras terapias (anfotericina B o fluconazol), también en el tratamiento de las candidiasis (abscesos intraabdominales, intravascular, endocarditis, esofágica, osteoarticular, peritoneal y pleural), candidemia, candidiasis crónica diseminada, además en el

booksmedicos.org

tratamiento empírico de infecciones presumibles por hongos en pacientes febriles neutropénicos. La micafungina se emplea en el tratamiento de aspergilosis invasiva, candidemia, candidiasis aguda y crónica diseminada, en la candidiasis esofágica, osteoarticular y en la profilaxis de infección por cándida en receptores de trasplantes de células madre hemopoyéticas.

GRISEOFULVINA

Es un antibiótico con propiedades fungistáticas, producido por *Penicillium griseofulvum* y otras especies, que se utiliza sistémicamente, pero solo para infecciones micóticas superficiales. Su mecanismo de acción fungistático se debe a que inhibe la función de los microtúbulos y de esta manera destruye el ensamble del huso mitótico; por consiguiente, lleva a la producción de células multinucleadas por la inhibición de la mitosis del hongo. Su actividad está restringida a las diferentes especies de dermatofitos: *Microsporum, Trichophyton y Epidermophyton.*

Se absorbe por vía oral, mejor en forma micronizada, y al ser distribuido se deposita en las células precursoras de la queratina, en el estrato córneo de piel, cabello y uñas, donde previene la invasión fúngica y favorece la formación de tejido sano al quedar la griseofulvina fuertemente unida a la nueva queratina. Luego de metabolizarse en el hígado se excreta por orina y heces. Su vida media de eliminación es de un día.

Generalmente es bien tolerada y los efectos adversos suelen ser moderados y pasajeros: cefalea, alteración del gusto, sequedad bucal, disturbios gastrointestinales, erupciones; con mucha menor frecuencia se reportan fenómenos de hipersensibilidad y fenómenos dermatológicos, hematológicos o neurológicos más graves; puede causar fotosensibilización.

Durante los tratamientos prolongados debe vigilarse periódicamente el funcionamiento hepático y renal, así como el estado hematopoyético; el paciente que recibe griseofulvina debe evitar la exposición a la luz solar; es embriotóxica y teratógena en ratas y perros.

Usos

Es utilizada en el tratamiento de infecciones de piel, cabello y uñas por especies sensibles de *Microsporum (M. canis, M. audouinii), Epidermophyton (E. floccosum) o Trichophyton (T. schoenleinii, T. verrucosum, T. rubrum, T. mentagrophytes)*, tales como las tiña pedis, cruris, barbae, capitis y ungueum, cuando no es posible controlarlas con otros medicamentos tópicamente, por su cronicidad o extensión de la lesión. No es útil en micosis sistémicas, candidiasis o pitiriasis versicolor.

TERBINAFINA

Antimicótico útil por vía tópica y oral, con un amplio espectro de acción fungicida contra dermatofitos, *Aspergillus fumigatus, Sporothrix schenkii,* y fungistático contra *Candida albicans.* Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la escualeno epoxidasa, una enzima del hongo, lo que conlleva a acumulaciones tóxicas de escualeno y a una disminución de la concentración de ergosterol, que deteriora la integridad de la membrana celular del hongo.

Se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y se distribuye principalmente dentro de tejidos como piel, cabello y uñas. Se metaboliza en el hígado y se excreta en el sudor, en la leche y en la orina. La rifampicina disminuye las concentraciones de terbinafina.

Reacciones adversas

Náuseas, diarrea, anorexia, dolor abdominal y cefalea; mialgias, artralgias, rash y urticaria pueden presentarse y en ocasiones cuadros más severos como pustulosis, lupus eritematoso cutáneo, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica; también se ha reportado alteración del gusto, fotosensibilidad y disfunción hepática. No debe administrarse en casos de disfunción hepática o renal. No se han observado eventos adversos en estudios en reproducción animal, sin embargo, se recomienda evitar su uso en embarazadas.

Usos

La terbinafina por vía oral y tópica es especialmente efectiva en el tratamiento de las tiñas (corporis, cruris, pedis, etc.) y ha demostrado su efectividad en el manejo de la onicomicosis, incluso en pacientes que no han respondido a la griseofulvina; además, en esporotricosis linfocutánea y cutánea. Tópicamente se ha utilizado también en candidiasis cutánea.

ANTIMICÓTICOS DE USO TÓPICO

El tratamiento tópico es útil en muchas de las infecciones en piel o anexos con estrato córneo, la mucosa epidermoide o la córnea. En general comprenden las dermatofitosis (tiñas), candidiasis, tiña versicolor, piedra, tiña negra y queratitis micótica. Solo son menos efectivas comparadas con los tratamientos sistémicos en las micosis de uñas (onicomicosis) y del cabello (tiña capitis). Los resultados y la efectividad dependen de la adecuada selección y también de la viscosidad, la hidrofobicidad y la acidez de la formulación.

booksmedicos.org

IMIDAZOLES

En la actualidad existen para uso tópico: bifonazol, butoconazol, clotrimazol, econazol, fenticonazol, isoconazol, miconazol, sertaconazol, y tioconazol. Para uso sistémico está disponible el ketoconazol, pero ha sido ampliamente superado por el fluconazol y fue retirado del mercado en muchos países.

Así como los triazoles, inhiben la enzima 14-α-esterol desmetilasa, alterando la biosíntesis de ergosterol para la membrana citoplásmica, lo que desencadena la acumulación de 14-α- metilesteroles, los cuales destruyen el ensamble de las cadenas de fosfolípidos de membrana y alteran las funciones de algunos sistemas enzimáticos relacionados a la membrana e inhiben el desarrollo de los hongos.

Su actividad es fungistática o fungicida frente a un amplio espectro de hongos, levaduras, dermatofitos y algunas bacterias; *in vitro* la actividad de todos los imidazoles es igual, pero en la práctica la utilización sistémica o tópica conlleva algunas diferencias en el espectro útil. En general son activos contra *Candida sp, Trichophyton mentagrophytes, Microsporum canis, Epidermophyton floccosum y Malassezia furfur*, en sus localizaciones mucosa o cutánea. El ketoconazol sistémico es activo contra *Paracoccidioides braziliensis, Histoplasma capsulatum, Cryptococcus neoformans, Esporothrix schenkii y Aspergilus fumigatus*. La actividad sobre algunas bacterias y la *Trichomona vaginalis* no tiene utilidad clínica.

La resistencia a los imidazoles es infrecuente entre los hongos que producen las tiñas. La selección del imidazol tópico debe basarse en el costo, la forma farmacéutica requerida y su disponibilidad en el país, pues las pruebas *in vitro* para susceptibilidad micótica a estos fármacos no permiten que se pronostique su respuesta clínica.

Los preparados para uso cutáneo son eficaces para la tiña corporis, pedis, cruris, tiña versicolor y la candidiasis cutánea. Se deben aplicar dos veces al día, entre tres y seis semanas. Las cremas vaginales, los supositorios y los comprimidos para la candidiasis vaginal se utilizan una vez al día durante uno a siete días, preferiblemente a la hora de acostarse para garantizar su retención. Los preparados en gel son útiles para la candidiasis oral. Los preparados en crema son utilizados también en la tiña ungueum, tiña barbae y capitis, pero en las formas crónicas y muy extensas su acción es sólo supresora y pasajera, presentándose gran número de recaídas, por lo que se deben preferir los triazoles.

Reacciones adversas

Irritación, ardor, prurito o sensación urente pueden ocurrir con el uso tópico de los imidazoles; por vía vaginal se describen además efectos como dolor pélvico y cefalea. El ketoconazol oral puede producir cefalea, mareos, náuseas, vómito, constipación, dolor abdominal, prurito, rash, dermatitis, urticaria o reacciones alérgicas más severas; produce hepatotoxicidad y en algunos pacientes se han reportado transitorios aumentos de transaminasas y fosfatasa alcalina; también puede provocar ginecomastia.

El clotrimazol y el miconazol para uso tópico y vaginal se han considerado seguros durante el embarazo.

CICLOPIROXOLAMINA

Medicamento para uso tópico, no emparentado con los otros, pero que en su actividad guarda muchas semejanzas con los imidazoles tópicos. Tiene amplio espectro de actividad contra los hongos patógenos superficiales más frecuentes: *Candida, Epydermophyton, Microsporum, Trichophyton y Malassezia furfur*, así como algunos gérmenes gram (+) y gram (-). La ciclopiroxolamina aplicada tópicamente al 1% en crema o en loción es eficaz en el tratamiento de diferentes formas de tiña, pitiriasis versicolor y candidiasis superficiales; en forma de crema vaginal es útil para el tratamiento de la candidiasis. Puesto que algunos estudios concluyen que este medicamento es tan eficaz como el clotrimazol, y sus efectos secundarios (irritación y prurito) tampoco difieren sustancialmente, habrá de tenerse en cuenta el costo de ambos medicamentos para su selección. Es una alternativa en casos de resistencia a los imidazoles.

AMOROLFINA

Es un antimicótico que, por inhibir la síntesis de esteroles y alterar el funcionamiento de la membrana celular, tiene buena actividad contra las levaduras y los hongos responsables de las infecciones micóticas de la piel; posee un persistente efecto en las uñas y en la piel, razón por la cual ha demostrado su efectividad en el tratamiento de las dermatomicosis (tiñas) y las onicomicosis, administrado en forma de laca o en crema. Se ha reportado irritación cutánea con su uso.

NAFTIFINA

Antimicótico para uso tópico, que actúa inhibiendo la síntesis de esteroles, es fungistático contra *Candida albicans* y fungicida contra los dermatofitos comunes y contra *Malassezia furfur*. Los efectos adversos más frecuentes se relacionan con la piel: eritema, ardor, prurito. Se indica en candidiasis cutánea, tiña versicolor y demás tiñas.

ANTIBIÓTICOS POLIÉNICOS DE USO TÓPICO

Están disponibles la nistatina, la anfotericina B y la natamicina. La nistatina, debido a su gran toxicidad, no se administra por vía sistémica y se ha manejado solo en presentaciones para uso tópico en forma de crema y en óvulos vaginales. Pese a que existe una presentación en suspensión oral, la nistatina no se absorbe a través del tracto gastrointestinal, es excretada de forma inalterada por

booksmedicos.org

las heces y por lo tanto los efectos serán solo en el lumen intestinal.

Las características farmacodinámicas las comparte con los demás antibióticos poliénicos, pero la nistatina es menos efectiva que la anfotericina B contra la mayoría de los hongos, con excepción de *Candida albicans* y otras cándidas. Tiene la ventaja de ser muy bien tolerada y rara vez se observan irritación local, prurito o eritema. Cuando se administra por vía oral pueden presentarse moderados efectos gastrointestinales como náuseas, vómito o diarrea.

Usos

La nistatina y la anfotericina B son usadas para el tratamiento local y para la profilaxis de las infecciones causadas por cándida, así: por vía oral para el tratamiento curativo o profiláctico de la candidiasis oral o del tracto gastrointestinal; por vía vaginal en la candidiasis vaginal, y tópicamente en las candidiasis cutáneas tales como la pañalitis, el intertrigo y en la paroniquia. La natamicina se utiliza para el tratamiento local de las queratitis micóticas, especialmente las producidas por cándida.

Presentaciones y dosis

Tabla 14.16.
ANTIMICÓTICOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Anfotericina B	AMPHOLIP, FUNGIZONE PARA INFUSION, L-AMPHOSEVEN, AMBISOME.	Polvo Para Reconstituir 50 Mg; Complejo Lipidico Susp. Iny 50 y 100 mg/ 20mL. Liposomal Liofilizado 50 mg. Liposomal Sol concentrada 50 mg/50 mL.	IV: 0,3-1,5 mg/kg/día diluido en infusión lenta una sola vez al día durante 2-6 horas	IV: 0,25-1 mg/kg/día una sola vez al día en infusión de 2-6 horas
Flucitosina	ANCOBON, ANCOTIL	Capsula 500 Mg	VO: 50-150 mg/kg/día dividido nen dosis cada 6 horas; generalmente asociado a anfotercina B	
Itraconazol	SPORANOX, MICOTRAZOL, ITRACONAZOL	Cápsula 100 Mg; Solucion Oral 1 g/ 100ml/150 ml; Sol. Iny. 10 mg/25 ml	VO: 200-800 mg/día. En micosis profundas: 200 mg/cada 8 horas por 3 dias, luego mantenimiento con 200 mg cada 12 horas. En superficiales: 200 mg día.	Sol oral: 2,5-10 mg/kg/dosis dos veces al día por 7-21 días
Fluconazol	DIFLUCAN, FUZOL, FLUCONAZOL	Cápusa 150 mg y 200 mg; Sol. Iny: 200mg/100ml; Polvo reconstituir sol. oral 50 mg/5ml/20 ml	En candidiasis vaginal 150 mg dosis única. En micosis profundas 100-800 mg/dia, hasta por 12 meses	3-12 mg/kg/día
Voriconazol	VFEND, VFEND R, VORICONAZOL, VORICOX.	Tableta 50 mg y 200 mg; polvo reconstituir a sol. Iny. 200 mg para infusion	IV: 6 mg/kg c/12 h por 2 dosis, seguido de 4 mg/kg c/12 h; VO: <40 kg: 100 mg c/12 h; >40 kg: 200 mg c/12 h.	2 a 12 años: VO e IV: carga 8 mg/kg dosis c/12 horas seguido de 7 mg/kg cada 12 horas;
Posaconazol	NOXAFIL	Susp. Oral 4 %/105 Ml, tableta 100 mg	800 mg/día dividido en dosis cada 6 a 12 horas	>13 años: 200 mg 3 a 4 veces al día
Terconazol	GYNTER OVULOS (con clindamicina)	Ovulo 100+80 MG	Aplicar la crema o colocar un óvulo al acostarse por 3 noches	
Anidulafungina	ECALTA	Liofilizado Sol. Iny. 100 Mg	IV: carga con 100-200 mg un día, seguido de 50-100 mg/día por 7-14 días	
Micafungina	MYCAMINE	Sol. Iny. 50 y 100 mg	IV: 50-150 mg/día de 10 a 47 días	
Caspofungina	CANCIDAS, KAFUM, CASPOFUNGINA.	Polvo reconstituir Sol. Iny. 50 mg y 70 mg	IV: carga 70 mg un día, seguido de 50 mg una vez día	IV: 3 meses-17 años: carga 70 mg/m^2 un día, seguido de 50 mg/m^2 una vez día

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Griseofulvina	GRISEOFULVINA	Tableta 500 mg	VO: 500-1000 mg día en una o dos dosis día.	VO: > 2 años: 10-20 mg/kg/día dividido en 2 dosis al día
Terbinafina	LAMISIL, FUNIDE, LAMICOL, TERBINAFINA	Tableta 250 Mg; Locion 1 %/30 ml; Crema 1 %/15 g	VO: 250 mg una vez al día; Aplicar en el área afectada 1 vez al día hasta 4 semenas	< 12 años: aplicar en el área afectada 1 vez al día hasta 4 semenas
Miconazol	DAKTARIN	Crema 2 %/20 g; Gel 2 %/78 g.	Tópico: aplicar 2 veces al día por 4 semanas.	Tópico: aplicar 2 veces al día por 4 semanas;
Isoconazol	ICADEN, ICADEN VAGINAL, ILANA, ISOCONAZOL	Crema 1 %/20 g y 40 g; Ovulo Vaginal 600 mg; Sol. Tópica 1 %/20 ml; spray 1 %/20 ml	Tópico: aplicar 1 vez al día por 4 semanas; aplicar crema o colocar un óvulo al acostarse por 1 noche	Tópico: aplicar 1 vez al día por 4 semanas
Clotrimazol	CANESTEN CREMA, CUTAMYCON, LOTRIMIN, GINO LOTRIMIN,	Crema vaginal 1 %/20 y 40 g; 2 %/20 g; crema 1%/20 g, Comprimido vaginal 500 mg	Tópico: aplicar 2 veces al día por 4 semanas; aplicar crema o colocar un comprimido vaginal al acostarse por 3-7 noches	Tópico: aplicar 2 veces al día por 4 semanas;
Bifonazol	UNESIA	Crema 1 %/15 G.	Aplicar una vez al día durante 2 a 4 semanas	Aplicar una vez al día durante 2 a 4 semanas
Sertaconazol	ZALAIN Crema y óvulos	Crema 2 g/20 g; Óvulo Vaginal 300 mg	Aplicar 2 veces al día; aplicar óvulo al acostarse por 1 noche	
Ketoconazol	FAZOL, FUNGISTEROL, KETOCONAZOL	Tableta 200 mg; Susp. oral 2 %/30 y 60 ml; Champú 2 %;	VO: 200-400 mg/día una vez al día; tópico: aplicar 1 vez al día 2-6 semanas; En dermatitis seborreica aplicar champu 2 veces por semana	VO: >2 años: 3,3-6,6 mg/kg/día en 1 dosis al día hasta por 4 semanas
Ciclopiroxolamina	PRIMAX, MYCOSTER	Sol. Tópica 1 %/30 ml; Crema vaginal 1 %/40 g; Loción 1 g/ml/100 ml.	Tópico: aplicar 2 veces al día hasta 4 semanas; champú: 2 veces por semana	>10 años: aplicar 2 veces al día hasta 4 semanas
Nistatina	MICOSTATIN, NISTATINA	Tableta 500000 UI, Susp. oral 100000 UI/ml/60 ml; óvulo vaginal 100000 UI; crema 100000 UI; N/Oxido de zinc crema 100000+200 UI/mg/30 g	VO: 400.000-1.000.000 UI cada 8 horas; tópico: aplicar 2-3 veces al día; vaginal: colocar 1 óvulo al acostarse por 2 semanas	VO:100.000-400.000 UI cuatro veces al día; tópico: aplicar 2-3 veces al día
Amorolfina	LOCERYL LACA	Loción 5 %/2,5 mL.	Laca: aplicar sobre la uña 1 vez a la semana	

ANTIVIRALES

La gran mayoría de los antivirales que se utilizan hoy en día se desarrollaron en los últimos 30 años. Este acelerado crecimiento se impulsó a partir del diseño y aprobación del aciclovir, un análogo nucleósido contra los virus herpéticos, que llevó a que Gertrude Elion y George Hitchings obtuvieran el Premio Nobel de Medicina en 1988. Los virus son microorganismos intracelulares que dependen del aparato biosintético del hospedero para su multiplicación, por lo que surgieron inquietudes sobre la posibilidad de obtener antivirales que tuviesen toxicidad selectiva, lo que en verdad se logró. Los virus son bastante sencillos en su estructura y están compuestos por ADN o ARN de una o dos cadenas dentro de una cubierta proteica o cápside. Algunos virus tienen también una cubierta de lípidos proveniente de la célula infectada del huésped. La replicación viral pasa por diferentes fases y las distintas clases de antivirales actúan en cada una de ellas. Algunos antivirales inhiben la penetración en la célula, otros provocan la pérdida de la cubierta del virus, otros bloquean la trans-

booksmedicos.org

cripción del genoma viral, o modifican la traducción de proteínas virales, incluso algunos modifican el ensamblado de los componentes del virión, y existen los que alteran la liberación del virus de la célula hospedera. En la figura 14.3, se muestra un esquema del ciclo de virus ADN y ARN y el sitio de acción de los principales antivirales.

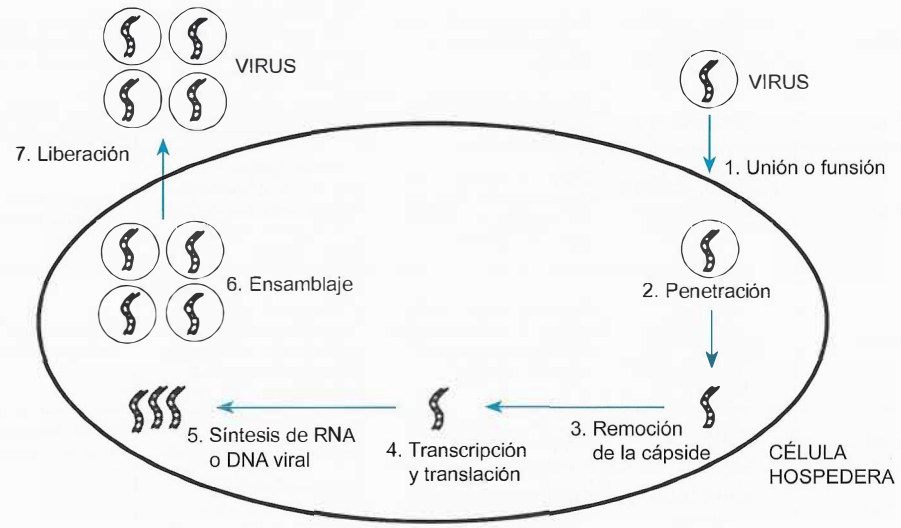


Figura 14.3. Ciclo de virus DNA y RNA.

Sitios propuestos de acción de los principales agentes antivirales: (1) inhibidores de entrada: antagonistas CCR5, inhibidores de fusión, interferón; (2) Interferón; (3) Amantadina; (4) Aciclovir, ganciclovir, ribavirin, adefovir, entecavir, interferón; (5) inhibidores de la proteasa, de la transcriptasa y de la integrasa, interferón; (6) Interferón; (7) Interferón, inhibidores de la neuraminidasa: oseltamivir, zanamivir.

FÁRMACOS CONTRA HERPES VIRUS

ACICLOVIR Y VALACICLOVIR

El aciclovir es un nucleósido acíclico aprobado en 1982, que en los experimentos *in vitro* mostró gran actividad para los virus *Herpes simple tipo 1 y 2* (HSV-1 y HSV-2); también posee actividad contra otros virus de la familia herpesvirus como el *Herpes zoster* (VZV) y el virus de *Epstein-Barr*, pero éstos son menos sensibles y requieren dosis más altas. Además, tiene mínima actividad contra citomegalovirus y el herpes virus 6 humano.

El aciclovir inhibe la síntesis de DNA de virus, al ser transformado por la timidina kinasa viral en un monofosfato, el cual es convertido a trifosfato por las enzimas de la célula hospedera; este trifosfato de aciclovir que aparece en concentraciones 40 a 100 veces mayores en las células infectadas por HSV compite por el trifosfato de desoxiguanosina endógeno (dGTP) para finalmente inhibir la DNA polimerasa viral; de este modo se inhibe la elongación y replicación de la cadena viral. La DNA polimerasa viral es hasta 30 veces más afín por el trifosfato de aciclovir que la respectiva polimerasa de la célula humana, y la afinidad por la timidina quinasa es 200 veces mayor que por la enzima equivalente en mamíferos.

La resistencia al aciclovir se ha atribuido a uno de tres mecanismos:

- Menor producción de timidina quinasa por parte del virus.
- Alteración de la especificidad del sustrato de timidina quinasa (ejemplo, forforilación de la timidina quinasa, pero no del aciclovir).
- Alteración de la DNA polimerasa del virus Las alteraciones en las enzimas virales son causadas por mutaciones puntuales e inserciones o deleciones de bases en los genes correspondientes.

La biodisponibilidad después de la administración oral del aciclovir varía del 10% al 30%, por lo tanto, los tratamientos orales necesitan dosis altas. Se distribuye de manera extensa en líquidos corporales y alcanza concentraciones adecuadas para destruir el *Herpes zoster* y *simple* en el líquido cefalorraquídeo y otros tejidos, pues tiene muy buena distribución en los líquidos corporales. Se concentra en la leche materna, el líquido amnióti-

booksmedicos.org

co y la placenta. Su vida media de 2,5 horas (entre 1,5 y 6 horas en adultos normales) depende de un buen funcionamiento renal; la administración local no produce concentraciones plasmáticas tóxicas ni terapéuticas. Se excreta sin metabolismo apreciable por secreción tubular en la orina. El valaciclovir es convertido de manera rápida y casi completa en aciclovir después de la administración oral, producto de hidrólisis enzimática después del metabolismo de primer paso por el intestino y el hígado. Su biodisponibilidad es del 55% a 70% y alcanza concentraciones máximas a las 2 horas de su administración. La ventaja que ofrece el valaciclovir es que dosis de 1 g tres veces al día logran niveles sanguíneos superiores a las dosis de 800 mg cinco veces al día de aciclovir.

Reacciones adversas

La más común por aplicación local es la sensación de quemadura e irritación; la administración oral da náuseas, vómito, cefalea, exantema, artralgias, insomnio y anomalías menstruales; la administración intravenosa ha producido cristaluria, flebitis, excitación y letargia, cefalea, hipertensión y elevación generalmente reversible de pruebas de función renal (elevación de BUN y creatinina) e insuficiencia renal aguda; hipersensibilidad tipo urticaria, prurito, angioedema, anafilaxis; raras reacciones de neurotoxicidad; también se han relatado con dosis elevadas: alteraciones sensoriales, mioclonos, convulsiones, coma y extrapiramidalismo. En embarazadas se ha administrado en herpes simple diseminado y no se han reportado casos de teratogénesis; de hecho, se usa en el herpes genital grave en gestantes. La supresión del herpes genital a largo plazo con aciclovir ha sido inocua incluso durante 10 años. Valaciclovir se ha asociado también con trombocitopenia, leucopenia y fiebre.

Precauciones y contraindicaciones

Pacientes con función renal deteriorada; debe mantenerse adecuada hidratación con el uso de dosis altas o con las infusiones IV y deben reducirse las dosis si tiene menos de 30 mL/min. Debe usarse también con precaución en pacientes con función hepática disminuida, anormalidades electrolíticas y trastornos neurológicos. Aciclovir y valaciclovir atraviesan la barrera placentaria y, a pesar de que no se han demostrado efectos adversos, se recomienda emplear con precaución en embarazadas y solo cuando sea claramente necesario, además deben usarse con precaución durante la lactancia.

Interacciones

El aciclovir disminuye la depuración renal del metotrexate. La co-administración con micofenolato de mofetilo (inmunosupresor usado en trasplantes) incrementa las concentraciones plasmáticas de ambos. El daño renal se incrementa con el uso concomitante de ciclosporina y otros fármacos nefrotóxicos. Al usar combinaciones de aciclovir y zidovudina puede aparecer somnolencia y letargo intensos. No se deben emplear concomitantemente con foscarnet, y vacunas de varicela o *Herpes zoster*.

Usos

El aciclovir se emplea en el tratamiento del episodio inicial de la infección por HSV tipos 1 y 2 y en el manejo de las recurrencias. Generalmente en el herpes simple primario el aciclovir puede ser curativo, no así en el recurrente, en el cual se comporta como paliativo. Se ha utilizado en pacientes que hacen frecuentes recaídas en forma de supresión crónica hasta por 12 meses. En el *Herpes zoster*, la encefalitis por HSV, en HSV mucocutánea (orofacial, esofágica, labial, nasal), en la prevención de la reactivación de HSV en pacientes VIH positivos, en la prevención de la reactivación de HSV en trasplante de células madre hemopoyéticas, en la varicela iniciando en las 24 primeras horas de aparición del brote, en la necrosis retiniana aguda por virus varicela-zoster en pacientes infectados por VIH, en la gingivoestomatitis por HSV, en el HSV neonatal. Además, en la prevención de reactivación por citomegalovirus (CMV) en trasplante de células madre hemopoyéticas. El valaciclovir dado hasta el día 100 al parecer tiene la misma eficacia que la profilaxis con ganciclovir intravenoso, pero es ineficaz para las infecciones por CMV. En dosis altas por vía oral han sido útiles en la reducción del riesgo de enfermedad por CMV en personas que reciben trasplantes de órganos sólidos, pese a que el preferido es el valganciclovir. El aciclovir intravenoso al parecer es eficaz en la neumonía o la encefalitis por varicela en adultos que habían estado sanos. En individuos con mala respuesta inmunitaria y que hacen herpes zoster, el aciclovir disminuye la dispersión del virus, el tiempo para la curación y los riesgos de diseminación cutánea y complicaciones viscerales, así como la duración de la hospitalización. Las formas farmacéuticas tópicas han mostrado buena eficacia en el herpes zoster oftálmico y han demostrado ser equivalentes a vidarabina o trifluridina. En niños inmunodeprimidos con varicela, el aciclovir intravenoso acorta el tiempo de curación y reduce el riesgo de complicaciones viscerales. Los estudios no son concluyentes sobre la eficacia del aciclovir en infecciones por el virus de *Epstein-Barr*, aunque la tricoleucoplasia por este virus puede mejorar. En mujeres con historia de herpes genital recurrente se recomienda comenzar una terapia supresora con valaciclovir desde la semana 36 de gestación. También se ha utilizado en profilaxis de infección de virus de varicela-zoster en pacientes con trasplante de células madre hemopoyéticas.

CIDOFOVIR

El cidofovir es un análogo nucleótido citidínico con actividad inhibidora contra los virus de herpes humano, papiloma, polioma, pox y adenovirus.

booksmedicos.org

El cidofovir es convertido a una forma de difosfato, la cual inhibe la replicación y síntesis de DNA viral. La resistencia al cidofovir en caso de HSV, VZV o CMV se da por deficiencias o alteraciones en las timidina quinasas y mutaciones de la DNA polimerasa.

El cidofovir tiene biodisponibilidad oral muy baja, por lo que se debe administrar por vía intravenosa, tiene amplia distribución, aunque no se ha definido con exactitud su penetración al SNC y ojos. No sufre metabolismo y más del 90% es excretado por riñones. Tiene vida media de eliminación de unas 2,6 horas.

Reacciones adversas

Se ha asociado a escalofríos, fiebre, cefalea y dolor en más del 10% de pacientes. Además, con alopecia, rash, náuseas, vómito, diarrea, anemia, neutropenia, debilidad, reducción de la presión intraocular, iritis, uveítis, candidiasis oral, tos, disnea, síndrome de Fanconi, alteraciones hepáticas, acidosis metabólica, pancreatitis, falla cardiaca, edema, hipotensión ortostática, síncope, taquicardia, agitación, amnesia, ansiedad, alucinaciones, convulsiones, vértigo, decoloración de la piel, estomatitis y ceguera. También con insuficiencia adrenocortical, infecciones, sepsis y pérdida de la audición.

Precauciones y contraindicaciones

Se han presentado casos de falla renal aguda que lleva a diálisis o incluso a la muerte tras solo una o dos dosis por lo que se recomienda hacer pruebas de función renal las primeras 48 horas de tratamiento. Los pacientes antes de recibir cada dosis deben estar muy bien hidratados. Basados en datos de estudios en animales se considera que es carcinogénico y teratogénico. Además, produce hipospermia. Causa nefrotoxicidad, por lo que requiere ajustes de la dosis o la descontinuación si cambia la función renal durante el tratamiento. También se ha reportado neutropenia y debe monitorearse el conteo de células blancas mientras se use. No se recomienda durante el embarazo y se contraindica su uso durante la lactancia. No debe emplearse si la creatinina es superior a 1,5 mg/dl o la tasa de filtración glomerular es < 55 ml/min.

Usos

Está indicado en el tratamiento de la retinitis por CMV. En especial ha sido útil en pacientes que muestran intolerancia o ineficacia del ganciclovir o el foscarnet. También ha sido empleado en infecciones mucocutáneas por HSV resistentes a aciclovir, en la enfermedad por adenovirus en quienes reciben trasplantes y en el molusco contagioso extenso en pacientes con VIH. El cidofovir intralesional puede conseguir la remisión de pacientes con papilomatosis de las vías respiratorias.

FAMCICLOVIR Y PENCICLOVIR

El famciclovir es un profármaco que se metaboliza a penciclovir, el cual tiene mecanismo de acción y efectos similares al aciclovir, es decir, se fosforila por la timidina quinasa del virus y el trifosfato sirve como inhibidor competitivo de la DNA polimerasa viral, permaneciendo en las células infectadas a mayores concentraciones y por tiempos más prolongados que el aciclovir. La actividad está dirigida a HSV, VZV, pero también inhibe al virus de la hepatitis B (HBV). La resistencia al penciclovir es mediada por mutaciones de la timidina quinasa o de la DNA polimerasa viral.

El penciclovir oral tiene baja biodisponibilidad (< 5%), mientras que el famciclovir se absorbe muy bien (biodisponibilidad del 75%) y es transformado con rapidez a penciclovir; los alimentos retrasan la absorción, pero no la biodisponibilidad total. Se distribuye ampliamente, la vida media de eliminación del penciclovir es de 2 a 4 horas y más del 90% se excreta por riñón sin sufrir transformaciones.

Reacciones adversas

El famciclovir oral se tolera bastante bien, pero se ha asociado con cefalea, diarrea, náuseas, fatiga, rash, urticaria, dismenorrea, flatulencia, neutropenia, elevación de las transaminasas, parestesias, alucinaciones y estados confusionales.

Precauciones y contraindicaciones

Las dosis deben ajustarse en caso de alteración de la función renal. Famciclovir no ha mostrado eventos adversos en estudios de animales en reproducción y basados en estos datos, su uso durante la lactancia parece ser bien tolerado. No se recomienda su uso durante la lactancia materna.

Usos

Han sido aprobados el famciclovir por vía oral y el penciclovir por vía tópica o intravenosa para el tratamiento de las infecciones por HSV y VZV, con eficacias similares a las obtenidas con aciclovir, tanto en la infección primaria, las recurrencias o el tratamiento supresivo hasta por un año. Se emplea en la varicela en casos no complicados en pacientes con VIH. Tiene efectos similares al aciclovir para tratar el herpes zoster y reducir el dolor. El famciclovir se asocia a reducciones en los niveles de DNA del HBV y de las transaminasas en sujetos con hepatitis crónica activa, pero es menos eficaz que la lamivudina.

FOSCARNET

Inhibe la síntesis de ácidos nucleicos virales al bloquear la DNA o la RNA polimerasa del virus herpético, o la transcriptasa inversa del VIH. Tiene actividad virostática. Los efectos inhibidores del foscarnet contra las DNA polimerasas de virus herpéticos son 100 veces mayores que contra la polime-

booksmedicos.org

rasa α del DNA celular. La resistencia es mediada por mutaciones puntuales en la DNA polimerasa viral.

La biodisponibilidad oral del foscarnet es muy baja, por lo que se administra por vía intravenosa, logrando niveles en vítreo similares a los del plasma, pero los del LCR equivalen al 66% de los niveles plasmáticos. Más del 80% se elimina por vía renal sin sufrir biotransformación. La vida media de eliminación oscila entre 4 y 8 horas.

Reacciones adversas

Son muy frecuentes y algunas pueden ser bastante serias. Puede provocar fiebre, cefalea, hipocalemia, hipofosfatemia, diarrea, anemia, granulocitopenia, reducción del aclaramiento de creatinina, dolor torácico, edemas, hiper o hipotensión, cambios en el ECG, convulsiones, ansiedad, confusión, depresión, fatiga, amnesia, afasia, estupor, entre muchas otras.

Precauciones y contraindicaciones

Solo debe emplearse en pacientes inmunocomprometidos que sean resistentes a los tratamientos de primera línea. No se recomienda su uso durante el embarazo y se contraindica durante la lactancia materna.

Usos

El foscarnet se indica en el manejo de la retinitis por CMV en particular en pacientes con VIH, incluyendo las infecciones resistentes a ganciclovir, otros tipos de infecciones por CMV y las infecciones por HSV y VZV resistentes a aciclovir. La asociación de foscarnet con ganciclovir es más eficaz que cualquiera de ellos solos en caso de retinitis resistente. El foscarnet brinda beneficios a los pacientes con otras infecciones por CMV (colitis, esofagitis e infección en SNC) y VIH concomitante. Es útil para el tratamiento presintomático de la viremia por CMV entre quienes han recibido médula ósea trasplantada.

GANCICLOVIR Y VALGANCICLOVIR

El ganciclovir es un análogo nucleósido guanínico semejante al aciclovir; el valganciclovir es el profármaco del anterior. Es fosforilado por la timidina quinasa viral (del HSV) y por la fosfotransferasa viral (en la infección por CMV) convirtiéndose en trifosfato de ganciclovir, el cual es un inhibidor competitivo del trifosfato de desoxiguanosina, por lo que inhibe la DNA polimerasa y la síntesis de DNA viral. La actividad la ejerce contra todos los virus herpéticos, pero es especialmente activo contra CMV. La resistencia de estos virus se debe a disminución de la fosforilación del ganciclovir por mutaciones en las enzimas virales o por mutaciones de la DNA polimerasa.

La biodisponibilidad oral del ganciclovir es de 6% a 9%, mientras que el valganciclovir oral es absorbido por completo y es hidrolizado rápidamente a ganciclovir, lo que brinda una biodisponibilidad de este último del 61%. Los alimentos incrementan la biodisponibilidad un 25%. Después de la administración intravenosa de ganciclovir se logran concentraciones en vítreo similares a las del plasma. La vida media de eliminación es de unas 2 a 4 horas en pacientes con función renal normal.

Reacciones adversas

La mielosupresión es la principal manifestación indeseable, asociándose a trombocitopenia (57%), anemia (16% a 26%), leucopenia (41%) y neutropenia (14%). Además, a fiebre, diarrea, anorexia, elevación de creatinina, sepsis, neuropatía, entre muchas otras.

Precauciones y contraindicaciones

La mielosupresión obliga a realizar controles hemáticos periódicos y al ajuste de la dosis en caso de neutropenia. Es carcinogénico y teratogénico en animales de experimentación; disminuye la espermatogénesis. Solo debe emplearse en pacientes inmunocomprometidos. No se recomienda durante el embarazo y las mujeres y hombres en edad fértil que lo utilizan deberían emplear métodos contraceptivos eficaces hasta 90 días después de terminada la terapia. No se recomienda durante la lactancia.

Usos

Se emplean en la retinitis y las infecciones del SNC por CMV en pacientes con VIH. En la prevención de enfermedad por CMV en pacientes con VIH, en la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes trasplantados, en herpes varicela zoster progresiva que está llevando a necrosis de retina, asociado a foscarnet intravítreo.

IDOXURIDINA

Es un análogo halogenado de la pirimidina, que parece actuar como sustrato de la timidina quinasa, para formar un derivado trifosfatado que inhibe la síntesis del DNA viral y forma un DNA fraudulento, incapacitado para cumplir su ciclo; el problema es que también se incorpora en el DNA de las células humanas y por eso esta acción no es tan específica como lo es con otros antivirales; en consecuencia, la administración sistémica también afecta al DNA de las células humanas, en particular las de más rápida división como las de médula ósea, epitelios, tejidos fetales, etc. Por tanto, este producto sólo se recomienda para aplicación local de la queratitis por HSV y del herpes labial, con menos eficacia que los otros antivirales tópicos referenciados, por lo que prácticamente ha sido desplazado.

TRIFLURIDINA

La trifluridina es un nucleósido pirimidínico con

booksmedicos.org

actividad contra HSV tipos 1 y 2, CMV y algunos adenovirus. El monofosfato de trifluridina inhibe irreversiblemente la enzima timidilato sintasa y el trifosfato es un inhibidor competitivo de la incorporación de trifosfato de timidina al DNA. Se emplea tópicamente para el tratamiento de la queratoconjuntivitis primaria y la queratitis epitelial recurrente causada por los virus HSV 1 y 2.

Presentaciones y dosis

Tabla 14.17A.
ANTI-HERPES VIRUS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Aciclovir	HEXIDOL, VIREX, ACICLOVIR	Tableta 200 mg, 400 mg y 800 mg; Sol. Oral 2 g y 4 g/100ml/90 ml; Liofilizado reconstituir Sol. Iny. 250 Mg; Sol. Tópica 5 %; Ungüento 5 %/15 g; Ungüento Oftálmico 3 %/10 g	Primer episodio: IV: 5-10 mg/kg/dosis cada 8 h por 5-7 dias; VO: 200 mg cada 4 h o 400 mg cada 8 h por 7-10 días; Recurrencias: 200 mg c/4 h por 5 días; supresión crónica: 400 mg c/12 h hasta por 12 meses. En encefalitis: IV: 10 mg/kg dosis cada 8 h	> 12 años IV: primer episodio: 5-10 mg/kg/ dosis cada 8 h por 5-7 días; VO: 40-80 mg/ kg/día dividido en 3-4 dosis por 5-10 días; > 3 meses en encefalitis: IV: 20 mg/kg dosis cada 8 h
Valaciclovir	HETVAL, VADIRAL, VALCYCLOR, VALACICLO-VIR.	Tableta 500 mg y 1000 mg	Primer episodio:1 g dos a tres veces al día por 10 días; Recurrencias: 500 mg c/12 h por 3 días; supresión crónica: 1 g día hasta por un año	> 2 años: 20 mg/kg/ dosis cada 8 hras por 5 días
Cidofovir	VISTIDE	Sol. Concentrada Infusión 75 mg/ml/5 ml	IV: 5 mg/kg en infusión de 1 h semanal por 2 semanas, seguido de 5 mg/kg en infusión de 1 h cada 2 semanas	
Penciclovir	DENAVIR	Crema 1%	Aplicar ante el primer síntoma cada 2 horas por 4 días	> 12 años: aplicar ante el primer síntoma cada 2 horas por 4 días
Foscarnet	FOSCARNET	Sol. Iny 24 mg/mll/250 ml y 500 mL	IV: inicial: 40-60 mg/kg/ dosis cada 8 h o 90 mg/kg/ dosis cada 12 h por 14-21 dias; mantenimiento: 90-120 mg/kg/una vez al día en infusión	
Ganciclovir	CYMEVENE, GANCICLOVIR	Liofilizado 500 mg/10 ml	IV: inicial: 5 mg/kg/dosis c/12 h por 14-21 días (mas foscarnet); mantenimiento: 5 mg/kg/día en infusión	IV: inicial: 5 mg/kg/ dosis c/12 h por 14-21 días (mas foscarnet); mantenimiento: 5 mg/ kg/día en infusión
Valganciclovir	VALIXA, VAL-GANCICLOVIR, VANGAVIR	Tableta 450 mg; Susp. oral 50 mg/ml/100 ml	VO: inicio: 900 mg cada 12 h por 21 días, seguido de 900 mg una vez al día	> 4 meses: VO para prevención de CMV pos trasplante: 7 mg x superficie corporal m^2 x ClCr una vez al día. > 16 años en retinitis por CMV: inicio: 900 mg cada 12 h por 21 días, seguido de 900 mg una vez al día

booksmedicos.org

FÁRMACOS ANTIINFLUENZA

Un gran problema en el tratamiento y la profilaxis de la influenza es la aparición acelerada de resistencia a los fármacos antivirales y la diseminación de virus resistentes, lo que debe llevar a generar claras recomendaciones sobre el uso de este tipo de medicamentos en el futuro. En la actualidad se teme a la posibilidad de nuevas pandemias de influenza (H5N1, H1N1) que puedan generar gran número de casos e incluso muertes.

AMANTADINA Y RIMANTADINA

Las concentraciones bajas de los dos fármacos inhiben de forma específica la replicación de los virus de la influenza A. El mecanismo de acción comprende la inhibición en la fase inicial de la replicación viral, que conlleva una pérdida de la cubierta al actuar sobre la proteína M2 (canal iónico) del virus, la cual es parte integral de la membrana.

Pocos usos como antivirales tienen en nuestro medio; se utilizan para profilaxis y tratamiento de las infecciones respiratorias causadas por virus de la influenza A, sobre todo en personas de alto riesgo al adquirir esta infección. Su mayor eficacia se obtiene cuando se administran como profilácticos o hasta 48 horas después de la aparición de los síntomas. Sus principales reacciones adversas son leves: nerviosismo, insomnio, vértigo, disminución de la capacidad de concentración, ansiedad, convulsiones, náuseas. Los ancianos son más susceptibles a los efectos psicológicos y neurológicos centrales y reacciones antimuscarínicas como retención urinaria y visión borrosa; otras reacciones adversas que se han reportado: hipotensión ortostática, confusión, ataxia, agresividad, agitación, paranoia, alucinaciones. Se han observado eventos adversos en estudios de animales en reproducción y se han identificado eventos teratogénicos en humanos. La amantadina se emplea principalmente en el tratamiento y la profilaxis de influenza A. Además, en parkinsonismo de origen medicamentoso, en la enfermedad de Parkinson, en la corea de Huntington (off-label), en fatiga relacionada con esclerosis múltiple (off-label), en el síndrome de piernas inquietas (off-label) y en injuria traumática del cerebro (off-label).

OSELTAMIVIR

Se ha utilizado en epidemias de influenza tipo A y B. Las neuraminidasas del virus de influenza son esenciales para liberar el virus procedente de las células infectadas. El oseltamivir inhibe la enzima al producir un cambio conformacional en su sitio activo, lo que lleva a agregación viral en la superficie de las células y a menor propagación del agente en las vías respiratorias. El virus de la influenza A estacional (H1N1) prácticamente se ha vuelto resistente en su totalidad al oseltamivir en todo el mundo, pero siguen siendo susceptibles nuevas cepas.

El oseltamivir viene como un profármaco que se absorbe con rapidez por vía oral y por acción de esterasas intestinales y hepáticas llega a la forma activa. Alcanza biodisponibilidad del 80% y los alimentos no alteran su absorción; se distribuye ampliamente y alcanza adecuadas concentraciones en oído medio, faringe, pulmones. Tiene vida media de eliminación de 6 a 10 horas y es eliminado sin cambios por vía renal.

Reacciones adversas

Las más frecuentes ocurren en el tracto gastrointestinal: vómito, náuseas, dolor abdominal, diarrea, pero también pueden aparecer conjuntivitis, epistaxis, reacciones alérgicas, arritmias, confusión, eritema multiforme, alteración en la función del hígado, eventos neuropsiquiátricos, colitis pseudomembranosa y convulsiones.

No tiene interacciones clínicas importantes. En algunos modelos animales de estudios de reproducción se observaron eventos adversos, sin embargo, no se ha observado un incremento de efectos adversos en neonatos y madres que lo usaron durante este periodo. Se recomienda utilizar con precaución en mujeres lactantes. Requiere ajustes de dosis en pacientes con daño renal.

Usos

El oseltamivir se ha empleado para tratar y evitar infecciones por virus de la influenza A y B.

ZANAMIVIR

El zanamivir también inhibe la neuraminidasa del virus con lo que origina la agregación viral en la superficie de las células y menor propagación del virus de la influenza tipo A y B dentro de las vías respiratorias. Los mecanismos de resistencia se asocian a mutaciones de la hemaglutinina o la neuraminidasa. La biodisponibilidad oral es mínima, de ahí que la presentación disponible es en polvo seco dentro de lactosa que lo vehiculiza para ser inhalado por la boca. Por esta vía la biodisponibilidad es del 4% al 17% y tiene vida media de eliminación que oscila entre 2,5 y 5 horas. Es eliminado por riñón sin sufrir metabolismo.

El zanamivir es muy bien tolerado, pese a que algunos pacientes desarrollan broncosespasmo. Se ha observado deterioro agudo de la función pulmonar en pacientes asmáticos o con EPOC que en ocasiones conllevó a la muerte, por lo que no se recomienda para el tratamiento de estos individuos. No se han observado efectos adversos en neonatos de mujeres que lo utilizaron durante el embarazo ni en modelos de animales de experimentación. Se ha utilizado para el tratamiento y prevención de las infecciones por influenza A y B.

booksmedicos.org

Presentaciones y dosis

Tabla 14.17B.
ANTI-INFLUENZA

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Amantadina	AMANTADINA, ZINTERGIA	Tableta 100 mg.	VO: 200 mg una vez al día o 100 mg c/12 h por 3-5 días	1-9 años: VO: 5 mg/kg/día dividido en 2 dosis; >10 años y >40 kg: 100 mg cada 12 h
Oseltamivir	ANTIFLU; TAMIFLU	Capsula 75 mg	Profilaxis influenza y tratamiento: 75 mg/día	Profilaxis influenza y tratamiento: 1-12 años: < 15 kg: 30 mg/día; 15-23 kg: 45 mg/día; 23-40 kg: 60 mg/día; > 40 kg: 75 mg/día
Zanamivir	RELENZA	Polvo para inhalación 5 mg/blister	Profilaxis: 2 inhalaciones (10 mg) una vez al día por 10 días; tratamiento 2 inhalaciones (10 mg) c/12 h por 5 días	Profilaxis: >5 años: 2 inhalaciones (10 mg) una vez al día por 10 días; tratamiento 2 inhalaciones (10 mg) c/12 h por 5 días

FÁRMACOS CONTRA LOS VIRUS DE LA HEPATITIS

Los virus de la hepatitis causan inflamación y necrosis del hígado. Existen varios tipos de virus de la hepatitis, los A y E son de transmisión oral-fecal, las infecciones usualmente son autolimitadas, muy rara vez progresan a falla hepática y en la actualidad no hay terapias disponibles. Los virus de hepatitis B, C y D se transmiten por vía parenteral y pueden causar síntomas de infección aguda o pueden progresar a una forma crónica, lo cual eleva el riesgo de cirrosis, falla hepática y carcinoma hepatocelular. La hepatitis B (HBV) es una enfermedad prevenible a través de la vacunación. El interferón solo o asociado con ribavirina puede conseguir la curación, pero es muy mal tolerado. El tratamiento supresor con adefovir, entecavir, lamivudina, telbivudina y tenofovir, solos o en combinación, ha resultado eficaz y más seguro, pero no es completamente curativo y se estima que cada año mueren más de 600 mil personas a consecuencia de esta infección. Existe gran heterogeneidad en el HBV y se han descrito 10 genotipos y 35 subtipos con distintas distribuciones geográficas. Estos genotipos tienen importancia para las manifestaciones clínicas y la respuesta a la terapia antiviral, la cual logra la curación de tan solo el 10% de los pacientes, que consiguen una carga indetectable del ADN viral. Por lo tanto, las metas del tratamiento con interferón alfa o análogos nucleósidos/nucleótidos es suprimir la replicación del HBV y promover la seroconversión para conseguir retardar la progresión de la enfermedad hepática, reducir el riesgo de complicaciones y prolongar la sobrevida.

La hepatitis C (HCV) no es prevenible mediante vacunación, es una infección viral crónica, que posee morbilidad y mortalidad importantes por daño hepatocelular progresivo, fibrosis y cirrosis, además de ser un factor de riesgo para carcinoma hepatocelular. El virus se multiplica rápidamente, pero se trata de un RNA virus que no se integra en el DNA cromosómico, por lo que puede ser curada con un tratamiento efectivo. La terapia usual incluye la combinación de peginterferón α y ribavirina, pero recientemente se han introducido antivirales directos, inhibidores de la proteasa del HCV e inhibidores de la polimerasa, que revolucionaron el tratamient, con buenos perfiles de seguridad, brindando la posibilidad de una verdadera curación.

Para definir el tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica viral es necesario establecer el estadio y la severidad de la enfermedad hepática. Vamos a revisar primero el manejo de la hepatitis B dado que difiere del que actualmente se emplea para la hepatitis C.

TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

INTERFERONES

Los interferones son citosinas con actividades antivirales, inmunomoduladoras y antiproliferativas, sintetizadas por las células del hospedero. Se han identificado tres clases importantes de interferones de los seres humanos con actividad antiviral: α (más

booksmedicos.org

de 18 especies); β y γ. Casi todas las células pueden producir interferones α y β en reacción a infecciones virales y otros estímulos (interleucinas, factor de necrosis tumoral), mientras que el interferón γ se da en linfocitos T. Los interferones α y β tienen buena actividad antiviral y antiproliferativa, y el interferón γ muestra mejor actividad inmunomoduladora en especial en la activación de macrófagos y la activación de antígenos de MHC de clase II. Los interferones α son obtenidos por biotecnología.

Tras su unión a receptores celulares específicos, los interferones activan la vía de transducción de señales JAK-STAT y originan la translocación nuclear de un complejo proteínico celular que se une a los genes de respuesta para éstos, lo cual lleva a la síntesis de un gran número de proteínas que participan en la resistencia viral en diferentes fases de la penetración de virus. El principal papel de muchos virus es la inhibición de la síntesis proteica y los interferones inducen la síntesis de sintetasas, quinasas y otras proteínas importantes para las funciones celulares. Además, los interferones pueden interactuar con otros elementos del sistema inmunitario, modificando la respuesta a las infecciones por parte de linfocitos T citotóxicos.

Se administran por vía intramuscular o subcutánea con lo que la absorción supera el 80%, y se logran máximos niveles en plasma entre 4 y 8 horas, alcanzan bajas concentraciones en LCR, vías respiratorias y ojos. Al unirlos a polietilenglicol (PEG) ("pegilación") se retrasa la absorción, disminuye la eliminación y se consigue que las concentraciones en sangre sean más altas y prolongadas, lo que facilita su administración una vez cada semana. Se consiguen como peginterferón α-2a y peginterferón α-2b lo que prolonga la vida media de eliminación a 90 y 54 horas respectivamente. Son eliminados por hígado y riñón.

Reacciones adversas

La aplicación de 1 a 2 millones de unidades (MU) se asocia con frecuencia con un síndrome similar a influenza aguda con fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, artralgias, náuseas, vómito y diarrea. Otros efectos importantes son: depresión, mielosupresión con neutropenia, trombocitopenia y anemia, y algunos efectos neurológicos como somnolencia, confusión, cambios en la conducta y convulsiones. Además, dolor precordial, edemas, hipertensión, fiebre, alopecia, mialgias, artralgias, debilidad, tiroiditis, hipotiroidismo, hipotensión, taquicardia, elevación de enzimas hepáticas y de triglicéridos, alopecia, proteinuria y nefritis intersticial. Alrededor del 2% al 11% de los pacientes suspenden la terapia por intolerancia, pese a que son mejor tolerados los interferones pegilados que los convencionales.

Precauciones y contraindicaciones

Están contraindicados en hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes, hepatitis autoinmune, enfermedad hepática descompensada de pacientes cirróticos, en pacientes con hepatitis C coinfectados con VIH, en neonatos y niños y concomitantemente con dipirona. El uso de interferones puede causar o agravar desórdenes autoinmunes que pueden comprometer la vida o incluso causar la muerte, o trastornos neuropsiquiátricos como depresión y conductas suicidas, o enfermedades isquémicas o infecciosas. Pueden causar mielosupresión que debe ser vigilada periódicamente, también pueden agravar el daño hepático, la colitis y las hemorragias digestivas. Se deben descontinuar en caso de alteraciones visuales y puede empeorar la disnea y cualquier condición pulmonar. Estudios animales han demostrado que tienen efectos abortivos a dosis elevadas.

Interacciones

Usualmente se administran con ribavirin. Pueden elevar los niveles y efectos de clozapina, metadona, ribavirina, telbivudina, teofilina y zidovudina. Debe evitarse el uso concomitante con dipirona.

Usos

Cualquiera de los interferones naturales y los pegilados están aprobados para el tratamiento de la infección crónica por HCV y HBV, para la condilomatosis, el sarcoma de Kaposi en pacientes infectados con VIH, esclerosis múltiple, fibrosis pulmonar idiopática, papilomatosis laríngea, condilomas acuminados, artritis reumatoide juvenil y otros cuadros granulomatosos, en la leucemia mieloide crónica, en linfoma cutáneo de células T, leucemia de células peludas, melanoma maligno resecado quirúrgicamente, linfoma no Hodgkin, carcinoma de células renales avanzado y en trombocitosis.

ENTECAVIR

Es un análogo nucleósido de la guanosina con actividad selectiva contra el HBV. El entecavir es fosforilado al interior de la célula donde compite con el trifosfato de desoxiguanosina e inhibe las tres actividades de la polimerasa del HBV (transcriptasa reversa): la preparación de las bases, la transcripción inversa de la cadena negativa del RNA mensajero y la síntesis de la cadena positiva del DNA del virus. Es un inhibidor débil de las DNA polimerasas α, β y δ y de la DNA polimerasa γ.

Debe administrarse con el estómago vacío porque los alimentos reducen su absorción; se distribuye ampliamente, sufre metabolismo parcial en el hígado y es excretado en su mayoría sin alteraciones por el riñón. La vida media de eliminación es de 15 horas y la dosis se debe reducir o espaciar cuando el paciente tiene depuración de creatinina menor de 50 ml/min.

Reacciones adversas

Se han observado edema periférico, fiebre, cefalea, fatiga, hiperglicemia, acidosis láctica, incre-

booksmedicos.org

mento de lipasas, amilasas, bilirrubinas y transaminasas, dispepsia, hematuria, glucosuria, ascitis y hepatomegalia. Carcinoma hepático, elevación de creatinina, infecciones respiratorias altas y fiebre también han sido reportadas.

Precauciones

Se ha observado exacerbación de la hepatitis luego de la suspensión del medicamento por lo que se recomienda monitorear la función hepática por varios meses después de terminar la terapia. Puede llevar a un estado de resistencia al VIH en pacientes que no conozcan su condición de portadores del virus y no se recomienda para individuos con la co-infección de VIH/HBV que estén recibiendo tratamiento antirretroviral. Además, se han reportado casos fatales de acidosis láctica y de hepatomegalia severa con esteatosis especialmente en mujeres, individuos obesos y en tratamientos prolongados. Se han observado efectos teratógenos en estudios de animales en reproducción.

Usos

El entecavir está indicado para el manejo de la infección por HBV en adultos con replicación viral activa, incremento persistente de aminotransferasas y evidencia de enfermedad histológicamente activa. También se emplea en la profilaxis de re-infección por HBV en pacientes sometidos a trasplante de hígado (off-label).

TENOFOVIR

El tenofovir está disponible en dos formulaciones diferentes como profármaco: tenofovir alafenamida (TAF) y tenofovir disoproxil fumarato (TDF). El TAF es un análogo de la adenosina 5-monofosfato que inhibe la replicación del HBV por inhibición de la polimerasa viral. El TDF hace lo mismo, pero además interfiere con la DNA polimerasa dependiente de RNA del VIH resultando en inhibición adicional de la replicación de este virus.

TAF se administra vía oral, con una biodisponibilidad del 65% cuando se administra con alimentos ricos en grasas, una vida media de eliminación de 0,51 horas y excreción fecal (32%). TDF tiene biodisponibilidad menor (25%), pero vida media de eliminación cercana a las 17 horas y excreción urinaria principalmente.

Reacciones adversas

Dolor precordial, ansiedad, depresión, neuropatía periférica, glucosuria, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia, pérdida de peso, hematuria, neutropenia, elevación de enzimas hepáticas, artralgias, mialgias, falla renal e infecciones.

Precauciones y contraindicaciones

Se han reportado casos de acidosis láctica y de hepatomegalia severa con esteatosis, inclusive fatales. También se ha reportado exacerbación de la hepatitis B luego de su descontinuación. Eventos adversos se han observado en estudios de reproducción en algunos animales, incluyendo mayor riesgo de parto pretérmino y los datos son insuficientes para recomendar su uso como terapia inicial en VIH u otras indicaciones.

Interacciones

Debe evitarse el uso concomitante con adefovir, carbamazepina, fenitoina, oxcarbazepina, fenobarbital, primidona, rifabutina, rifampicina, hierba de San Juan y tipranavir.

Usos

TAF está indicado exclusivamente en el tratamiento de la hepatitis B crónica, mientras que TDF tiene además indicaciones en el tratamiento de VIH-1, en la profilaxis post exposición ocupacional y no ocupacional de VIH-1 (off-label).

ADEFOVIR

El adefovir es un profármaco análogo nucleósido de la adenosina. Posee actividad *in vitro* contra diferentes virus DNA y RNA, pero su uso clínico está definido para HBV, en pacientes con replicación viral demostrada, elevaciones persistentes de aminotransferasas y evidencia histológica de enfermedad hepática activa. El adefovir penetra en las células donde es desesterificado y transformado en difosfato de adefovir, que es un inhibidor competitivo de las DNA polimerasas virales y las transcriptasas reversas y también actúa como terminador de cadena de la síntesis del DNA viral, con alta selectividad sobre las polimerasas del HBV en comparación con las del humano. La resistencia a adefovir sobreviene en cerca del 30% de pacientes luego de 5 años de tratamiento.

En forma de dipivoxilo se mejora la absorción oral y tiene biodisponibilidad del 30% al 60%, no alterada por alimentos. No sufre metabolismo y es excretado por riñón. La vida media de eliminación es de 7,5 horas, pero la vida media intracelular es prolongada y llega hasta las 18 horas, lo que permite su administración una sola vez al día.

La reacción adversa más significativa es la nefrotoxicidad, que puede ser reversible tras la suspensión oportuna del medicamento. También produce cefalea, dolor abdominal, diarrea, debilidad, hematuria, hipofosfatemia, elevación de creatinina, rash, flatulencia, dolor lumbar, y se ha observado exacerbación de la hepatitis hasta en 25% de sujetos, doce semanas después de la suspensión del medicamento. Es raro pero posible el síndrome de Fanconi, hepatitis, miopatía, osteomalacia, pancreatitis y nefropatía tubular proximal. Debe usarse con precaución en individuos que tengan alteración de la función renal o con riesgo de empeorar,

booksmedicos.org

como aquellos que toman cualquier otro agente nefrotóxico, incluso AINEs. Puede llevar a un estado de resistencia al VIH en pacientes que no conozcan su condición de portadores del virus. Además, se han reportado casos fatales de acidosis láctica y de hepatomegalia severa con esteatosis especialmente en mujeres, obesos y en tratamientos prolongados. Se han presentado casos de exacerbaciones agudas de la hepatitis cuando la terapia se ha descontinuado. Debe evitarse el uso concomitante con cualquier producto con tenofovir. Se utiliza en el tratamiento crónico de la hepatitis B incluso en pacientes que han hecho resistencia a lamivudina. Están en estudio la duración óptima del tratamiento en diferentes poblaciones, los efectos a largo plazo por las complicaciones del HBV y el uso combinado con otros fármacos contra el mencionado virus.

LAMIVUDINA

La lamivudina ha sido aprobada para el tratamiento de hepatitis crónica por HBV en adultos y niños de 2 a 17 años de edad. La terapia prolongada se asocia a la reducción del 50% de progresión clínica y de carcinoma hepatocelular en personas con fibrosis o cirrosis. La mayor limitación es la aparición de resistencia hasta en 71% de pacientes después de cinco años de tratamiento. La resistencia a lamivudina confiere resistencia cruzada a agentes relacionados como la emtricitabina. La combinación de lamivudina con interferón o peginterferón α-2a no ha mejorado en forma constante las respuestas de pacientes con antígenos de superficie positivos. En infecciones conjuntas de VIH y HBV se emplean dosis mayores que se han asociado en algunas ocasiones a conversión de anticuerpos contra HBe. La administración de lamivudina antes y después de un trasplante de hígado puede inhibir la infección recurrente por HBV. Información sobre lamivudina se amplía en la sección de antirretrovirales contra el VIH.

TELBIVUDINA

La telbivudina es un análogo nucleósido de la timidina con actividad contra la DNA polimerasa del HBV. Como muchos otros análogos nucleósidos, la telbivudina es fosforilada por cinasas celulares hasta una forma de trifosfato activo que inhibe la DNA polimerasa del HBV al competir con la timidina. La resistencia a telvibudina surge en cerca del 22% de pacientes tras 2 años de tratamiento. Se administra por vía oral con una biodisponibilidad del 68%. Sufre distribución amplia, sin metabolismo y con excreción inalterada por orina. La vida media de eliminación es de 40-49 horas.

Es un medicamento bien tolerado que se ha asociado con incremento de creatina cinasa, náuseas, diarrea, fatiga, mialgias que a veces llevan a la suspensión del tratamiento.

La telbivudina está indicada para el manejo de la infección por HBV en adultos con manifestaciones de replicación viral activa, aumento persistente de aminotransferasas y evidencia de enfermedad histológicamente activa.

TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR VIRUS DE LA HEPATITIS C

Se estima que cada año mueren unas 700 mil personas por HCV y esta enfermedad es la principal indicación de trasplante hepático. El HCV tiene marcada heterogeneidad, lo cual ha sido un obstáculo para desarrollar una vacuna efectiva. Se han identificado unos 6 genotipos cuyo mecanismo de trasmisión no varía, pero sí su respuesta al tratamiento. Durante muchos años la HCV fue tratada con regímenes prolongados de interferón α con o sin ribavirina, pero las tasas de éxito han sido bajas y la tolerabilidad peor. En la actualidad los nuevos antivirales directos han hallado blancos terapéuticos en varios pasos del ciclo de vida del HCV y son administrados oralmente, con pocos efectos adversos y por períodos de 8, 12 o 24 semanas con tasas de curación de al menos el 90% de pacientes. El uso de los interferones ha sido reemplazado, pero la ribavirina aún se emplea en combinación con estos nuevos antivirales para mejorar las tasas de sobrevida en ciertos casos. Diferentes estudios indican que el mejor momento para iniciar el tratamiento es tempranamente, lo cual reduce el riesgo de cirrosis, carcinoma hepatocelular y la necesidad de un trasplante de hígado.

SOFOSBUVIR

El sofosbuvir es un antiviral directo que actúa como profármaco análogo de la uridina y es metabolizado a su forma activa que compite con uridina trifosfato por su incorporación en el RNA del HCV por la polimerasa NS5B inhibiéndola. Su espectro cubre únicamente el HCV. Se administra vía oral con biodisponibilidad cercana al 80%, la cual aumenta hasta 91% con dietas ricas en grasas. Se une a proteínas, sufre metabolismo hepático a un metabolito activo. La excreción es urinaria y la reducción de la función renal afecta las concentraciones del fármaco.

Se han reportado efectos adversos como escalofríos, fatiga, insomnio, irritabilidad, rash, anorexia, anemia, neutropenia, trombocitopenia, incremento de bilirrubinas, mialgias, elevación de creatinina, fiebre y síndrome pseudogripal y menos frecuentemente bradicardia. No se ha asociado a efectos adversos en modelos animales en reproducción, sin embargo, usualmente se emplea en combinación con ribavirina o interferón alfa, que están contraindicados en las gestantes.

Debe evitarse el uso concomitante con amiodarona, carbamazepina, modafinil, oxcarbazepina, in-

booksmedicos.org

ductores de glicoproteína P, fenobarbital, primidona, rifabutina, rifampicina y tipranavir. Se utiliza asociado con ribavirina y con o sin peginterferon por 12 a 24 semanas con tasas de respuesta virológica sostenida entre 82% y 92% para los subtipos 1, 4, 5 o 6 del HCV. Viene también en presentación combinada con velpatasvir para el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica compensada y descompensada con cirrosis.

LEDIPASVIR

Es inhibidor de la NS5A del HCV, una proteína necesaria para la replicación viral, que usualmente viene combinado a dosis fijas con sofosbuvir con lo que se potencia la inhibición de la replicación del virus. La combinación es bien absorbida por vía oral, se une ampliamente a proteínas, es metabolizado en el hígado y tiene vida media de eliminación de unas 47 horas y la excreción es fecal. Los efectos adversos más importantes son depresión, discinesias, fatiga, irritabilidad, insomnio, mialgias, debilidad, disnea e incremento de creatin fosfoquinasa. Además de los fármacos que deben evitarse simultáneamente con sofosbuvir, se incluyen pazopanib, rosuvastatina, simeprevir y vincristina. No se han identificado efectos adversos de la combinación en modelos animales en reproducción. Se utilizan en el tratamiento de la hepatitis C o en pacientes con la co-infección con VIH/HCV genotipos 1, 4, 5 y 6 y en aquellos con cirrosis.

DACLATASVIR

Se une al dominio 1 N-terminal de la proteína no estructural del HCV NS5A e inhibe la replicación del RNA viral y el ensamblaje del virión. Se administra por vía oral con biodisponibilidad del 67% y sufre metabolismo primario vía CYP3A4, tiene vida media de eliminación de 12 a 15 horas y la excreción es fecal. La dosis estándar debe reducirse a la mitad si el paciente recibe inhibidores fuertes de CYP3A4 o elevarse un 50% si lo que toma son inductores de la misma enzima. Se ha asociado a efectos indeseables como vértigo, fatiga, insomnio, rash, elevación de lipasa sérica y anemia. Una de las precauciones más importantes es que se ha observado reactivación de la hepatitis B en pacientes con la co-infección con HCV y que son tratados con antivirales directos, pero no reciben terapia anti HBV, por lo que se recomienda evaluar la existencia de las dos condiciones antes de comenzar daclatasvir. El uso con ribavirina está contraindicado en gestantes. Se emplea en el tratamiento de la hepatitis C crónica genotipo 1 o 3. En el genotipo 2 su uso es off-label.

SIMEPREVIR

Es considerado un antiviral de acción directa, también denominado antiviral de blanco específico. Es inhibidor de la proteasa NS3/4A del HCV, que es esencial para la replicación viral. La inhibición de esta proteasa previene la formación de RNA del virus. Se da por vía oral, alcanza biodisponibilidad del 62%, sufre metabolismo hepático por el CYP3A4, tiene vida media de eliminación que puede ser hasta de 41 horas en pacientes con HCV, y la excreción es vía fecal. Los efectos adversos comunes son fatiga y náuseas, pero también se presentan discinesias, rash, fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, elevación de amilasas, diarrea, hiperbilirrubinemia, mialgias, disnea, falla hepática y reactivación de HBV. Las mujeres en edad reproductiva deben emplear métodos de contracepción efectivos durante la terapia y el tratamiento de HCV no está recomendado para mujeres que se encuentran embarazadas. Debe evitarse el uso concomitante de asunaprevir, ciclosporina, dexametasona, inductores e inhibidores CYP3A4, eritromicina, grazoprevir, ledipasvir, nevirapina, oxcarbazepina, inhibidores de la proteasa, y la hierba de San Juan. Se utiliza en la hepatitis C crónica genotipo 1 o 4.

GRAZOPREVIR / ELBASVIR

Elbasvir es un inhibidor de la NS5A del HCV, la cual es esencial para la replicación viral y el ensamblaje del virión. El grazoprevir inhibe la proteasa NS3/4A del HCV necesaria para la proteólisis de las poliproteínas del virus (a las formas maduras de NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) esenciales para la replicación viral. Se administran por vía oral en una combinación a dosis fijas y no se ve alterada su absorción por los alimentos; la biodisponibilidad de elbasvir es del 32% y de grazoprevir es del 27%; sufren metabolismo hepático y la vida media es de 24 horas y 31 horas, respectivamente. La excreción es fecal. Las reacciones adversas más comunes son ansiedad, depresión, discinesias, fatiga, insomnio, alopecia, constipación, dispepsia, xerostomía, elevación de enzimas hepáticas, artralias, mialgias y tinitus. Se ha reportado la reactivación de HBV. No se han identificado efectos adversos en animales en reproducción, pero la seguridad del tratamiento de la hepatitis C durante el embarazo no ha sido establecida, por lo que se recomienda aplazar el embarazo hasta que el tratamiento antiviral se haya completado. Se utilizan en el tratamiento de la hepatitis C crónica con o sin cirrosis, en monoinfección o en co-infección con VIH. Está indicado para los genotipos 1a, 1b y 4.

ARITAPREVIR, OMBITASVIR, DASABUVIR

Esta presentación combina 3 agentes antivirales de acción directa contra HCV con diferentes mecanismos de acción. Ombitasvir inhibe la NS5A del HCV e interfiere con la replicación del RNA viral y el ensamble del virión. Paritaprevir inhibe la proteasa NS3/4A e interfiere con la ruptura de las poliproteínas necesarias para la replicación del virus. Dasabuvir inhibe la RNA polimerasa dependiente de RNA (codificada por el gen NS5B) la cual también es necesaria para la replicación. Ritonavir, si bien, no es activo contra el HCV, es un potente inhibidor CYP3A4 que incrementa las concentraciones en

booksmedicos.org

sangre de paritaprevir. Con frecuencia se combinan con otros antivirales como ribavirina.

La cinética es compleja pues cada fármaco tiene biodisponibilidades diferentes, vidas medias de eliminación distintas, rutas metabólicas por diferentes isoenzimas, pero coinciden en la excreción fecal.

Se han reportado efectos adversos como insomnio, rash, elevación de enzimas hepáticas, debilidad, angioedema. No se han observado efectos adversos de esta combinación en estudios de animales en reproducción, pero si la combinación requiere de ribavirina, está totalmente contraindicado. El tratamiento de la HCV no se recomienda durante el embarazo. No se deben usar de forma conjunta con alfuzosin, aprepitant, asunaprevir, axitinib, cochicina, darunavir, domperidona, dronedarona, derivados del ergot, eplerenona, everolimus, grazoprevir, lopinavir, lovastatina, midazolam, quinina, salmeterol, simeprevir, ticagrelor entre otros. La combinación está indicada en pacientes con hepatitis C crónica con o sin la co-infección con VIH/HCV en pacientes con genotipo 1.

ASUNAPREVIR

Antiviral de acción directa que inhibe el complejo de HCV NS3/4A serina proteasa el cual es responsable de procesamiento de las poliproteínas de HCV hasta la maduración necesaria para la replicación viral. Se administra por vía oral, con rápida absorción, biodisponibilidad de 9,3% y sufre metabolismo hepático vía CYP3A4 para ser excretado principalmente por vía fecal. Entre las reacciones adversas se reporta fibrilación auricular, hipertensión, sincope, amnesia, ansiedad, depresión, labilidad emocional, insomnio, alopecia, dermatitis exfoliativa, rash, pérdida de peso, dispepsia, anemia, leucopenia, hiperbilirrubinemia, artralgias, xeroftalmia, tos, disnea y eritema multiforme. En ensayos clínicos se ha visto que puede ser hepatotóxico, con elevación de enzimas hepáticas. No se debe utilizar solo o combinado a otros antivirales durante el embarazo. Debe evitarse el uso concomitante con inductores fuertes CYP3A4, estatinas, metoprolol, nebivolol y propafenona. Se emplea asociado a otros antivirales como daclatasvir, ribavirina e interferón alfa.

RIBAVIRINA

Tiene *in vitro* un amplio espectro contra virus RNA y DNA de diversos tipos (ortomixo, paramixo, arena, bunya y flavivirus), influenza virus, virus sincitial respiratorio y HCV; sin embargo, en su eficacia clínica no se comporta como un antiviral de amplio espectro. El monofosfato de ribavirina inhibe de forma competitiva la inosina-5´-fosfato deshidrogenasa celular e interfiere en la síntesis de trifosfato de guanosina y por lo tanto de los ácidos nucleícos. También inhibe de manera competitiva la capsidación que depende de GTP, del RNA viral y de la transcriptasa del virus de la influenza. No se ha encontrado en casi ningún virus la aparición de resistencia a la ribavirina.

Tiene biodisponibilidad oral del 50% y los alimentos incrementan los niveles plasmáticos. También se administra por vía parenteral, pero asociado a interferón α-2b. Sufre metabolismo hepático y es excretada principalmente por el riñón. Su vida media de eliminación puede ir desde 24 horas hasta más de 290 horas.

Reacciones adversas

Es uno de los medicamentos con mayor toxicidad. Se asocia con fatiga, cefalea, fiebre, insomnio, depresión, discinesias, alopecia, rash, piel seca, hiperuricemia, anorexia, diarrea, dispepsia. Además, puede causar graves trastornos hematológicos con leucopenia, trombocitopenia. La anemia hemolítica es la toxicidad clínica primaria de la terapia oral con ribavirina y puede aparecer una a dos semanas después de iniciada la medicación y además puede empeorar la enfermedad cardiaca subyacente llevando a infarto agudo de miocardio. Se puede presentar también hiperbilirrubinemia, mialgias, artralgias, disnea y síndrome parecido a influenza.

Precauciones y contraindicaciones

La ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas y en hombres compañeros sexuales de mujeres gestantes. Se han observado efectos significativos teratógenos y embriotóxicos en todas las especies animales; un método anticonceptivo se recomienda hasta 6 meses después de terminar el tratamiento en las mujeres y por 7 meses en los hombres. El producto se excreta por el semen y se recomienda el uso de condón si la paciente está embarazada. No administrar a madres en período de lactancia. También se contraindica en cardiopatías, hemoglobinopatías, enfermedad renal o enfermedades psiquiátricas severas. La monoterapia no es efectiva para el tratamiento de la hepatitis C. El deterioro de la función respiratoria se ha asociado con el uso de ribavirina en niños y en adultos con enfermedad crónica obstructiva del pulmón o asma o en pacientes que se encuentran bajo asistencia respiratoria. Se debe llevar monitoreo cuidadoso de la función respiratoria durante el tratamiento.

Interacciones

Ribavirina incrementa la eficacia del interferón α-2b, por lo tanto, se los usa asociados en el tratamiento de hepatitis C. Su biodisponibilidad se disminuye con la administración concomitante con antiácidos. Debe evitarse el uso con didanosina.

Usos

La combinación con interferón α-2a o interferón α-2b es superior a cualquiera de los medicamentos solos en el tratamiento de la infección por HCV por 24 a 48 semanas. Existen formas de administración inhaladas que han sido aprobadas para el tratamien-

booksmedicos.org

to de la bronquiolitis y neumonía por virus sincitial respiratorio (VSR) en niños hospitalizados. También se ha utilizado por vía intravenosa o inhalada en el tratamiento de infecciones graves por virus de influenza y en el manejo de pacientes inmunosuprimidos, con infecciones por adenovirus, parainfluenza y sarampión. Ha sido útil en el tratamiento de fiebres hemorrágicas por arenavirus o en la fiebre hemorrágica con afectación renal por hantavirus.

BOCEPREVIR, TELAPREVIR

Inhiben en forma reversible la proteasa no estructural de serina 3 (NS 3) e inhiben la replicación del virus de la hepatitis C; actúan directamente sobre el HCV por lo que se les ha llamado terapia antiviral específicamente dirigida contra el HCV (STAT-C por sus siglas en inglés). Se administran por vía oral y los alimentos elevan la absorción a un 65%, son transportados unidos a proteínas (75%), sufren metabolismo hepático por varias rutas, la vida media de eliminación es de 3 horas para boceprevir y de 9 a 11 para telaprevir, se excretan tanto por heces (79% a 82%) como por orina. Se han encontrado asociados a fatiga, rash, escalofríos, insomnio, irritabilidad, alopecia, alteraciones del gusto, anorexia, xerostomía, anemia, neutropenia, artralgias, disnea, trombocitopenia, hiperuricemia, hiperbilirrubinemia y eventos tromboembólicos. Están contraindicados en embarazadas y también en sus parejas. Tampoco se pueden administrar junto con alfuzosina, drospirenona, derivados del ergot, lovastatina, midazolam, pimozida, sildenafilo, tadalafilo, simvastatina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, rifampicina, ni hierba de San Juan. La monoterapia con estos agentes no es efectiva contra la infección por el genotipo 1 del HCV, por lo que deben ir asociados en una terapia triconjugada con peginterferon α y ribavirina, en adultos con enfermedad hepática compensada, quienes previamente no hubiesen recibido tratamiento o que hayan fracasado al tratamiento con interferón α y ribavirina, lo que ha logrado mejor efectividad, pero también más reacciones adversas y problemas de adherencia por la cantidad de tabletas que se deben tomar al día.

Presentaciones y dosis

Tabla 14.17C1
ANTI-HEPATITIS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Interferon Alfa 2b	INTRON ALFA, INTERFERON ALFA 2B	Sol. Iny. 10 MUI, 18 MUI, 30 MUI y 60 MUI	Hepatitis B: IM o SC: 5 MUI dia o 10 MUI tres veces por semana a 16 semanas. Hepatitis C: IM o SC: 3 MUI 3 veces por semana con ribavirin por 18 -24 meses	1-17 años: Hepatitis B: SC: 3 MUI/m2 3 veces a la semana por 1 semana, seguido de 6 MUI/m2 3 veces a la semana por 16-24 semanas. Hepatitis C: IM o SC: 3-5 MUI/m2 3 veces por semana con ribavirin por 48 semanas
Ribavirina	REBETOL	Tableta 200 mg	< 75 kg: 1000 mg/día dividido en 2 dosis día. > 75 kg: 1200 mg/día dividido en 2 dosis día por 48 semanas.	25-36 kg: 200 mg c/12 h; 37-49 kg: 200 mg en la mañana y 400 mg en la noche; 50-61 kg: 400 mg c/12 h, por 24 semanas
Adefovir Dipivoxil	HEPSERA	Tableta 10 mg	10 mg una vez al día	> 12 años: 10 mg una vez al día
Entecavir	BARACLUDE, VORIX.	Tableta 0.5 mg y 1 mg	VO: 0,5 mg una vez al día	> 16 años: VO: 0,5 mg una vez al día
Lamivudina	CIPLABUDINA, INHAVIR, LAMIVUDINA	Tableta 150 mg	100 mg día	2-17 años: 3 mg/kg/día
Tenofovir	VIREAD, TENOFOVIR	Tableta 300 mg	300 mg una vez al día	> 12 años: 300 mg/día.
Boceprevir	VICTRELIS	Tableta 200 mg	800 mg cada 8 horas asociado a peginterferón y ribavirin	
Telaprevir	INCIVEK	Tableta 375 mg	750 mg cada 8 horas asociado a peginterferón y ribavirin	
Abacavir/Lamivudina/ Dolutegravir	TRIUMEQ	Tableta 600+300+50 mg	Una tableta al día	

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Sofosbuvir	SOVALDI	Tableta 400 mg	Una tableta de 400 mg al día, asociado a ribavirina y/o ribavirin	
Ledipasvir/Sofosbuvir	HARVONI	Tableta 90 + 400 mg	Una tableta al día por 12 semanas a 24 semanas	
Daclatasvir	DAKLINSA	Tableta 60 mg	Una tableta al día, asociada a sofosbuvir por 12 semanas	
Simeprevir	OLYSIO	Cápsula 150 mg	Una tableta al día, asociado a sofosbuvir por 12 a 24 semanas	
Grazoprevir/Elbasvir	ZEPATIER	Tableta 100 mg+ 50 mg	Una tableta al día asociado a interferon alfa y ribavirin.	
Paritaprevir potenciado con ritonavir/ Ombitasvir/Dasabuvir	VIEKIRA PAK	Tableta 75+50+12.5+250 mg	Dos tabletas cada mañana	
Asunaprevir	SUNVEPRA	Cápsula 100 mf	Una tableta cada 12 horas por 24 semanas en combinación con daclatasvir o con ribavirin + interferon alfa	

OTROS ANTIVIRALES

IMIQUIMOD

Imiquimod es un inmunomodulador eficaz para el tratamiento tópico de los condilomas acuminados, molusco contagioso y otros cuadros dermatológicos asociados a infecciones por DNA virus, a través de la inducción de citosinas y quimosinas con efectos antivirales e inmunomoduladores. Produce eritema local en la zona de aplicación y la desaparición de las lesiones se da entre 8 y 10 semanas de uso continuo. Existen datos favorables de su eficacia en carcinoma basocelular, cuyo diámetro no exceda los 2 cm, y en queratosis actínica.

PALIVIZUMAB

Se trata de un anticuerpo monoclonal que tiene actividad inhibitoria de la fusión contra el virus sincitial respiratorio (VSR), con lo cual inhibe su replicación. Se administra por vía IM y tienen vida media de eliminación de unos 20 días. Se ha asociado a arritmias, cianosis, fiebre, rash, diarrea, tos, anafilaxia e infecciones del tracto respiratorio superior. Se emplea para la prevención de serias infecciones del tracto respiratorio inferior por VSR en niños que nacieron prematuros, durante 3 a 12 meses, y en niños con displasia broncopulmonar o con enfermedades cardíacas congénitas, hasta por 24 meses.

Presentaciones y dosis

Tabla 14.17C2.
OTROS ANTIVIRALES

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Imiquimod	IMIK CREMA, VIROSUPRIL.	Crema 5g/100g/5 g	Aplicar en la verruga 3 veces por semana hasta 16 semanas	
Palivizumab	SYNAGIS	Sol. iny 50 mg y 100 mg	IM: < 2 años: 15 mg/kg mensualmente	

booksmedicos.org

ANTIRRETROVIRALES

Actualmente hay millones de personas en tratamiento antirretroviral para suprimir la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), lo cual ha significado un progreso impresionante contra una enfermedad que en principio era fatal y para la cual no había opciones terapéuticas. Los antirretrovirales utilizados en combinaciones prolongan la vida y retardan o evitan la progresión hacia la enfermedad causada por el virus (SIDA). El desarrollo de nuevos antirretrovirales ha evolucionado favorable y progresivamente con lo cual se cuenta con un buen número de fármacos disponibles con los que se pueden hacer cientos de combinaciones posibles. Algunas de las características propias de estos medicamentos tienen que ver con la necesidad de administrarlos durante toda la vida del paciente para controlar la replicación viral y la posibilidad de que aparezca resistencia cuando no se emplean de manera adecuada. Estos medicamentos mejoran la calidad de vida y generan incrementos en la expectativa de vida casi normales en quienes los toman. Por esta razón se hacen esfuerzos mundiales por conseguir que más personas infectadas tengan acceso a ellos. Como existen múltiples opciones terapéuticas eficaces, hoy en día se trabaja por conseguir comodidad en la dosificación y mejor tolerabilidad e inocuidad en el largo plazo, que garanticen la adherencia con la combinación de medicamentos a dosis fijas en un solo comprimido.

Los VIH son lentivirus de la familia de retrovirus de mamíferos y se conocen dos grandes familias, el VIH-1 y VIH-2 generadores de la epidemia actual. El VIH-1 tiene distribución mundial y el VIH-2 se concentra en la zona occidental de África. El VIH es un típico retrovirus con un pequeño genoma de RNA que infecta los linfocitos T uniéndose a un receptor de CD4, pero que para la penetración necesita de la unión con un co-receptor (CCR5 o CXCR4); una proteína del dominio gp41 controla la fusión de la bicapa lipídica del virus con la de la célula hospedera y así el virus ingresa al citoplasma, donde hace una réplica a una forma doble de RNA-DNA por acción de la transcriptasa reversa. El RNA es degradado y el DNA se transporta al núcleo, para ser integrado en el cromosoma por acción de una integrasa viral. Después de su integración, el virus puede permanecer en estado inactivo, pero cuando la célula se divide se replica con el genoma del paciente. Por razones desconocidas, en cualquier momento el DNA viral se replica, produciendo RNA y proteínas virales que se ensamblan alrededor del RNA, dando lugar a las cápsides de nuevas partículas de VIH con dos genomas completos de RNA; la transcriptasa reversa es incorporada a los virus e inmediatamente puede comenzar la réplica una vez infecte una nueva célula.

La adquisición por vía sexual del VIH va seguida de rápida invasión a los linfocitos T CD4 y la replicación viral que llevará a que en pocos días se hayan producido millones de virus cuyo número podrá verse reflejado en el plasma como la concentración de RNA del VIH (carga viral). El conteo de linfocitos T CD4 comenzará a declinar, y cuando el conteo es inferior a 200 células/mm3 se elevará el riesgo de sufrir infecciones por microorganismos oportunistas que pueden llevar a la muerte. La mediana de tiempo de sobrevida después de la infección está entre 8 y 10 años, si el paciente no es tratado.

La terapia actual se fundamenta en la suposición de que todas las condiciones de la enfermedad dependen de los efectos tóxicos del VIH en las células del huésped, en especial los linfocitos T CD4. Los beneficios clínicos se obtienen cuando se logra la supresión a largo plazo de la replicación del VIH y la recuperación de los linfocitos CD4 periféricos. El objetivo del tratamiento es suprimir la replicación viral en el mayor grado y durante el mayor tiempo posible. El momento ideal para iniciar la terapia ha cambiado con el tiempo. Hoy en día se considera iniciar los antirretrovirales una vez hecho el diagnóstico, inclusive en las mujeres embarazadas infectadas por VIH, en pacientes con nefropatía por el virus y en sujetos que tienen la co-infección VIH-HBV.

Existen pruebas que refuerzan que el tratamiento con antirretrovirales evita la transmisión del virus de un individuo a otro, lo que conllevará a una reducción de la transmisión en sitios donde se empleen ampliamente los antirretrovirales. Pero debe tenerse en cuenta que algunos estudios han confirmado la escasa probabilidad de erradicar la infección por VIH con medicamentos, pues se han identificado reservorios de linfocitos T inactivos, de larga vida con el DNA del VIH infectante.

El mayor problema encontrado es la resistencia a los fármacos, la cual debe evitarse con la combinación de regímenes bien seleccionados y efectivos. El uso de uno o dos antirretrovirales se asocia a la aparición temprana de resistencia. La farmacoterapia no ocasiona mutaciones, sino que aporta la presión selectiva en la evolución necesaria para estimular la proliferación de virus resistentes. Las interrupciones del tratamiento permiten al virus replicarse e incrementan el riesgo de resistencia a los medicamentos y de progresión de la enfermedad.

Por norma, se deben utilizar al menos tres fármacos simultáneamente durante todo el tiempo que dure el tratamiento. El objetivo es conseguir en el paciente una carga viral indetectable (RNA del VIH en plasma menor de 50 copias/ml) en un plazo de 24 semanas después de comenzar el manejo.

booksmedicos.org

El sinergismo farmacodinámico probablemente no es el elemento más importante en la selección de los regímenes, pero muchos expertos recomiendan utilizar medicamentos que ataquen al menos dos sitios de acción diferentes. El tratamiento de los pacientes naïve se hace con esquemas que asocian un inhibidor no nucleósido con dos nucleósidos. Esquemas con cuatro o más antirretrovirales se pueden emplear en pacientes con virus resistentes.

La ineficacia o fracaso se define como el incremento persistente de las concentraciones de RNA del virus, en un paciente en quien ya no se detectaba la presencia del VIH, lo cual denota resistencia a uno o más de los medicamentos y obliga a cambiar el tratamiento. La elección de los nuevos medicamentos se hace con la historia de tratamiento del paciente y las pruebas de resistencia.

INHIBIDORES NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA (INTR)

Este grupo de medicamentos, capaces de inhibir la transcriptasa inversa del VIH, son en su gran mayoría análogos nucleósidos (existe un solo nucleótido) que bloquean la replicación del genoma viral al inhibir de manera competitiva la incorporación de los nucleósidos nativos y evitar la infección de las células susceptibles, pero no logran su erradicación en las células que ya tienen integrado el DNA proviral.

ZIDOVUDINA (AZT)

Horwitz en 1964 sintetizó la zidovudina como un falso nucleósido con mínima actividad antineoplásica; en 1972 Osterag demostró que inhibía la replicación de un retrovirus murino, en 1985 Mitsuya y Brode demostraron su actividad contra el VIH y fue aprobado en 1987, luego de un pequeño estudio clínico aleatorizado.

La zidovudina es fosforilada por la timidina quinasa y otras enzimas virales hasta un trifosfato que es capaz de terminar el alargamiento del DNA proviral del VIH-1, VIH-2 y otros virus linfotrópicos T humanos (HTLV), porque es incorporado por la transcriptasa reversa en lugar de la timidina. La forma activa tiene100 a 300 veces más afinidad por la transcriptasa inversa viral que por la DNA polimerasa humana. La resistencia a la zidovudina está relacionada con mutaciones de los codones 41, 44, 67, 70, 210, 215 y 265 de la transcriptasa inversa, que pueden conferir resistencia cruzada a otros INTR.

La zidovudina tiene rápida absorción, se alcanzan concentraciones máximas en plasma después de 1 hora y tiene vida media de eliminación de tan solo 1 hora, pero que es de 3 a 4 horas en el interior de las células. Sufre metabolismo de primer paso en hígado, lo cual limita su biodisponibilidad del 54% al 74% y los alimentos reducen su absorción. Atraviesa adecuadamente la barrera hematoencefálica logrando concentraciones del 60% de las plasmáticas. La excreción de sus metabolitos es renal.

Reacciones adversas

La frecuencia y severidad de las reacciones adversas puede incrementarse en la enfermedad avanzada. Muchos de los efectos tóxicos dependen de la dosis y eran más frecuentes al principio, cuando recién se aprobó su uso porque se empleaban dosis mucho mayores. Puede producir cefalea, náuseas, anorexia, vómito, debilidad, cardiomiopatía, dolor precordial, ansiedad, escalofríos, confusión, depresión, insomnio, somnolencia, convulsiones, pigmentación de las uñas, síndrome de Stevens-Johnson, redistribución de la grasa, diabetes, dislipidemias, ginecomastia, pancreatitis, hepatitis con esteatosis, acidosis láctica, mialgias y artralgias. Sin embargo, lo más significativo tiene que ver con sus efectos hematológicos con anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, linfoadenopatía y pancitopenia.

Precauciones y contraindicaciones

Empeora cualquier depresión de la médula ósea preexistente. Se acumula en daño hepático y se puede asociar a acidosis láctica y hepatomegalia con esteatosis, por lo que se recomienda no utilizar en estos pacientes con daño de la función del hígado. Dado que genera toxicidad hemática se hacen necesarios recuentos sanguíneos periódicos. Se ha reportado acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos letales; y el riesgo está incrementado en pacientes con enfermedad hepática, obesidad, embarazo y en mujeres que obliga a la suspensión del tratamiento. El uso prolongado se ha asociado a miopatía sintomática y miositis. En estudios de animales en reproducción se han observado eventos adversos, especialmente parto pre-término, bajo peso al nacer, pero no se ha asociado con malformaciones. Se contraindica en el período de lactancia materna.

Interacciones

Algunos medicamentos que interfieren con la glucoconjugación de AZT, como acetaminofen y AINEs, pueden elevar su nivel sanguíneo e intensificar la toxicidad. El uso simultáneo con ganciclovir incrementa la mielosupresión. Los alimentos disminuyen su absorción y debe ingerirse con el estómago vacío. No se aconseja el uso simultáneo con estavudina, pues los resultados clínicos son inferiores debido a que compiten por los mismos blancos intracelulares; también debe evitarse el uso con ribavirina y clozapina por aumento de su toxicidad.

booksmedicos.org

Aciclovir, claritromicina, ácido valproico, dipirona, fluconazol, ganciclovir, interferones y metadona pueden incrementar los niveles de AZT.

Usos

La zidovudina es uno de los fármacos de elección para tratar pacientes con infecciones por VIH, en especial en entornos con bajos recursos, a consecuencia de su amplia experiencia, de su toxicidad y eficacia conocidos en detalle. Igualmente es uno de los antivirales preferidos para la profilaxis post-exposición al VIH ocupacional o no ocupacional, siempre asociada a otros antirretrovirales; similares asociaciones se usan en la prevención de la transmisión del VIH materno-fetal, pero incluso la zidovudina sola redujo 67% el riesgo de transmisión perinatal del VIH.

LAMIVUDINA (3TC)

La lamivudina es análogo citidínico con actividad contra VIH-1, VIH-2 y HBV. El fármaco penetra las células por difusión pasiva y es convertido a trifosfato de lamivudina que es el activo. Tiene poca actividad sobre las DNA polimerasas de humanos. Es efectiva en combinación con otros antirretrovirales en pacientes naïve y en pacientes antiguos debido a su efectividad, seguridad y conveniencia. La resistencia a lamivudina se produce por sustituciones de un solo aminoácido a causa de mutaciones que le confieren también resistencia cruzada; se ha encontrado resistencia en el 90% de individuos tratados para la co-infección VIH/HBV después de 4 años de tratamiento.

Tiene biodisponibilidad oral mayor del 80% y no se modifica por alimentos, una pobre penetración al LCR (< 15%) y se excreta por orina sin sufrir cambios. Posee vida media de eliminación breve, pero el efecto intracelular permanece por más de 18 horas, por lo que en la actualidad se aprueba su uso una sola vez al día. Viene sola o asociada a zidovudina, o a ésta y abacavir.

Reacciones adversas

La lamivudina es uno de los antirretrovirales menos tóxico, con pocos efectos adversos significativos: cefalea, fatiga, insomnio, náuseas, diarrea, son los más frecuentemente reportados; también se ha asociado con neutropenia, incremento de transaminasas, mialgias, neuropatía, tos, infecciones, discinesias, depresión, rash, anorexia y trombocitopenia.

Precauciones y contraindicaciones

No debe utilizarse la presentación de lamivudina para HBV en pacientes con VIH, pues viene en concentraciones menores. Se ha reportado acidosis láctica y hepatomegalia con esteatosis por lo que se debe vigilar la función hepática en especial en embarazadas, obesos y en la terapia prolongada. En la infección por HBV se debe monitorizar de cerca al paciente luego de la suspensión del medicamento, por el riesgo de exacerbaciones de la enfermedad. Debe evitarse el uso concomitante con emtricitabina.

Usos

Está aprobada para el tratamiento de la infección por VIH en adultos y niños mayores de 3 meses, en la profilaxis post-exposición no ocupacional por VIH-1, en el tratamiento de la hepatitis B y de la co-infección VIH/HBV, en la prevención de la trasmisión perinatal también asociada a un esquema de tres fármacos.

ABACAVIR (ABC)

Es análogo sintético de la guanosina y se fosforila a trifosfato de carbovir, que interfiere con la transcriptasa reversa del VIH resultando en inhibición de la replicación viral. La resistencia al abacavir viene de cuatro sustituciones de bases (K65R, L74V, Y115F y M184V), pero ha resultado útil en pacientes infectados por cepas de VIH-1 resistentes a otros antirretrovirales.

Posee biodisponibilidad superior al 80%, aún en presencia de alimentos. Sufre metabolismo en hígado y tanto el abacavir como sus metabolitos son excretados por riñón. La vida media de eliminación es de 1,5 horas, pero permanece y se acumula dentro de la célula por 21 horas, lo que facilita su administración una sola vez al día.

Reacciones adversas

Se han reportado casos serios y a veces fatales de reacciones de hipersensibilidad especialmente en algunos individuos que poseen el alelo HLA-B*5701, por lo que a todos los pacientes se les debería hacer un test para verificar si poseen este alelo, antes de iniciar por primera vez o reiniciar abacavir. También puede aparecer cefalea, náuseas, depresión, ansiedad, incremento de los triglicéridos, diarrea, trombocitopenia, fiebre, dolor abdominal, máculas, fatiga, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson.

Precauciones y contraindicaciones

Se contraindica en caso de antecedente de hipersensibilidad al abacavir y en individuos con el alelo HLA-B*5701. Se debe tener cuidado porque puede generar acidosis láctica en especial en mujeres o en personas con enfermedad hepática u obesas. No tiene interacciones relevantes.

Usos

Tratamiento de la infección por VIH-1 en combinación con otros antirretrovirales en adultos y niños mayores de 3 meses de edad. Viene solo o asociado a lamivudina o zidovudina.

TENOFOVIR

El tenofovir es el único análogo nucleótido de la

booksmedicos.org

adenosina que se utiliza en el tratamiento de la infección por VIH. Está disponible en forma de los profármacos disoproxilo (TDF) o alafenamida (TAF) que mejoran la biodisponibilidad. El nuevo tenofovir TAF ofrece ventajas con menores dosis necesarias, y menor toxicidad renal y ósea. Es activo contra VIH-1, VIH-2 y HBV. El tenofovir disoproxilo es hidroxilado rápidamente y después fosforilado por cinasas celulares hasta trifosfato de tenofovir, el cual es un inhibidor competitivo de las transcriptasas reversas virales. Su espectro sobre las DNA polimerasas virales es amplio, pero mínimo sobre las mismas enzimas de los seres humanos. La resistencia se da con una sola sustitución en el codón 65 de la transcriptasa reversa.

Tiene biodisponibilidad del 25% tras su administración oral y las comidas con grasa la elevan a 39%. No se une a proteínas, prácticamente no sufre metabolismo y es excretado en orina por filtración glomerular. La vida media de eliminación varía de 14 a 17 horas, pero puede ser mayor al interior de las células, lo que permite su dosificación una vez al día.

Reacciones adversas

En términos generales es bien tolerado y carece de efectos indeseables graves. Se ha asociado con insomnio, discinesias, depresión, fiebre, rash, elevación de triglicéridos, dolor abdominal, dolor precordial, hematuria, neutropenia, elevación de transaminasas y fosfatasa alcalina, neuropatía periférica, elevación de creatinina, hiperglicemia y glucosuria, infecciones respiratorias altas y diaforesis. Puede generar acidosis láctica en especial en personas con enfermedad hepática o con obesidad. En la infección por HBV se debe valorar frecuentemente al paciente luego de la suspensión del tratamiento, por el riesgo de exacerbaciones de la enfermedad. Debe evitarse el uso concomitante con adefovir o didanosina.

Usos

Actualmente se encuentra en presentación exclusiva de tenofovir disoproxilo, o asociado con emtricitabina, o con emtricitabina y elvitegravir o rilpivirina. Se emplea en el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y en niños en combinación con otros antirretrovirales. Se utiliza en la profilaxis post-exposición ocupacional y no ocupacional a VIH-1 (off-label). Está aprobado para el tratamiento de la hepatitis crónica activa por HBV en adultos.

EMTRICITABINA (FTC)

Es análogo citidínico emparentado químicamente con lamivudina, con quien comparte algunas de sus propiedades. Posee actividad contra VIH-1, VIH-2 y HBV. Después de ingresar a las células por difusión pasiva y ser fosforilada por cinasas celulares hasta el trifosfato de emtricitabina es incorporada como análogo nucleótido e inhibe la DNA polimerasa viral. Es bastante selectiva sobre la polimerasa viral y tiene baja afinidad por la DNA polimerasa de los humanos. La resistencia es mediada por las mismas mutaciones que afectan a lamivudina, especialmente M184V.

Se absorbe con rapidez por vía oral, su biodisponibilidad supera el 93% en cápsulas y el 75% en solución oral y se puede tomar sin importar la presencia de alimentos. La emtricitabina es excretada prácticamente sin modificaciones por orina. Tiene vida media de eliminación plasmática de 5 a 18 horas, pero la semivida intracelular alcanza las 39 horas, por lo que se puede administrar una sola vez al día.

La emtricitabina es otro de los antirretrovirales con pocos efectos tóxicos significativos. Se pueden producir discinesias, cefalea, fiebre, insomnio y sueños anormales, hiperpigmentación de palmas, lengua, brazos, labios y uñas, rash, diarrea, dolor abdominal, debilidad, tos e infecciones. Puede generar acidosis láctica en especial en personas con enfermedad hepática o con obesidad. En la infección por HBV se debe valorar frecuentemente al paciente luego de la suspensión del tratamiento por el riesgo de exacerbaciones de la enfermedad. Debe evitarse el uso conjunto con lamivudina. En estudios de animales en reproducción no se han observado eventos adversos, pero la información aún es limitada.

Ha sido aprobada para el tratamiento de pacientes adultos y en niños con infección por VIH-1, en combinación con otros antirretrovirales. También en la profilaxis post exposición ocupacional y no ocupacional al VIH-1. Viene sola o asociada con tenofovir, con rilpivirina o con elvitegravir.

DIDANOSINA (DDI)

Se convierte en trifosfato de didesoxiadenosina y se comporta como potente inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH. Muestra actividad contra VIH-1, VIH-2 y otros retrovirus como HTLV-1.

La resistencia a didanosina está asociada con mutaciones en codones 65 y 74 de la transcriptasa reversa. Su biodisponibilidad es del 25% al 42% y se disminuye por el ácido gástrico, por lo cual debe darse lejos de los alimentos. Penetra menos que zidovudina al LCR. No sufre metabolismo y su excreción es principalmente renal.

Los efectos indeseables más graves incluyen la neuropatía periférica (a dosis altas, con dolor, insensibilidad y hormigueo) que puede ser irreversible, pancreatitis que puede ser letal y es más frecuente cuando la enfermedad está muy avanzada. Puede generar acidosis láctica y hepatomegalia con esteatosis en especial en personas con enfermedad hepática u obesidad. Otros efectos secundarios involucran diarrea, vómito, hiperuricemia, hiperglicemia, diabetes mellitus, trombocitopenia, cefalea, convulsiones, neuritis óptica y disfunción hepática. Debe evitarse el uso concomitante con alopurinol,

booksmedicos.org

estavudina, ribavirina, tenofovir y alcohol (por incremento del riesgo de pancreatitis). Debido a que se cuenta con otros fármacos menos tóxicos, se utiliza cada vez menos en el tratamiento de pacientes adultos y niños con infección por VIH-1.

ESTAVUDINA

Se ha indicado para el tratamiento de pacientes con VIH-1 y VIH-2, pero debido a que se asocia con neuropatía periférica y lipodistrofia irreversibles, la OMS ya no recomienda su uso.

INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA (INNTR)

Los agentes de este grupo se unen a una depresión hidrófoba de la subunidad p66 de la transcriptasa del VIH-1. La depresión para la unión con INNTR no es esencial para la función de la enzima y está distante del sitio activo, pero los medicamentos inducen un cambio en la conformación de la enzima que frena de manera muy importante su actividad y, por lo tanto, actúan como inhibidores no competitivos. No tienen actividad para VIH-2 ni otros retrovirus. No poseen actividad contra las DNA polimerasas de las células hospedadoras. Todos sufren metabolismo hepático mediado por las enzimas CYP3A4 o CYP2B6. El efavirenz, la etravirina y nevirapina son inductores moderadamente potentes de la CYP3A4, mientras que delavirdina es inhibidor de la misma. Con excepción de etravirina todos los INNTR son susceptibles de generar resistencia por cambios en un solo aminoácido en el sitio de unión de la depresión.

EFAVIRENZ

El efavirenz es un componente común de regímenes primarios o de primera línea para pacientes que no han recibido ningún tratamiento previo, debido a la comodidad en su administración, su buena tolerabilidad y eficacia. Se absorbe adecuadamente por el tracto gastrointestinal y alcanza adecuadas concentraciones en plasma luego de 5 horas. Las comidas con grasas elevan la biodisponibilidad, se une más del 99% a proteínas y atraviesa muy poco la barrera hematoencefálica. Sufre metabolismo oxidativo principalmente vía CYP2B6 y en menor proporción por CYP3A4. La vida media de eliminación oscila entre 40 y 55 horas después de múltiples dosis.

Reacciones adversas

Las más importantes aparecen en el SNC, tales como discinesias, depresión, insomnio, ansiedad, cefalea, pesadillas y sueños vívidos perturbadores; se han dado casos de psicosis franca, con alucinaciones. En todos los pacientes hay tolerancia con el uso continuado. También se ha descrito rash, elevación de colesterol total y triglicéridos, diarrea, tos, fiebre, hiperglicemia, neutropenia, dispepsia, elevación de transaminasas y ginecomastia.

Precauciones y contraindicaciones

Efavirenz atraviesa la barrera placentaria y algunos registros han indicado que la exposición fetal durante el primer trimestre se puede asociar a defectos del tubo neural y otros en sistema nervioso central, pero un metaanálisis mostró que este riesgo no era mayor que en población general. Algunas guías de tratamiento de VIH perinatal consideran a efavirenz como una alternativa para uso inicial en pacientes gestantes naïve que no puedan recibir otros fármacos a causa de algunas interacciones medicamentosas o por la conveniencia de una dosis única diaria; además, no se recomienda en el período de lactancia. Debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos mentales, con sospecha o evidencia de infección por virus de la hepatitis B o C y con trastornos convulsivos.

Interacciones

Es poderoso inductor de enzimas CYP3A4 y CYP2B6 e inhibidor de CYP2C19, por lo que tiene numerosas interacciones farmacológicas (tabla 1.1, capítulo 1). Debe evitarse el uso concomitante con amodiaquina, asunaprevir, axitinib, azelastina, boceprevir, carbamazepina, dasabuvir, deflazacort, elbasvir, elvitegravir, ergonovina, etravirine, grazoprevir, agentes que prolonguen intervalo QT, hidroxicloroquina, itraconazol, ketoconazol, nevirapina, posaconazol, ranolazina, rilpivirine, simeprevir, hierba de San Juan, talidomida, velpatasvir.

Usos

El efavirenz fue el primer antirretroviral que se aprobó para ser usado una sola vez al día, en el tratamiento de la infección por VIH-1 asociado a dos INTR en adultos y niños mayores de 3 meses y 10 kilogramos de peso. Se puede combinar con rifampicina sin que afecte el tratamiento antituberculoso. Está disponible solo o asociado con tenofovir y emtricitabina.

RILPIVIRINE

Como todos los INNTR este medicamento no requiere de la fosforilación para ejercer su actividad antirretroviral, sino que inhibe la transcriptasa reversa del VIH-1 directamente. Se administra por vía oral, tiene absorción superior al 40% en presencia de alimentos, se une más del 99% a proteínas, sufre metabolismo hepático vía CYP3A4 y excreción principalmente por vía fecal. La vida media de eliminación es de unas 50 horas, lo que facilita la administración una sola vez al día.

booksmedicos.org

Reacciones adversas

Se ha asociado a trastornos depresivos e incluso ideación suicida, cefalea, insomnio, elevación de colesterol total, triglicéridos, transaminasas y creatinina. También se ha observado dolor abdominal, pesadillas, ansiedad, colecistitis y glomerulonefritis. Puede provocar redistribución de la grasa corporal (cuello de búfalo, incremento de perímetro abdominal, apariencia cushingnoide).

Precauciones y contraindicaciones

No se recomienda su uso en pacientes con antecedentes de desórdenes psiquiátricos, en especial depresión y se deben monitorizar cambios en el estado de ánimo del paciente. Algunos pueden desarrollar síndrome de reconstitución inmune. En estudios hechos con animales en reproducción no se encontraron eventos adversos. Algunas guías de tratamiento de VIH perinatal consideran a rilpivirine como alternativa para uso inicial en pacientes gestantes naïve con carga viral < 100.000 copias/mL de RNA de VIH y conteos de T CD4 > 200 células/mm^3.

Interacciones

Se metaboliza vía CYP3A4 y tiene numerosas interacciones potenciales (tabla 1.1, capítulo 1). Debe evitarse el uso concomitante con antivirales para HCV, cabamazepina, dexametasona, efavirenz, ergonovina, etravirine, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina, inhibidores de bomba de protones, otros INNTR, derivados de la rifamicina y la hierba de San Juan.

Usos

En combinación con otros medicamentos antirretrovirales está indicado para el tratamiento de la infección por VIH-1, en pacientes adultos y en niños mayores de 12 años naïve y cuya carga viral esté por debajo de 100.000 copias/ mL de HIV-1 RNA.

NEVIRAPINA

Se ha aprobado para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y niños en combinación con otros antirretrovirales. Se utilizó como agente único para reducir la transmisión del VIH de la madre al feto, pero esta práctica entró en desuso por la fácil adquisición de resistencia en las madres y por la aparición de hepatitis.

Se administra por vía oral y se absorbe de manera adecuada, incluso en presencia de alimentos o antiácidos. Cruza la placenta, pero no se han identificado efectos teratogénicos en estudios de animales en reproducción; sin embargo, las guías de manejo de VIH perinatal no recomiendan el uso de nevirapina como agente inicial para ser usado en mujeres gestantes naïve debido al potencial de sus efectos adversos, lo complejo de las dosis y la facilidad de desarrollar resistencia. Tras su metabolismo vía CYP es eliminada por orina y se sabe que induce su propio metabolismo. Tiene una vida media de eliminación de 25 a 30 horas. Se administra dos veces al día.

Las reacciones adversas incluyen aparición abrupta de un síndrome pseudo gripal, dolor abdominal, ictericia, elevación de enzimas hepáticas y se han observado severas reacciones con hepatitis colestásica fulminante y necrosis hepática que ha llevado a la muerte. El rash se presenta en el 50% de los pacientes, pero también se han reportado graves reacciones en piel como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica con casos fatales. Estas reacciones son más comunes durante las primeras 6 semanas de tratamiento y obligan a un monitoreo las primeras 18 semanas por lo que requieren de un cuidado estrecho. No se debe iniciar tratamiento con nevirapina en individuos con elevados conteos de CD4 (> 250 células/mm^3 para mujeres y > 400 células/mm^3 para hombres) pues los riesgos de daño hepático superan los beneficios.

Se debe evitar el uso concomitante con atazanavir, carbamazepina, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, ergonovina, etravirina, itraconazol, ketoconazol, rilpivirine, simeprevir, hierba de San Juan y velpatasvir.

Se utiliza en adultos y niños mayores de 6 años para el tratamiento de la infección por VIH-1 y para la prevención de transmisión perinatal.

ETRAVIRINA

La etravirina tiene la característica de poder inhibir la transcriptasa reversa resistente a los otros INNTR disponibles, ya que su actividad no es afectada por mutaciones en K103N, Y181C ni Y188L ni otras mutaciones que confieren resistencia a efavirenz, nevirapina y delavirdina.

La etravirina se absorbe con rapidez luego de su administración oral y los alimentos elevan su biodisponibilidad, por lo que se recomienda encima de las comidas. Sufre extenso metabolismo vía CYP3A4, 2C9 y 2C19 y es excretada por riñón. Su vida media de eliminación es de unas 41 horas y es posible que se pueda suministrar una sola vez al día.

La reacción adversa más común es la erupción, aunque se sospecha que pueda asociarse con síndrome de Stevens-Johnson; no se relaciona con efectos secundarios de tipo neuropsiquiátrico ni hepático. Se comporta como inductora de la actividad de CYP3A4 e inhibidora de CYP2C9 y 2C19, por lo que tiene múltiples interacciones medicamentosas, en especial deben hacerse ajustes de las dosis de maraviroc. Se puede combinar con darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir y saquinavir/ritonavir, pero no puede administrarse con los otros INNTR ni con tipranavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir.

La etravirina se aprobó para el tratamiento de adultos con VIH-1 que ya han utilizado otros INNTR.

booksmedicos.org

Se puede emplear en niños mayores de 6 años con infección por VIH-1. No requiere ajustes en sus dosis en falla renal ni hepática.

DELAVIRDINA

Posee actividad contra VIH-1 y comparte mutaciones de resistencia con efavirenz y nevirapina. Cuenta con rápida absorción, logra biodisponibilidad del 85%, sufre amplio metabolismo hepático vía CYP3A4 y CYP2D6, pero tiene una vida media de eliminación de 5,8 horas, que obligan a su administración tres veces al día. Se excreta el 51% vía renal y el resto fecal.

Se asocia con algunos efectos adversos como arritmias cardiacas, insuficiencia cardiaca, cardiomiopatía, hipertensión, hipotensión, enfermedad vascular periférica, ansiedad, confusión, depresión, alucinaciones, vértigo, descamación cutánea, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, hiperglicemia, hipercalemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, elevación de transaminasas, redistribución de grasa corporal, infecciones urinarias, adenopatías, leucopenia, angioedema, reacciones de hipersensibilidad y disnea, entre otras. Debe emplearse con precaución en pacientes con disfunción hepática y renal. Se han observado eventos adversos en estudios de animales en reproducción. Debe evitarse el uso concomitante con carbamazepina, efavirenz, ergonovina, etravirine, fosamprenavir, antagonistas H2, fenitoina, pimozida, inhibidores de bomba de protones, derivados de la rifamicina, rilpivirine, simeprevir, hierba de San Juan y terfenadina.

Se utiliza combinada a otros antirretrovirales en el tratamiento de mayores de 16 años con infección por VIH-1.

INHIBIDORES DE LA PROTEASA

En 1989 comenzaron los estudios clínicos fase I de saquinavir, el primer inhibidor de la proteasa que fue aprobado en 1995. Los inhibidores de la proteasa inhiben de manera competitiva la aspartilproteasa del virus, con bastante selectividad pues no inhiben las proteasas de humanos.

Al bloquear la proteasa evitan la separación proteolítica de los polipéptidos precursores de VIH *gag* y *pol* que involucran componentes estructurales esenciales y enzimáticos del virus (la transcriptasa reversa, la propia proteasa y la integrasa), por lo cual se impide la metamorfosis de las partículas virales del VIH hasta llegar a su forma madura infectante. Los fármacos que tienen este común mecanismo de acción son: saquinavir, indinavir, ritonavir, lopinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, atazanavir, darunavir y tipranavir.

La farmacocinética de este grupo de medicamentos es muy variable entre una y otra persona. La mayoría sufre metabolismo oxidativo en el hígado, principalmente vía CYP3A4. Sus vidas medias de eliminación varían entre 1,8 y 10 horas y pueden ser administrados una o dos veces al día. La mayoría tiene amplia unión a proteínas en plasma y penetran poco al LCR, aunque se desconoce la trascendencia clínica de este dato. Una condición común a todos ellos es la alta capacidad de presentar interacciones medicamentosas metabólicas a consecuencia de que son inhibidores de la CYP3A4, siendo ritonavir el más potente inhibidor, al punto que es una práctica común combinar los demás medicamentos del grupo con ritonavir a dosis bajas para aprovechar su enorme capacidad inhibitoria del metabolismo y potenciar la biodisponibilidad de los otros en plasma. Últimamente se desarrolló el cobicistat, un potente y selectivo inhibidor de CYP3A4, mejor tolerado que ritonavir con el cual se puede mejorar la farmacocinética al bloquear el aclaramiento hepático de los inhibidores de la proteasa.

A diferencia de lo observado con INNTR, para que aparezca un nivel importante de resistencia a los inhibidores de la proteasa se necesita de la acumulación de al menos cuatro o cinco mutaciones, para lo cual se puede requerir de muchos más meses. Así que por su eficacia y perfil favorable contra la resistencia se prefieren como componentes comunes de regímenes para pacientes que ya han sido sometidos a tratamiento.

RITONAVIR

El ritonavir tiene actividad contra el VIH-1 y un poco menos contra VIH-2. Se emplea preferiblemente como reforzador farmacocinético por la inhibición CYP3A4, que eleva los niveles sanguíneos de los otros inhibidores de la proteasa. La mutación primaria necesaria para inducir resistencia se da en el codón 82 de la proteasa, pero se requieren más sustituciones para que se desarrolle resistencia.

La absorción de ritonavir es rápida y varía entre el 13% y 26% según la presentación y los alimentos no alteran su absorción. Sufre metabolismo por CYP3A4 y 2D6 para ser excretado por heces en su gran mayoría (> 86%). La vida media de eliminación es de 3 a 5 horas.

Las reacciones adversas más importantes son de orden endocrino y metabólico con hipercolesterolemia (> 240 mg/dl: 37% a 45%), hipertrigliceridemia (> 800 mg/dl: 17% a 34% y > 1500 mg/dl: 1% a 13%). Edemas, hipertensión, confusión, náuseas, diarrea, alteraciones del gusto, debilidad, vasodilatación, síncope, insomnio, depresión, ansiedad, elevación de áci-

booksmedicos.org

do úrico y de transaminasas, anemia, neutropenia, hepatitis y reacciones de hipersensibilidad.

La característica más notable del ritonavir es que interactúa con muchos medicamentos que pueden llevar a eventos graves que incluso comprometan la vida (tabla 1.1, capítulo 1). En especial se contraindica la coadministración de ritonavir con varias clases de medicamentos, como antiarrítmicos, alcaloides del ergot e hipnóticos. El listado incluye alfuzosin, amiodarona, amodiaquina, aprepitant, asunaprevir, bromocriptina, budesonida sistémica, cobicistat, dasabuvir, domperidona, dronaderona, eltriptan, eplerenona, everolimus, halofantrina, lovastatina, metronidazol, midazolam, nilotinib, ombitasvir, pimozide, propafenona, quinidina, quinina, rifampicina, rivaroxaban, salmeterol, simeprevir, simvastatina, hierba de San Juan, tamsulosina, terfenadina, ticagrelor, y voriconazol. En estudios de animales en reproducción se observaron efectos adversos a dosis muy altas para una gestante; algunos estudios observacionales no hallaron defectos al nacimiento de neonatos expuestos durante el primer trimestre del embarazo y no se recomienda su uso durante la lactancia.

El ritonavir se emplea asociado como "potenciador" o "reforzador" de otros inhibidores de la proteasa en niños mayores de un mes y en adultos.

LOPINAVIR/Ritonavir

El lopinavir tiene una estructura química similar a la de ritonavir y es activo contra VIH-1 y VIH-2. El lopinavir se comercializa únicamente en combinación con dosis bajas de ritonavir, para que éste inhiba la CYP3A4 y aumente las concentraciones de lopinavir; además, se requiere un buen número de mutaciones para conseguir que aparezca resistencia a la asociación.

El lopinavir se absorbe con rapidez y es posible tomarlo en presencia de alimentos. Los comprimidos tienen lopinavir/ritonavir en una proporción fija 4:1, pero la proporción de la concentración plasmática luego de la absorción es 20:1. Los dos medicamentos se unen ampliamente a proteínas en sangre y el lopinavir sufre metabolismo vía CYP3A4 para ser excretado por vía fecal. La vida media de eliminación es de 5 a 6 horas.

Reacciones adversas

Las más comunes son rash, ansiedad, fatiga, insomnio, infecciones en piel (celulitis, foliculitis), hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diarrea, alteraciones en el gusto, vómito, dolor abdominal, elevación de transaminasas, vasodilatación, cefalea, insomnio, hiperglicemia, hiperuricemia, dispepsia, pérdida de peso, neutropenia, debilidad, infecciones respiratorias. Tiene las mismas precauciones y contraindicaciones que el ritonavir. No se han observado efectos teratógenos en humanos y algunas guías lo recomiendan como terapia alternativa en gestantes. También comparte las mismas interacciones metabólicas que modifican sus niveles en sangre o los de otros fármacos y debe evitarse el uso concomitante con los mismos fármacos enunciados para ritonavir.

Usos

La combinación de lopinavir/ritonavir está aprobada en asociación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y en niños mayores de 14 días.

ATAZANAVIR

El atazanavir es activo contra VIH-1 y VIH-2, se absorbe rápidamente y logra concentraciones máximas a las 2 horas de su ingestión; los alimentos elevan la fracción absorbida, pero los fármacos que elevan el pH gástrico reducen su absorción. Sufre metabolismo por CYP3A4, tiene vida media de eliminación de 7 horas y es excretado por heces (80%) y orina (20%). Para que se desarrolle resistencia se requieren de mutaciones primarias y secundarias acumuladas.

Sus efectos adversos incluyen hiperbilirrubinemia con ictericia, elevación de enzimas hepáticas, mialgias, náuseas, diarrea, acidosis láctica, neuropatías, anormalidades cardíacas diversas, respuesta inflamatoria, infecciones oportunistas, depresión, insomnio, anemia, leucopenia, hipercolesterolemia, rash y bloqueos AV de primer y segundo grado, edema periférico. Inhibe la isoenzima CYP3A4, con potencial de interacciones (tabla 1.1, capítulo 1). Puede tener efectos aditivos con medicamentos que prolongan el intervalo PR. Se contraindica su uso en pacientes que reciban alfuzosina, derivados del ergot, lovastatina, midazolam, nevirapina, pimozide, rifampicina, sildenafil, simvastatina y la hierba de San Juan. En registros de embarazadas tratadas con antirretrovirales no se han observado efectos teratogénicos. Atazanavir es el inhibidor de proteasa preferido por las Guías perinatales de VIH para el tratamiento inicial de embarazadas naïve en combinación con ritonavir como potenciador.

Asociado a ritonavir ha resultado tan efectivo como lopinavir/ritonavir en el tratamiento de pacientes adultos y niños naïve o con tratamiento anterior con infección por VIH-1. También está indicado en embarazadas naïve y con antecedentes de tratamiento anterior infectadas con VIH-1.

FOSAMPRENAVIR

Es un profármaco del amprenavir, con el que se logra mejor biodisponibilidad, mayor comodidad para la dosificación y mejor tolerabilidad. Es activo contra VIH-1 y VIH-2 y en su estructura tiene una fracción sulfonamídica que puede influir en sus efectos dermatológicos. La mutación en el codón 50 de la proteasa es responsable de la resis-

booksmedicos.org

tencia primaria, pero se requieren más mutaciones secundarias para conseguir verdadera resistencia por parte del virus.

El fosamprenavir es desfosforilado rápidamente en la mucosa intestinal a amprenavir, siendo el primero unas 200 veces más hidrosoluble. No se ve afectado por la presencia de alimentos, se une un 90% a proteínas, se metaboliza por CYP3A4, a la cual inhibe, y se excreta por bilis.

Las principales reacciones adversas son de tipo dérmico, siendo lo más común rash y prurito; también diarrea, cefalea, fatiga, hiperglicemia, neutropenia, incremento de transaminasas, angioedema, hipercolesterolemia (en proporción mucho menor que los otros inhibidores de proteasa), nefrolitiasis, prolongación del QT y anemia hemolítica. Tiene las mismas contraindicaciones que ritonavir, incluyendo las relacionadas con el embarazo y no se acepta durante la lactancia materna. Se utiliza en adultos y en niños asociado a otros antirretrovirales en el tratamiento de pacientes con VIH-1 en esquemas de una sola dosis diaria. Se puede dar también potenciado con ritonavir en pacientes naïve y en aquellos que ya han recibido inhibidores de la proteasa.

NELFINAVIR

Comparte las mismas características de los demás miembros del grupo, pero su absorción se ve incrementada con la presencia de alimentos, en especial grasos, y su farmacocinética no mejora con ritonavir, lo que ha hecho que no se popularice su uso.

Las reacciones adversas más importantes son la diarrea, náuseas, flatulencia, rash, neutropenia, hiperglicemia e hipercolesterolemia. Es un inhibidor moderado de CYP3A4 y se contraindica su uso en combinación con los mismos fármacos que se han mencionado para ritonavir (tabla 1.1, capítulo 1). Se deben tener las mismas precauciones que para los otros inhibidores de proteasa en el embarazo, y no se recomienda su uso durante la lactancia. Se emplea en el tratamiento de infecciones por VIH-1 en adultos, incluso en embarazadas y en niños mayores de 2 años.

DARUNAVIR

El darunavir es un inhibidor de la proteasa con actividad contra VIH-1. Para que surja resistencia se requieren múltiples mutaciones primarias. Se absorbe rápidamente y logra concentraciones máximas en 2 a 4 horas. El ritonavir incrementa las concentraciones unas 14 veces y se recomienda ingerirlo con alimentos pues elevan los niveles un 30%. Es sometido a metabolismo por CYP3A4 y se excreta principalmente por vía fecal (80%), tiene una vida media de eliminación de unas 15 horas.

Su actividad mejora por lo que se recomienda asociarlo con ritonavir, lo que obviamente trae las reacciones adversas propias de éste. Las más importantes son de tipo metabólico con hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperglicemia y diabetes mellitus; vómito, diarrea, cefalea, fatiga, rash y otros trastornos dermatológicos (también posee una fracción sulfonamídica), alteraciones hepáticas con elevación de transaminasas y fosfatasa alcalina. Tiene un alto potencial de interacciones que requieren ajustes frecuentes de las dosis, monitoreo e incluso búsqueda de terapias alternativas. Debe evitarse el uso concomitante de alfusozina, asunaprevir, axitinib, budesonida sistémica, bromocriptina, domperidona, dronedarona, eletriptan, eplerenona, derivados del ergot, everolimus, grazoprevir, lopinavir, lovastatina, midazolam, nilotinib, pimozide, rifampicina, salmeterol, saquinavir, simeprevir, simvastatina, hierba de San Juan, telaprevir, tipranavir, y voriconazol.

Posee las mismas contraindicaciones del ritonavir; no se han evidenciado efectos adversos tras la exposición el primer trimestre de embarazo e incluso algunas guías de manejo de VIH lo recomiendan como el inhibidor de proteasa preferido para tratar en combinación con dosis bajas de ritonavir a mujeres naïve embarazadas y no se debe emplear durante la lactancia materna. Está aprobado para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos, mujeres embarazadas y niños mayores de 3 años que sean naïve o que ya hayan recibido terapia antirretroviral.

TIPRANAVIR

El tipranavir es un inhibidor no peptídico de la proteasa, con actividad contra VIH-1 y VIH-2. Su unión al sitio activo de la proteasa del VIH depende menos de la unión de hidrógeno mediada por agua que, en otros fármacos de su clase, lo cual puede explicar su perfil particular de resistencia. Para que se presente resistencia se requiere de múltiples acumulaciones de mutaciones y solo se han identificado hasta ahora en menos de 3% de los tratados con este fármaco.

Tiene escasa biodisponibilidad, por lo que se recomienda que se administre junto a ritonavir; los alimentos no alteran la farmacocinética, pero pueden reducir las reacciones adversas sobre el tracto gastrointestinal. Se une ampliamente a proteínas plasmáticas y sufre metabolismo vía CYP3A4 siendo excretado por heces. La vida media de eliminación es de 6 horas.

El tipranavir se asocia con graves y letales casos de hepatotoxicidad y puede exacerbar el daño hepático en pacientes con hepatitis B y C. Además, en combinación con ritonavir se ha relacionado con raros reportes de hemorragia intracraneal fatal y no fatal cuya relación causal aún no ha sido establecida y con casos de hepatitis severas incluso fatales. También puede provocar rash, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, diarrea, incremento de transaminasas y de CPK entre otros. Tipranavir tiene propiedades anticoagulantes en

booksmedicos.org

modelos animales. Debe evitarse el uso concomitante con alfuzosina, amiodarona, atorvastatina, boceprevir, cobicistat, derivados del ergot, etravirina, fluticasona, grazoprevir, ledipasvir, lovastatina, midazolam, pimozide, propafenona, quinidina, rifampicina, salmeterol, simeprevir, simvastatina, sofosbuvir, hierba de San Juan, tadalafilo, tamoxifen, telaprevir, tenofovir alafenamida y tioridazina.

Se contraindica su empleo en las mismas condiciones que el ritonavir. En algunos modelos animales se observaron algunos eventos adversos, pero los datos existentes son insuficientes para determinar su potencial teratogenicidad. Las guías de manejo de VIH en embarazadas no recomiendan tipranavir como línea inicial de manejo en mujeres gestantes naïve y no se debe dar durante la lactancia materna. Se deben ajustar las dosis con mucho cuidado en terapias conjuntas con bosentan, colchicina y los inhibidores de la fosfodiesterasa-5.

Se ha aprobado su uso en el tratamiento de la infección por VIH-1 en combinación con ritonavir y otros antirretrovirales en adultos y niños mayores de 2 años.

SAQUINAVIR

Para que se desarrolle resistencia a saquinavir se requiere una mutación primaria en el codón 90 de la proteasa y después mutaciones secundarias en otros codones.

La biodisponibilidad es muy baja (4%) por un extenso metabolismo de primer paso, así que se debe preferir en asociación con ritonavir que eleva las concentraciones. Es excretado por vía biliar (> 95%).

Las reacciones adversas más comunes aparecen en el tracto gastrointestinal con náuseas, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, anorexia y trastornos del gusto. También se presenta dolor precordial, fatiga, ansiedad, depresión, rash, pero lo más relevante es la lipodistrofia, hiperglicemia, hipercalemia, hiper o hipotensión, prolongación del intervalo QT y PR, cianosis y vasoconstricción periférica.

Se contraindica su uso en pacientes con prolongación del intervalo QT, en hipercalemia, bloqueo AV, daño hepático, o concomitantemente con fármacos metabolizados vía CYP3A4 (tabla 1.1, capítulo 1). Debe hacerse electrocardiograma antes de iniciar su uso y tener especial cuidado con los trastornos de la conducción cardíaca y con medicamentos que puedan alterarla. No hay información suficiente de su seguridad durante el embarazo y no se recomienda durante la lactancia.

Actualmente se utiliza en el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y niños mayores de 2 años. Debido a que se deben administrar varias dosis al día se emplea cada vez menos, siendo sustituido por otros más cómodos en su dosificación.

INDINAVIR

Ya prácticamente no se utiliza el indinavir por los problemas de nefrolitiasis y otras formas de toxicidad renal que provoca y porque no ofrece ventajas sobre los otros inhibidores de la proteasa.

INHIBIDORES DE LA INTEGRASA

La integración cromosómica es una característica fundamental de los ciclos de vida de los retrovirus y permite que su DNA permanezca dentro del núcleo de las células del hospedero por largos períodos de inactividad o latencia. Los inhibidores de la integrasa previenen la formación de enlaces covalentes entre el DNA viral y del hospedero (proceso conocido como transferencia de filamentos). Algunos ensayos clínicos han mostrado que los inhibidores de la integrasa reducen el RNA viral en plasma más rápido que otros agentes antirretrovirales y son relativamente mejor tolerados.

RALTEGRAVIR, ELVITEGRAVIR, DOLUTEGRAVIR

El raltegravir fue el primer inhibidor de la integrasa del VIH aprobado en 2007. Inhiben la actividad catalítica de la integrasa y así previenen la integración de los genes provirales en el DNA humano. Por su particular mecanismo de acción poseen actividad contra VIH-1 y VIH-2 y conservan su actividad contra virus que se han vuelto resistentes a otros antirretrovirales. Elvitegravir es efectivo contra virus resistentes a raltegravir, en tanto que dolutegravir se mantiene activo contra virus resistentes a los otros dos agentes.

La absorción del raltegravir se incrementa 19% en presencia de alimentos ricos en grasa, se une aproximadamente 83% a proteínas, sufre metabolismo hepático por glucuronidación mediada por UGT1A1, se excreta 51% por materia fecal y el resto por orina. Su vida media de eliminación alcanza las 9 horas. El dolutegravir tiene mayor t½ y se dosifica una vez al día; viene solo o asociado con abacavir y lamivudina. Elvitegravir puede venir solo o asociado con tenofovir disoproxil, emtricitabina y cobicistat.

Reacciones adversas

Las más comunes son de tipo metabólico, con incremento del colesterol total y triglicéridos, hiperglicemia, hiperbilirrubinemia, elevación de transaminasas y fosfatasa alcalina. Se ha asociado a hipertensión, fatiga, rash, cefalea, dolor abdominal, sueños anormales, miopatías y daño renal.

booksmedicos.org

Precauciones y contraindicaciones

Algunos pacientes que reciben raltegravir pueden desarrollar un síndrome de reconstitución inmune resultante de la respuesta inflamatoria a una infección por oportunistas subclínica o residual. Se han presentado reacciones de hipersensibilidad fatales con casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. No tiene interacciones de importancia, aunque los inhibidores de la bomba de protones pueden elevar los niveles de raltegravir. Se han observado algunos eventos adversos en estudios de animales en reproducción, sin embargo, no hay evidencia de daño en humanos. Algunas guías de manejo de VIH recomiendan a raltegravir como el inhibidor de la integrasa preferido para iniciar terapia antirretroviral en mujeres embarazadas naive, cuando las interacciones de los inhibidores de la proteasa impiden su utilización. No se recomienda su uso durante la lactancia materna. Debe evitarse el empleo concomitante con hidróxido de aluminio o magnesio.

Usos

Raltegravir se aprobó para el tratamiento de adultos infectados con VIH-1. Ha demostrado ser tan eficaz como efavirenz combinado con otros dos antirretrovirales para reducir la carga del virus. Se utiliza principalmente en pacientes que ya estaban siendo tratados y presentaron resistencia al tratamiento, pero hoy en día incluso se acepta su uso como fármaco para pacientes que no habían recibido ningún otro antirretroviral. Se emplea también en la profilaxis post exposición ocupacional o no ocupacional de VIH-1 y en niños mayores de cuatro semanas con infección por VIH-1. Elvitegravir asociado se emplea en el tratamiento de adultos y niños mayores de 12 años con infección por VIH-1.

INHIBIDORES DE LA ENTRADA

El maraviroc y la enfuvirtida, que bloquean la penetración celular del virus, son los únicos fármacos disponibles en esta categoría. El vicriviroc se encuentra en fases avanzadas de investigación clínica y los fármacos que interactúan con los correceptores CXCR4 fueron descartados como opciones antirretrovirales.

MARAVIROC

Es antagonista del receptor quimiocínico CCR5 de los linfocitos CD4 humanos; de este modo impide la unión del CCR5 con la subunidad gp120 de la glicoproteína de la envoltura viral, la posterior fusión y la penetración del virus a la célula. Es el único fármaco antirretroviral que actúa en una proteína del hospedero. Se utiliza en pacientes infectados por VIH-1 con evidencia de poseer un virus con alta afinidad por CCR5 (CCR5-trópico) y carece de actividad contra los infectados por virus afines por CXCR4 (CXCR4-trópico) o de afinidad mixta. Sin embargo, maraviroc es activo contra virus que se han hecho resistentes a antirretrovirales de otros grupos por su singular mecanismo de acción.

La biodisponibilidad oscila entre 23% y 33%, la cual se ve disminuida hasta en 50% en presencia de alimentos. Se une 76% a proteínas, sufre metabolismo hepático vía CYP3A4, para ser excretado por vía renal (20% y fecal (80%). La vida media de eliminación va de 14 a 18 horas.

Reacciones adversas

En general es un fármaco bien tolerado, pese a que se han hecho reportes de posible hepatotoxicidad de características alérgicas. En teoría la inhibición de CCR5 debería tener efectos sobre la función inmunitaria, pero hasta la fecha no se ha reportado incremento de la frecuencia de cánceres, pero sí de algunas infecciones, como herpes, influenza, bronquitis, sinusitis y otras del tracto respiratorio superior e inferior. También se ha asociado con hipotensión ortostática, fiebre, rash, hipertensión, ansiedad, insomnio, lipodistrofia y desórdenes del apetito.

Precauciones y contraindicaciones

Además de la vigilancia de aparición de signos de hepatitis, se debe usar con cuidado en pacientes con infección por HBV y HCV, monitorizar de cerca la aparición de signos de infecciones. En algunos estudios se observó un mínimo incremento de eventos cardiovasculares. Se deben ajustar las dosis en pacientes con falla renal. Los datos son insuficientes para determinar su seguridad en mujeres embarazadas. Debe evitarse su uso conjunto con hierba de San Juan.

Usos

El maraviroc está aprobado para el tratamiento de adultos y niños mayores de 2 años con VIH-1, que muestran por pruebas de laboratorio la presencia de un virus CCR5-trópico. Se inicia con tres dosis diferentes según se combine con otros antirretrovirales, de tal forma que si se da junto a inhibidores CYP3A4 la dosis inicial es más baja (150 mg bid), pero si se combina con inductores de esta enzima la dosis será de 600 mg bid, y si se combina con otros sin actividad CYP la dosis será de 300 mg bid.

ENFUVIRTIDA

Es un péptido sintético que inhibe la fusión de las membranas viral y celular por bloqueos en cambios conformacionales de la gp41 que son requeridos

booksmedicos.org

para la fusión a la membrana del virus y su entrada a la célula. Inhibe la infección de los linfocitos CD4 por parte de partículas virales libres y también la transmisión intercelular del VIH. Resulta eficaz contra el VIH-1 solamente. La resistencia es mediada por mutaciones específicas en el dominio de gp41.

Es el único antirretroviral que se emplea por vía parenteral y alcanza biodisponibilidad del 84% después de su administración subcutánea; se une a proteínas el 92%, sufre metabolismo no CYP por hidrólisis proteolítica, es excretado por vía renal y tiene vida media de eliminación de 3,8 horas, de ahí la necesidad de aplicarlo dos veces al día.

Reacciones adversas

Lo más común es que se presenten reacciones en el sitio de la aplicación hasta en 98% de los individuos, con dolor, eritema, prurito, induración, equimosis y formación de nódulos o quistes. Además, fatiga, insomnio, diarrea, foliculitis, pérdida de peso, pancreatitis, xerostomía, eosinofilia, elevación de transaminasas, infección en el sitio de aplicación, conjuntivitis, sinusitis, linfadenopatía y neumonía.

Precauciones y contraindicaciones

No se recomienda su uso en pacientes naïve (que por primera vez van a recibir terapia antirretroviral). Se deben monitorizar signos y síntomas de neumonía, de reacciones de hipersensibilidad y de infecciones en el sitio de aplicación del fármaco. La información sobre su seguridad en el embarazo es insuficiente y no se recomienda durante la lactancia.

Usos

Se utiliza asociado a otros en el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y niños mayores de 6 años que han continuado con replicación viral a pesar del tratamiento antirretroviral.

Presentaciones y dosis

Tabla 14.17D.
ANTIRRETROVIRALES

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Zidovudina	RETROVIR, AVIRAL, ZIDOVUDINA	Tableta 300 mg; sol. oral 10 mg/ml/100 ml, 120 ml y 240 ml; sol. Iny. 10 mg/ml/20 ml	VO: 300 mg cada 12 horas. IV: 1 mg/kg/dosis cada 4 horas	Prevención trasmisión materna: neonato a termino: VO: 4 mg/kg/dosis c/12 h; neonato de 30 a 35 semanas de gestación: 2 mg/kg c/12 h, IV: 1,5 mg/kg c/6-12 h. Tratamiento VIH: 4 semanas a 18 años: 240 mg/m^2 c/12 h
Lamivudina	INHAVIR, LAMIVUDINA	Tableta 150 mg; sol. oral 10 mg/ml/100 ml	150 mg c/12 h o 300 mg/día	1 mes a 16 años: 4 mg/kg c/12 h
Lamivudina/Zidovudina	COMBIVIR, CIPLADUOVIR, DUOVIRAL, LAMIVUDINA/ ZIDOVUDINA	Tableta 150+300 mg	VO: una tableta una vez al día	> 30kg una tableta al día
Lamivudina/Zidovudina/ Nevirapina	LAMIVUDINA/ ZIDOVUDINA/ NEVIRAPINA	Tableta 150 + 300 + 200 mg	Una tableta una vez al dia	
Abacavir/Lamivudina	KIVEXA, LAMCAVIR, ALBAVIR	Tableta 600 + 300 Mg	VO: una tableta una vez al día	> 25kg una tableta al día
Abacavir	ZIAGEN, ABACAVIR, ARTEVIR	Tableta 300 mg, sol. oral 20 mg/240 ml	300 mg c/12 h o 600 mg una vez al día	> 3 meses a 16 años: 8 mg/ kg c/12 h
Abacavir/Lamivudina/ Zidovudina	TRIZIVIR, ABAMUNE TRIO, TRIVAKAVIR	Tableta 300 + 150 + 300 mg	VO: 1 tableta día	Adolescentes > 40 Kg: 1 tableta día
Tenofovir	VIREAD, TENOFOVIR	Tableta 300 mg	300 mg una vez al día	Niño > 12 años: 300 mg una vez al día
Emtricitabina	EMTRIVA	Cápsula 200 mg	VO: 200 mg una vez al día	VO: 6 mg/kg una vez al día

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Tenofovir Disoproxil fumarato/Emtricitabina	TRUVADA, DIVIDIR, TENOFOVIR-EMTRICITABINA	Tableta Recubierta 300 + 200 mg	Una tableta una vez al día	Niño > 12 años: una tableta una vez al día
Efavirenz/Tenofovir/ Emtricitabina	ATRIPLA, TENOMUNE, ETRAVIR	Tableta Recubierta 600+245+200 mg	Una tableta una vez al día	> 12 años y 40 kg: una tableta al día
Tenofovir/Emtricitabina/ Elvitegravir/Cobicistat	STRIBILD	Tableta 300 + 200 + 150 mg	Una tableta una vez al día	> 12 años y 35 kg: una tableta al dia
Tenofovir/Emtricitabina/ Rilpivirina	Complera	Tableta 300 + 200 + 25 mg	Una tableta una vez al día	> 12 años y 35 kg: una tableta al dia
Didanosina	Viden DDI, Didan	Tableta 100 mg y capsula liberacion prolongada 400 mg	< 60 kg: 125 mg c/12 h o 250 mg día; > 60 kg: 200 mg c/12 h o 400 mg una vez al día	2 semanas a 8 meses: 100 mg/m2 c/12 h; > 8 meses: 120 mg/m^2 c/12 h; 3-21 años: 240 mg/m^2 una vez al día
Efavirenz	STOCRIN, EFAVIRENZ	Tableta recubierta 600 mg	VO: 600 mg una vez al día	> 3 años: 10-15 kg: 200 mg/ día; 16-20 kg: 250 mg/día; 21-25 kg: 300 mg/día; 26-32,5 kg: 350 mg/día; 33-40 kg: 400 mg/día; > 40 kg: 600 mg/día
Nevirapina	VIRAMUNE, NEVIRAPINE, VIRAVIR	Tableta recubierta 200 mg; susp. oral 50 mg/ml/240 ml	Inicial: 200 mg/día por 14 días, seguido de 200 mg c/12 h	< 8 años: 200 mg/m^2 una vez al día por 14 días, seguido de 200 mg/m^2 c/ 12 h. >8 años: 120-150 mg/m^2 una vez al día por 14 días, seguido de 120-150 mg/m^2 c/12 h.
Etravirina	INTELENCE	Tableta 200 Mg	200 mg c/ 12 h después de las comidas	> 16 años: 200 mg cada 12 horas
Saquinavir	INVIRASE, SAKAVIR	Tableta recubierta 500 mg	1000 mg c/12 h en combinación con ritonavir 100 mg/día	> 16 años: 1000 mg c/12 h en combinación con ritonavir 100 mg/dia
Ritonavir	NORVIR, RITONAX, VIRTINA, RITONAVIR	Tableta 100 Mg	No se recomienda como agente primario, sino como potenciador. La dosis puede ser 600 mg c/12 h y como potenciador: 100 mg/día	> 1 mes: 350-400 mg/m2 c/12 h y cada 2-3 días se va reduciendo hasta alcanzar 50 mg/m2 c/12 h
Lopinavir/Ritonavir	KALETRA, KALETRA PEDIÁTRICO	Tableta recubierta 200+50 mg; tableta 100+25 mg; sol. oral 80+20 mg/ml/160 ml	Dos tabletas de 200+50 mg cada 12 horas	14 días a 6 meses: 16 mg/kg c/12 h; 6 meses a 18 años: < 40 kg: 10-12 mg/kg c/12 h; > 40 kg: 400+100 mg al dia
Atazanavir	REYATAZ, ZANAVIR, ATAZANAVIR	Cápsula 150 mg, 200 mg y 300 mg	300 mg una vez al día, idealmente con ritonavir como potenciador 100 mg día	6-17 años: 15-19 kg: 8,5 mg/ kg/día; >20 kg: 7 mg/kg/día
Atazanavir/Ritonavir	VIRATAZ	Tableta 300+100 mg	300 mg una vez al día, idealmente con ritonavir como potenciador 100 mg día	
Fosamprenavir	TELZIR	Tableta 700 mg	1400 mg dos veces al día (sin ritonavir), pero se recomienda mejor 1400 mg más ritonavir 100-200 mg una vez al día.	2-5 años: 30 mg/kg/dosis repartido c/12 h; > 6 años: 30 mg/kg/dosis repartido c/12 h o en régimen potenciado 18 mg/kg dosis con ritonavir: 3mg/kg/dosis repartido c/ 12 h

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Darunavir	PREZISTA, DARUNAVIR, FURTHAS	Tableta 400 mg, 600 mg y 800 mg	800 mg una vez al día coadministrado con ritonavir 100 mg al día.	> 6 años: 20-30 kg: 375 mg c/ 12 h más ritonavir 50 mg/ día: 30-40 kg: 450 mg c/ 12h más ritonavir 60 mg/ día; >40 kg: 600 mg c/ 12 h más ritonavir 100 mg día.
Tipranavir	APTIVUS	Cápsula 250 mg; sol. Oral 100 mg/ml	500 mg dos veces al día más ritonavir 200 mg dos veces al día	> 2 años: 14 mg/kg más ritonavir 6 mg/kg dos veces al dia
Raltegravir	ISENTRESS	Tableta 400 mg; tableta masticable 25 mg y 100 mg; granulos para sol. Oral 100 mg.	400 mg c/ 12 h	> 16 años: 400 mg c/ 12 h
Enfuvirtida	FUZEON	Polvo reconstituir sol. Iny. 90 mg/ml	90 mg c/ 12 h	6-16 años: 2 mg/kg c/ 12 h

ANTIHELMINTOS

Las helmintiasis constituyen uno de los problemas de salud más frecuentes en los países de bajos ingresos y, dadas las condiciones de insalubridad en que vive la mayor parte la población urbana y rural, contribuyen a incrementar la prevalencia de desnutrición, anemia, eosinofilia y neumonía, entre otras. El tratamiento de las geohelmintiasis se ha asociado a mejoría en el desarrollo intelectual y cognitivo de los niños, de ahí que se hagan campañas masivas para su erradicación en escolares. Las helmintiasis más frecuentes se reducen a unas pocas y, por ello, en este capítulo revisaremos sólo los medicamentos que son importantes en el tratamiento de las parasitosis más frecuentes: ascaridiasis, tricocefalosis, oxiuriasis, uncinariasis, estrongiloidiasis, teniasis y filariasis. Para ello nos basaremos en el siguiente cuadro sobre los fármacos de elección y alternativos:

Parásito	Elección	Alternativa
Ascaris lumbricoides	Albendazol, mebendazol	Pirantel, ivermectina, piperazina, nitazoxanida
Enterobius vermicularis	Albendazol, mebendazol, pirantel	Piperazina
Trichuris trichiura	Albendazol, mebendazol	Pamoato de oxantel, ivermectina, nitazoxanida
Uncinarias	Albendazol, mebendazol, pirantel	Pamoato de pirantel
Larva migrans cutánea	Albendazol, ivermectina	
Strongyloides stercoralis	Ivermectina, albendazol	
Taenia saginata	Albendazol	Praziquantel, mebendazol
Taenia solium, Cisticercosis	Albendazol	Praziquantel
Oncocercosis	Ivermectina	
Filariasis	Albendazol+ivermectina	Mebendazol

BENZIMIDAZOLES

Son antihelmínticos de amplio espectro que, en su mayoría, presentan un excelente índice terapéutico. El grupo está constituido por albendazol, mebendazol y triclabendazol (disponible en algunos países, reservado para el tratamiento de la *Fasciola hepática*), medicamentos que presentan algunas diferencias importantes entre ellos. Comparten el mecanismo de acción que se produce mediante la degeneración de los microtúbulos citoplasmáticos al unirse a la tubulina ß de las células intestinales y tegumentarias del parásito y de las larvas; el glucógeno es depletado y hay inhibición irreversible de la captación de glucosa y de la fosforilación oxidativa, que lleva a pérdida de energía, la inmovilización y muerte del parásito; por su selectividad de acción este efecto no se produce en células de mamíferos.

booksmedicos.org

ALBENDAZOL

El más importante y usado de los benzimidazoles. Su espectro de actividad es bastante amplio y cubre *A. lumbricoides, E. vermicularis*, uncinarias (*Necator americanus y Ancylostoma duodenale), A. caninum* y *T. trichiura*; además, *Echinococcus granulosus, E. multiocularis, Taenia solium y T. saginata, Trichinella spiralis*, larva migrans cutánea (toxocariosis), *Gnathostoma spinigerum, Gongylonema sp, Mansonella perstans (filariasis), Oesophagostomum bifurcum, Opisthorchis sinensis, Clonorchis sinensis*, algunas especies de microsporidios que causan infecciones intestinales en sujetos infectados por VIH como: *Enterocytozoon bieneusi, E. intestinalis, Capillaria philippinensis,* diseminadas: *E. hellem, E. cuniculi, Pleithospora sp, y* ocular*: Vittaforma corneae*. Además, ha mostrado ser eficaz contra algunos protozoos como la *Trichomonas vaginalis y Giardia lamblia*. Se considera mejor que el mebendazol para curar uncinariasis, tricocefalosis e hidatidosis. También es el medicamento de elección en la neurocisticercosis, por ser más efectivo y menos costoso que el praziquantel y porque puede ser administrado en cursos cortos.

El albendazol se absorbe de manera variable e irregular después de ser ingerido y se intensifica con alimentos ricos en grasa, sufre extenso metabolismo hepático de primer paso, se une un 70% a proteínas, atraviesa la barrera hematoencefálica, se concentra en los quistes hidatídicos muy bien, es excretado por vía renal y fecal y tiene vida media de eliminación de 8 a 12 horas.

Reacciones adversas

Es bien tolerado, pero se reporta cefalea, elevación de enzimas hepáticas, alopecia, dolor abdominal, vómito. En pacientes con neurocisticercosis puede llevar a incremento de la presión intracraneal, discinesias, fiebre, vértigo y signos meníngeos; pero el uso de corticoides sistémicos desde unos días antes de iniciar la terapia disminuye la incidencia de estos problemas. Además, se han dado casos de fallo renal o hepático, anemia aplásica, agranulocitosis, eritema multiforme, reacciones de hipersensibilidad y síndrome de Stevens-Johnson.

Precauciones y contraindicaciones

No se recomienda en pacientes con cirrosis. Puede asociarse con migraciones del parásito a otros órganos en caso de infestaciones masivas de áscaris.

Debido al uso constante de los benzimidazoles en las campañas de erradicación de las helmintiasis, ha surgido un interés muy grande por conocer su seguridad en niños y mujeres en el segundo y tercer trimestre del embarazo. Con albendazol se han observado efectos adversos en estudios de animales en reproducción, por lo que no debe utilizarse durante el embarazo; las mujeres en edad fértil deberían tener un test de embarazo previo para descartar el embarazo, y quienes lo reciben deberían utilizar un método contraceptivo hasta un mes después de finalizar el tratamiento. Los benzimidazoles no han sido estudiados de forma amplia en niños menores de dos años; la OMS ha concluido que este grupo de medicamentos se puede utilizar en niños mayores de un año, si se justifican los riesgos y las consecuencias de tener una helmintiasis.

No tiene interacciones de interés.

Usos

Se utiliza en el tratamiento de la neurocisticercosis, hidatidosis, uncinariasis, infestación por *Clonochis sinensis*, larva migrante cutánea, cisticersosis, equinococosis, enterobiosis, giardiasis, microsporidiasis, larva migrante visceral entre otras.

MEBENDAZOL

A diferencia del albendazol, su absorción es mínima en el tracto gastrointestinal, pero al igual que éste sufre amplio metabolismo de primer paso; su espectro de actividad es bastante amplio e incluye áscaris, oxiuros, tricocéfalos, uncinarias y estrongiloides; también tiene actividad contra *Equinococcus, Trichinella, Taenia solium, T. saginata* y otros cestodos causantes de filariasis, toxocariasis, cuando se utilizan dosis mayores que las usuales.

Es muy bien tolerado a las dosis usuales; unos pocos pacientes pueden presentar dolor abdominal, náuseas, vómito o diarrea, especialmente cuando hay infecciones masivas; rara vez y sobre todo en los tratamientos largos de ciertas parasitosis se presenta prurito, mareo, cefalea, eosinofilia, leucopenia, rash, dermatitis exfoliativa, alopecia o alteración de las pruebas de función hepática. Se han reportado migraciones del parásito en pacientes con infestación masiva por áscaris, atribuidas a la muerte lenta que produce el mebendazol; por ello se recomienda, en tales pacientes, un antihelmíntico que produzca parálisis, como el pamoato de pirantel o la piperazina. Cuando se utilice a dosis altas es recomendable hacer periódicas pruebas de funcionamiento hepático y cuadros hemáticos.

Aunque no hay adecuada información en humanos, la teratogenicidad y embriotoxicidad producida en ratas es suficiente motivo para evitar su utilización durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre. Sin embargo, algunos estudios post mercadeo en mujeres que consumieron mebendazol inadvertidamente en el primer trimestre no encontraron que la incidencia de aborto o malformaciones fuese superior a la población general, pero a pesar de esto, se recomienda posponer el tratamiento con mebendazol hasta el tercer trimestre cuando sea posible.

El mebendazol ha sido ampliamente utilizado para el tratamiento de ascaridiasis, oxiuriasis, uncinariasis y tricocefalosis; también es alternativo en el tratamiento de la estrongiloidiasis, tricoestrongiloidiasis, equinococosis (quistes hidatídicos),

booksmedicos.org

capilariasis, filariasis, toxocariasis y triquinosis. Por su buena tolerancia, amplio espectro y bajo costo, es un buen antihelmíntico en el tratamiento de la infestación simultánea por varios de estos parásitos, situación frecuente en nuestro medio; también ha producido resultados benéficos en el tratamiento de la giardiasis en niños.

IVERMECTINA

La ivermectina se une selectivamente y con fuerza a receptores de glutamato ligados a canales de cloro, pero solo en células musculares y nerviosas de invertebrados; esto lleva a un aumento en la permeabilidad de las membranas celulares al cloro, con hiperpolarización, parálisis y muerte del parásito. Se acepta también que actúa como agonista GABA, pero no hay certeza de las consecuencias sobre los parásitos. Se une a receptores GABA en mamíferos, pero con una afinidad 100 veces menor que en los parásitos.

Su uso en humanos se ha venido expandiendo y aplicando a otras formas de parásitos, como la filariasis linfática (*W. bancrofti, B. malayi, Loa loa y M. ozzardi),* la larva migrans cutánea, la estrongiloidiasis, la ascaridiasis y la tricocefalosis, así como infestaciones por ectoparásitos como la escabiosis, garrapatas y la pediculosis; también tiene buena actividad contra oxiuros, pero no contra uncinarias. Es activa contra el ácaro *Demodex*.

La ivermectina se absorbe rápidamente por vía oral y tópica sobre piel intacta y en lesiones ulcerativas con miasis. La biodisponibilidad aumenta con alimentos grasos. No atraviesa la barrera hematoencefálica. El fármaco y sus metabolitos son excretados mayormente a través de las heces luego de sufrir metabolismo hepático vía CYP3A4; la vida media en el plasma es de 18 a 57 horas.

Reacciones adversas

Puede causar fiebre, artralgias, taquicardia, edemas periférico y facial, irritación ocular, eosinofilia, aumento de las enzimas hepáticas, diarrea, mareos, anorexia, somnolencia y, a dosis tóxicas, vértigo, letargo y convulsiones. La muerte de las filarias puede producir la reacción de Mazzotti: fiebre, artralgias, mialgias, taquicardia, edema facial y periférico, linfadenopatía, hipotensión y taquicardia.

Precauciones y contraindicaciones

En estudios en animales en reproducción se han observado eventos adversos. Aunque su utilización durante el embarazo es de bajo riesgo, no se recomienda, así como en niños con menos de 15 kg de peso.

Usos

Se emplea para el tratamiento de la oncocercosis, estrongiloidiasis, ascaridiasis, larva migrans cutánea, filariasis, pediculosis, escabiosis, tricocefalosis. Tiene además otros usos off-label que incluyen demodicosis (rosácea por el ácaro *Demodex folliculorum*), Gnastomiasis (por *Gnasthostoma spinigerum*), loiasis (*Loa loa*), infección por *Mansonella ozzardi* y *Mansonella streptocerca* y por *Wucheria bancrofti*.

PAMOATO DE PIRANTEL

El pirantel también se introdujo primero para el uso veterinario y luego, debido a la ausencia de toxicidad, se comenzó a utilizar en humanos. El mecanismo de acción de este fármaco y su análogo el oxantel se relaciona con bloqueo neuromuscular despolarizante, pues abren selectivamente los canales catiónicos y activan receptores nicotínicos de acetilcolina, lo que lleva a la parálisis espástica del parásito. El pirantel también inhibe las colinesterasas. Su espectro de actividad comprende *Ascaris lumbricoides, Enterobius vermicularis, Trichoestrongylus spp., Ancylostoma duodenale, Necator americanus y Trichinella spiralis*, pero no lo es contra ***T. trichiura***, que sí es atacado por el análogo oxantel. La absorción de los dos es muy pobre en el intestino, por lo que solo tienen actividad a este nivel.

Reacciones adversas

El pirantel y el oxantel son bien tolerados y sus efectos adversos son infrecuentes: leves disturbios gastrointestinales (náuseas, vómito, diarrea, anorexia, dolor), cefalea, mareos, somnolencia, rash, discinesias y fiebre. El pirantel debe usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática ya que se han reportado aumentos en la concentración de enzimas. No se ha estudiado en embarazadas, por lo que no se recomienda su uso en ellas ni en niños menores de dos años. El pirantel se antagoniza con la piperazina en sus efectos neuromusculares sobre el parásito por lo que no deben emplearse juntos.

NITAZOXANIDA

Es un antiparasitario de amplio espectro con actividad contra algunos helmintos como *H. nana, A. lumbricoides, T. trichiura y E. vermicularis*. También tiene propiedades contra algunos protozoos e incluso virus. Su farmacología se ve en la sección de antiprotozoarios.

booksmedicos.org

PRAZIQUANTEL

No hay certeza del sitio de acción primario del praziquantel, pero se plantea que puede actuar a través de la generación de radicales activos de oxígeno, o que interactúa con una variante de canales de calcio denominados Ca-varß, los cuales están presentes en los parásitos sensibles. Además, inhibe el flujo de adenosina. Se sabe que a dosis menores incrementa la permeabilidad al calcio de las células de los esquistosomas adultos, causando fuertes contracciones y parálisis de la musculatura del parásito, llevando a que se desprenda desde su aparato de succión en las paredes del intestino. En concentraciones mayores daña el tegumento del parásito y deja al descubierto algunos antígenos de esa capa, lo que puede activar mecanismos de defensa del hospedero, que entran a destruir el cisticerco. El praziquantel no es efectivo contra las formas juveniles de los esquistosomas, por lo que no sirve en infecciones tempranas.

El praziquantel ha demostrado actividad contra céstodos y trematódos, que incluyen *Cysticercus cellulosae, Taenia solium, T. saginata, Hymenolepsis nana, Dipylidium caninum, Diphyllobothrium latum, Schistosoma mansoni y hematobium,* las duelas hepáticas *Clonorchis sinensis y Opistorchis viverrini,* la duela intestinal *Fasciolopsis buski, Heterophytes heterophyes, Metagonimus yokogawai* y la duela pulmonar *Paragonimus westermani.*

Su absorción es muy buena por vía oral con biodisponibilidad del 80%, pero gran parte se metaboliza en su primer paso por el hígado vía CYP3A4, por lo que sólo una pequeña porción se distribuye en forma inalterada dentro del SNC. Se excreta vía renal. La vida media de eliminación es de 0,8 a 1,5 horas, pero de sus metabolitos es de 4 a 6 horas.

Reacciones adversas

Las dosis usuales son bien toleradas y los efectos adversos, aunque frecuentes, suelen ser leves y transitorios: mareo, somnolencia, cefalea, dolor abdominal, náuseas, vómito y reacciones de hipersensibilidad con fiebre, prurito y rash; rara vez hay elevación de las enzimas hepáticas. Se ha reportado también la aparición de arritmias, bloqueos AV, bradicardia, mialgias, convulsiones, incluso fibrilación ventricular. En pacientes con cisticercosis cerebral, la reacción inflamatoria al praziquantel puede exacerbar los síntomas neurológicos y producir convulsiones, hipertermia, hipertensión endocraneana y aracnoiditis, con incremento de las proteínas y de las inmunoglobulinas en el líquido cefalorraquídeo, por la liberación de sustancias del parásito; el uso de corticoides durante el tratamiento disminuye la incidencia de estos problemas.

Precauciones y contraindicaciones

Por deteriorar las capacidades psicomotoras del paciente, deben evitarse actividades que requieran alerta e impliquen riesgos; debe utilizarse con precaución si hay reducción de la función hepática. Está contraindicado en la cisticercosis ocular en la que se prefiere el tratamiento quirúrgico, ya que la reacción inflamatoria provocada por el fármaco puede llegar a ser muy dañina para las estructuras del ojo; el tratamiento de la neurocisticercosis debe hacerse con el paciente hospitalizado y bajo estricta vigilancia médica. No se recomienda durante el embarazo, ni durante la lactancia. Se considera seguro en niños mayores de 4 años.

Usos

El praziquantel se emplea para el tratamiento de las teniasis, es de elección para las esquistosomiasis, algunas teniasis de animales, la clonorquiasis, opistorquiasis y es alternativo en el tratamiento de la neurocisticercosis.

PIPERAZINA

La piperazina ha sido sustituida por los benzimidazoles en el tratamiento la ascaridiasis y la oxiuriasis, por ser éstos más seguros y cómodos en su dosificación. El mecanismo de acción tiene que ver con su agonismo sobre el receptor de GABA que incrementa el paso de cloro en la membrana muscular de los áscaris, ocasiona hiperpolarización, luego disminuye la excitabilidad, hay relajación muscular y parálisis flácida, por lo que los parásitos son removidos por el peristaltismo. Se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal y se excreta, metabolizada por orina. A dosis terapéuticas produce pocos efectos adversos, pero las sobredosis pueden ocasionar neurotoxicidad con ataxia, temblores, movimientos coreiformes, mioclonias, nistagmus, vértigo, convulsiones, visión borrosa y estrabismo. Además, puede aumentar la neurotoxicidad de los antipsicóticos.

booksmedicos.org

Presentaciones y dosis

Tabla 14.18.
ANTIHELMINTOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Albendazol	ZENTEL, ROTOPAR, ALBENDAZOL	Tableta 200 mg y 400 mg; Susp. Oral 2 %/15 ml, 20 ml y Susp. Oral 4 %/10 ml	Parasitos intestinales: 400 mg dosis única; Larva migrans: 400 mg c/12 h x 5 días; cisticercosis: 400 mg c/12 h por 8-30 días acompañado con corticoides sistémicos	Parasitos intestinales: 400 mg dosis única; Giardiasis: 10 mg/kg/día por 5 días; cisticercosis: 15 mg/kg/día dividido en dos dosis por 8-30 dias acompañado con corticoides sistémicos
Mebendazol	MEBENDAZOL	Tableta 100 mg, susp. oral 2 %/30 ml	Parasitos intestinales: 100 mg c/ 12 h por 3 días. Filariasis: 100 mg c/12 h por 30 días;	> 2 años: Parasitos intestinales: 100 mg c/ 12 h por 3 días. Filariasis: 100 mg c/12 h por 30 días.
Flubendazol	HELMIFLU, FERITREX	Tableta 500 mg; Susp. Oral 2 %/30 mL.	300 mg día por 2 días o 500 mg dosis única	300 mg día por 2 días
Ivermectina	KILOX, IVERTREL, SIMPIOX.	Sol. oral 6 mg/ml/10 ml; loción 0.1 %/60 ml	150-200 mcg/kg en dosis única	> 15 kg: 150-200 mcg/kg en dosis única
Pamoato de pirantel	COMBANTRIN, PAMOX, PIREL, PIRANTEL	Tableta 250 mg; Susp. Oral 250 mg/5ml/15 ml	500 a 750 mg dosis única	10 mg/kg en dosis única. En uncinariasis por 3 días.
Pamoato de pirantel/ oxantel	HELMINTREL	Tableta 100 mg + 100 mg; Susp. oral 5+5 g/ml/15 ml	500 mg dosis única	10 mg/kg en dosis única.
Praziquantel	CISTICID.	Tableta 600 mg.	10-20 mg/kg dosis única; en cisticercosis: 50 mg/kg/día dividido en 3 dosis al día por 14 días	> 4 años: 10-20 mg/kg dosis única; en cisticercosis: 50 mg/kg/día dividido en 3 dosis al día por 14 días
Piperazina	UPIXON, PIPERAZINA	Jarabe 20% /60 ml	75 mg/kg/día por 2 a 7 días	75 mg/kg/día por 2 a 7 dias

ANTIPROTOZOARIOS

Los seres humanos pueden albergar una gran cantidad de parásitos protozoarios que pueden ser transmitidos de una persona a otra, desde un animal que actúa como reservorio o por un vector. Aún no se han desarrollado vacunas efectivas para prevenir su contagio, lo que ha conducido a la necesidad de combatirlos con antimicrobianos. Algunas de esas infecciones son la amebiasis, giardiasis, tricomoniasis, tripanosomiasis, enfermedad de Chagas, leishmaniasis entre otras.

La amebiasis, o infección por *Entamoeba histolytica*, (también puede ser causada por otras entamoebas como *E. dispar, E. moshkovski y E. bangladeshí*) ocurre en todo el mundo, pero con mayor prevalencia en los países tropicales, afecta a 50 millones de personas y causa la muerte a unas 100.000 cada año. El ser humano es el único reservorio y su transmisión es fecal-oral; la mayoría de las personas se comportan como portadores asintomáticos, pero en otras el trofozoíto invade la pared causando ulceraciones (amebiasis intestinal) o migrando a otros tejidos (amebiasis extraintestinal), especialmente al hígado, donde causa el absceso hepático. La giardiasis, infestación por *G. intestinalis (Giardia lamblia)* es una zoonosis que se da en todo el mundo, produce diarrea aguda o crónica y se constituye en un problema de salud pública que afecta sobre todo a los niños de guarderías y a personas que viven en asilos. Los quistes son excretados por animales o humanos y contaminan aguas de consumo o recreacionales. La infección puede cursar asintomática, generar una diarrea aguda o una diarrea crónica con signos de malabsorción. La tricomoniasis, producida por la *Trichomona vaginalis*, es transmitida sexualmente y es causa frecuente de vaginitis y flujo vaginal, aunque algunas mujeres y la mayoría de los hombres pueden permanecer asintomáticos y transmitir la enfermedad.

booksmedicos.org

NITROIMIDAZOLES

El primer medicamento de este grupo fue el metronidazol, aprobado en 1960 y obtenido a partir de un estreptomiceto. El grupo comprende además el tinidazol y el secnidazol. Sus diferencias principales son de tipo farmacocinético e inciden fundamentalmente en la dosificación y en la duración del tratamiento.

Los nitroimidazoles son profármacos que necesitan la activación reductiva del grupo nitro por los microorganismos susceptibles. Su actividad sobre los protozoos y anaerobios se deriva de su metabolismo energético, pues estos contienen componentes de transporte de electrones como las ferredoxinas, que los donan al nitroimidazol para formar un anión radical nitro muy reactivo, que destruye la estructura del DNA e inhibe la síntesis proteica.

Tienen actividad antiprotozoaria y antibacteriana: son activos contra trofozoítos de *Entamoeba histolytica* en los tejidos (pared intestinal, hígado, pulmones, etc.) y en la luz intestinal, siendo mejor su actividad tisular que luminal; también tienen muy buena actividad contra *Giardia lamblia, Trichomona vaginalis, Balantidium coli y Blastocystis hominis.*

Su espectro antibacteriano cubre todos los cocos anaerobios gram (-) y gram (+), como *Clostridium perfríngens y C. difficile, Fusobacterium, Veillonella, Peptococcus y Peptoestreptococcus,* y bacilos anaerobios gram (-) como *Bacteroides fragilis,* otros bacteroides y anaerobios facultativos como *Gardnerella vaginalis*; también es activo contra *Campylobacter jejuni y Helicobacter pylori*, pero éste último puede adquirir resistencia con rapidez al metronidazol. La resistencia al metronidazol está bien establecida por parte de las bacterias anaerobias, de *T. vaginalis y G. lamblia* lo cual es un problema creciente con consecuencias clínicas importantes, pero no para *E. histolytica*. Es posible que existan múltiples mecanismos de resistencia, pero la información existente apunta a mutaciones que llevan a pérdida de la función de una nitrorreductasa de NADPH independiente de oxígeno, o a pérdida de las capacidades de captación de oxígeno lo cual impide la activación del fármaco.

Los nitroimidazoles tienen excelente absorción por vía oral, la más utilizada; también se dispone de metronidazol en ampollas para infusión y de óvulos vaginales; la vida media de tinidazol y secnidazol es más larga que la del metronidazol (8 horas), por lo que sus niveles terapéuticos son útiles durante varios días, permitiendo más cómoda dosificación. Su distribución es amplia y penetran todos los líquidos y tejidos, incluso el líquido cefalorraquídeo (16% a 43% con meninges normales y 100% con meninges inflamadas); atraviesan la barrera placentaria y se excretan en la leche, secreciones vaginales y el semen, en concentraciones adecuadas para el tratamiento de la tricomoniasis, razón por la cual es innecesario agregar, al tratamiento por vía oral, el tratamiento tópico vaginal. Parte del metronidazol se metaboliza en el hígado y tanto los metabolitos como el agente inalterado se eliminan por el riñón; el tinidazol se metaboliza parcialmente en el hígado, se excreta un poco en la bilis y en las heces y tiene circulación entero-hepática, sin embargo, la mayor parte del secnidazol se excreta lentamente en la orina en forma inalterada y como metabolito.

Reacciones adversas

Son frecuentes anorexia, náuseas, vómito, boca seca, glositis, estomatitis y vaginitis (por sobreinfección con cándida), sabor metálico, diarrea, dolor epigástrico, cefalea, insomnio, mareo, rash, prurito. Con menor frecuencia se presenta aplanamiento de la onda T, síncope, meningitis aséptica, insomnio, neuropatía periférica y óptica, convulsiones, encefalopatía con depresión, vértigo, ataxia, aumento de las enzimas hepáticas y leucopenia o trombocitopenia transitorias. Con los óvulos vaginales, síntomas genitourinarios como disuria, polaquiuria, incontinencia, sensación de presión pélvica y dispareunia. También se pueden presentar fenómenos de hipersensibilidad como prurito, urticaria, angioedema, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson.

Precauciones y contraindicaciones

El metronidazol ha demostrado actividad mutagénica (en algunas cepas bacterianas) y carcinogénica (en ratas) y, aunque no se ha encontrado evidencia de un efecto carcinógeno o mutagénico en humanos, deben usarse con precaución y evitar tratamientos prolongados; su uso en el primer trimestre del embarazo está contraindicado (se ha asociado con labio fisurado y paladar hendido) y en el resto de la gestación y lactancia deben usarse sólo cuando estén estrictamente indicados. Se deben sopesar riesgos y beneficios si hay epilepsia o antecedentes de discrasias sanguíneas; los nitroimidazoles deben usarse con cuidado y debe hacerse recuento diferencial de leucocitos antes y después de tratamientos largos o repetidos; si hay deterioro de la función hepática, las dosis deben reducirse y los pacientes deben vigilarse; debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas desde 24 horas antes y hasta 72 horas después de su suspensión.

Interacciones

Los nitroimidazoles inhiben la enzima aldehído deshidrogenasa por lo que pueden producir un efecto similar al del disulfiram ("efecto antabuse" o "reacción disulfirámica") cuando el paciente en tratamiento toma alcohol: bochorno, cefalea, vómito, mareo, dolor abdominal de moderada intensidad, son los efectos más frecuentes; también inhiben la enzima CYP2C9 y pueden potenciar los efectos

booksmedicos.org

de la warfarina y otros medicamentos (tabla 1.1, cap. 1). Debe evitarse el empleo concomitante de disulfiram, mebendazol y ritonavir.

Usos

Los nitroimidazoles se consideran de elección en el tratamiento de todas las formas sintomáticas de amebiasis (amebiasis intestinal, extraintestinal, absceso hepático amebiano, etc.). En la amebiasis asintomática, es decir en los estados portadores, no se recomienda su uso, por la limitada actividad quisticida en el intestino, y se prefieren los amebicidas luminales. De igual manera, después del tratamiento de la amebiasis intestinal, dado que la *E. histolytica* puede persistir en la luz del intestino de gran número de pacientes, se recomienda que todos estos individuos se traten con un amebicida luminal. También es de elección en giardiasis, en tricomoniasis de mujeres y hombres, y alternativos en balantidiasis.

Son de elección en el tratamiento de infecciones por anaerobios en abdomen, pelvis, pulmones, cerebro, corazón, pericardio, hueso, articulaciones, piel y tejidos blandos, hígado, septicemia, enfermedad pélvica inflamatoria; el más utilizado ha sido el metronidazol, por vía oral o intravenosa, solo o combinado con otros antibióticos en caso de infecciones mixtas. En las infecciones por mordeduras de animales o humanos. También se han utilizado en la profilaxis de infecciones por anaerobios en cirugía colorrectal y en la infección del sitio operatorio de tracto gastrointestinal o urinario, axila o periné; el metronidazol se utiliza además en el tratamiento de la enfermedad periodontal y en gingivoestomatitis necrotizante. El metronidazol también ha sido utilizado eficazmente en el tratamiento de la colitis pseudomembranosa por *C. difficile*, la gastritis o la úlcera duodenal por *Helicobacter pylori* (asociado a otros antibióticos y un inhibidor de la bomba de protones o antagonista H_2), pero en Colombia existen reportes de una gran resistencia, por lo que no se recomienda en el tratamiento de la enfermedad ácido péptica. Se recomienda en la vaginosis por *Gardnerella vaginalis,* por bacterias y *Mobiluncus*. El metronidazol ha resultado útil en el manejo de pacientes con enfermedad de Crohn que tienen fístulas perianales y puede ayudar a controlar la enfermedad de Crohn que afecta al colon. Además, en el tratamiento del tétano y en la uretritis no gonocócica en zonas con alta prevalencia de *T. vaginalis*.

NITAZOXANIDA

Es un antiparasitario sintético de amplio espectro. Su mecanismo de acción es el bloqueo del primer paso en la cadena de la enzima piruvato-ferredoxina oxidorreductasa (PFOR) mediante la inhibición de la unión de piruvato al cofactor pirofosfato de tiamina, reacción esencial para el metabolismo anaerobio de protozoos y algunas bacterias.

La nitazoxanida y su metabolito activo la tizoxanida inhiben el crecimiento de esporozoítos y ooquistes de *Cryptosporidium parvum*, trofozoítos de *G. lamblia, E. histolytica, T. vaginalis, Blastocystis hominis, Isospora belli, Cyclospora cayatanensis*. También demostró actividad contra helmintos intestinales: *Hymenolepis nana, T. trichiura, A. lumbricoides, E. vermicularis, A. duodenale, S. stercoralis y Fasciola hepática*. Además, mostró efectos contra bacterias anaerobias y microaerófilas como especies de *Clostridium* entre ellos *C. difficile y H. pylori*.

Es absorbida adecuadamente con biodisponibilidad del 70% y con rapidez es metabolizada a tizoxanida, su metabolito activo. Alcanza un pico de concentración en 1 a 4 horas. Su unión a proteínas es del 99% y son excretados por orina y heces.

Reacciones adversas

Como reacciones adversas frecuentes se reportan diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómito, flatulencia y aumento del apetito; con menor frecuencia cefalea, malestar, fiebre, prurito y mareo; han sido reportados casos de aumento de las enzimas hepáticas, de reacciones de hipersensibilidad, anemia, decoloración de los ojos. Puede colorear de verde la orina. No hay experiencia clínica durante el embarazo y la lactancia. Inhibe el metabolismo de la warfarina. Debe usarse con precaución cuando exista alteración de la función renal o hepática.

Usos

La nitazoxanida ha sido aprobada para su uso en amebiasis, giardiasis e infecciones por criptosporidium en pacientes con infección por VIH, pero cada vez existen mayores evidencias de su utilidad en infecciones por *C. difficile, H. pylori* y en infestaciones por helmintos como ascaridiasis, tricocefalosis, oxiuriasis, uncinariasis, estrongiloidiasis, entre otras. Este medicamento tiene un interesante potencial de uso como antiviral de amplio espectro (influenza, parainfluenza, hepatitis B y C, dengue, fiebre amarilla, entre otros).

FURAZOLIDONA

Con buena actividad contra *Giardia lamblia* y moderada actividad contra bacterias patógenas gastrointestinales gram (-) y algunas gram (+) por inhibición de algunos sistemas enzimáticos bacterianos: *in vitro* es activa contra estafilococos, enterococos, *E. coli, Salmonella, Shigella, Vibrio*

booksmedicos.org

cholerae; también se ha reportado actividad contra *Helicobacter pylori*. Se absorbe muy poco después de la administración oral, por lo que la mayor parte se elimina en forma inalterada por las heces.

Reacciones adversas

Náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal son frecuentes; cefalea y mareo ocasional. Son raros los casos de hipersensibilidad (rash, fiebre, angioedema, artralgia, urticaria), reacciones pulmonares, hepatotoxicidad, agranulocitosis y anemia hemolítica por deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Está contraindicada en pacientes con antecedentes de anemia hemolítica y en menores de 1 mes de edad, por su inmadurez enzimática y por el riesgo de hemólisis; debe evitarse el consumo de alcohol pues se ha observado efecto antabuse, con su combinación; por inhibir la monoaminooxidasa puede ocasionar los mismos fenómenos autonómicos descritos para los inhibidores de la MAO (hipertensión, hipertermia, disnea, etc.) con el consumo simultáneo de sustancias ricas en tiramina; debe evitarse su uso prolongado o en grandes dosis en pacientes que reciben medicamentos con actividad simpaticomimética (anfetaminas, efedrina, dopamina, metilfenidato, fenilefrina, etc).

Usos

Diarrea bacteriana, incluyendo el cólera, y giardiasis. También hace parte del protocolo de erradicación del *H. pylori*.

DICLOROACETAMIDAS

A este grupo pertenecen el teclozán y la etofamida, mucho menos utilizados que los imidazoles, tal vez por carecer de la acción mixta de éstos (tisular y luminal) y poseer sólo actividad luminal.

Aunque su mecanismo de acción no es conocido, se sospecha que alteran el material genético del parásito; tienen muy buena actividad contra la *Entamoeba histolytica*, pero sólo en la luz intestinal, por cuanto su absorción es mínima por vía oral y la mayor parte de la dosis se excreta inalterada por las heces. Estos agentes han sido utilizados en el tratamiento de la amebiasis intestinal asintomática, propia del estado portador, en la amebiasis intestinal con sintomatología leve y, cuando se justifica, en el tratamiento profiláctico de la amebiasis; no son eficaces como agentes únicos en las formas severas de la enfermedad intestinal, pero se utilizan con frecuencia después del tratamiento con nitroimidazoles, si el paciente quedó eliminando quistes.

Reacciones adversas

Suelen ser bien toleradas: flatulencia, náuseas, diarrea y dolor abdominal se presentan en ocasiones. Se pueden utilizar luego del primer trimestre de embarazo y durante la lactancia.

QUINFAMIDA

Es otro antiamebiano luminal, cuyo mecanismo de acción no ha sido dilucidado; su actividad está orientada principalmente hacia la eliminación de los trofozoítos y los quistes de *Entamoeba histolytica* en la luz intestinal. Muy poco se absorbe en el tracto gastrointestinal y luego de su metabolismo hepático es eliminada por la orina.

Sus efectos adversos son moderados: cefalea, anorexia, mareos, vómito, diarrea, dolor e irritación anal. Como otros derivados yodados, en dosis altas se ha asociado con neurotoxicidad, en particular mielopatía neuroóptica subaguda y neuropatía periférica, razón por la cual no debe utilizarse, o usarse sólo con estricta supervisión especializada, en pacientes con estos antecedentes; no deben usarse durante el embarazo y la lactancia ni en pacientes con disfunción hepática o renal. La quinfamida es un medicamento útil en el tratamiento de la amebiasis asintomática, sintomática leve, o como complemento de un imidazol en formas más severas.

PAROMOMICINA

Es un aminoglicósido con el mismo mecanismo de acción y demás características farmacocinéticas y de toxicidad de la neomicina y kanamicina, pero que no se emplea como antibacteriano. El fármaco se utiliza por vía oral pero no se absorbe en el tubo digestivo, por lo tanto, solo tendrá efectos en la luz del mismo. Por ahora no disponible. Por su espectro de actividad se usa para tratar la colonización intestinal por *E. histolytica* y, asociada a metronidazol, en la colitis amebiana y absceso hepático amebiano. También se ha recomendado en el tratamiento de giardiasis de las embarazadas, en especial en el primer trimestre, cuando está contraindicado el metronidazol. Ha sido útil en criptosporidiasis, teniasis y leishmaniasis.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO DE LEISHMANIASIS Y TRIPANOSOMIASIS

La tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas) es una infección zoonótica causada por *Trypanosoma cruzi* y trasmitida por insectos triatómidos, que afecta desde Chile hasta México a cerca de 15 millones de personas y genera unos 200.000 casos nuevos por año. La forma crónica de la enfermedad es una causa importante de miocardiopatía, megaesófago, megacolon y muerte. La leishmaniasis es otra zoonosis causada por unas 20 especies de protozoarios intramacrófagos del género *Leishmania* y causa síndromes cutáneos, mucocutáneos, cutáneos difusos y viscerales, que se puede comportar como una infección oportunista asociada al SIDA. La toxoplasmosis, una zoonosis causada por el *Toxoplasma gondii* un protozoario intracelular estricto, puede ser transmitida por gatos, otros felinos y mamíferos; la infección produce síntomas en cerca del 10% de personas, pero en aquellas con mala respuesta inmunitaria se puede presentar una encefalitis o puede transmitirse a través de la placenta al feto y causar enfermedad congénita con coriorretinitis y encefalitis.

Para el tratamiento de la leishmaniasis visceral se utilizan, además de los medicamentos que mencionaremos, la paromomicina y la anfotericina B. Para la leishmaniasis cutánea, la paromomicina, la anfotericina B, el metronidazol y algunos antimicóticos (fluconazol, itraconazol y ketoconazol). Los medicamentos más utilizados para el tratamiento de las leishmaniasis y la tripanosomiasis son el benznidazol, el estibogluconato de sodio, la meglumina, la miltefosina, el nifurtimox y la pentamidina.

NIFURTIMOX, BENZNIDAZOL

Son análogos de nitrofuranos y nitroimidazoles, respectivamente, eficaces para el tratamiento de la tripanosomiasis americana. Tanto el nifurtimox como el benznidazol son activados por una nitrorreductasa mitocondrial dependiente de NADH, lo que lleva a la formación intracelular de aniones radicales nitro (superóxido, peróxido de hidrógeno) que lesionan las células, inactivan enzimas, dañan el DNA y destruyen los parásitos. Ambos tienen acción tripanocida contra las formas de tripomastigoto y amastigoto de *T. cruzi,* pero nifurtimox también es efectivo contra *T. brucei*; se administran por vía oral con adecuadas absorciones. Nifurtimox tiene vida media de eliminación de 3 horas, sufre rápida biotransformación y es excretado por riñón. Benznidazol tiene vida media de 12 horas y se recomienda administrar con alimentos para reducir los efectos gastrointestinales.

Reacciones adversas

Los niños toleran mejor que los adultos el tratamiento con cualquiera de los dos fármacos. Los efectos indeseables van desde reacciones de hipersensibilidad (con dermatitis, fiebre, ictericia, infiltrados pulmonares y anafilaxia), náuseas, vómito, mialgias, debilidad. Se ha presentado neuropatía periférica con tratamientos prolongados y se han descrito alteraciones psíquicas (excitación, psicosis), parestesias, leucopenia, depresión de médula ósea con anemia y oligospermia.

Usos

Algunos autores consideran que se debe preferir el benznidazol al nifurtimox por ser mejor tolerado. Son los dos medicamentos considerados de elección para el tratamiento de la tripanosomiasis americana; el nifurtimox es eficaz tanto en la fase aguda, en la que hay rápida desaparición de la parasitemia y mejoría clínica, como en la etapa crónica, en la que la mejoría no es tan evidente, pero se puede lograr la cura parasitológica, aunque no siempre la reversión de las lesiones. El benznidazol es más útil en la fase aguda de la enfermedad. Se ha utilizado nifurtimox en combinación con eflornitina en el tratamiento de la enfermedad del sueño por *T. brucei*.

SALES DE ANTIMONIO PENTAVALENTE

Los antimoniales se introdujeron desde 1945 en el tratamiento de leishmaniasis y otras infecciones por protozoos. En la actualidad se utilizan el estibogluconato de sodio y la meglumina. Algunos estudios respaldan la idea de que son profármacos, reducidos a la especie de Sb^{3+} más tóxica que destruye amastigotos dentro de los fagolisosomas de los macrófagos, al parecer por acción de una enzima, la As^{5+} reductasa. Se cree que los dos antimoniales interfieren en el sistema de oxidorreducción de tripanotiona.

No tienen absorción oral y poseen una farmacocinética similar si se administran por vía intravenosa o intramuscular. Se distribuyen ampliamente, se concentran en macrófagos y tienen eliminación en dos fases por orina, la segunda les confiere una vida media de eliminación de 76 horas. Se acumulan durante el tratamiento.

Reacciones adversas

En general los esquemas con antimoniales, incluso a dosis altas, son bien tolerados y la mayoría de efectos tóxicos son reversibles. Incluyen dolor en el sitio de aplicación, incremento de enzimas hepáticas, pancreatitis, supresión de médula ósea (leucopenia, anemia y trombocitopenia), mialgias, artralgias, debilidad, exantemas. Además, se han detallado cambios electrocardiográficos con aplanamiento o inversión de la onda T y prolongación del intervalo QT.

booksmedicos.org

Usos

Los antimoniales son los medicamentos de primera línea en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea y mucocutánea, pero también han sido utilizados en la forma visceral.

MILTEFOSINA

Inicialmente diseñada como antineoplásico, demostró sus efectos antiprotozoarios en 1980 y fue aprobada como medicamento de elección por vía oral para el tratamiento de la leishmaniasis visceral. Aún no está claro el mecanismo de acción, pero algunos estudios sugieren que puede alterar el metabolismo de lípidos, la señalización celular o la biosíntesis de glucosilfosfatidilinositol. Ha mostrado ser eficaz contra diferentes especies del género *Leishmania* como *L. donovani, L. major, L. infantum*, y contra las que causan enfermedad cutánea como *L. mexicana, L. brasiliensis y L. panamensis* con adecuadas tasas de curación. Además, ha mostrado actividad contra *T. cruzi y T. brucei.*

Se absorbe bien por vía oral y se distribuye ampliamente; tiene vida media de eliminación bastante prolongada.

Se ha comunicado la aparición de vómito, diarrea, además, elevación de transaminasas hepáticas y la creatinina sérica, que vuelven a valores normales después de suspender el medicamento. Tiene potencial teratogénico y está contraindicada en el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben emplear métodos contraceptivos eficaces hasta 5 meses después de terminar la terapia.

PENTAMIDINA

No se ha dilucidado su mecanismo de acción, pero se ha observado que interfiere con la síntesis de DNA, RNA, proteínas y fosfolípidos, a través de la inhibición de la fosforilación oxidativa y por interferencia con la incorporación de nucleótidos y ácidos nucléicos en el RNA y DNA. Recientemente se ha encontrado que inhibe la topoisomerasa II, además una S-adenosil-L-metionina descarboxilasa y una ATPasa de Ca^{2+} y Mg^{2+}. El espectro de acción de la pentamidina cubre una amplia gama de parásitos: *Tripanosoma brucei gambiense* (tripanosomiasis africana), *Leishmania donovani* y la mayoría de las especies de *Leishmania* causantes de la forma cutánea, y el hongo ascomiceto *Pneumocystis jirovecii*; sólo algunas cepas de *Tripanosoma rhodesiense* son sensibles.

Se puede administrar por vía intramuscular o intravenosa, se une un 70% a proteínas, no atraviesa la barrera hematoencefálica, lo que explica su ineficacia en tripanosomiasis en etapas tardías; cuenta con una vida media de eliminación que puede ser de semanas a meses. La inhalación de aerosoles de pentamidina se utiliza en la profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, lo que da como resultado una escasa absorción sistémica y una menor toxicidad.

Reacciones adversas

Produce frecuente e importante toxicidad. La administración parenteral se asocia con reacciones en el sitio de aplicación (abscesos estériles, necrosis, dolor, induración), deterioro de la función renal, hipotensión que a veces ha resultado fatal, confusión, alucinaciones, rash, hipoglicemia, taquicardia, náuseas, anorexia, alteraciones del gusto, leucopenia, anemia y trombocitopenia. Por vía inhalada se ha descrito fatiga, fiebre, discinesias, anorexia, tos, disnea, cefalea e infecciones de tracto respiratorio superior. Es nefrotóxica y hasta 25% de los pacientes que la reciben presentan algún grado de disfunción renal, con elevación de la creatinina. También se han reportado tromboflebitis y elevación de enzimas hepáticas.

Precauciones y contraindicaciones

Es un agente tóxico que debe ser administrado bajo supervisión médica. Se ha asociado con prolongación del intervalo QT, por lo que se debe evaluar esta condición previa al inicio de la terapia y de evitarse el uso concomitante de otros medicamentos que tengan el mismo efecto a nivel cardíaco. Debe emplearse con precaución en individuos con diabetes mellitus, enfermedad pancreática, desórdenes hematológicos. No se recomienda durante el embarazo ni en la lactancia.

Interacciones

La pentamidina es sustrato de CYP2C19 y debe evitarse el uso conjunto con artemeter, lumefantrina, nilotinib, pimozide, quetiapina, quinina y tioridazina.

Usos

Por vía parenteral es de elección para el tratamiento de la neumonía por *P. jirovecii* y por vía inhalada para la prevención de ésta en pacientes de alto riesgo por su co-infección con VIH y un conteo de CD4 < 200/mm^3. También en el manejo de la tripanosomiasis africana, leishmaniasis cutánea y meningoencefalitis amebiana.

booksmedicos.org

Presentaciones y dosis

Tabla 14.19A.
ANTIPROTOZOARIOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Metronidazol	FLAGYL, METRONIDAZOL	Tableta 250 mg y 500 mg; sol. Iny. 500 mg/100 ml; susp. oral 250 mg/120 ml,; óvulo vaginal 500 mg; gel 0.75 %/30 g;	Amebiasis: 500-750 mg c/ 8 h por 7-10 días; Infecciones por anaerobios: VO e IV: 500 mg c/6-8 h (no exceder 4 g/día); colitis pseudomembranosa: VO o IV: 500 mg c/ 8 h más vancomicina por vía oral.	Amebiasis: 35-50 mg/ kg/día dividido en 3 dosis; infecciones por anaerobios: VO: 15-35 mg/kg/día dividido en 3 dosis; IV: 30 mg/kg/ día dividido en dosis c/ 6 horas
Tinidazol	FASIGYN, TINIDAZOL	Tableta 500 mg y 1000 mg.	2 g diarios, en una toma por 2 días	50-60 mg/kg/día en una toma por dos días.
Secnidazol	SECNIDAL, BIANOS, DAKSOL, SECNIDAZOL	Tableta 250 mg, 500 mg y 1 g; sol. Oral 500 mg, 750 mg y 900 mg.	2 g dosis única	30 mg/kg dosis única
Nitazoxanida	CELECTAN, KAZIDE, NITAZOXANIDA	Tableta 500 mg; Susp. Oral 2 g/100ml/30 ml	500 mg c/12 h por 3 a 10 días	1-3 años: 100 mg c/12 h por 3 días; 4-11 años: 200 mg c/12 h por 3 días.
Furazolidona	FURAZOLIDONA	Tableta 100 mg, susp. oral 0.3 %/30 ml, 70 ml y 100 ml	VO: 100 mg c/6 h por 7-10 días	VO: 1,25 mg/kg c/ 6 h.
Teclozan	FALMONOX	Tableta 500 mg; Susp. oral 50 mg/5ml/90 ml	500 mg c/12 h por 3 dosis.	
Quinfamida	AMENIDE	Tableta 100 mg; susp. oral 1 mg/30 ml	100 mg c/ 8 h o 300 mg dosis única	VO: 100 a 200 mg dosis única

Tabla 14.19B.
FÁRMACOS CONTRA LEISHMANIASIS Y TRIPANOSOMIASIS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Nifurtimox		Tabletas de 30 mg, 120 mg y 250 mg	8-10 mg/kg dividido en tres tomas por 90 días	15-20 mg/kg dividido en cuatro tomas por 90 días
Benznidazol	ABARAX	Tabletas 100 mg	5-7 mg/kg dividido en dos tomas por 60 días	10 mg/kg dividido en dos tomas por 60 días.
Estibogluconato de sodio		Sol. Iny. 100 mg/ml de Sb	IV o IM: 20 mg/Kg/día por 20 a 28 días	IV o IM: 20 mg/Kg/día por 20 a 28 días
Meglumina	GLUCANTIME	Sol. Iny. 85 mg/ml	IV o IM: 20 mg/Kg/día por 20 a 28 días	IV o IM: 20 mg/Kg/día por 20 a 28 días
Miltefosina	IMPAVIDO	Cápsulas de 10 mg y 50 mg	2.5 mg/kg/día por 28 días	2.5 mg/kg/día por 28 días
Pentamidina		Sol. Iny. 200 mg y 300 mg	4 mg/Kg/día dividido en 4 dosis, una a tres veces por semana, hasta por 25 semanas	4 mg/Kg/día dividido en 4 dosis, una a tres veces por semana, hasta por 25 semanas

booksmedicos.org

ANTIMALÁRICOS

Durante siglos, la humanidad ha tenido que doblegarse ante la morbilidad y muerte por la temible "fiebre de los pantanos", vieja enfermedad que, al parecer, se originó en África y ha acompañado al hombre en sus migraciones desde la prehistoria; a causa de los pantanos que circundaban a Roma, sus pobladores la padecieron y por ello (y por creer que se transmitía por el aire) su nombre se deriva del vocablo italiano *mala aria* que quiere decir "mal aire". En la actualidad unos 2.000 millones de personas en el mundo están expuestas a la malaria con especial riesgo en África, India, Asia Suroriental y América del Sur; se estima que aproximadamente 250 millones de personas se enferman y un millón de ellas muere en el mundo cada año; la malaria en América del Sur representa un problema de salud pública y pone a millones de personas en riesgo de enfermar o morir, y por ello nuestros médicos deben estar capacitados para prevenirla y curarla en cualquier forma y lugar que se presente; la prevalencia de las especies de *Plasmodium* ha variado, pero es cada vez más frecuente la presencia de *P. falciparum*, seguido muy de cerca de *P. vivax*, mientras el *P. malarie* es casi inexistente, con el agravante de que el *P. falciparum* se ha tornado resistente a varios medicamentos y una situación similar se viene reportando para *P. vivax*, lo que ha obligado a fortalecer la investigación de nuevos antimaláricos. En un futuro se espera que las nuevas pipelinas se hayan posicionado como una solución a este problema.

Para el entendimiento de algunos aspectos farmacológicos es necesario recordar que en el *P. vivax*, el esquizonte tisular primario, que se reproduce y libera sus merozoítos, también tiene la capacidad de quedar en un estado de latencia (hipnozoítos) en el hepatocito invadido; no ocurre así con el *P. falciparum,* el *P. malarie,* ni con *P. knowlesi* que, una vez liberados los merozoítos del parénquima hepático, salen a la sangre y mantienen un ciclo hemático. El ciclo eritrocítico es el que le da al paludismo sus característicos cuadros febriles: cada 24 horas para *P. knowlesi*, cada 48 horas en el caso de *P. vivax y P. falciparum* y cada 72 horas en el caso de *P. malarie*; la reactivación de los hipnozoítos en el hígado es la responsable de las recaídas por *P. vivax* y *P. ovale*.

Los antimaláricos se pueden clasificar según el estadio en que afectan al parásito, en su ciclo de vida:

Esquinzonticidas sanguíneos

Actúan sobre las formas eritrocíticas responsables de los síntomas y por ello pueden producir cura clínica y eliminación de los parásitos en la sangre, en todas las clases de paludismo; como no actúan sobre las formas exoeritrocíticas, no producen cura radical de las recaídas en infecciones por *P. vivax.* Pertenecen a este grupo: amodiaquina, artemeter, artesunato, atovaquona, clindamicina, cloroquina, halofantrina, hidroxicloroquina, mefloquina y quinina; todos ellos son esquizonticidas de acción rápida. Como esquizonticidas de acción lenta están las tetraciclinas (doxiciclina), que fueron revisadas, junto con clindamicina y la asociación pirimetamina/sulfadoxina, en el tema de antimicrobianos.

Esquizonticidas titulares

Actúan sobre las formas exoeritrocíticas del parásito y se utilizan en la profilaxis causal, para prevenir la invasión de las células, para producir la cura radical y evitar las recaídas: primaquina, pirimetamina y con menor actividad, clindamicina y tetraciclinas.

La cura clínica se refiere entonces al alivio de los síntomas por la eliminación de las formas eritrocíticas, lo que se logra con esquizonticidas sanguíneos, en los cinco tipos de paludismo; en los casos de paludismo por *P. vivax* o *P. ovale*, se requiere además la cura radical, mediante eliminación del parásito en todas sus formas, incluyendo su forma tisular exoeritrocítica, lo que se logra añadiendo al tratamiento un esquizonticida tisular. La quimioprofilaxis se puede referir a la completa prevención de la infección (profilaxis causal) o a la mera supresión de la parasitemia para la prevención de los síntomas (profilaxis clínica); la primera, poco utilizada, se hace con esquizonticidas tisulares, mientras que la segunda se hace con esquizonticidas sanguíneos.

El tratamiento del paludismo depende de la prevalencia y los patrones de resistencia del país y sus regiones. Requiere en todos los casos de un esquizonticida sanguíneo y, en infecciones por *P. vivax* o *P. ovale*, de un esquizonticida tisular:

- **Paludismo por *P. falciparum* no resistente**: en las pocas zonas donde todavía es sensible a la cloroquina, este es el medicamento de elección; en las formas severas o complicadas se puede utilizar la quinina.

booksmedicos.org

- **Paludismo por *P. falciparum* resistente**: para la malaria no complicada, en áreas endémicas donde hay cloroquino-resistencia, la OMS recomienda la asociación de sales de artemisina (artemeter/ lumefantrina o artesunato/ mefloquina, pero se han utilizado también pirimetamina/ sulfadoxina o amodiaquina); si se sospecha resistencia a estos fármacos o la respuesta es inadecuada, se recomienda quinina más doxiciclina. La halofantrina asociada, es otro medicamento útil para el tratamiento del *P. falciparum*.
- **Paludismo por *P. vivax, P. malarie, P. ovale, P. knowlesi***: la cloroquina es el medicamento de elección, aunque en algunos países de África y Asia se ha reportado resistencia por parte del *P. vivax*; en las infecciones por *P. vivax y P. ovale,* se debe hacer además cura radical con primaquina.

  Es fundamental reconocer que ningún antipalúdico individual es eficaz contra las etapas hepáticas y también las eritrocíticas del ciclo vital que pueden coexistir en el mismo paciente, por lo que se hace necesario utilizar más de un fármaco para conseguir la eliminación completa de la enfermedad.
- **Profilaxis clínica**: se ha dificultado en la medida que en la mayor parte del mundo hay *P. falciparum* resistente a la cloroquina y a otros fármacos, por lo que la absoluta protección no puede ser garantizada y otras medidas preventivas no farmacológicas deben ser aprovechadas, como ropa adecuada, repelentes, insecticidas, mosquiteros, etc.

Los viajeros a zonas palúdicas deben avisar inmediatamente aparezca fiebre después de la primera semana y aún varios meses después de la exposición, así hayan tomado profilácticos; la OMS considera que la quimioprofilaxis se debe reservar para mujeres embarazadas y viajeros de alto riesgo, pero no debe hacerse a toda la población. La profilaxis se hace de acuerdo con las condiciones epidemiológicas de la zona, debe iniciarse al menos una semana antes de la exposición y durar al menos cuatro semanas después del regreso de la zona. Si el riesgo de infección es alto, pero la incidencia de *P. falciparum* resistente es baja, la profilaxis clínica se puede hacer con cloroquina; si el riesgo es bajo pero la incidencia de *P. falciparum* resistente es alta, con cloroquina + proguanil o mefloquina; si hay alto riesgo de infección por cepas multirresistentes se debe hacer con mefloquina, doxiciclina o atovacuona + proguanil; en zonas donde hay *P. vivax* debe agregarse primaquina a estos regímenes. Debe tenerse en cuenta que ningún antipalúdico tiene la capacidad de eliminar los esporozoítos, por lo cual es imposible evitar la infección. Los fármacos solo pueden evitar la aparición del paludismo sintomático causado por formas eritrocíticas asexuales.

En el embarazo, el paludismo es sumamente grave y se consideran relativamente seguras la cloroquina y la quinina; durante el segundo y el tercer trimestre, algunos consideran al artemeter o al artesunato como medicamentos de elección, aunque también se pude utilizar la mefloquina; se deben evitar la lumefantrina, atovaquona, doxiciclina y primaquina durante todo el embarazo y, durante el primer trimestre de la gestación, los derivados de la artemisinina, la asociación pirimetamina/ sulfadoxina y la mefloquina. Aunque lo recomendable es que las mujeres embarazadas no viajen a zonas de riesgo, en caso de que ello no pueda evitarse, la profilaxis clínica se puede hacer con cloroquina, donde no hay resistencia, o con mefloquina, pero sólo a partir del segundo trimestre de embarazo. Para la madre lactante que requiere quimioprofilaxis se contraindican la mefloquina, la doxiciclina y la atovaquona. Al final de este tema se presentan los diferentes esquemas de tratamiento de la malaria.

CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA

La cloroquina, una de las más reconocidas 4-aminoquinolinas, se sintetizó para el tratamiento de la malaria durante la Segunda Guerra Mundial. Después apareció la hidroxicloroquina, con una variación de la molécula original, que resultó menos toxica a dosis altas, por lo cual se prefiere en el tratamiento de la artritis reumatoide.

Se han propuesto varias teorías para explicar el mecanismo de acción de las quinolinas. La cloroquina y otras quinolinas se concentran en las vacuolas digestivas muy ácidas del *Plasmodium* susceptible, donde se une al hem y elevan el pH, resultando en inhibición del crecimiento del parásito; se unen e inhiben la DNA y RNA polimerasa; interfieren con el metabolismo y utilización de la hemoglobina por parte del parásito; pueden conducir a agregados de ferriprotoporfirina IX que causa daño a la membrana.

Su espectro de actividad comprende las formas eritrocíticas secundarias (esquizonticida sanguíneo) de *P. malarie, ovale, knowlesi y vivax* y de algunas pocas cepas de *P. falciparum*; alcanzan altas concentraciones en los eritrocitos parasitados, pero los niveles son muy bajos en los esquizontes del *P. falciparum* resistente; no tienen actividad contra las formas hepáticas de *P. vivax* ni *P. ovale,* ni contra los gametocitos de *P. falciparum*. La cloroquina también tiene actividad contra *Entamoeba histolytica,* especialmente en su ubicación tisular en el hígado, y contra la *Giardia lamblia.*

La resistencia de las formas de *P. falciparum*

booksmedicos.org

a las quinolinas, en especial a cloroquina es frecuente en casi todo el mundo. Resulta de mutaciones en un gen polimórfico *pfcrt* que codifica un transportador ubicado en la membrana de la vacuola digestiva, que es el sitio de la degradación de la hemoglobina, donde actúa la cloroquina.

La cloroquina y sus análogos exhiben otras propiedades como la de inhibir la quimiotaxis de polimorfo nucleares, macrófagos y eosinófilos y la de inhibir los efectos de las prostaglandinas; estos medicamentos han demostrado actividad antiinflamatoria y parecen tener un efecto inmunosupresor útil en el tratamiento de algunas enfermedades inflamatorias (ver capítulo 10).

Se absorben bien y con rapidez en el tubo digestivo, se trasportan 55%-60% unidas a proteínas y se fijan en tejidos ricos en melanina como hígado, bazo, riñón y pulmón, aunque también lo hacen en encéfalo y médula espinal. Vía CYP2D6 y 3A4 sufren metabolismo que las lleva a transformarse en metabolitos activos. Debido a la unión extensa a los tejidos se necesita una dosis de carga para lograr concentraciones plasmáticas eficaces, pero cuando la cloroquina se administra parenteralmente debe hacerse lentamente, para evitar que se concentre y pueda causar grave toxicidad. Después de 5 horas de su ingesta se alcanzan concentraciones máximas. La vida media de eliminación es de 3 a 5 días y finalmente es excretada por el riñón.

Reacciones adversas

Los dos medicamentos, a dosis antipalúdicas, generalmente son bien tolerados y los efectos indeseables que producen son pasajeros y leves: cefalea, náuseas, vómito, prurito, urticaria, rash; con mucha menor frecuencia, y sobre todo en tratamientos prolongados y a dosis mayores con cloroquina o hidroxicloroquina (en el lupus o la artritis), se pueden presentar efectos más severos y serios: agitación, confusión, depresión, psicosis, convulsiones, neuropatía periférica, miopatías, cambios pigmentarios de la piel, encanecimiento y alopecia, ototoxicidad y disturbios visuales leves o daños severos por queratopatía, retinopatía, lesión macular o atrofia del nervio óptico que pueden ser reversibles si el medicamento se suspende a tiempo; por vía intravenosa la cloroquina puede ocasionar depresión cardíaca, cardiomiopatía, cambios del ECG (prolongación de intervalos QRS y QT), hipotensión y vasodilatación graves; la hidroxicloroquina parece asociarse con menor incidencia de retinopatía que la cloroquina

Precauciones y contraindicaciones

En tratamientos prolongados con cloroquina deben hacerse exámenes oftálmicos periódicos, vigilarse la aparición de problemas neurológicos y hacer un buen control hemático; y debe usarse con precaución en pacientes con daño hepático o renal, daño neurológico o epilepsia, miastenia gravis (puede agravarse), deficiencia de G6FD (riesgo de hemólisis), o psoriasis (se puede exacerbar). Estos medicamentos pueden producir malformaciones en tratamientos prolongados; las sobredosis son extremadamente peligrosas y pueden ocasionar hipotensión, arritmias cardíacas, convulsiones, coma y muerte; además del tratamiento de sostén y el carbón activado se pueden utilizar adrenalina, diazepam y bicarbonato de sodio para el manejo de las complicaciones. No existen estudios clínicos adecuados que valoren el uso de cloroquina durante el embarazo; en estudios de animales en reproducción se halló acumulación del fármaco en tejidos oculares que se mantuvo durante varios meses, sin embargo en gestantes la malaria puede ser más grave que en no embarazadas y cloroquina puede ser considerada si la especie de *P. vivax* o *P. ovale* son sensibles, y debe vigilarse estrechamente hasta finalizar la gestación. No se recomiendan en el período de lactancia. Debe evitarse el uso conjunto con artemeter, lumefantrina y mefloquina.

Interacciones

Debe evitarse el uso concomitante con agalsidasa alfa, artemeter, agentes que prolonguen el intervalo QT, hidroxicloroquina, ivabradine, lumefantrina, mefloquina y promazina.

Usos

La cloroquina es el medicamento de elección para la cura clínica del paludismo no complicado por *P. vivax, malarie, knowlesi, ovale* o *falciparum* no resistente; en el caso del paludismo por *P. vivax*, debe complementarse con primaquina, para una cura radical; también es de elección para la profilaxis clínica del paludismo donde no haya resistencia del *P. falciparum*. La cloroquina o la hidroxicloroquina se utilizan también en el manejo de algunas enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, colitis ulcerativa, arteritis de células gigantes, neumonía intersticial en niños, en algunos trastornos dermatológicos como el lupus eritematoso discoide, la porfiria cutánea tardía, liquen plano, dermatomiositis, eritema nudoso, eritema multiforme recurrente y en erupciones cutáneas por sensibilidad a la luz. La cloroquina se ha utilizado en el tratamiento del absceso hepático amebiano.

MEFLOQUINA

La mefloquina fue desarrollada desde 1963 con el fin de crear nuevos medicamentos capaces de enfrentar el crecimiento de la resistencia a los antimaláricos. Es un esquizonticida sanguíneo efectivo, carece de actividad en las formas tisulares de *P. vivax* y sobre los gametocitos de *P. falciparum,* cuyo mecanismo de acción se da porque se asocia a la hemozoína eritrocítica y actúa de manera similar a la cloroquina y la quinina. La característica más singular es su capacidad de inhibir el desarrollo de *P. falciparum* resistente a fármacos, pero es útil sobre las demás especies.

booksmedicos.org

Su absorción oral es muy buena, tiene unión a proteínas superior al 98%, es ampliamente distribuida en el organismo y tiene vida media larga, superior a los 20 días, lo que puede aumentar su toxicidad; sufre metabolismo hepático vía CYP 3A4 y su eliminación es principalmente por vía biliar y por las heces.

Reacciones adversas

Puede producir fenómenos leves y pasajeros como náuseas, vómito, mareo, debilidad, decaimiento, dolor abdominal, diarrea, insomnio, rash y prurito; los efectos sobre el sistema nervioso central son leves pero frecuentes: escalofríos, discinesias, fatiga, fiebre, vértigo, cefalea, ansiedad, insomnio, ataxia, tremor, tinitus, alteraciones de la audición. Los más relevantes están asociados con el riesgo potencial de causar efectos adversos psiquiátricos y neurológicos permanentes, y han reportado casos de ataques de pánico, neuropatía, disturbios visuales, depresión; a veces se produce el llamado "síndrome neurológico postmalárico" (SNPM) caracterizado por ansiedad, paranoia, depresión, confusión, alucinaciones, agitación, psicosis y convulsiones; otros efectos indeseables poco frecuentes pueden ser prurito, urticaria, anafilaxia, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, caída del cabello, mialgias, disfunción hepática, neutropenia, trombocitopenia, arritmias, hipotensión y bloqueo AV.

Precauciones y contraindicaciones

Se debe repetir la dosis completa cuando surja vómito en la primera hora. Pese a que se encontraron efectos teratógenos en animales, la experiencia clínica no ha mostrado efectos teratógenos ni embriotóxicos en humanos, y se sugiere utilizar solo cuando sea estrictamente necesario y sea la única opción de tratamiento disponible, al igual que en la mujer lactante. Se recomienda precaución en pacientes que requieran estado de alerta o manejan vehículos o maquinaria, hasta por 3 semanas después del tratamiento; está contraindicada en pacientes con antecedente de convulsiones, depresión, trastorno afectivo bipolar y otros desórdenes neuropsiquiátricos severos como psicosis, y debe descontinuarse su uso si aparecen síntomas de este tipo; debe evitarse en pacientes con disfunción hepática, renal o desórdenes de la conducción AV.

Interacciones

El uso concurrente con ketoconazol puede incrementar el riesgo de prolongación del intervalo QT y con propranolol de paro cardíaco. Los medicamentos que son inhibidores CYP3A4 elevan las concentraciones de mefloquina y su toxicidad (tabla 1.1, capítulo 1).

Usos

Debe reservarse para la prevención y tratamiento del paludismo causado por *P. falciparum* y *P. vivax* resistentes a fármacos. Es mejor considerar la opción de utilizarla combinada con un derivado de la artemisina.

QUININA

El empleo de la quinina debe remontarse a más de 350 años en América del Sur. En 1633 un monje describió el uso de la corteza del árbol cinchona para el tratamiento de las fiebres tercianas en Perú, y la llevó a Europa. En 1820, Peletier y Caventou aislaron la quinina de la cinchona.

La quinina ejerce sus efectos sobre los esquizontes sanguíneos; ha resultado útil en el tratamiento de la enfermedad grave por cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina. Se propone que deprime la captación de oxígeno y el metabolismo de los carbohidratos; se intercala con el DNA parasitario y lleva a disrupción en la replicación y la transcripción.

Se absorbe rápido y de forma completa en el estómago y duodeno, logrando biodisponibilidad del 76% al 88%. Se distribuye ampliamente unida a proteínas hasta un 92%, sufre metabolismo hepático vía CYP3A4 y forma metabolitos menos activos que la molécula original. Tiene vida media de eliminación de 10 a 13 horas y se excreta por orina. La farmacocinética puede variar en pacientes con malaria severa con reducción del volumen de distribución y el aclaramiento renal, lo que eleva las concentraciones en sangre.

Reacciones adversas

A nivel cardiovascular se asocia con fibrilación auricular, bloqueo AV, bradicardia, paro cardíaco, dolor precordial, hipotensión, prolongación de intervalo QT y síncope; el uso intravenoso se asocia con mayor frecuencia a arritmias. En SNC con afasia, ataxia, escalofríos, confusión, coma, convulsiones, vértigo. En piel con rash, dermatitis, necrosis acral, síndrome de Stevens-Johnson. También con hipoglicemia, dolor abdominal, anorexia, vómito, agranulocitosis, anemia aplásica, hemólisis, hemorragias, coagulopatías, hipoprotrombinemia, trombocitopenia, hepatitis, mialgias, debilidad, ceguera, visión borrosa, alteraciones en la percepción de colores, reducción del campo visual, diplopía, nictalopía, neuritis óptica, tinitus, nefritis intersticial, hemoglobinuria, fiebre de las aguas negras (con hemólisis y falla renal grave).

Precauciones y contraindicaciones

Debe usarse con sumo cuidado en pacientes con desórdenes cardíacos, en la miastenia gravis, porque puede causar severa depresión respiratoria, y en pacientes con deficiencia de G6FD. Está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad, con fiebre hemoglobinúrica y en pacientes con neuritis óptica, tinitus o historia de discrasias sanguíneas. Por vía IV debe administrarse lentamente por infusión continua, vigilando la aparición de cardiotoxicidad y la glicemia.

booksmedicos.org

En el embarazo la quinina sensibiliza el útero a la oxitocina y puede producir aborto y, a dosis altas, efectos teratógenos (hipoplasia del nervio óptico o auditivo), sin embargo, a las dosis terapéuticas usadas en malaria generalmente es considerada segura, así que se debe evaluar muy bien la necesidad de utilizarla para casos graves.

Interacciones

Debe evitarse el uso concomitante con antiácidos, artemeter, halofantrina, lumefantrina, macrólidos, mefloquina, bloqueantes neuromusculares, rifampicina y ritonavir.

Usos

Tradicionalmente se ha considerado tratamiento de elección para la infección por *P. falciparum* grave y resistente a fármacos, pero ha venido siendo desplazada por la artemisina en combinaciones. Sin embargo, la presentación parenteral suele ser muy útil para dar una dosis de carga que puede salvar la vida del paciente, y tan pronto sea posible se continúa en forma oral, generalmente asociada a tetraciclinas, clindamicina o pirimetamina/ sulfadoxina. Se ha utilizado en el tratamiento de la babesiosis. No se acepta su uso para el tratamiento de calambres nocturnos en las pantorrillas.

DERIVADOS DE LA ARTEMISINA

La artemisina es un endoperóxido derivado del qing hao (*Artemisa annua*) también llamada ajenjo dulce o annua, a la cual en China se le han atribuido propiedades medicinales desde el año 340 a.C. Ge Hong utilizaba un té con esta planta como remedio para los accesos de fiebre y en 1596 Li Shizhen lo recomendaba para el manejo de los síntomas del paludismo. Pero fue para 1972 que científicos chinos identificaron el principal componente antimalárico (qinghaosu) conocido como artemisina. En la actualidad se utilizan tres derivados de la artemisina que muestran mejor efectividad y biodisponibilidad: dihidroartemisina, artemeter y artesunato.

La actividad de la artemisina se debe a rupturas moleculares del hem-hierro que se produce en el interior de la microvacuola digestiva del parásito a medida que digiere la hemoglobina. También, la forma activada genera radicales libres que alquilan y oxidan las proteínas y lípidos en los eritrocitos parasitados. Los derivados de artemisina son antipalúdicos de acción muy rápida, que llevan a la destrucción del parásito y la resolución de los síntomas con más rapidez que cualquier otro fármaco. Son útiles para el manejo de la malaria grave por *P. falciparum,* especialmente las resistentes a fármacos, y las formas eritrocitarias de *P. vivax*. Además, tienen actividad gametocida que lleva a reducción de la transmisión de la enfermedad.

Las artemisinas no muestran resistencia cruzada importante con otros fármacos, pero ya hay evidencias de la aparición de cepas de *P. falciparum* con aumento de la tolerancia, lo que se expresa en tiempos más prolongados para eliminar el parásito. Expertos de la OMS recomiendan siempre utilizar los derivados de artemisina en tratamiento combinado con otros antimaláricos, para incrementar la efectividad de la terapia y evitar el surgimiento de resistencia.

Se encuentran formas semisintéticas de artemisina para administración oral (dihidroartemisina, artemeter, artesunato), intramuscular (artemeter, artesunato), intravenoso (artesunato) y rectal (artesunato). Por vía oral alcanza biodisponibilidad cercana al 30%, se transportan unidas a proteínas entre 47% y 76%. Artesunato es un profármaco que se hidroliza a dihidroartemisina, la cual tiene metabolismo hepático vía enzimas CYP, pero no tiene interacciones de importancia. La vida media de eliminación es de 0,22 a 2 horas.

Reacciones adversas

Se ha reportado hipotensión, ansiedad, discinesia, cefalea, cansancio, "palabras arrastradas", angioedema, eritema, rash, hipoglicemia, anorexia, diarrea, sabor metálico, algunos casos de anemia, hemólisis, neutropenia, incremento enzimas hepáticas, ataxia, hiperreflexia, disnea y reacciones de hipersensibilidad. Puede prolongar el intervalo QT y asociarse a arritmias (más artemeter que artesunato).

Precauciones y contraindicaciones

En animales de experimentación se ha observado aumento de letalidad embrionaria o malformaciones, sin embargo, estudios hechos en mujeres que recibieron artemisina en el primer trimestre del embarazo no han demostrado efectos sobre el desarrollo del feto ni en los recién nacidos. Aun así, se recomienda no administrarla en el primer trimestre del embarazo, ni en niños que pesen menos de 5 kg.

Usos

Dada su rápida y efectiva actividad, incluso contra parásitos multirresistentes, se recomienda para tratar el paludismo grave por *P. falciparum*, siempre asociadas a otros fármacos. Múltiples estudios en África, Asia y Sur América demuestran su efectividad combinadas con otros antipalúdicos. No se recomiendan para quimioprofilaxis por su corta vida media. El artesunato intravenoso se ha aprobado para el tratamiento del paludismo grave.

Cuando se administra un derivado de la artemisina con un medicamento apropiado de acción prolongada, se asegura una actividad antimalárica sostenida. La mayoría de esquemas incorporan artemeter/ lumefantrina, artesunato/mefloquina, artesunato/ amodiaquina y artesunato/pirimetamina + sulfadoxina. La asociación con lumefantrina ha resultado la combinación más eficaz y más utilizada en muchos países, debido a su amplio volumen de distribución y vida media de eliminación de 4 a 5 días; su absorción

booksmedicos.org

mejora con comidas grasas. La asociación no se recomienda durante el embarazo. En otros países se emplean asociaciones de derivados de la artemisina con amodiaquina o con piperaquina.

HALOFANTRINA

Parece formar un complejo con la ferriprotoporfirina IX (al igual que otros antipalúdicos como quinina, cloroquina y mefloquina), por lo que daña la membrana y produce lisis del parásito; fue introducida en los años 80 por su utilidad en el tratamiento del paludismo producido por *P. falciparum* resistente.

La absorción oral es lenta y poco predecible, pero alcanza adecuada concentración en plasma; tiene vida media larga y produce metabolitos activos que se eliminan por las heces; los alimentos, sobre todo las grasas, incrementan la absorción y la toxicidad.

Se reportan dolor abdominal y diarrea como los más frecuentes efectos indeseables; otros como cefalea, náuseas, vómito, son indiferenciables de los producidos por la misma enfermedad, así como ciertas anormalidades hematológicas y bioquímicas como la hemólisis; en relación con la dosis prolonga el intervalo QT y puede producir arritmias ventriculares graves, por lo que se contraindica en pacientes que tengan prolongado el QT o que tengan arritmias o enfermedades cardíacas. No se recomienda durante el embarazo ni durante la lactancia, ni su uso concomitante con fármacos que prolonguen el QT o causen alteraciones en la conducción AV.

Es alternativa de otros fármacos, como la quinina y la mefloquina, en el tratamiento del paludismo por *P. falciparum* o *P. vivax* resistentes a cloroquina, combinada con otros medicamentos.

PIRIMETAMINA / SULFADOXINA

La combinación de una diaminopiridina, la pirimetamina, con una sulfonamida ha resultado ser esquizonticida sanguíneo contra varias especies de *Plasmodium*. Durante muchos años fue tratamiento de elección para el manejo de paludismo por *P. falciparum* no complicado, pero la resistencia ha crecido y hoy no se recomienda para manejo de rutina. Por su mecanismo de acción, la actividad esquizonticida de la pirimetamina/ sulfadoxina es más lenta que la de cloroquina y quinina, y por lo tanto la cura clínica no sobreviene tan rápidamente como con éstos. También es activa contra el *Toxoplasma gondii*.

El mecanismo de acción resulta de la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa, llevando a la inhibición de la síntesis de ácido tetrahidrofólico. La sulfadoxina sinergiza el efecto inhibiendo la dihidropteroato sintasa al ocupar el lugar del PABA en la síntesis de ácido fólico, de tal forma que se impide de manera escalonada dicha síntesis.

El medicamento es bien absorbido por vía oral, tiene amplia distribución, incluso a LCR, se transporta unido a proteínas un 80%, sufre metabolismo hepático y tiene vida media de eliminación larga, de 80 a 95 horas, que le permite ser administrada en una sola dosis.

Se asocia a las mismas reacciones adversas que las sulfonamidas, pero teniendo en cuenta que la pirimetamina puede producir arritmias, anorexia, glositis atrófica, leucopenia, anemia megaloblástica, pancitopenia, hematuria y anafilaxia. En el embarazo, dado que el paludismo constituye un grave riesgo para la madre y el feto, los beneficios del tratamiento pueden ser mayores que los riesgos; por ello, en paludismo por *P. falciparum* resistente a la cloroquina puede utilizarse después del primer trimestre de embarazo; se recomienda administrar ácido folínico para contrarrestar el efecto antifolato.

PROGUANILO

El proguanilo es un fármaco derivado de la biguanida, sintetizado desde 1945, que se ha utilizado para el tratamiento causado por *P. vivax y P. falciparum* sensibles al fármaco. El mecanismo de acción lo ejerce por inhibición selectiva de la dihidrofolato reductasa-timidilato sintetasa bifuncional de los plasmodios sensibles, e inhibe la síntesis de DNA. Su acción es como esquizonticida sanguíneo de las especies de *Plasmodium*. Se absorbe de manera lenta y adecuada en el tracto gastrointestinal, sufre metabolismo vía la familia CYP2C y es excretado principalmente por orina. Dosis altas pueden producir vómito, diarrea, hematuria. Ha resultado seguro en el embarazo.

ATOVAQUONA

Alternativa en el tratamiento de infecciones por *Pneumocystis jiroveci, P. falciparum* resistente y *T. gondii*; Es esquizonticida sanguíneo relacionado con alta tasa de recaídas cuando se utiliza solo, razón por la cual se recomienda asociarla al proguanilo. Es pobremente absorbida por vía oral, aunque su absorción aumenta con las comidas; se excreta inalterada por las heces.

Puede producir erupciones cutáneas, cefalea, fiebre, insomnio, náuseas, diarrea, dolor epigástrico y vómito; ocasionalmente puede elevar las enzimas hepáticas y producir hiponatremia, anemia, neutropenia u otros disturbios hematológicos.

DOXICICLINA Y CLINDAMICINA

Se revisan en el tema de antibacterianos. Los dos fármacos son esquizonticidas sanguíneos de acción prolongada, cuyo mecanismo de acción obedece a la inhibición de la traducción de proteína en el plásmido del parásito, llevando a la muerte de la progenie. Su mecanismo de acción es lento y por eso siempre deben acompañar el tratamiento antipa-

booksmedicos.org

lúdico de otros medicamentos como la quinina o el artesunato, y solo se pueden utilizar para tratar el paludismo por *P. falciparum* no complicado o grave. No sirven para eliminar la infección en la fase hepática.

PRIMAQUINA

Descubierta durante la Segunda Guerra Mundial como resultado de la búsqueda de antimaláricos derivados de 8-aminoquinolina que, a diferencia de los demás fármacos, ejerce su acción sobre las etapas hísticas exoeritrocitarias de los plasmodios en el hígado (esquizonticida tisular) para evitar y curar recaídas de la enfermedad por *P. vivax y P. ovale*. La primaquina puede causar hemólisis que en su momento llevó al descubrimiento de la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD), la cual es infrecuente en Latinoamérica con excepción de afrodescendientes. La necesidad de encontrar fármacos alternativos que no causen este efecto ha llevado a experimentar con otras 8-aminoquinolinas. La tafenoquina es útil para tratar las formas hepáticas de *P. vivax* y algunas formas sanguíneas de *P. falciparum* resistentes (aún no disponible).

No está aclarado, pero se plantea que la primaquina puede convertirse en intermediarios electrofílicos que actúan como mediadores de la oxidorreducción, que debería generar especies de oxígeno reactivo que lesionan el parásito al interferir con el transporte de electrones en la mitocondria del parásito. Actúa contra las etapas hepáticas primaria y latente de *P. vivax y P. ovale* y contra los gametocitos de *P. falciparum* y otros *Plasmodium*.

Su absorción es rápida en el tracto gastrointestinal, se distribuye ampliamente en todos los tejidos, se metaboliza en el hígado vía CYP3A4, tiene vida media de eliminación de 3,7 a 9,6 horas y se excreta en la orina.

Reacciones adversas

La primaquina es bien tolerada, pero puede producir náuseas, vómito, dolor abdominal, rara vez con arritmias y con alguna frecuencia ictericia; en personas con deficiencia de G6PD se puede presentar anemia hemolítica; menos frecuente es la leucopenia, agranulocitosis o metahemoglobinemia en personas con deficiencia de NADH metahemoglobino reductasa. En el embarazo debe evitarse y se debe aplazar la cura radical hasta después del parto, haciendo a la paciente tan solo la cura clínica. Debe evitarse su uso concomitante con artemeter, lumefantrina, mefloquina y pimozida.

Usos

La primaquina es ampliamente utilizada para la cura radical del paludismo por *P. vivax o P. ovale*, junto con cloroquina u otro fármaco que produzca la cura clínica; también se utiliza, aunque menos frecuentemente, para la quimioprofilaxis en viajeros que regresan de zonas endémicas para *P. vivax*; por su efecto gametocida interrumpe la cadena de transmisión de todos los tipos de *Plasmodium*, por lo que se utiliza para prevenir la transmisión de la malaria en zonas de elevada prevalencia. Ha tenido buenos resultados como alternativa en el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Presentaciones y dosis

Tabla 14.20.
ANTIMALÁRICOS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Cloroquina	ARALEN, CLOROQUINA	Tableta 250 mg que Equivale a 150 mg Base	25 mg/kg dosis total, dividido en 3 o 4 dosis. Ver tabla 21. (de base).	25 mg/kg dosis total, dividido en 3 o 4 dosis. Ver tabla 21
Hidroxicloroquina	PLAQUINOL, DIMARD, ARTROQUIN, DOLQUINE	Tableta 200 mg (155 mg de base) y 400 mg (310 mg de base)	Dosis inicial de 620 mg seguido de 310 mg a las 6, 24 y 48 h (de base)	Dosis inicial de 13 mg/kg seguido de 6,5 mg/kg a las 6, 24 y 48 h
Mefloquina		Tab 250 mg (228 mg de base)	Dosis inicial de 684 mg (3 tab), seguido de 456 mg a las 6 a 12 h después. (de base)	Dosis inicial de 13,7 mg/kg seguido de 9,1 mg/kg a las 6 a 12 h después (de base)
Quinina		Cápsula 300 mg; sol. Iny 300 mg y 600 mg.	VO o IV: 10 mg/ kg/ dosis cada 8 horas por 7 días.	10 mg/ kg/ dosis cada 8 horas por 7 días.
Artemeter/Lumefantrina	COARTEM, ARTEMETER/ LUMEFANTRINA	Tableta de 20 mg/ 120 mg	24 tabletas repartidas en 4 tabletas cada 12 horas por 6 dosis	A razón de 1,7 mg/kg de artemeter. Ver tabla

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Artesunato		Tabletas 50 mg; Polvo para inyecciones de 60 mg	VO: 4 mg/Kg una vez al día durante tres días. IV: dosis inicial: 2,4 mg/kg, seguido de 2,4 mg/kg a las 12, 24 h y c/24 h por 7 días	VO: 4 mg/Kg una vez al día durante tres días. IV: dosis inicial: 2,4 mg/kg, seguido de 2,4 mg/kg a las 12, 24 h y c/24 h por 7 días
Halofantrina	HALFAN	Tableta 250 mg ,susp. oral 2 %/5 ml	500 mg cada 6 horas hasta un total de 1.5 g	8 mg/kg cada 6 horas, hasta 3 dosis.
Pirimetamina/ sulfadoxina	PIRIMETAMINA/ SULFADOXINA	Tableta 25 + 500 mg	Tres tabletas dosis única	1 mg/kg de pirimetamina dosis única
Atovaquona/Proguanilo		Tableta 250 mg / 100 mg; tableta 62,5 mg /25 mg	VO: 1 g/400 mg cada única diaria por 3 días	Desde 2 tabletas infantiles cada día por 3 días.
Primaquina	NEO-QUIPENYL, PRIMAQUINA	Tableta 15 mg	15 mg día por 14 días	0,25 mg/kg/dia por 14 dias

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DE LAS DIFERENTES FORMAS DE MALARIA

Tabla 14.21.A.

ESQUEMA DE PRIMERA LÍNEA PARA EL TRATAMIENTO DE MALARIA NO COMPLICADA POR *P. FALCIPARUM*

Medicamento	Dosis en adultos	Dosis en niños
Artemerter + Lumefantrine (tableta de 20 mg + 120 mg	4 tabletas a las horas 0, 8, 24, 36, 48 y 60 (3 días)	5-14 kg: 1 tableta; 15-24 kg: 2 tabletas; 25-34 kg: 3 tabletas, a las horas 0, 8, 24, 36, 48 y 60 (3 días)

Tabla 14.21.B.

ESQUEMA DE SEGUNDA LÍNEA PARA EL TRATAMIENTO DE MALARIA NO COMPLICADA POR *P. FALCIPARUM*

Medicamento	Dosis en adultos	Dosis en niños
Sulfato de quinina (cápsula 300 mg)	10 mg/kg/dosis cada 8 horas por 7 días (2 a 3 tabletas c / 8 h)	10 mg/kg/dosis cada 8 horas por 7 días.
Clindamicina (tabletas 300 mg)	20 mg/kg/día dividido en 2 dosis por 7 dias	20 mg/kg/día dividido en 2 dosis por 7 dias
o		
Doxiciclina (tableta 100 mg)	100 mg día por 7 días	> 8 años: 100 mg día por 7 días
Primaquina* (tableta 15 mg)	45 mg dosis única	> 2 años: 0,75 mg/kg dosis única

* No usar en menores de 2 años ni embarazadas

Tabla 14.21.C.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE MALARIA NO COMPLICADA POR *P. VIVAX*

Medicamento	Dosis en adultos	Dosis en niños
Cloroquina (tableta 150 mg de base)	Dosis total:1500 mg así: Inicial: 600 mg (4 tabletas), seguido de 7,5 mg (3 tabletas) a las 24 y 48 horas	Dosis total: 25 mg/kg así: Inicial: 10 mg/kg, seguido de 7,5 mg/kg a las 24 y 48 horas
Primaquina* (tableta 15 mg)	15 mg día por 14 días	> 2 años: 0,25 mg/kg día por 14 días

* No usar en menores de 2 años ni embarazadas, que se pospondrá la cura radical hasta que finalice la gestación.
Nota: en caso de recaídas, repetir esquema de cloroquina y subir primaquina a 0,5 mg/kg/día por 14 dias

booksmedicos.org

Tabla 14.21.D.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE MALARIA NO COMPLICADA POR LA ASOCIACIÓN DE P. FALCIPARUM Y *P. VIVAX*

Medicamento	Dosis en adultos	Dosis en niños
Artemerter + Lumefantrine (tableta de 20 mg + 120 mg	4 tabletas a las horas 0, 8, 24, 36, 48 y 60 (3 días)	5-14 kg: 1 tableta; 15-24 kg: 2 tabletas; 25-34 kg: 3 tabletas, a las horas 0, 8, 24, 36, 48 y 60 (3 días)
Primaquina* (tableta 15 mg)	15 mg dia por 14 días	> 2 años: 0,25 mg/kg dia por 14 días

* No usar en menores de 2 años ni embarazadas

Tabla 14.21.E.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE MALARIA NO COMPLICADA EN EMBARAZO POR *P. FALCIPARUM*

Medicamento	Dosis en adultos	Dosis en niños
Primer trimestre	Quinina + Cindamicina	Quinina: 10 mg/kg/dosis cada 8 horas por 7 días (2 a 3 tabletas c/ 8 h) + Clindamicina: 20 mg/kg/día dividido en 2 dosis por 7 dias
Segundo y tercer trimestre	Artemerter + Lumefantrine (tableta de 20 mg + 120 mg	4 tabletas a las horas 0, 8, 24, 36, 48 y 60 (3 días)

Tabla 14.21.F.

ESQUEMA DE PRIMERA LÍNEA PARA EL TRATAMIENTO DE MALARIA COMPLICADA POR *P. FALCIPARUM*

Medicamento	Dosis en adultos	Dosis en niños
Artesunato (ampolla 60 mg)	IV: 2,4 mg/kg a la hora 0, 12 y 24, y c/24 h hasta que tolere la vía oral o por 7 días.	IV: 2,4 mg/kg a la hora 0, 12 y 24, y c/24 h hasta que tolere la via oral o por 7 días.
Artemerter + Lumefantrine (tableta de 20 mg + 120 mg	Al tolerar la via oral, pasar a 4 tabletas a las horas 0, 8, 24, 36, 48 y 60 (3 dias)	5-14 kg: 1 tableta; 15-24 kg: 2 tabletas; 25-34 kg: 3 tabletas, a las horas 0, 8, 24, 36, 48 y 60 (3 días)

Tabla 14.21.G.

ESQUEMA DE SEGUNDA LÍNEA PARA EL TRATAMIENTO DE MALARIA COMPLICADA POR *P. FALCIPARUM*

Medicamento	Dosis en adultos	Dosis en niños
Quinina (ampolla 600 mg)	Dosis inicial: bolo 20 mg/kg disuelto en 500 ml de Dextrosa 5% o 10% para pasar en 4 horas, seguido de mantenimiento 10 mg/kg cada 8 horas hasta por 7 días (pasar a quinina oral tan pronto recupere el estado de consciencia)	Dosis inicial: bolo 20 mg/kg disuelto en 500 ml de Dextrosa 5% o 10% para pasar en 4 horas, seguido de mantenimiento 10 mg/kg cada 8 horas hasta por 7 días (pasar a quinina oral tan pronto recupere el estado de consciencia)
Clindamicina (tabletas 300 mg)	20 mg/kg/dia dividido en 3-4 dosis por 5 dias	20 mg/kg/día dividido en 3-4 dosis por 5 dias
o		
Doxiciclina (tableta 100 mg)	3 mg/kg/día por 5 días	> 8 años: 100 mg día por 7 días
Primaquina* (tableta 15 mg) al final cuando se recupere de la complicación	45 mg dosis única	> 2 años: 0,75 mg/kg dosis única

* No usar en menores de 2 años ni embarazadas

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Alba C, Blanco A, Alarcon T. Antibiotic resistance in Helicobacter pylori. Current opinion in infectious diseases. 2017;30(5):489-97.

Al-Badr AA, Ajarim TDS. Ganciclovir. Profiles of drug substances, excipients, and related methodology. 2018;43:1-208.

American Pharmacist Association. Drug Information Handbook. 2017. Wolters Kluwer. 26th Edition.

Antibacterial agents in clinical development: an analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO/EMP/IAU/2017.12). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Azanza JR, Sadada B, Reis J. Liposomal formulations of amphotericin B: differences according to the scientific evidence. Revista espanola de quimioterapia: publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia. 2015;28(6):275-81.

Bakheit AH, Al-Hadiya BM, Abd-Elgalil AA. Azithromycin. Profiles of drug substances, excipients, and related methodology. 2014;39:1-40.

Bala V, Chhonker YS. Recent developments in anti-Trichomonas research: An update review. European journal of medicinal chemistry. 2018;143:232-43.-Banawas SS. Clostridium difficile Infections: A Global Overview of Drug Sensitivity and Resistance Mechanisms. BioMed research international. 2018;2018:8414257.

Ben-Ami R. Treatment of Invasive Candidiasis: A Narrative Review. Journal of fungi (Basel, Switzerland). 2018;4(3).

Bin Abdulhak AA, Khan AR, Garbati MA, Qazi AH, Erwin P, Kisra S, et al. Azithromycin and Risk of Cardiovascular Death: A Meta-Analytic Review of Observational Studies. American journal of therapeutics. 2015;22(5):e122-9.

Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC (editors). Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. McGraw Hill; 2018. p. 955-1137.

Burnham CD, Leeds J, Nordmann P, O'Grady J, Patel J. Diagnosing antimicrobial resistance. Nature reviews Microbiology. 2017;15(11):697-703.

CADTH Rapid Response Reports. Carbapenems for Multi-Drug Resistant Infections: A Review of Guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Copyright (c) 2016 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.; 2016.

Capetti AF, Cossu MV, Paladini L, Rizzardini G. Dolutegravir plus rilpivirine dual therapy in treating HIV-1 infection. Expert opinion on pharmacotherapy. 2018;19(1):65-77.

Casado JL, Monsalvo M, Rojo AM, Fontecha M, Rodriguez-Sagrado MA. Dolutegravir and rilpivirine for the maintenance treatment of virologically suppressed HIV-1 infection. Expert review of clinical pharmacology. 2018;11(6):561-70.

Chang KC, Nuermberger E, Sotgiu G, Leung CC. New drugs and regimens for tuberculosis. Respirology (Carlton, Vic). 2018.

Chu CM, Lowder JL. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. American journal of obstetrics and gynecology. 2018;219(1):40-51.

Cowley NJ, Owen A, Shiels SC, Millar J, Woolley R, Ives N, et al. Safety and Efficacy of Antiviral Therapy for Prevention of Cytomegalovirus Reactivation in Immunocompetent Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. JAMA internal medicine. 2017;177(6):774-83.

Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. The New England journal of medicine. 2015;373(27):2618-28.

Darby JB, Singh A, Quinonez R. Management of Complicated Pneumonia in Childhood: A Review of Recent Literature. Reviews on recent clinical trials. 2017;12(4):253-9.

Dean L. Maraviroc Therapy and CCR5 Genotype. In: Pratt V, McLeod H, Rubinstein W, Dean L, Kattman B, Malheiro A, editors. Medical Genetics Summaries. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.

El Hajj MS, Turgeon RD, Wilby KJ. Ceftaroline fosamil for community-acquired pneumonia and skin and skin structure infections: a systematic review. International journal of clinical pharmacy. 2017;39(1):26-32.

El-Gamal MI, Brahim I, Hisham N, Aladdin R, Mohammed H, Bahaaeldin A. Recent updates of carbapenem antibiotics. European journal of medicinal chemistry. 2017;131:185-95.

Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The Nephrotoxicity of Vancomycin. Clinical pharmacology and therapeutics. 2017;102(3):459-69.

Gartlan WA, Reti K. Benzathine Penicillin. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.; 2018.

Gupta AK, Foley KA, Versteeg SG. New Antifungal Agents and New Formulations Against Dermatophytes. Mycopathologia. 2017;182(1-2):127-41.

Gutierrez-Gutierrez B, Bonomo RA, Carmeli Y, Paterson DL, Almirante B, Martinez-Martinez L, et al. Ertapenem for the treatment of bloodstream infections due to ESBL-producing Enterobacteriaceae: a multinational pre-registered cohort study. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2016;71(6):1672-80.

booksmedicos.org

Guzman-Blanco M, Labarca JA, Villegas MV, Gotuzzo E. Extended spectrum beta-lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America. The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases. 2014;18(4):421-33.

Hamed K, Debonnett L. Tobramycin inhalation powder for the treatment of pulmonary Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: a review based on clinical evidence. Therapeutic advances in respiratory disease. 2017;11(5): 193-209.

Harbarth S, von Dach E, Pagani L, Macedo-Vinas M, Huttner B, Olearo F, et al. Randomized non-inferiority trial to compare trimethoprim/sulfamethoxazole plus rifampicin versus linezolid for the treatment of MRSA infection. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2015;70(1):264-72.

Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. Gut. 2015;64(6):948-56.

Horita N, Shibata Y, Watanabe H, Namkoong H, Kaneko T. Comparison of antipseudomonal beta-lactams for febrile neutropenia empiric therapy: systematic review and network meta-analysis. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2017;23(10):723-9.

Inciarte A, Leal L, Gonzalez E, Leon A, Lucero C, Mallolas J, et al. Tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine plus ritonavir-boosted lopinavir or cobicistat-boosted elvitegravir as a single-tablet regimen for HIV post-exposure prophylaxis. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2017;72(10):2857-61.

Johnson JR, Russo TA. Acute Pyelonephritis in Adults. The New England journal of medicine. 2018;378(1):48-59.

Kaewpoowat Q, Ostrosky-Zeichner L. Tigecycline: a critical safety review. Expert opinion on drug safety. 2015;14(2):335-42.

Karaiskos I, Souli M, Galani I, Giamarellou H. Colistin: still a lifesaver for the 21st century? Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2017;13(1):59-71.

Keating GM. Ledipasvir/Sofosbuvir: a review of its use in chronic hepatitis C. Drugs. 2015;75(6):675-85.

Lee MR, Sheng WH, Hung CC, Yu CJ, Lee LN, Hsueh PR. Mycobacterium abscessus Complex Infections in Humans. Emerging infectious diseases. 2015;21(9):1638-46.

Lee YR, Baker NT. Meropenem-vaborbactam: a carbapenem and beta-lactamase inhibitor with activity against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2018;37(8):1411-9.

Liu Y, Matsumoto M, Ishida H, Ohguro K, Yoshitake M, Gupta R, et al. Delamanid: From discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Tuberculosis (Edinburgh, Scotland). 2018;111:20-30.

Luyt CE, Aubry A, Lu Q, Micaelo M, Brechot N, Brossier F, et al. Imipenem, meropenem, or doripenem to treat patients with Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2014;58(3):1372-80.

Mallolas J. Darunavir Stands Up as Preferred HIV Protease Inhibitor. AIDS reviews. 2017;19(2):105-12.

Marra CM. Central nervous system infection with Toxoplasma gondii. Handbook of clinical neurology. 2018;152:117-22.

Ministerio de Salud de Colombia. Enfermedades transmitidas por vectores. Malaria. 2013.

Ministerio de Salud de Colombia. Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública. Guía II- Guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. 2010.

Ministerio de Salud de Colombia. Lineamientos para el manejo programático de pacientes con tuberculosis farmacorresistente. 2013.

Munck H, Jorgensen AW, Klug TE. Antibiotics for recurrent acute pharyngo-tonsillitis: systematic review. European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2018;37(7):1221-30.-Porreca AM, Sullivan KV, Gallagher JC. The Epidemiology, Evolution, and Treatment of KPC-Producing Organisms. Current infectious disease reports. 2018;20(6):13.

Qin Y, Zhang J, Wu L, Zhang D, Fu L, Xue X. Comparison of the treatment efficacy between tigecycline plus high-dose cefoperazone-sulbactam and tigecycline monotherapy against ventilator-associated pneumonia caused by extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii. International journal of clinical pharmacology and therapeutics. 2018;56(3):120-9.

Rademacher J, Welte T. [New antibiotics - standstill or progress]. Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin. 2017;112(3):206-13.

Rajshekhar V. Neurocysticercosis: Diagnostic problems & current therapeutic strategies. The Indian journal of medical research. 2016;144(3):319-26.

Ramirez MS, Tolmasky ME. Amikacin: Uses, Resistance, and Prospects for Inhibition. Molecules (Basel, Switzerland). 2017;22(12).

Rossignol JF. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. Antiviral Res. 2014 Oct;110:94-103.

Sanchezruiz WL, Nuzum DS, Kouzi SA. Oral ivermectin for the treatment of head lice infestation. American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists. 2018;75(13):937-43.

Sanford M. Simeprevir: a review of its use in patients with chronic hepatitis C virus infection. Drugs. 2015;75(2):183-96.

booksmedicos.org

Seo YB, Lee J, Kim YK, Lee SS, Lee JA, Kim HY, et al. Randomized controlled trial of piperacillin-tazobactam, cefepime and ertapenem for the treatment of urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli. BMC infectious diseases. 2017;17(1):404.

Sfeir M, Askin G, Christos P. Beta-lactam/beta-lactamase inhibitors versus carbapenem for bloodstream infections due to extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: Systematic review and meta-analysis. International journal of antimicrobial agents. 2018.

Soriano V, Fernandez-Montero JV, Benitez-Gutierrez L, Mendoza C, Arias A, Barreiro P, et al. Dual antiretroviral therapy for HIV infection. Expert opinion on drug safety. 2017;16(8):923-32.

Stamm LV. Syphilis: Re-emergence of an old foe. Microbial cell (Graz, Austria). 2016;3(9):363-70.

Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. European urology. 2015;67(3):546-58.

Suay-Garcia B, Perez-Gracia MT. Drug-resistant Neisseria gonorrhoeae: latest developments. European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2017;36(7):1065-71.

Takimoto K, Wang Q, Suzuki D, Katayama M, Hayashi Y. Clinical efficacy of piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated skin and soft tissue infections. Expert opinion on pharmacotherapy. 2017;18(10):1027-34.

Tamma PD, Rodriguez-Bano J. The Use of Noncarbapenem beta-Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum beta-Lactamase Infections. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2017;64(7):972-80.

Toussaint KA, Gallagher JC. beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations: from then to now. The Annals of pharmacotherapy. 2015;49(1):86-98.

Trac MH, McArthur E, Jandoc R, Dixon SN, Nash DM, Hackam DG, et al. Macrolide antibiotics and the risk of ventricular arrhythmia in older adults. CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2016;188(7): E120-9.

Vardakas KZ, Trigkidis KK, Falagas ME. Fluoroquinolones or macrolides in combination with beta-lactams in adult patients hospitalized with community acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2017;23(4):234-41.

Vora A. Role of Clarithromycin in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Journal of the Association of Physicians of India. 2017;65(9):100-4.

Whittles LK, White PJ, Paul J, Didelot X. Epidemiological Trends of Antibiotic Resistant Gonorrhoea in the United Kingdom. Antibiotics (Basel, Switzerland). 2018;7(3).

Wiederhold NP. Echinocandin Resistance in Candida Species: a Review of Recent Developments. Current infectious disease reports. 2016;18(12):42.

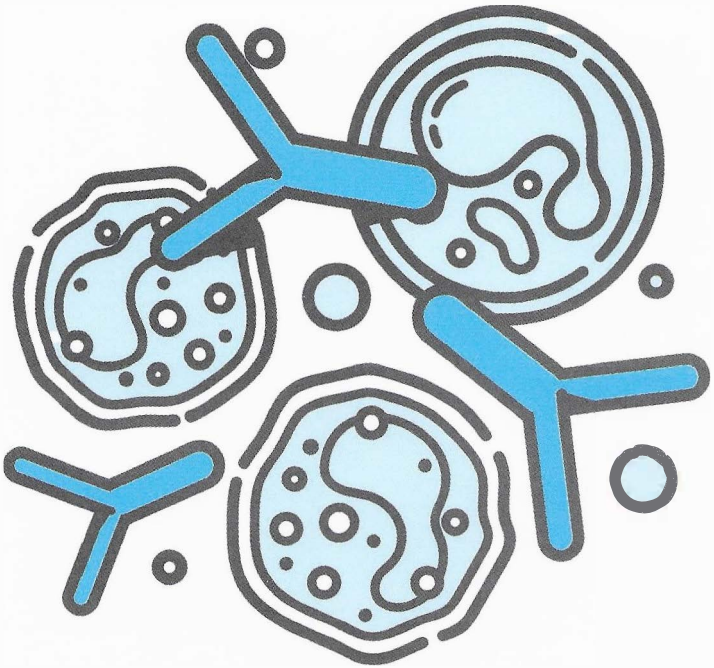
Yang CHT, Goel A, Ahmed A. Clinical utility of ledipasvir/sofosbuvir in the treatment of adolescents and children with hepatitis C. Adolescent health, medicine and therapeutics. 2018;9:103-10.

Yin YP, Han Y, Dai XQ, Zheng HP, Chen SC, Zhu BY, et al. Susceptibility of Neisseria gonorrhoeae to azithromycin and ceftriaxone in China: A retrospective study of national surveillance data from 2013 to 2016. PLoS medicine. 2018;15(2):e1002499.

Zeng L, Choonara I, Zhang L, Xue S, Chen Z, He M. Safety of ceftriaxone in paediatrics: a systematic review protocol. BMJ open. 2017;7(8):e016273.

Zhanel GG, Zhanel MA, Karlowsky JA. Oral Fosfomycin for the Treatment of Acute and Chronic Bacterial Prostatitis Caused by Multidrug-Resistant Escherichia coli. The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology. 2018;2018:1404813.

booksmedicos.org



Capítulo **QUINCE**

INMUNOMODULARES Y BIOTECNOLÓGICOS

- ***Generalidades*** 563
  Inhibidores de las tirosin cinasas 563
  Antiproliferativos e inmunomoduladores 569
  Inhibidores de receptores del factor de crecimiento epidérmico 570
  Inhibidores de HER2/neu 572
  Inhibidores de la angiogénesis 574
  Inhibidores del proteasoma 576
  Modificadores de la respuesta biológica 577
  Bloqueadores coestimulación de células T 587

booksmedicos.org

GENERALIDADES

La modulación de la respuesta inmune ha evolucionado a pasos agigantados en los últimos años para participar con el sistema inmune en la discriminación de lo propio y lo ajeno, de tal forma que se puedan destruir los invasores, tales como microorganismos, o los elementos del cuerpo que perdieron la regulación y generan tumores. Los inmunomoduladores pueden tener roles tanto en la inmunidad innata (basófilos, células cebadas, complemento, linfocitos citolíticos naturales, macrófagos, monocitos y polimorfonucleares), como en la inmunidad adaptativa (linfocitos B y T). Estas células son fundamentales en la respuesta inmunitaria natural contra infecciones y tumores, pero también pueden mediar el rechazo de trasplantes y los procesos autoinmunes.

El capítulo presente hace una breve revisión de los más importantes inmunomoduladores de origen sintético y biotecnológico. Debe considerarse que existen inmunosupresores, tolerógenos e inmunoestimulantes. Algunos de los inmunosupresores se revisan en otros capítulos (glucocorticoides, ciclosporina, azatioprina). Acá revisaremos medicamentos de síntesis como los inhibidores de tirosina cinasas (ITK como el imatinib), algunos antiproliferativos (sirolimus, micofenolato de mofetilo) y los anticuerpos monoclonales (cetuximab). El progreso de la biología molecular permitió el desarrollo de un número creciente de anticuerpos monoclonales y otros fármacos de origen biotecnológico que, han abierto una puerta muy importante para el tratamiento de enfermedades que antes no tenían terapias efectivas.

El primer medicamento de origen biotecnológico fue la insulina humana, obtenida a partir de las técnicas diseñadas con DNA recombinante, empleando la bacteria *E. coli*. En especial, la evolución de conocimientos adquiridos sobre las bases moleculares del cáncer ha llevado a generar medicamentos capaces de actuar sobre receptores específicos de factores de crecimiento involucrados, o sobre vías de regulación de la actividad intracelular o defectos en la reparación del DNA, en la apoptosis y en la angiogénesis tumoral. Las herramientas primarias para la inhibición de estos objetivos son los anticuerpos monoclonales (con el sufijo "mab" de *M*onoclonal *A*nti*B*odies) que tienen capacidad para atacar receptores de superficie, o mediante moléculas pequeñas de origen sintético que ingresan a las células para modificar la actividad de enzimas críticas (sufijo "nib").

Los anticuerpos monoclonales son inmunoglobulinas diseñadas para actuar sobre blancos terapéuticos concretos, con lo cual se espera que frenen un proceso patogénico específico, o estimulen una acción celular, o incluso desvíen un mecanismo celular hacia otra vía. La producción está basada en el establecimiento de linfocitos B inmortales, que son modificados por biotecnología para generar una inmunoglobulina en particular, que según su nivel de pureza podrá ser: *murina* (la "o" precede al sufijo "mab", como edrecolomab); *quimérica* en que toda la Ig es humana, excepto la región variable que es murina ("xi" precede el "mab", como en el cetuximab); *humanizada*, cuando toda la Ig es humana, con excepción de la región complementaria variable que es murina ("zu" precede el "mab", como en trastuzumab); finalmente, puede ser por completo *humana* ("u" antecede el "mab", como en panitumumab).

Los anticuerpos monoclonales antagonizan la función de receptores de la superficie celular y reclutan células inmunitarias sin complemento al complejo antígeno-anticuerpo con lo que logran la destrucción de células tumorales. Pueden ser elaborados para que transporten toxinas o radionúclidos a las células de interés con lo que aumentan los efectos citotóxicos. Generalmente son específicos para un solo receptor, tienen vida media de eliminación prolongada y se pueden administrar intermitentemente.

Las moléculas pequeñas pueden atacar los mismos objetivos y vías que los anticuerpos monoclonales, pero pueden además penetrar las células y actuar sobre una o múltiples funciones enzimáticas, tienden a ser sustratos del sistema microsomal hepático y tienen vidas medias de eliminación de 12 a 24 horas, por lo que se deben administrar a diario.

INHIBIDORES DE LAS TIROSIN CINASAS

Las proteínas cinasas son esenciales para la transducción de señales que regulan el crecimiento y adaptación celulares al medio extracelular. Las vías de señalización involucran la replicación o la transcripción génica. El genoma humano puede tener unas 550 cinasas que se han clasificado en tres categorías diferentes: aquellas que fosforilan residuos de tirosina, o de serina y treonina, o las que tienen actividad sobre los tres residuos. Bajo condiciones fisiológicas los factores de crecimiento y otros ligandos se fijan a los receptores de tirosina cinasa y los activan. En muchos cánceres, algunas mutaciones activan las proteínas cinasas de tirosina, por lo que éstas se han convertido en objetivos terapéuticos.

booksmedicos.org

INHIBIDORES DE LA CINASA BCR-ABL

Comprenden imatinib, bosutinib, dasatinib y nilotinib, inhiben la tirosina cinasa BCR-ABL (Breakpoint Cluster Region-fusionado con el protooncogen Abelson ABL), la cual es un producto génico anormal constitutivo de la Leucemia Mieloide Crónica cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+). La inhibición de esta enzima bloquea la proliferación e induce la apoptosis en líneas celulares BCR-ABL positivas y en células frescas leucémicas. El imatinib también inhibe la tirosina cinasa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), del factor de células madre (SCF), c-KIT y los eventos celulares mediados por éstos. El dasatinib ha mostrado ser efectivo sobre blancos que resultaron resistentes a imatinib, y también inhibe las familias SCR, c-KIT, EPHA2 y PDGF. El bosutinib inhibe además las familias SRC, incluyendo LYN, HCK, con alguna actividad sobre c-KIT y el receptor derivado de crecimiento de plaquetas, los cuales son blancos no específicos de toxicidad de los ITK. Bosutinib tiene actividad en 16 de 18 mutaciones de BCR-ABL de resistencia a imatinib. La resistencia a los inhibidores de la tirosina cinasa se genera a partir de mutaciones específicas en los segmentos separados del dominio de la cinasa. La mayor parte de mutaciones mantienen la enzima en su configuración abierta y activa.

El imatinib se absorbe bien después de la administración oral, alcanzando concentraciones máximas en 2 a 4 horas, su absorción no es modificada por los alimentos y tiene biodisponibilidad del 98%; sufre metabolismo hepático principalmente vía CYP3A4 a un metabolito activo N-desmetil; la excreción es fecal (88%) y renal (12%). El dasatinib también muestra adecuada absorción oral, pero su biodisponibilidad se reduce por acción del pH neutro, a consecuencia del uso de antiácidos y antagonistas H_2, pero no por alimentos; tiene metabolismo hepático por CYP3A4 y genera metabolitos inactivos; su vida media de eliminación es de 3 a 5 horas y un 85% es excretado por heces. Del nilotinib se absorbe alrededor del 30% de la dosis oral y logra concentraciones máximas a las tres horas de su administración. Su biodisponibilidad se eleva en presencia de alimentos, sufre metabolismo hepático vía CYP3A4. Bosutinib tiene una pobre absorción con biodisponibilidad del 34%, sufre metabolismo vía CYP3A4 y es excretado principalmente por vía fecal.

Reacciones adversas

Los cuatro se han asociado principalmente a retención de líquidos y edemas, que incluso han sido relacionados con ascitis y anasarca; además, fatiga, fiebre, insomnio, ansiedad, rash, alopecia, hipocalemia, diarrea, anorexia, ganancia de peso, alergias (como síndrome de Stevens-Johnson), dispepsia, hemorragias, sangrado digestivo, neutropenia, trombocitopenia, anemia, hepatotoxicidad, calambres musculares, mialgias, edema periorbitario, derrame pleural, e infecciones de tracto respiratorio superior, entre otras. Bosutinib también se ha asociado a prolongación del QT, deterioro de la función renal y shock anafiláctico.

Precauciones y contraindicaciones

Pueden causar daño fetal durante el embarazo y las mujeres en edad fértil deberían emplear métodos seguros de anticoncepción y no se recomienda su uso durante la lactancia. Debido a su asociación con retención hidrosalina, deben emplearse con mucho cuidado en pacientes con patologías sensibles a la acumulación de líquidos, tales como insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial; además es importante monitorizar los síntomas de toxicidad en el hígado y el riesgo de sangrado digestivo alto.

Interacciones

Debe evitarse el uso concomitante con alfuzosina, BCG, budesonida, clozapina, crizotinib, dipirona, domperidona, eplerenona, everolimus, fluticasona, halofantrina, lapatinib, lovastatina, natalizumab, pimozida, rivaroxaban, salmeterol, simvastatina, tamsulosina, tioridazina, ticagrelor, tofacitinib y vacunas vivas. Además, el dasatinib no puede asociarse con artemeter, quetiapina y la hierba de San Juan y bosutinib con otros que prolonguen el intervalo QT.

Usos

El imatinib está aprobado para el tratamiento de adultos con *Leucemia Mieloide Crónica cromosoma Filadelfia positivo* (LMC Ph+) en fase crónica, en pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica que se les hará trasplante de células madre o son resistentes a terapia con interferón alfa, en LMC Ph+ en fase blástica, acelerada o crónica después del fracaso de la terapia con interferón, también en leucemia linfoblástica aguda Filadelfia positivo (LLA), en *mastocitosis sistémica agresiva*, además en *dermatofibroblastoma protuberans, síndrome hipereosinofílico y enfermedad mieloproliferativa/mielodisplásica*. Se viene recientemente empleando en *tumor desmoide* (sarcoma de tejidos blandos) y en pacientes con *LMC post trasplante de células madre*. Algunas nuevas indicaciones incluyen *cordoma* avanzado (una forma de cáncer óseo), progresivo que exprese PDGFRB, y en *melanoma* avanzado o metastásico con la mutación C-KIT. Dasatinib está aprobado para el tratamiento de *LMC* en fases blástica, acelerada y crónica resistentes o intolerantes a terapia previa (con imatinib), para el tratamiento de pacientes con *LMC Ph+* nuevos en fase crónica, en *Leucemia Linfoblástica Aguda* (LLA) Filadelfia positivo resistente o intolerante al tratamiento previo. También en *tumores del estroma gastrointestinal (GIST)*. Nilotinib fue autorizado para el tratamiento de LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, de diagnóstico reciente o en los resistentes o que no toleran el tratamiento previo con imatinib, además se está empleando en tumores del estroma

booksmedicos.org

gastrointestinal refractarios. Bosutinib está aprobado para el tratamiento de LMC Ph^+.

PONATINIB

Es un inhibidor de la tirosina cinasa pan-BCR-ABL con actividad contra las células que la expresan o son mutantes. También inhibe las cinasas SRC, VEGFR, FGFR, PDGFR, EPH entre otras. Posee adecuada absorción oral, sufre metabolismo hepático vía CYP3A4, CYP2C8 y CYP2D6, con excreción principalmente fecal.

Entre las reacciones adversas más importantes se encuentra isquemia (cardíaca, cerebrovascular y arterial periférica), fibrilación auricular, bradicardia, falla cardiaca, edema pulmonar, shock cardiogénico, infarto de miocardio, tromboembolismo venoso, hipoglicemia, alteraciones electrolíticas, ulceras en la boca y lengua, hipertrigliceridemia, anemia y sepsis entre otros. Se contraindica en embarazadas. Se debe utilizar con extrema precaución en pacientes con cualquier antecedente cardiovascular por su relación con infarto, trombosis venosa y falla cardiaca. Además, se debe monitorear la función del hígado. Debe evitarse el uso concomitante con dipirona, hierba de San Juan e inductores fuertes CYP3A4.

Se utiliza en el tratamiento de la *leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia* + y en pacientes con *leucemia mieloide crónica.*

OTROS INHIBIDORES DE TIROSINA CINASAS

AXITINIB

Es un inhibidor selectivo de tirosina cinasa de segunda generación, que bloquea la angiogénesis y el crecimiento tumoral por inhibición de los receptores del factor de crecimiento endotelial (VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-39). Se absorbe rápidamente, con biodisponibilidad del 58% y excreción fecal y urinaria.

Se ha asociado con trombosis arterial y venosas profunda, hipertensión, embolismo pulmonar, trombosis retiniana, eventos isquémicos transitorios, alopecia, hiper e hipoglicemia, hiper e hipotiroidismo, anemia, leucopenia, trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas y hemoptisis. Debe evitarse el uso concomitante con inductores e inhibidores CYP3A4. Debe emplearse con cuidado en pacientes con hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, antecedentes de eventos trombóticos. Se han observado efectos teratógenos, embriotóxicos y fetotóxicos en animales, por lo que se contraindica durante el embarazo y las mujeres en edad fértil deben emplear métodos efectivos de contracepción.

Se utiliza en el *cáncer de células renales* avanzado y en el *cáncer avanzado y diferenciado de tiroides*.

CRIZOTINIB

El crizotinib es inhibidor de la tirosina cinasa, la cual bloquea la cinasa de linfoma anaplástico (ALK), el Receptor del Factor de Crecimiento del Hepatocito (HGFR, c-MET) y el Receptor de Origen Nantais (RON). Las anormalidades génicas de ALK debidas a mutaciones o translocaciones pueden llevar a la expresión de proteínas de fusión oncogénica las cuales alteran la señalización y expresión y resultan en incrementos de la proliferación y sobrevida celular en tumores que expresan ese tipo de proteínas de fusión.

Se administra por vía oral y alcanza biodisponibilidad del 43%, pero que se reduce con comidas ricas en grasa; tiene metabolismo hepático vía CYP3A4; la excreción es a través de materia fecal (63%) y por orina (22%).

Se ha asociado con edemas, fatiga, discinesias, náuseas, diarrea, vómito, anorexia, alteraciones del gusto, dispepsia, disfagia, esofagitis, reflujo gastroesofágico, linfopenia, elevación de enzimas hepáticas y neuropatía. Se han reportado desórdenes visuales hasta en el 62% de los pacientes, manifiestos con visión borrosa, diplopía, fotofobia, fotopsias, disminución de la agudeza visual, defectos en el campo visual y pérdida de la visión. Además, se ha observado bradicardia, dolor precordial, insomnio, artralgias e infecciones respiratorias. Deben vigilarse las enzimas hepáticas y ante alguna alteración debe suspenderse la terapia. Se debe vigilar la aparición de síntomas pulmonares que orienten a una neumonitis, dado que se han encontrado casos incluso fatales. También se ha observado prolongación del intervalo QT y otras arritmias. Debe hacerse seguimiento oftálmico y no puede utilizarse en pacientes con alteración de la función renal. Puede causar daño al feto durante el embarazo, las mujeres en edad fértil deberían emplear un método efectivo de contracepción y no se recomienda durante la lactancia.

Debe evitarse el uso concomitante con artemeter, ciclosporina, derivados de la ergotamina, fentanilo, nilotinib, pimozide, quetiapina, quinidina, sirolimus, tacrolimus y tioridazina.

Solo está aprobado para el tratamiento del *cáncer de pulmón de células no pequeñas* localmente avanzado o metastásico en quienes tengan un test positivo para el gen anormal de la cinasa anaplásica de linfoma (ALK).

IBRUTINIB

Se trata de un inhibidor irreversible de la tirocina cinasa de Bruton, que es un componente integral del receptor de células B (BCR) y de citosinas, lo que conduce a reducción de la proliferación y sobrevida de células B malignas.

Alcanza biodisponibilidad total, sufre metabolismo hepático y es excretado por vía fecal.

Puede provocar fibrilación auricular, fluter,

booksmedicos.org

hipertensión, edemas, ansiedad, fatiga, hiperuricemia, hipocalemia, infecciones urinarias, neoplasias malignas, neutropenia, artralgias y fiebre. Debe evitarse en el embarazo porque puede causar lesiones fetales. Se debe monitorear el conteo de células blancas, la frecuencia y ritmo cardíaco. Debe evitarse el uso conjunto con inductores e inhibidores CYP3A4, dipirona, natalizumab, hierba de San Juan y tofacitinib.

Se utiliza en el tratamiento de la *leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño*, y aquel con deleción 17p, en *linfoma de células del manto* previamente tratado, *linfoma de zona marginal* refractario y en *macroglobulinemia de Waldeström*.

NINTEDANIB

Inhibe receptores de múltiples tirosina cinasas, incluyendo factores de crecimiento derivados de plaquetas PDGFR alfa y beta), el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1, 2 y 3), factor de crecimiento endotelial (VEGFR-1, 2 y 3). Se une competitivamente al ATP unido a estos receptores y bloquea las señales intracelulares cruciales para la proliferación, migración y transformación de fibroblastos.

Tiene mala absorción, metabolismo hepático y excreción fecal.

Entre las reacciones adveras más relevantes están trombosis arterial, hipertensión, infarto de miocardio, hipotiroidismo, pérdida de peso, hemorragias e incremento de enzimas hepáticas. Debe usarse con mucha precaución en pacientes con riesgo cardiovascular, además incrementa el riesgo de sangrados. Puede causar graves daños al feto que contraindican su uso en embarazadas.

Se utiliza en el manejo de la *fibrosis pulmonar idiopática*.

PAZOPANIB

Es inhibidor de la tirosina cinasa (multicinasas), que limita el crecimiento tumoral por inhibición de la angiogénesis, por bloqueo de los receptores de la superficie celular del factor de crecimiento endotelial (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-alfa y beta), el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR-1 y 3), receptor de citoquinas (cKIT), el receptor de IL-2 de células T inducible por cinasas, entre otros.

Se administra por vía oral, con biodisponibilidad que incrementa con los alimentos, es metabolizado principalmente vía CYP3A4 y alcanza vida media de eliminación de 31 horas. Su excreción es fecal.

Hasta un 40% de pacientes han presentado hipertensión, pero también se ha observado fatiga, cambios en el color del cabello, hiperglicemia, hipofosfatemia, hiponatremia, incremento de TSH, hipomagnesemia e hipoglicemia. Existe un buen número de reportes de diarrea, incremento de lipasas, neutropenia, linfopenia, hemorragias, incremento de enzimas hepáticas, alopecia, pérdida de peso, proteinuria e incluso casos de infarto de miocardio. Debe monitorizarse estrechamente la función hepática, pues se han reportado casos fatales de hepatotoxicidad con elevación de transaminasas y bilirrubinas. Debe emplearse con cuidado en pacientes con riesgo cardiovascular, pues puede elevar el riesgo de eventos trombóticos, angina, ictus e infarto del miocardio. Puede empeorar la hipertensión arterial, por lo que debe ponerse especial atención en su control, además puede prolongar el intervalo QT. Se han reportado casos de perforación intestinal a veces fatal, por lo que deben evaluarse muy bien los síntomas digestivos. Además, debe ajustarse las dosis ante falla de la función renal. Puede causar daños al feto; las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos hasta un mes después de terminar la terapia y no se recomienda durante la lactancia.

No se debe emplear concomitantemente con atorvastatina, inductores CYP3A4, medicamentos que prolonguen el intervalo QT, inhibidores de la bomba de protones, pimozide, tacrolimus, tofacitinib y vacunas vivas.

Está aprobado para el tratamiento del *cáncer de células renales* avanzado (RCC), pero también se han reportado resultados favorables en el manejo del *cáncer de tiroides* y algunos *sarcomas de tejidos blandos* metastásicos o refractarios.

REGORAFENIB

Se trata de un inhibidor de múltiples cinasas envueltas en la angiogénesis, oncogénesis y mantenimiento del microambiente tumoral que resulta en inhibición el crecimiento del tumor. Específicamente inhibe los receptores VEGF, 1-3 KIT, PDGFR-alfa, PDGFR-beta, RET, FGFR1 y 2, BRAF entre otros.

Se absorbe por vía oral, alcanza biodisponibilidad del 69%, sufre metabolismo hepático y excreción principalmente por heces. Las reacciones adversas más importantes son hipertensión arterial, infarto de miocardio, fatiga, alopecia, hipocalcemia, hipotiroidismo, anemia, leucopenia, insuficiencia hepática, infecciones, proteinuria y fiebre. Se contraindica en embarazadas por riesgo de daño fetal, debe emplearse con mucho cuidado en pacientes con antecedentes de riesgo cardiovascular y se debe hacer monitoreo de la función del hígado.

Se utiliza en el tratamiento de *cáncer colorrectal metastásico*, *tumores del estroma gastrointestinal* localmente avanzados, irresecables o metastásicos y en *carcinoma hepatocelular* avanzado.

RUXOLITINIB

Es un inhibidor selectivo de las llamadas cinasas asociadas Janus (JAKs) JAK-1 y JAK-2 que median la señalización de citoquinas y de factores de crecimiento responsables de la hemopoyesis y la función

booksmedicos.org

inmune. La señalización mediada por JAK involucra el reclutamiento de receptores de citoquinas que llevan a la modulación de la expresión de genes.

El ruxolitinib muestra una rápida absorción por vía oral, el metabolismo es hepático por la vía del CYP3A4 a un metabolito activo, lo que les da vidas medias de eliminación de 3 horas y 6 horas respectivamente. La excreción es principalmente urinaria.

Los efectos indeseables más frecuentes incluyen cefalea, discinesias, hematomas, elevación de colesterol, anemia, trombocitopenia, neutropenia, elevación de enzimas hepáticas, ganancia de peso, flatulencia, infecciones de tracto urinario e infecciones por herpes virus. No debe iniciarse la terapia si el paciente tiene menos de 200.000 plaquetas/mm^3 y debe vigilarse muy bien el recuento de todas las series sanguíneas. Además, debe establecerse el riesgo de presentación de infecciones por bacterias, virus, hongos y micobacterias. Se ha observado bajo peso de fetos en modelos animales por lo que no se recomienda su uso durante el embarazo, y las mujeres y hombres en edad fértil deben utilizar métodos contraceptivos hasta que termine la terapia; no se recomienda durante la lactancia.

No debe utilizarse junto con BCG, dipirona, tacrolimus, tofacitinib y vacunas vivas.

Se emplea en el tratamiento de la *mielofibrosis*, incluyendo la forma primaria, la secundaria a *policitemia vera* y la *mielofibrosis post trombocitopenia esencial*.

SORAFENIB

Es un inhibidor de múltiples cinasas, que inhibe el crecimiento tumoral y la angiogénesis por inhibición intracelular de las cinasas (CRAF, BRAF y BRAF mutante) y los receptores de superficie (VFGFR-1, 2 y 3, PDGFR-beta, cKIT, FLT-3 y RET).

Se administra por vía oral, con biodisponibilidad que varía entre 38% y 49%, pero que puede verse disminuida en presencia de alimentos grasos; sufre metabolismo hepático vía CYP3A4, alcanza vida media de eliminación de 25 a 48 horas y su excreción es principalmente fecal. Se asocia con hipertensión, fatiga, neuropatía sensitiva, rash, alopecia, piel seca, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, diarrea, incremento de lipasas y amilasas, dolor abdominal, anorexia, linfopenia, trombocitopenia, incremento de INR, disfunción hepática, infarto de miocardio, depresión, disfunción eréctil, anemia y artralgias. Debe evitarse en pacientes hipertensos, o ponerse especial cuidado principalmente las primeras 6 semanas. Debe evitarse su uso en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica o factores de riesgo cardiovascular, al igual que pacientes con síndrome de QT largo. En pacientes que tomen warfarina se debe vigilar más estrechamente el INR. En modelos animales se ha observado teratogenicidad y pérdidas fetales por lo que hombres y mujeres en edad fértil deben emplear métodos contraceptivos efectivos hasta un mes después de terminar la terapia, y no se recomienda durante la lactancia.

Es importante no emplearlo al mismo tiempo que BCG, carboplatino, dipirona, paclitaxel, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus, tofacitinib, hierba de San Juan y vacunas vivas.

Se usa en *cáncer de células renales*, *cáncer hepatocelular no resecable*, *cáncer de tiroides avanzado*, *angiosarcoma recurrente o metastásico* y en los *tumores del estroma gastrointestinal (GIST)*.

VANDETANIB

Se trata de un inhibidor de múltiples cinasas, incluyendo el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y las cinasas RET, BRK, TIE2, EPH y SRC bloqueando selectivamente señales intracelulares, la angiogénesis y la proliferación celular.

Tiene lenta absorción oral, su biodisponibilidad no se ve afectada por comidas, sufre metabolismo hepático vía CYP3A4 y excreción renal y biliar.

Se ha asociado con isquemia cerebral, hipertensión, prolongación del intervalo QT, torsida de puntas, taquicardia ventricular, depresión, fatiga, síndrome de leucoencefalopatía, alopecia, hipoglicemia, hipotiroidismo, proteinuria, elevación de enzimas hepáticas, espasmos musculares y neumonitis. Debido a que inhibe la angiogénesis, que es vital en el desarrollo fetal, está contraindicado en el embarazo. Además, debe tenerse precaución en pacientes con síndrome de QT alargado y con fármacos que lo prolonguen.

Se utiliza en el tratamiento del *cáncer medular de tiroides*.

INHIBIDORES DE LA CINASA BRAF

VEMURAFENIB

Es potente inhibidor de la cinasa BRAF, lo cual inhibe los factores de crecimiento tumoral en melanomas, por bloqueo de la actividad de ciertas formas de cinasas mutadas, incluyendo la BRAF con la mutación V600E, que lleva al bloqueo de la proliferación de células de melanoma con dicha mutación (cerca del 50% de melanomas). Solo es útil en los pacientes que tengan la mutación BRAF V600E.

La administración de vemurafenib es oral, con metabolismo hepático vía CYP3A4, 1A2 y 2D6, y eliminación fecal (94%).

Se ha asociado con edemas periféricos, fatiga, cefalea, fiebre, rash, fotosensibilidad, alopecia, hiperqueratosis, papilomas de piel, carcinoma de piel de células escamosas, queratosis actínica, eritema, diarrea, tos, fibrilación auricular, hipotensión, prolongación de intervalo QT, vasculitis, parálisis facial, carcinoma basocelular, eritema nodoso, síndrome de Stevens-Johnson, incremento de

booksmedicos.org

enzimas hepáticas y alteraciones visuales. Se deben examinar con mucho cuidado todos los cambios dermatológicos por el riesgo de carcinomas de piel. Debe valorarse adecuadamente la función cardíaca y el riesgo de prolongación del intervalo QT. Puede causar daños al feto y no se debe usar durante el embarazo; las mujeres en edad fértil deben emplear un método anticonceptivo hasta un mes después de la última terapia y no se recomienda durante la lactancia.

No debe utilizarse concomitantemente con agentes que prolonguen el intervalo QT, quetiapina, quinina y tioridazina.

Se emplea en el tratamiento del *melanoma metastásico* o no resecable que tenga la mutación BRAF V600E. Además, en la *enfermedad de Erdheim-Chester* refractaria con la mutación BRAF V600E y en *cáncer de pulmón de células no pequeñas* refractario con la mutación BRAF V600E.

DABRAFENIB

Inhibe selectivamente algunas formas mutadas de proteína cinasa B-raf (BRAF) inhibiendo el crecimiento tumoral.

Se absorbe bien por vía oral con biodisponibilidad del 95%, metabolismo vía CYP3A4 y CYP2C8 y excreción fecal.

Entre las reacciones adversas reportadas están edemas, prolongación del intervalo QT, escalofríos, discinesias, deshidratación, hipercalcemia, hiperglicemia, hipercalemia, infecciones urinarias, anemia, algunas formas de cáncer de piel y uveítis. Se debe tener precaución porque se puede asociar con oclusión de vena de la retina, enfermedad pulmonar intersticial y reacciones febriles serias. No debe emplearse en embarazadas. Con frecuencia se combina con trametinib, lo cual incrementa también la toxicidad.

Debe evitarse el uso concomitante con asunaprevir, axitinib, bosutinib, inductores e inhibidores CYP2C8 y CYP3A4, e incrementa el riesgo de prolongación del intervalo QT de otros agentes.

Se emplea en el tratamiento de *melanoma metastásico* o *melanoma no resecable* (con la mutación BRAF V600E o V600K y en *cáncer de pulmón de células no pequeñas* refractario con la mutación BRAF V600E.

TRAMETINIB

Inhibe de manera reversible y selectiva la actividad de la cinasa mitogénica activada extracelular (MEK) que es un efector de la protein cinasa B-raf (BRAF), lo que causa reducción en la proliferación celular, falla en el ciclo celular e incremento de la apoptosis. Su combinación con dabrafenib genera gran inhibición de esta vía de las cinasas con resultante muerte celular de los melanomas.

Posee rápida absorción oral, con biodisponibilidad del 72%, metabolismo hepático y excreción principalmente por heces.

Se ha asociado con bradicardia, cardiomiopatía, falla cardiaca, discinesias, dermatitis, hemorragias, elevación de enzimas hepáticas y rabdomiólisis. Está contraindicado en embarazo por toxicidad fetal y debe tenerse especial cuidado en pacientes con enfermedades cardiacas, se debe suspender ante reacciones dermatológicas y alteraciones de la visión.

Se utiliza en el manejo del *melanoma metastásico* o *melanoma no resecable* (con la mutación BRAF V600E o V600K y en *cáncer de pulmón de células no pequeñas* refractario con la mutación BRAF V600E.

Tabla 15.1.
INHIBIDORES DE TIROSINA CINASA

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Axitinib	INLYTA	Tableta 1 mg y 5 mg	5 mg cada 12 horas	
Bosutinib	XOLYXA	Comprimidos 100 mg y 500 mg	200 a 800 mg una vez al dia	
Crizotinib	XALKORI	Comprimido 200 mg y 250 mg	VO: 250 mg cada 12 horas, en caso de toxicidad: 200 mg cada 12 horas	
Dabrafenib	TAFINLAR	Capsula 50 mg y 75 mg	150 mg cada 12 horas	
Dasatinib	SPRYCEL	Cápsula 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg y 140 mg	VO: 100 a 180 mg al dia	
Ibrutinib	IMBRUVICA	Capsula 140 mg	420 a 560 mg una vez al dia	
Imatinib	GLIVEC, LEMATIN, BIOTINIB, IMATINIB	Cápsula 100 mg	VO: 400 a 800 mg/dia. Dosis < 600 mg deben darse una vez al día, dosis de 800 mg deben dividirse 2 veces al día	VO: máximo 600 mg al dia dividido 1 o 2 veces.
Nilotinib clorhidrato	TASIGNA	Cápsula 150 mg y 200 mg	VO: 300 a 400 mg cada 12 horas	

booksmedicos.org

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Nintedanib	OFEV	Cápsula 100 mg y 150 mg	150 mg cada 12 horas	
Pazopanib	VOTRIENT	Tableta 200 mg y 400 mg	VO: 800 mg una vez al día	
Ponatinib	ICLUSIG	Tableta 15 mg y 45 mg	45 mg una vez al día	
Regorafenib	STIVARGA	Tableta 40 mg	160 mg una vez al día	
Ruxolitinib		Tableta 15 mg y 20 mg	Según conteo de plaquetas: > 200.000 m^3: 20 mg dos veces al día; entre 100.000 y 200.000: 15 mg dos veces al día	
Sorafenib Tosilato	NEXAVAR	Cápsula 200 mg	VO: 400 mg dos veces al día	
Trametinib	MEKINIST	Tableta 0,5 mg y 2 mg	2 mg una vez al día	
Vandetanib	CAPRELSA	Cápsula 100 mg y 300 mg	300 mg una vez al día	
Vemurafenib	ZELBORAF	Tableta 240 mg	VO: 960 mg cada 12 horas	

ANTIPROLIFERATIVOS E INMUNOSUPRESORES

EVEROLIMUS, SIROLIMUS

Son inmunosupresores que inhiben la activación y proliferación de linfocitos T. Se unen e inhiben una proteína cinasa denominada blanco de rapamicina de mamíferos (mTOR) que es una enzima fundamental en el ciclo celular y cuya inhibición reduce la síntesis de proteínas y la proliferación celular, y además poseen propiedades antiangiogénicas.

Tienen rápida absorción oral con biodisponibilidades que varían entre 30% (everolimus) y 15% (sirolimus). Su metabolismo es hepático vía CYP3A4. La vida media de sirolimus puede ser de unas 63 horas mientras que la de everolimus es menor a 30 horas. La excreción se lleva a cabo principalmente por heces y una pequeña fracción por orina.

Tienen importante toxicidad y se han asociado a angina de pecho, fibrilación auricular, falla cardiaca, trombosis venosa, edemas, hipertensión, embolismo pulmonar, agitación, alucinaciones, acné, acidosis, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hematuria, elevación de enzimas hepáticas, artralgias, hidronefrosis e infecciones. Están contraindicados en mujeres embarazadas porque pueden causar daño fetal. Además, everolimus puede producir infertilidad. Las mujeres que son tratadas con ellos deben recibir métodos contraceptivos varias semanas antes de iniciarlos y hasta 8 a 12 semanas después de suspenderlos. Debe tenerse especial cuidado porque al ser inmunosupresores pueden resultar infecciones, incluso graves y mortales, además pueden conducir al desarrollo de alguna malignidad, incluyendo linfomas y cáncer de piel.

Deben reducirse las dosis de ciclosporina por el mayor riesgo de toxicidad renal. Además, debe evitarse el uso concomitante con inductores e inhibidores CYP3A4, dipirona, natalizumab, pimecrolimus, pimozide, hierba de San Juan, tacrolimus tópico, tofacitinib y voriconazol.

Everolimus se utiliza *en cáncer de mama avanzado HER2 negativo, tumores neuroendocrinos, angiomiolipoma renal, cáncer renal avanzado, trasplante de hígado y riñón* para la prevención del rechazo, *astrocitoma de células gigantes, tumor carcionide, trasplante de corazón y macroglobulinemia de Waldenström*. Sirolimus está indicado en pacientes con trasplante renal con bajo, moderado y alto riesgo inmunológico, en *linfangioleiomiomatosis*, en *enfermedad de injerto vs huésped, trasplante de corazón y angiomiolipoma renal*.

TACROLIMUS

Se trata de un fármaco que suprime la inmunidad celular por unión a una proteína intracelular FKBP-12 y un complejo de proteínas dependientes para inhibir la actividad de la fosfatasa de calcineurina.

La absorción es incompleta y se ve reducida por alimentos, la biodisponibilidad varía entre 7% y 32%, sufre metabolismo hepático vía CYP3A4 a varios metabolitos activos y es excreta por heces.

Su toxicidad está relacionada con angina de pecho, fibrilación auricular, bradicardia y otras arritmias, falla cardíaca, isquemia cerebral, hipertensión, síncope, sueños anormales, agitación, amnesia, ataxia, convulsiones, alopecia, decoloración de la piel, acidosis, síndrome de Cushing, pancreatitis, anuria, trastornos de coagulación, neoplasias (vejiga, tiroides, piel, linfomas), infecciones por bacterias, virus, hongos y protozoos entre otras. Se han observado eventos adversos en modelos animales de investigación; tacrolimus atraviesa la placenta y puede asociarse con bajo peso al nacer, hipercale-

booksmedicos.org

mia y disfunción renal en los neonatos. Las mujeres trasplantadas deben esperar al menos 2 años y ser instruidas sobre su fertilidad. Tacrolimus puede emplearse durante la gestación, pero los riesgos de infecciones, hipertensión y pre-eclampsia son mayores.

Se emplea como inmunosupresor después de un *trasplante de un órgano sólido* (hígado, riñón, corazón, pulmón) solo o asociado a otros inmunosupresores. También en la *enfermedad de injerto vs huésped* y en *artritis reumatoide.*

MICOFENOLATO (ÁCIDO MICOFENÓLICO)

Es un profármaco que rápidamente es trasformado en ácido micofenólico, el cual es un inhibidor selectivo e irreversible de la deshidrogenasa de monofosfato de inosina (IMDPH), enzima importante en la síntesis *de novo* de nucleótidos de guanina. Los linfocitos T y B son dependientes de esta vía para su proliferación, de tal forma que se ve inhibida además la formación de anticuerpos, la adherencia celular y la migración.

Posee rápida y amplia absorción y luego de su trasformación se distribuye unido a proteínas. Es metabolizado en hígado y enterocitos y la mayor parte es excretado por orina como metabolito inactivo.

Con dosis bajas usadas en rechazo de trasplante renal se consigue menor toxicidad. Se ha reportado dolor precordial, hipertensión, taquicardia, ansiedad, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento de lactato deshidrogenasa, infecciones urinarias, anemia, sepsis, disnea, derrame pleural y fiebre. Está contraindicado en el embarazo porque se ha asociado con malformaciones congénitas en el primer trimestre y con perdida fetal. Las mujeres en edad fértil deben emplear métodos contraceptivos efectivos hasta seis semanas después de concluida la terapia. Se debe tener precaución por el riesgo de infecciones bacterianas, virales y por protozoos, incluyendo por oportunistas, además, se eleva el riesgo de linfomas y malignidades de la piel.

Debe evitarse el uso conjunto con colestiramina, pimecrolimus, derivados de la rifamicina, tacrolimus tópico y tofacitinib.

Está indicado en el manejo del *trasplante renal, hepático y cardiaco*, además en *hepatitis autoinmune refractaria, nefritis lúpica, miastenia gravis y psoriasis.* En niños mayores de 3 meses está aprobado para *trasplante de riñón.*

FINGOLIMOD

Pertenece a una nueva clase de fármacos que son agonistas de los receptores de esfingosina-a-fosfato 1, 3, 4 y 5, con lo que bloquean la capacidad de los linfocitos de emerger de los nódulos linfáticos, por lo que la cantidad de éstos disponibles en el sistema nervioso central es reducida con lo cual disminuye su inflamación.

Se absorbe vía oral con biodisponibilidad de 93%, se trasporta unido a proteínas, se metaboliza en el hígado por la ruta de CYP4F2, CYP2D6 y CYP3A4 y es excretado principalmente en orina.

Entre las reacciones adversas más notables se encuentran bloqueos auriculoventriculares, bradicardia, hipertensión, depresión, queratosis actínica, alopecia, carcinoma basocelular, leucopenia, elevación de enzimas hepáticas, debilidad, visión borrosa, e infecciones por herpes virus. Puede causar daño en el feto, por lo que se contraindica en embarazadas y las mujeres en edad fértil deben recibir métodos efectivos de anticoncepción hasta dos meses después de suspenderlo. Se contraindica en caso de hipersensibilidad, infarto de miocardio, angina inestable, ictus, isquemia cerebral transitoria, falla cardiaca descompensada, bloqueos AV de segundo y tercer grado, síndrome de nodo sinusal enfermo y prolongación del intervalo QT.

Debe evitarse su uso concomitante con agentes antiarrítmicos, esmolol, pimecrolimus, tacrolimus tópico y tofacitinib.

Está indicado en el tratamiento de la *esclerosis múltiple.*

INHIBIDORES DE RECEPTORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) pertenece a la familia ErbB de receptores transmembrana de la tirosina cinasa. El EGFR también se le conoce como HER1 y se requiere para el crecimiento y diferenciación de las células epiteliales. En el tratamiento de tumores sólidos se están utilizando dos clases de fármacos dirigidos a la vía EGFR: gefitinib y erlotinib inhiben la tirosina cinasa del EGFR y bloquean su actividad, mientras que cetuximab y panitumumab se unen específicamente al dominio extracelular de EGFR.

AFATINIB

Es un bloqueador altamente selectivo de la familia de receptores de crecimiento epidérmico EGFR, HER2, y HER4; se une de manera irreversible al dominio de la tirosina cinasa, resultando en inhibición del crecimiento del tumor y regresión de éste.

Se absorbe adecuadamente por vía oral con biodisponibilidad de 92%, tiene metabolismo hepático y excreción fecal.

Se ha asociado con fatiga, acné, hipocalemia, anorexia, linfopenia, incremento de enzimas hepáticas, falla renal y sepsis. Hasta ahora no se recono-

booksmedicos.org

cen interacciones importantes, ni contraindicaciones, pero se debe tener precaución con reacciones cutáneas, la fracción de eyección del corazón y la función hepática. Puede causar daño fetal durante el embarazo y las mujeres en edad fértil deberían emplear métodos seguros de anticoncepción.

Se utiliza en *cáncer de pulmón de células no pequeñas* metastásico.

GEFITINIB, ERLOTINIB

Estos dos fármacos inhiben reversiblemente la tirosina cinasa del HER1/EGFR por bloqueo competitivo de la unión de ATP con lo que la fosforilación intracelular es inhibida, lo cual previene la corriente de señales, resultando en muerte celular.

Se administran por vía oral, con biodisponibilidad del 60% y metabolismo hepático vía CYP3A4.

Más del 50% de pacientes que los toman presenta diarrea y exantema, además pueden asociarse con piel seca, acné, náuseas, vómito, prurito, anorexia, edemas periféricos, fatiga y además se ha descrito una neumopatía intersticial con disnea y tos.

Se restringe a pacientes con *cáncer pulmonar de células no pequeñas* avanzado o metastásico con mutaciones de sustitución por deleciones EGFR del exón 19 o 21. Con erlotinib también se presentaron problemas para mostrar su superioridad en supervivencia, por lo que está actualmente aprobado para pacientes con *cáncer broncopulmonar no microcítico* con mutaciones de sustitución por deleciones EGFR del exón 19 o 21y en *cáncer pancreático*.

CETUXIMAB

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal dirigido a un dominio extracelular del EGFR que evita la señalización dependiente del ligando y la dimerización del receptor, con lo que antagoniza el crecimiento celular y las señales de supervivencia. Además, puede mediar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos contra las células tumorales. Específicamente se trata de una inmunoglobulina G_1 quimérica recombinante humana y murina.

Debe ser administrado por vía intravenosa y logra el equilibrio terapéutico tras unas tres semanas, alcanza vida media de eliminación de unas 112 horas y la eliminación se presenta a través de la degradación por el sistema retículo endotelial.

Son bastante comunes las reacciones adversas y se ha detallado fatiga, cefalea, insomnio, fiebre, ansiedad, depresión, una forma de rash acneiforme, piel seca, hipomagnesemia, dolor abdominal, diarrea, estomatitis, dispepsia, tos, infecciones, reacciones en el sitio de la infusión, paro cardiopulmonar y sepsis. Se han reportado reacciones infusionales serias hasta en 3% de pacientes con algunos raros desenlaces fatales, lo que debe obligar a la pronta suspensión de la infusión. Se ha observado paro cardiorrespiratorio o muerte súbita hasta en 2% de casos que reciben cetuximab en combinación con radioterapia o quimioterapia con medicamentos basados en platino o fluorouracilo. Se debe hacer monitoreo estrecho de electrólitos en sangre durante y después del tratamiento. La dermatitis acneiforme aparece en la mayoría de pacientes en las primeras semanas de iniciado el medicamento y puede ser manejada con antibióticos tópicos u orales, pero no se recomiendan los corticosteroides. Debe evitarse la exposición solar. Como el factor de crecimiento epidérmico es esencial para el desarrollo del feto se espera que puedan presentarse efectos adversos durante el embarazo; hombres y mujeres deben emplear métodos contraceptivos hasta 6 meses después de la última dosis.

El cetuximab está aprobado para el tratamiento del *cáncer colorrectal metastásico* del tipo salvaje KRAS con o sin mutación, también en el *cáncer de células escamosas de cabeza y cuello*, solo o en combinación con fármacos basados en platino o con radioterapia. Además, se ha empleado en la terapia del *cáncer pulmonar de células no pequeñas y en cáncer escamoso de piel no resecable*.

OSIMERTINIB

Es un inhibidor irreversible de la tirosina cinasa del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) la cual se une a formas mutantes incluyendo T790M, L858R y la deleción del exón 19.

De absorción oral, pero logra baja biodisponibilidad, sufre metabolismo en el hígado y se excreta principalmente por esta misma vía.

Se han reportado casos de cardiomiopatía, eventos cerebrovasculares, prolongación del intervalo QT, embolismo pulmonar, reducción de la fracción de eyección, tromboembolismo venoso, rash, hiponatremia, anemia, leucopenia y alteraciones oculares con ojos secos, visión borrosa e incluso cataratas. Puede causar daño fetal durante el embarazo. Debe tenerse precaución en pacientes con cualquier cardiopatía, enfermedad pulmonar intersticial, leucopenias y anemia.

Se emplea en pacientes con *cáncer pulmonar de células no pequeñas* metastásico.

PANITUMUMAB

Se trata de un anticuerpo IgG_{2k} completamente humanizado, recombinante que se une y bloquea el dominio extracelular del EGFR y que no media la citotoxicidad dependiente de anticuerpos.

También se administra por vía intravenosa y tiene vida media de eliminación de 7,5 días.

Los efectos secundarios son similares a los de cetuximab, encabezados con fatiga, toxicidad dermatológica (90%) con eritema, rash acneiforme, prurito. Algunas de las manifestaciones en piel pueden complicarse con infecciones, sepsis y abscesos. Se ha reportado la posibilidad de que se presenten reacciones seve-

booksmedicos.org

ras infusionales con anafilaxia, broncoespasmo, fiebre, escalofríos e hipotensión hasta en el 1% de los casos.

Se usa en la monoterapia del tratamiento de pacientes con *cáncer colorrectal* metastásico del tipo salvaje KRAS.

NIMOTUZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une e inhibe el dominio extracelular del EGFR, con lo cual ha demostrado propiedades antiproliferativas, proapoptósicas y además efectos antiangiogénicos en tumores que sobre expresan este receptor.

Ha demostrado ser eficaz en mejorar la sobrevida hasta por 16 meses en pacientes con *carcinoma escamocelular de cabeza y cuello*, en *tumores nasofaríngeos, gliomas* en adultos y niños y *cáncer esofágico* avanzado.

INHIBIDORES DE HER2/neu

TRASTUZUMAB

Es el primer anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento de tumores sólidos. Su mecanismo de acción tiene que ver con su capacidad de unirse a un dominio extracelular del EGFR (HER-2) y así mediar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos por inhibición de la proliferación de células, las cuales tienen sobreexpresada la proteína HER-2.

La farmacocinética del trastuzumab depende de la dosis y tiene vida media de eliminación de 5,8 días, logrando concentraciones de equilibrio entre la semana 16 y 32 de tratamiento.

Las reacciones adversas son múltiples y muy variadas; se ha observado disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, dolor, fiebre, escalofríos, rash, náuseas, diarrea, anorexia, cansancio, dolor lumbar, tos, disnea, rinitis y faringitis. También se pueden presentar reacciones infusionales (con escalofríos y fiebre), edemas, taquicardia, arritmias, hipertensión, depresión, infecciones de tracto urinario, artralgias, parestesias, reacciones alérgicas y síndrome similar a cuadro gripal.

La exposición a trastuzumab durante el embarazo puede llevar a oligohidramnios, hipoplasia pulmonar, malformaciones esqueléticas y muerte neonatal. Las mujeres en edad fértil deben utilizar algún método de anticoncepción efectiva. Por sus efectos cardiovasculares se ha asociado a falla cardíaca, siendo mayor en aquellos pacientes que utilizan combinados con antraciclinas. Se han podido observar eventos adversos serios con reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia), reacciones infusionales (con muertes) y eventos pulmonares agudos (síndrome de distrés respiratorio), las cuales en su mayoría ocurren con la primera aplicación. Se debe interrumpir la infusión ante manifestaciones de disnea o hipotensión.

Está indicado en el tratamiento adyuvante de pacientes con *cáncer de mama* con sobreexpresión HER-2; también en pacientes con *adenocarcinoma gástrico o gastroduodenal* con sobreexpresión HER-2 que no han recibido tratamiento previo.

LAPATINIB

Es una molécula pequeña con varias propiedades. Se comporta como inhibidor de la tirosina cinasa, bloqueando la actividad de EGFR (ErbB1) y HER-2 (ErbB2) por unión reversible a la enzima con lo que bloquea la fosforilación y activación de los segundos mensajeros (Erk1/2 y Akt), lo que regula la proliferación y sobrevida celular en tumores que expresan ErbB- y ErbB2.

Tras su administración oral, presenta absorción incompleta y variable, metabolismo hepático vía CYP3A4 en mayor medida generando metabolitos inactivos. Tiene vida media de eliminación de 24 horas y la excreción es principalmente fecal.

Entre 10% y 20% de pacientes se quejan de fatiga, cefalea, pero ha sido descrito eritrodisestesia palmo-plantar, rash, piel seca, alopecia, vómito, dolor abdominal, estomatitis, anorexia, anemia, neutropenia y trombocitopenia, incremento de enzimas hepáticas, disnea, epistaxis, falla cardiaca y prolongación del intervalo QT. Debe valorarse muy bien la función cardíaca del paciente por el riesgo de reducción de la fracción de eyección. Además, verificar que el paciente no tenga signos EKG de QT largo y no asociarlo con otros fármacos que conlleven el riesgo de prolongar este mismo intervalo. También se ha reportado hepatotoxicidad grave que puede incluso ser letal. La exposición a lapatinib durante el embarazo puede resultar en daño fetal. Se debe evitar embarazarse durante el curso del tratamiento.

Debe evitarse el uso concomitante con inductores o inhibidores de CYP3A4, nilotinib, pimozide, quetiapina, quinina, hierba de San Juan y tioridazina.

Se utiliza en combinación con capecitabina en el tratamiento del *cáncer de seno* avanzado o metastásico con sobreexpresión HER-2 en pacientes quienes hayan recibido terapia previa (con antraciclina, taxanos o trastuzumab). También en combinación con trastuzumab en pacientes con *cáncer de seno con sobreexpresión HER-2* que han progresado a pesar de recibir previamente trastuzumab.

PERTUZUMAB

Es un nuevo anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor HER-2, en un dominio de la porción extracelular del mencionado receptor, dife-

booksmedicos.org

rente al que se une trastuzumab, y bloquea la dimerización del HER-2. Se ha investigado para ser asociado al trastuzumab, buscando una ventaja teórica al bloquear dos blancos terapéuticos diferentes del mismo receptor, con lo que se han logrado mayores sobrevidas, lo que sugiere que esta combinación es más eficaz en el tratamiento de *cánceres mamarios HER-2 positivos* que el uso de uno solo.

Se ha asociado con falla cardíaca, edemas, neuropatía periférica, dolor abdominal, neutropenia febril, mialgias, fiebre y reacciones infusionales. La exposición a pertuzumab durante el embarazo puede resultar en mortalidad embrio-fetal y defectos al nacer. Las mujeres deben emplear métodos anticonceptivos efectivos hasta 7 meses después de la última dosis.

Tabla 15.2.

INHIBIDORES DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto
Afatinib	GIOTRIF	Tableta 20 mg, 30 mg, 40 mg y 50 mg	40 mg una vez al día
Cetuximab	ERBITUX	Solucion para infusion 5 mg/ml/ 20 ml	IV en infusión: 400 mg/m2 (2 horas); Mantenimiento: 250 mg/m² (1 hora)
Edrecolomab	PANOREX	Sol inyectable 100 mg/l0ml	Ciclo inicial: 500 mg, seguido de 100 mg cada 28 días, con un máximo de tratamiento de 20 semanas
Erlotinib	TARCEVA	Capsula 100 mg	VO: 100 a 150 mg/día
Everolimus	CERTICAN, AFINITOR	Tableta 0,5 mg, 0,75 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg y 10 mg	5 a 10 mg una vez al día
Fingolimod	GILENYA, LEBRINA	Capsula 0,5 mg	0,5 mg una vez al día
Gefitinib	IRESSA	Tableta recubierta 250 mg	VO: 250 mg/día. En pacientes que toman fenitoina o rifampicina subir a 500 mg/día.
Lapatinib	TYKERB	Tableta 250 mg	VO: en combinación con capecitabina: 1250 mg/día. En combinación con letrozol: 1500 mg/día. En combinación con trastuzumab: 1000 mg/día
Nimotuzumab	CIMAHER	Solucion inyectable 50 mg/10 ml	IV: 200 mg cada sem. durante 6 sem. Más radioterapia o quimioradioterapia. Mantenimiento: 200 mg cada 15 dias.
Micofenolato de mofetilo	CELLCEPT, MYCOCELL, MICOFENOLATO de MOFETILO, MYCOCEM, FELONEX, MICOFLAVIN, MYFORTIC	Tableta 250 mg, 360 mg y 500 mg	1 g cada 12 horas
Osimertinib	TAGRISSO	Tableta 80 mg	80 mg una vez al día
Panitumumab	VECTIBIX	Solucion para infusion 20 mg/ml/5 ml	IV: 6 mg/kg cada 2 semanas
Pertuzumab	[PERJETA]	Sol. Inyectable 420 mg/14 ml	Infusión IV: inicial: 840 mg. Mantenimiento: 420 mg cada 3 sem.
Sirolimus	RAPAMUNE	Tableta 1 mg y 2 mg	Dosis carga 15 mg seguido de 5 mg al día
Tacrolimus	PROGRAF, PREJOTAC, TACROLIMUS	Tableta 1 mg y 5 mg	0,1 a 0,15 mg/kg/dia dividido en 2 dosis
Trastuzumab	HERCEPTIN	Polvo para reconstituir a sol. Iny. 440 mg/20 ml	En cáncer mamario (con paclitaxel o docetaxel) infusión IV: dosis carga: 4 mg/kg. Mantenimiento: 2 mg/kg cada semana por 12 sem. y después 6 mg/kg cada 3 sem. hasta completar 52 sem. En cáncer gástrico metastásico despues de terapia con cisplatino dar carga con 8 mg/kg y mantenimiento 6 mg/kg cada 3 sem.

booksmedicos.org

INHIBIDORES DE LA ANGIOGÉNESIS

Desde 1971 surgió la hipótesis de que la inducción de la formación de nuevos vasos era una propiedad de los cánceres, condición que ya ha sido demostrada y es la base para la comprensión y tratamiento de muchas neoplasias. Las células cancerosas secretan factores angiógenos que llevan a la formación de nuevos vasos sanguíneos y garantizan el flujo de los nutrientes a las células neoplásicas. Los factores angiógenos reconocidos son el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor transformador del crecimiento ß (TGF ß) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), que son expresados por varios tipos de tumores, ya que su secreción es esencial para el crecimiento del cáncer y las metástasis. El antagonismo de estas moléculas proangiógenas detiene el crecimiento tumoral.

En 2009 el equipo de trabajo de Jain propuso un mecanismo que también mejoraba la respuesta al tratamiento. Sus observaciones concluyeron que en los tumores existen fugas capilares que elevan la permeabilidad y la presión intersticial, lo cual inhibe el flujo sanguíneo, reduce la oxigenación y evita el suministro de fármacos al tejido tumoral. Los anticuerpos dirigidos contra el VEGF disminuyen la presión intersticial y mejoran la oxigenación y el flujo de sangre en el tumor, por lo que incrementan la capacidad de los quimioterápicos para llegar a la neoplasia.

BEVACIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humanizado de origen recombinante, que se une y neutraliza el VEGF-A, evitando su asociación con los receptores endoteliales Fit-1 y KDR, con lo cual se retarda el crecimiento de todos los tejidos (incluyendo los metastásicos).

El bevacizumab se administra en infusión intravenosa usualmente después de los otros quimioterápicos y tiene vida media de eliminación de unos 20 días. También se puede aplicar en inyección intravítrea precedido por antibióticos.

A nivel cardiovascular se ha asociado con hipertensión, eventos tromboembólicos, trombosis arterial, hipotensión, dolor, discinesias, fatiga, neuropatía sensitiva, alopecia, dermatitis exfoliativa, decoloración de la piel, dolor abdominal, vómito, anorexia, estreñimiento, diarrea, estomatitis, hemorragia gastrointestinal, dispepsia, trastornos del gusto, hemorragias, leucopenia, mialgias, proteinuria, infecciones respiratorias altas y úlceras en piel. No se debe suministrar a mujeres en embarazo por riesgo de daño fetal y las mujeres en edad fértil deben emplear métodos contraceptivos hasta 6 meses después de la última dosis. En los 50 primeros días de tratamiento se ha observado perforación gastrointestinal hasta en 2,4% de casos, por lo que se deben monitorear todos los síntomas como dolor abdominal, fiebre, náuseas y constipación. También se ha observado que las heridas tardan en cicatrizar o puede haber complicaciones quirúrgicas por lo que se recomienda suspender el medicamento 28 días antes de cualquier cirugía y reiniciarlo 28 días después y hasta que la herida esté sana. Debe emplearse con mucha precaución en personas con enfermedad cardiovascular, pues se ha observado que el bevacizumab incrementa el riesgo de eventos tromboembólicos, incluyendo infarto cerebral, de miocardio, angina e isquemia cerebral transitoria, además empeora la hipertensión arterial. Se han presentado casos de leucoencefalopatía. Debe tenerse especial cuidado en pacientes con problemas sanguíneos pues se ha observado que se eleva el riesgo de hemoptisis, hemorragias gastrointestinales, en SNC, epistaxis y por vía vaginal que pueden ser severas e incluso fatales. Además, se pueden presentar reacciones infusionales. Debe evitarse el uso conjunto con clozapina y sunitinib.

Está aprobado para el tratamiento de *cáncer colorrectal metastásico*, del *cáncer pulmonar de células no pequeñas* no resecable, localmente avanzado o metastásico, en *glioblastoma*, y en el tratamiento del *cáncer renal metastásico*. Además, se viene empleando en el tratamiento del *cáncer mamario, cáncer recurrente de cuello, cáncer recurrente de ovario, sarcomas de tejidos blandos* (angiosarcoma o hemangiopericitoma), *cáncer de endometrio* recurrente o persistente, en *telangectasias hemorrágicas hereditarias*, *mesotelioma pleural maligno* no resecable y en la *degeneración macular relacionada con la edad* (AMD).

SUNITINIB

Sus propiedades anticancerosas y antiangiogénicas se desprenden de su capacidad de inhibir múltiples receptores de tirosina cinasas y de los factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFRα y PDGFRß), factores de crecimiento endotelial (VEGFR 1, 2 y 3), tirosina cinasa 3 (FLT3), factor estimulante de colonias tipo 1 (CSF-1R) y el receptor del factor neurotrófico derivado de células madre (RET).

Se administra por vía oral con una adecuada absorción sin que los alimentos la modifiquen y se metaboliza en el hígado vía CYP3A4 a un metabolito activo (SU12662) con lo cual las vidas medias de eliminación van desde 40 horas para el fármaco, hasta 110 horas para el metabolito. La excreción es fecal (61%) y renal (16%).

Hasta en el 34% de pacientes se produce hipertensión e incluso falla cardíaca (15%); además, fatiga, cefalea, fiebre, insomnio, escalofríos, depresión, decoloración de la piel, rash, cambios en el color del pelo, piel seca, alopecia, hiperglicemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, hipocalemia, diarrea, estomatitis, dolor abdominal, constipación, xerostomía. Entre 26% y 79% de pacientes pueden presentar anemia, neutropenia, trombocitopenia y sangrados. Se pueden elevar las

booksmedicos.org

enzimas hepáticas, la creatinina y se han reportado casos de pancreatitis, embolismo pulmonar y de eventos trombóticos. Está contraindicado durante el embarazo porque puede conducir a graves efectos del desarrollo fetal, teratogénesis, embriotoxicidad y muerte fetal. Se debe vigilar la función hepática, pues se han presentado casos severos de toxicidad en este órgano, incluso fatales. Puede reducir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por lo que se debe evaluar el riesgo de falla cardíaca. Se debe descontinuar ante cualquier síntoma cardiovascular. Además, se debe prestar especial atención a los posibles sangrados en cualquier órgano.

Debe evitarse el uso concomitante con bevacizumab, dronedarona, nilotinib, pimozide, quetiapina, quinina, hierba de San Juan, tacrolimus, vacunas vivas y tioridazina.

Se emplea en el tratamiento del *tumor de estroma gastrointestinal* (GIST) de pacientes que no toleran o en quienes continúa progresando la enfermedad con el manejo con imatinib, en el tratamiento del *cáncer de células renales avanzado*, en los *tumores neuroendocrinos del páncreas* que no son resecables. Además, se viene usando en *cáncer de tiroides* avanzado y en *sarcomas de tejidos blandos no GIST*.

RANIBIZUMAB

Es de uso oftálmico. Se trata de un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, el cual se une e inhibe el factor de crecimiento del endotelio vascular con lo cual suprime la neovascularización y retarda la pérdida de la visión.

Se administra por vía intravítrea y solo bajos niveles son detectados en plasma. Su vida media de eliminación alcanza los 9 días.

Provoca cefalea, artralgias, hemorragia conjuntival, dolor ocular, incremento de la presión intraocular, visión borrosa, inflamación intraocular y blefaritis. Además, se ha reportado nasofaringitis, bronquitis, fibrilación auricular, eventos tromboembólicos, náuseas, anemia, tos, disnea, exacerbación de la hipertensión y dolor facial. Está contraindicado en caso de que se presenten infecciones oculares o perioculares. Debe colocarse con una adecuada técnica aséptica. Se debe poner especial cuidado en pacientes con mayor riesgo de eventos tromboembólicos. Se debe vigilar la presión intraocular a los 30 minutos y entre los 2 y 7 días posteriores al procedimiento.

Está indicado en el tratamiento de la neovascularización húmeda de la *degeneración macular relacionada con la edad* (AMD), en el manejo del *edema macular* subsecuente a la oclusión venosa de retina (RVO) e incluso se ha ensayado en el tratamiento del deterioro visual asociado al *edema macular de la diabetes* (DME) y en la misma *retinopatía diabética*.

AFLIBERCEPT

Es una proteína de fusión de origen recombinante, que actúa como receptor señuelo para el factor de crecimiento endotelial (VEGF-A) y el factor de crecimiento placentario (PIGF). La unión al receptor señuelo previene que VEGF-A y PIGF se unan y activen los receptores de las células endoteliales con lo que se suprime la neovascularización y se enlentece la pérdida de la visión.

Es de aplicación intravítrea y muy poco llega a circulación sistémica; su vida media de eliminación es de 5 a 6 días.

Se ha asociado a hemorragia conjuntival, dolor y hemorragia en el sitio de la inyección, cataratas decoloración vítrea, aumento de la presión intraocular, hiperemia conjuntival, erosión corneal, sensación de cuerpo extraño, visión borrosa, endoftalmitis, eventos tromboembólicos y anticuerpos anti aflibercept.

Las precauciones más relevantes tienen que ver con la adecuada técnica de aplicación y la asepsia; no puede aplicarse si hay inflamación intraocular activa o infecciones oculares.

Está aprobado para el tratamiento de la neovascularización (húmeda) de la *degeneración macular relacionada con la edad* (AMD), en el *edema macular de la diabetes*, en la *retinopatía diabética* y el *edema macular* a consecuencia de la oclusión de la vena de la retina.

PEGAPTANIB

Es un oligonucleótido unido covalentemente a polietilenglicol, el cual puede adoptar tres formas dimensionales y unirse al factor de crecimiento endotelial (VEGF), con lo cual suprime la unión de éste a sus receptores y suprime la neovascularización y enlentece la pérdida de la visión.

Como otros fármacos del grupo, se aplica por vía intravítrea y tiene lenta absorción a circulación sistémica; es metabolizado por endo y exonucleasas y tiene vida media de eliminación de 6 a 14 días.

Entre el 10% y 40% de los pacientes presentan hipertensión, inflamación de la cámara anterior del ojo, visión borrosa, cataratas, hemorragia conjuntival, edema corneal, dolor ocular, incremento de la presión intraocular, queratitis punctata, disminución de la agudeza visual y opacidades vítreas. Del 1% a 10% de pacientes pueden experimentar oclusión de la arteria carótida, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral transitoria, discinesias, vértigo, dermatitis de contacto, diabetes mellitus, retención urinaria, blefaritis, conjuntivitis, fotopsias, endoftalmitis, midriasis, pérdida auditiva y bronquitis. Está contraindicado en caso de infecciones oculares. Debe usarse con técnica adecuada. Se han presentado raros casos de anafilaxia por lo que se debe monitorear de cerca el paciente. Debe evitarse su uso en pacientes con riesgo de eventos trombóticos. No hay estudios adecuados que garanticen su seguridad en embarazadas.

Se usa en el tratamiento de la neovascularización (húmeda) de la *degeneración macular relacionada con la edad* (AMD).

booksmedicos.org

INHIBIDORES DEL PROTEASOMA

BORTEZOMIB

Es inhibidor de proteasomas, un complejo de enzimas que regula la homeostasis de proteínas dentro de la célula. Específicamente se une a la subunidad beta 5 del núcleo 20S del proteasoma 26S y produce inhibición de su actividad, similar a la quimotripsina, llevando a la activación de una cascada de señales, frenado del ciclo celular y apoptosis.

Se administra por vía intravenosa, sufre metabolismo hepático vía CYP2C19, CYP3A4 y CYP1A2 a metabolitos inactivos; la vida media de eliminación de dosis única es de 9 a 15 horas, pero tras múltiples dosis puede ser hasta de 193 horas.

Se han presentado algunos efectos de tipo cardiovascular como edemas, hipotensión, falla cardíaca, con edema pulmonar y choque cardiogénico. También se han observado alteraciones psiquiátricas, ansiedad, fiebre, disestesias, insomnio, vértigo, náuseas, diarrea, constipación, anorexia, dispepsia, trombocitopenia, neutropenia, debilidad, neuropatía periférica, dolor óseo, mialgias, infecciones de tracto respiratorio superior, neumonía e infecciones por herpes virus. Puede causar neuropatía periférica especialmente de tipo sensitivo, por lo que se deben valorar y ajustar las dosis para reducir su riesgo. Puede potenciar la hipotensión de otros medicamentos y causar síncope o precipitar falla cardíaca. Se ha asociado con prolongación del intervalo QT y neumonitis a veces fatal, por lo que se debe vigilar la aparición de síntomas respiratorios. Puede provocar hiper o hipoglicemia y es necesario ajustar las dosis de los antidiabéticos en pacientes con esta morbilidad. Para el manejo de las náuseas, vómito y diarrea puede ser necesario administrar antieméticos o antidiarreicos. Puede asociarse con bajo peso y pérdida fetal por lo que no se aconseja su uso en embarazadas, y las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos efectivos de contracepción.

Debe evitarse el uso concomitante con clopidogrel, clozapina, fuertes inductores de CYP3A4, té verde, pimozida y la hierba de San Juan.

Es un medicamento aprobado para el tratamiento del *mieloma múltiple* y el *linfoma de células del manto refractario*. Además, se ha ensayado en la *macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de células T periféricas, linfomas de células T cutáneas (micosis fungoides), linfoma folicular, amiloidosis* de cadenas ligeras, y en *rechazo del trasplante cardiaco* mediado por anticuerpos.

Tabla 15.3.
INHIBIDORES DE LA ANGIOGÉNESIS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto
Aflibercept	EYLIA	Sol. inyeccion intravitrea 2 mg/0.278 ml	Intravítreo: 2 mg (0,05 ml) cada mes por 3 meses, luego cada 2 meses.
Bortezomib	VELCADE, BORTEN, BORTEZOMIB, BOZIB, BOTEMIB, VORTYZ	Sol. Inyectable 3,5 mg	1,3 mg/m2 en ciclos los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32.
Bevacizumab	AVASTIN	Sol. inyectable 100 mg/4 ml y de 400 mg/16 ml	IV: 5 a 15 mg/kg cada 2 a 3 sem. (solo o en combinación con fluorouracilo o irinotecan, paclitaxel, según el tipo de cáncer). Intravítreo: 1,25 mg (0,05 ml) cada 4 sem. por 3 dosis.
Pegabtanib	MACUGEN	Sol. inyectable 0.3 mg	Intravítreo: 0,3 mg cada 6 semanas
Sunitinib	SUTENT	Capsula 12.5 mg, 25 mg y 50 mg	VO: 37,5 mg a 50 mg una vez al día por ciclos de 4 sem y 2 sem de descanso o de forma continua según el cáncer.
Ranibizumab	LUCENTIS	Sol. inyectable 10 mg/ml/0.23 ml	Intravítreo: 0,5 mg (0,05 ml) cada mes por 4 aplicaciones para reducir a cada 3 meses.

booksmedicos.org

MODIFICADORES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA

Los modificadores de la respuesta biológica pueden ser citosinas o anticuerpos monoclonales con efectos benéficos en la respuesta biológica del paciente contra la neoplasia. Actúan de manera indirecta para mediar los efectos antitumorales al aumentar la respuesta autoinmune contra las células cancerosas, o directamente al unirse a los receptores de células tumorales y suministrar toxinas o radionúclidos. La tecnología del DNA recombinante ha permitido la identificación y producción de varias proteínas humanas con importantes efectos en la función y el crecimiento de células normales y también de las neoplásicas. Hasta la fecha se encuentran en uso clínico diferentes proteínas como interferones, interleuquinas, factores de crecimiento hematopoyético, como la eritropoyetina, el factor estimulante de colonias de granulocitos, como filgrastim, o el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (sargramostim) y los anticuerpos monoclonales.

Tras el desarrollo de la metodología para la fusión de células de mieloma del ratón con linfocitos B, se hizo posible producir especies únicas de anticuerpos murinos con capacidad de reconocer un antígeno específico. Las células neoplásicas expresan antígenos que se convierten en blancos terapéuticos para fármacos que son anticuerpos monoclonales. Básicamente lo que se hace es inmunizar ratones con extractos de células cancerosas humanas y después se aislan los anticuerpos monoclonales que reaccionan contra antígenos singulares.

ANTICUERPOS MONOCLONALES SIN ADITIVOS

RITUXIMAB

Es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B. El CD20 regula la iniciación del ciclo celular y posiblemente la función de los canales de calcio. El rituximab se une a este antígeno sobre la superficie de los linfocitos B, activando la citotoxicidad dependiente del complemento en las células B, y tras la unión a receptores Fc es un mediador de la muerte de las células a través de toxicidad celular dependiente de anticuerpos.

Se administra en infusión e inmediatamente es absorbido resulta en una rápida y sostenida depleción de las células B circulantes. El rituximab es detectable en suero 3 a 6 meses después de ser aplicado, tiempo en el cual comienzan a recuperarse los niveles de células B, pero solo se normalizarán a los 12 meses de completado el tratamiento. La vida media de eliminación oscila entre 6 y 78 días y la excreción es incierta, pero parece ser por fagocitosis y catabolismo en el sistema retículo endotelial.

Se ha asociado con edema periférico, fiebre, fatiga, escalofríos, insomnio, discinesias, ansiedad, rash, angioedema, diarrea, dolor abdominal, anemia, granulocitopenia, linfopenia, trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas, neuropatía, espasmo muscular, tos, rinitis. Los efectos más llamativos corresponden a las reacciones infusionales que pueden presentarse hasta en el 77% de pacientes en la primera dosis, pero disminuyen con las subsecuentes y que pueden incluir angioedema, broncoespasmo, fiebre, cefalea, hiper/hipotensión, mialgias, prurito, rigidez, urticaria y vómito.

Dado que se han presentado incluso fatalidades después de la primera infusión, debe hacerse monitoreo estrecho las primeras 24 horas. Se recomienda premedicar al paciente con acetaminofen y antihistamínicos para todas las indicaciones del rituximab. La infusión debe descontinuarse si se presentan reacciones severas. Se ha reportado leucoencefalopatía progresiva multifocal debida al virus John Cunningham (virus JC) que puede ser fatal entre pacientes tratados con rituximab. Durante el tratamiento de linfomas no Hodgkin se ha observado síndrome de lisis tumoral que ha llevado a insuficiencia renal aguda con hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hipercalemia. También se han visto reacciones mucocutáneas severas y ocasionalmente fatales (dermatitis liquenoide, pénfigo paraneoplásico, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y dermatitis vesiculobulosa entre la semana 1 y 13 de la exposición. Puede presentarse reactivación de hepatitis B. Empleado en embarazadas se ha asociado con reducción reversible de células B e inmunosupresión.

Debe evitarse el uso concomitante con BCG, belimumab, certolizumab, clozapina, dipirona, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus tópico, tofacitinib y vacunas vivas.

Está aprobado para el tratamiento del *linfoma no Hodgkin* (LNH) CD20 positivo, en las recaídas y manejo de los *LNH de células B foliculares*, solo o asociado con otros agentes, en los LNH de células B foliculares sin tratamiento previo, o aquellos que no progresan o los *LNH de células B grandes difusas*; además en la *leucemia linfocítica crónica* CD20 positivo, en el manejo de la *artritis reumatoide* activa, de moderada a severa en caso de falta de respuesta a otros antirreumáticos, incluyendo antiTNF. También se utiliza en la *granulomatosis de Wagener* y de la *poliangiitis microscópica* en asocio con corticoides. Se han reportado efectos favorables en el tratamiento del *linfoma de Burkitt, linfomas del SNC, linfoma Hodgkin, linfoma asociado a tejido linfoide*, linfoma de zona esplénica marginal, *macroglobulinemia de Waldestrom*, desorden *linfoproliferativo postransplante, anemia*

booksmedicos.org

hemolítica autoinmune en niños, *purpura trombocitopénica inmune,* en el *pénfigo vulgaris* refractario, en el *tratamiento del rechazo de trasplante de corazón* mediado por anticuerpos, en la *enfermedad injerto vs huésped*, en la *nefropatía idiopática membranosa* resistente y en la *nefritis lúpica.*

OFATUMUMAB

Es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a las asas extracelulares (grandes y pequeñas) de las moléculas CD20 (las cuales están expresadas en los linfocitos B normales y en las células B de la leucemia linfocítica crónica), resultando en lisis celular dependiente de complemento y en toxicidad celular mediada por anticuerpos en las células que sobreexpresan CD20.

Se aplica por vía intravenosa y tiene vida media de eliminación que varía entre 2 y 62 días.

Se ha reportado fiebre, fatiga, rash, diarrea, náuseas, neutropenia, anemia, neumonía, tos, disnea, infecciones de tracto respiratorio superior, otras infecciones bacterianas, micóticas o virales en 70% de pacientes. Las reacciones infusionales se han presentado en la primera infusión y en la segunda. Además, se ha observado edema periférico, hiper/hipotensión, taquicardia, escalofríos, hiperhidrosis, espasmo muscular, sepsis, anemia y trombocitopenia. Algunos pacientes han desarrollado una leucoencefalopatía multifocal progresiva que ha resultado fatal. Se recomienda premedicar al paciente con acetaminofen y antihistamínicos para todas las indicaciones del fármaco puesto que se ha relacionado con intensas reacciones infusionales. Debe hacerse monitoreo de leucocitos y plaquetas porque se pueden observar reducciones marcadas. También puede ocurrir obstrucción intestinal, que debe ser considerada ante síntomas abdominales que la sugieran. Además, se ha encontrado reactivación de la hepatitis B. No se recomienda su uso durante el embarazo, los neonatos expuestos pueden desarrollar reducción de células B. Debe evitarse el uso conjunto con BCG, belimumab, pimecrolimus, tacrolimus y vacunas vivas.

Es una alternativa para el tratamiento de la *leucemia linfocítica crónica* refractaria y en las recaídas.

ALEMTUZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal que se une al CD52, un antígeno no modulador presente en la superficie de linfocitos B y T, la mayoría de monocitos, macrófagos, células NK y una subpoblación de granulocitos. Después de la unión a las células $CD52^{+}$, ocurre la muerte por lisis de las células leucémicas.

Habitualmente se aplica por vía intravenosa, pero algunos estudios han mostrado que se puede hacer por vía subcutánea también. La vida media de eliminación es de unas 11 horas a 14 días.

Se ha asociado con hipertensión, edema periférico, hipotensión, taquicardia, fiebre, fatiga, escalofríos, insomnio, disestesias, ansiedad, rash, estomatitis, angioedema, diarrea, dolor abdominal, anemia, granulocitopenia, linfopenia, trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas, neuropatía, espasmo muscular, tos y rinitis. Puede haber dolor en el sitio de aplicación subcutáneo. Además, pueden presentarse reacciones infusionales tras la primera dosis, pero disminuyen con las subsecuentes y pueden incluir angioedema, broncoespasmo, fiebre, cefalea, hiper/hipotensión, mialgias, prurito, rigidez, urticaria y vómito. Se han reportado infecciones serias (bacterianas, virales, micóticas o por protozoarios), por lo que se recomienda utilizar medicación profiláctica contra neumonía y herpes virus al momento de iniciar la terapia. Se debe tener especial cuidado con las reacciones infusionales y se recomienda la premedicación con acetaminofen y difenhidramina previos a la primera dosis. Debe hacerse vigilancia estrecha del conteo de células sanguíneas por el riesgo de pancitopenia. No se recomienda durante el embarazo.

Debe evitarse el uso concomitante con BCG, belimumab, clozapina, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus tópico y vacunas vivas.

Se indica en el tratamiento de la *leucemia linfocítica crónica* de células B.

BLINATUMOMAB

Se trata de un acoplador de células T biespecífico, que se une al CD19 expresado en linfocitos B y al CD3 de linfocitos T y forma una sinapsis citolítica entre estos dos tipos de células; además, media la producción de proteínas citolíticas, la liberación de citosinas y la proliferación de linfocitos T, lo cual lleva a la lisis de células CD19 positivas.

Se administra por vía intravenosa y la excreción es renal.

Entre los efectos adversos más significativos se encuentra hiper e hipotensión, taquicardia, edemas, afasia, disfunción cognitiva, convulsiones, pérdida de la conciencia, hiperglicemia, anemia, leucopenia, elevación de enzimas hepáticas, infecciones y sepsis. Puede causar daño al feto y los neonatos expuestos pueden desarrollar linfocitopenia de células B. Se ha descrito un síndrome de liberación de citosinas que incluso ha sido fatal. La toxicidad neurológica puede ser severa y obliga a descontinuar la terapia.

Debe evitarse el uso concomitante con dipirona, tacrolimus y tofacitinib.

Se utiliza en niños y adultos con *leucemia linfoblástica aguda, Filadelfia negativo* en recaída o refractaria.

OBINUTUZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal anti CD20, un antí-

booksmedicos.org

geno de superficie de células B, y una vez se une al receptor activa citotoxicidad dependiente de complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos resultando en muerte celular.

Se administra por vía intravenosa y cuenta con una vida media de 26 a 36 días.

Algunas de las reacciones adversas más comunes incluyen exacerbaciones de enfermedades cardiacas, hiper e hipocalemia, infecciones urinarias y otras como reactivación de hepatitis B, artralgias, lesión renal, anemia e incremento de enzimas hepáticas. No se debe suministrar durante el embarazo pues puede reducir la función inmune del neonato. Debe tenerse especial precaución en pacientes con infección por virus de la hepatitis B (debe descartarse antes de iniciarlo) y en pacientes con síntomas neurológicos por el riesgo de leucoencefalopatia multifocal progresiva.

Se emplea en el tratamiento de la *leucemia linfocítica crónica* y del *linfoma folicular*.

DARATUMUMAB

Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD38, que es una glicoproteína de superficie, la cual tiene alta expresión en las células del mieloma, así que inhibe el crecimiento de las células tumorales que expresan CD38 por inducción de la apoptosis, lisis de células tumorales y fagocitosis de células tumorales.

Se administra por vía intravenosa y cuenta con vida de eliminación de 18 a 27 días.

Las reacciones adversas pueden incluir hipertensión, escalofríos, fatiga, estreñimiento, vómito, anemia, leucopenia, herpes zoster, artralgias, disnea y neumonía. Durante el embarazo puede causar depleción mieloide y linfoide con reducción de la densidad mineral ósea en el feto. Las mujeres deben usar contracepción efectiva hasta 3 meses después de terminar el tratamiento. Debe evitarse el uso concomitante con dipirona.

Se utiliza en el tratamiento del *mieloma múltiple* refractario, o en recaídas.

IPILIMUMAB

Es un anticuerpo monoclonal de origen recombinante tipo inmunoglobulina IgG1 el cual se une a los linfocitos T citotóxicos asociados al antígeno 4 (CTL-4). CTL-4 es un regulador a la baja de las vías de activación de células T y su bloqueo conduce a mejoría en la activación y proliferación de células T. En melanoma el ipilimumab puede indirectamente mediar la respuesta inmune de las células T contra el tumor.

Se administra en forma de infusión IV de unos 90 minutos y tiene vida media de eliminación de 14,7 días.

Las reacciones adversas más comunes son fatiga, cefalea, fiebre, prurito, dermatitis (incluso se han descrito casos de síndrome de Stevens-Johnson), náuseas, diarrea, anorexia, dolor abdominal, anemia, tos y disnea. Se han descrito casos de hipopituitarismo, hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal, hepatotoxicidad, nefritis y colitis. Pueden presentarse efectos mediados por la inmunidad de carácter grave y fatal debido a la activación y proliferación de células T. Diferentes órganos pueden ser afectados y los efectos comunes y severos pueden incluir dermatitis (necrolisis epidérmica tóxica), desórdenes endocrinos, enterocolitis, hepatitis y neuropatía. Las reacciones ocurren generalmente durante el curso del tratamiento, pero también se pueden presentar semanas y meses después de haberlo terminado. Se debe descontinuar inmediatamente el medicamento e iniciarle dosis altas de corticosteroides. Se deben revisar signos de enterocolitis, hepatitis, dermatitis, neuropatía y desordenes endocrinos antes de aplicar cada dosis. Puede causarle daños al feto durante el embarazo y las mujeres en edad fértil deberían emplear métodos contraceptivos efectivos hasta 3 meses después de la última dosis. Puede elevar los niveles de warfarina.

Se usa en el tratamiento del *melanoma* no resecable o metastásico.

NATALIZUMAB

Se trata de un anticuerpo monoclonal e inhibidor selectivo de la adhesión de moléculas, considerado un agente de uso gastrointestinal.

Se utiliza en monoterapia de formas recidivantes de *esclerosis múltiple* y en el tratamiento de la *enfermedad de Crohn* moderada a severa.

BELIMUMAB

Es un anticuerpo monoclonal IgG1-lambda que impide la supervivencia de linfocitos B por bloqueo de la unión de la proteína estimulante de linfocitos B humanos (BLyS) a los receptores de estas mismas células. Así reduce la actividad de la inmunidad mediada por células B y la respuesta autoinmune.

Se administra por vía intravenosa en infusión; el efecto pleno es evidente después de 8 semanas y la mejoría clínica tras 16 semanas. La vida media de eliminación es de 19,4 días.

Como reacciones adversas se reportan náuseas, fiebre, insomnio, cefalea, depresión, ansiedad, gastroenteritis, cistitis, leucopenia, dolor en extremidades, bronquitis y otras infecciones de tracto respiratorio superior e inferior, bradicardia, edemas, dispepsia, mialgias y urticaria. Es un agente riesgoso que requiere de mucho cuidado para su empleo. En estudios que lo comparan con placebo se ha observado mayor riesgo de muerte debido a infecciones, enfermedad cardiovascular y suicidio. No se recomienda si coexiste una infección severa. Se pueden presentar reacciones infusionales seve-

booksmedicos.org

ras. Puede incrementar el riesgo de malignidades. Puede causarle disminución de linfocitos B a neonatos que fueron expuestos durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deberían utilizar anticoncepción efectiva hasta 4 meses después de la última dosis.

Debe evitarse el uso concomitante con abatacept, alefacept, BCG, belatecept, ciclofosfamida, denileukin diftitox, etanercept, anticuerpos monoclonales, pimecrolimus, tacrolimus tópico y vacunas vivas.

Se indica en el tratamiento del *lupus eritematoso generalizado* con autoanticuerpos positivos, agregado a la terapia estándar.

NIVOLUMAB

El receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) es un tipo de receptor inhibitorio expresado en células T, preferiblemente aquellas expuestas por largos periodos de tiempo a ciertos antígenos. Este receptor regula negativamente la fase efectora de la respuesta de células T, después de que el ligando primario (PD-L1) se expresa dentro del tumor.

Su uso se ha asociado con rash, prurito, fatiga, diarrea, elevación de lipasas y enzimas hepáticas. También algunos casos de neumonitis y uveítis, mialgias, hipotiroidismo, fiebre, escalofríos, anorexia, falla renal, tos y disnea.

Son anticuerpos monoclonales humanizados del tipo IgG4, que bloquean el receptor de muerte celular programada (PD-1), que producen respuesta duradera en pacientes con *melanoma*, o incluso con *cáncer de células renales y cáncer pulmonar de células no pequeñas*.

PEMBROLIZUMAB

Este anticuerpo monoclonal humanizado altamente selectivo por los receptores PD-1 inhibe la actividad del receptor de muerte celular programada (PD-1) por unión en las células T para bloquear los ligandos PD-L1 y PD-L2; todo esto inhibe la ruta de la regulación inmune y lleva a supresión de las células T e induce una respuesta antitumoral.

Se administra por vía intravenosa y su vida media de eliminación es de unos 23 días.

Su toxicidad se relaciona con edema facial, confusión, neuropatía periférica, acidosis, hiperglicemia, hiper e hipotiroidismo, colitis, anemia, linfocitopenia, elevación de enzimas hepáticas, artritis, disnea, derrame pleural y neumonía. No se recomienda su uso durante el embarazo y las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos contraceptivos efectivos hasta 4 meses después de finalizar la terapia. Se debe tener precaución por el riesgo de neumonitis, colitis, hepatitis, hipofisitis, nefritis y tiroiditis inmunes.

Se viene empleando en el tratamiento de *melanomas* no resecables o metastásicos, en *cáncer de pulmón de células no pequeñas* metastásico, *cáncer de cabeza y cuello de células escamosas* recurrente o metastásico, *carcinoma avanzado de células de Merkell y carcinoma avanzado urotelial*.

ANTICUERPOS MONOCLONALES CONJUGADOS CON COMPUESTOS CITOTÓXICOS

GEMTUZUMAB

Gemtuzumab ozogamicina es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD33 el cual se encuentra expresado en el 80% de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA). Su unión al antígeno CD33 resulta en la internalización del complejo antígeno anticuerpo, a lo que sigue un desdoblamiento del anticuerpo y de un derivado, la caliqueamicina, la cual entra al núcleo y causa la rotura del DNA de doble hélice y la muerte celular.

Se administra por vía intravenosa, la caliqueamicina tiene vida media de 41 a 45 horas, pero después de dosis repetidas se eleva a 64 horas.

Entre sus reacciones adversas se han descrito hemorragia cerebral, hiper/hipotensión, edema periférico, taquicardia, ansiedad, escalofríos, depresión, fiebre, insomnio, hematomas, rash, hiperglicemia, hipocalcemia, hipocalemia, dispepsia; además se ha asociado a hemorragia gingival, vaginal, coagulación intravascular diseminada, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, anemia, elevación de enzimas hepáticas, infecciones respiratorias entre otras graves. Se ha asociado a hepatotoxicidad severa conocida como síndrome de obstrucción sinusoidal hepática, por lo que debe observarse de cerca la función de este órgano. También se pueden presentar reacciones infusionales graves con anafilaxia por lo que debe observarse el paciente de 2 a 4 horas después de finalizar la infusión y los síntomas generalmente se resuelven con líquidos endovenosos, acetaminofen y antihistamínicos. En todos los pacientes que lo reciben a las dosis recomendadas se presenta mielosupresión severa. Está contraindicado en mujeres embarazadas, por teratogenicidad en modelos animales, pérdida fetal y toxicidad materna. Tampoco se puede dar durante la lactancia.

No se debe emplear al mismo tiempo que BCG, belimumab, clozapina, pimecrolimus, tacrolimus y vacunas vivas.

Es un medicamento bastante controversial por su enorme toxicidad, así que se reserva para el tratamiento de la *leucemia mieloide aguda* CD33 positiva y en la terapia "salvaje" de la *leucemia promielocítica aguda*.

BRENTUXIMAB VEDOTIN

Se trata de un conjugado de anticuerpos (ADC) dirigido al CD30, consistente en 3 componentes:

booksmedicos.org

1. Un anticuerpo IgG_1 quimérico cd30-específico cAC10.
2. Un agente que causa disrupción de microtúbulos (monometilauristatina E, MMAE).
3. Una proteasa fijadora de dipéptidos (la cual covalentemente conjuga MMAE con cAC10).

El conjugado se une a células que expresan CD30 y forma un complejo que es internalizado en la célula y libera MMAE, la cual se une a los túbulos y causa disrupción de la red de microtúbulos, induciendo un freno del ciclo celular y apoptosis.

Se administra por vía intravenosa y MMAE sufre mínimo metabolismo a través de CYP3A4; la vida media de eliminación es de 4 a 6 días.

Con este fármaco se ha reportado leucopenia, anemia, trombocitopenia, fatiga, fiebre, dolor, cefalea, insomnio, discinesia, ansiedad, rash, alopecia, náuseas, dolor abdominal, constipación o diarrea, edema periférico, neuropatía periférica, infecciones de tracto respiratorio superior, reacciones infusionales y rara vez arritmias supraventriculares. Se han presentado casos de leucoencefalopatia multifocal y muerte a causa de infección por virus JC, por lo que debe vigilarse la aparición de síntomas como cambios en el estado de ánimo, memoria, cognición, incoordinación motora, debilidad y disturbios visuales o del habla. En caso de síntomas de neuropatía debe suspenderse el medicamento o reducirse la dosis. Además, se debe hacer monitoreo hemático para detectar oportunamente anemia o neutropenia. Las reacciones infusionales pueden provocar incluso anafilaxia por lo que se recomienda premedicar con acetaminofen, antihistamínicos y corticoides. Está contraindicado durante el embarazo porque puede producir daño fetal; se debe verificar dicho estado antes de iniciarlo y las mujeres y hombres que tengan parejas en edad fértil deben emplear un método contraceptivo hasta 6 meses después de finalizada la terapia y no se recomienda durante la lactancia materna.

No se debe utilizar concomitantemente con BCG, bleomicina, pimecrolimus, tacrolimus y vacunas vivas.

Se emplea para el tratamiento del *linfoma no Hodgkin* después del fracaso de al menos dos regímenes de quimioterapia (en pacientes que no son candidatos de trasplante) o después del *fracaso de un trasplante de células madre*. Así mismo en el linfoma de Hodgkin después del trasplante de células madre. También se emplea en el *linfoma sistémico anaplásico de células grandes* después de que falle al menos un régimen de quimioterapia.

RADIOINMUNOCONJUGADOS

IBRITUMOMAB

Se trata de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el antígeno CD20 encontrado en los linfocitos B (normales y malignos). La unión del ibritumomab induce apoptosis en los linfocitos B *in vitro*. El ibritumomab viene unido a un quelante llamado tiuxetan, el cual actúa como un sitio específico de transporte de Indio 111 o de Yttrium 90. El anticuerpo monoclonal actúa como un sistema de transporte para dirigir el isótopo radiactivo a las células blanco, sin embargo, la unión se ha observado incluso en células linfoides de diferentes partes del cuerpo y del intestino. El In-111 emite radiación gamma, mientras que Y-90 emite radiación beta. La radiación beta induce daño celular a través de la formación de radicales libres (tanto en las células blanco como en las circundantes). Se debe administrar previamente rituximab para saturar los sitios de unión inespecíficos.

Se administran por vía intravenosa, se distribuyen al tejido linfoide; los isótopos radiactivos decaen a metabolitos no radiactivos. La vida media de eliminación varía de 30 horas para los anticuerpos monoclonales hasta unas 67 horas para los isótopos.

Además de los efectos indeseables del rituximab que se debe administrar antes, se han registrado fatiga, escalofríos, fiebre y náuseas; hasta el 95% de pacientes hacen trombocitopenia, 77% desarrollan neutropenia y 61% anemia. También, se eleva el riesgo de infecciones respiratorias, urinarias y malignidades. Se han reportado severas reacciones cutáneas y mucocutáneas que obligan a suspenderlos en caso de que aparezca cualquier manifestación en piel. Debe tenerse especial cuidado en el riesgo de reacciones infusionales con broncoespasmo, angiedema y urticaria, pero que pueden ser manejadas con la aplicación lenta o la interrupción de la infusión. Se debe vigilar el desarrollo de malignidades secundarias. Está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Se emplean para el tratamiento de *linfoma no Hodgkin* folicular de células B refractario o recidivante, en pacientes en los que no se alcanzó respuesta con la quimioterapia de primera línea.

booksmedicos.org

Tabla 15.4.
MODIFICADORES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Alemtuzumab	CAMPATH	Sol. inyectable 30 mg/ml/3 ml	Infusión IV: dosis inicial: 3 mg/ día seguido de 10 mg/dia, hasta mantenimiento con 30 mg/dosis, 3 veces por sem. por 12 semanas.	
Belimumab	BENLYSTA	liofilizado de 120 mg y 400 mg	Infusión IV en 1 hora: 10 mg/kg cada 2 semanas por 3 dosis y luego cada 4 semanas.	
Blinatumomab	BLINCYTO	liofilizado 35 mg y 38,5 mg	Infusión IV: en ciclos de 9 a 28 mcg.	Infusión IV: 5 a 15 mcg/m²/dia
Brentuximab Vedotin	ADCETRIS	liofilizado 50 mg	Infusión IV: 1,2 a 1,8 mg/kg cada 3 semanas máximo 16 ciclos.	
Daratumumab	DARZALEX	Sol. Concentrada 100 mg/5 ml y 400 mg/20 ml	Infusión IV: en ciclos 16 mg/kg una vez al dia	
Gemtuzumab Ozogamicina	MYLOTARG	Sol. inyectable 50 mg/20 ml	IV: Leucemia Mieloide Aguda: 9 mg/m2 y repetir a los 14 o 28 días, en total 2 dosis. Leucemia Promielocítica Aguda: 6 mg/m2 los días 1 y 15.	
Ibritumomab Tiuxetan	ZEVAMAB	Sol. inyectable 3.2 mg/2 ml	Primero una infusión IV de rituximab 250 mg/m2, despues de 4 h aplicar vía IV 1,6 mg. Al día 7, 8 o 9, después de 250 mg/m² de rituximab aplicar otra vez 1,6 mg.	
Ipilimumab	YERVOY	Sol. inyectable 50 mg/10 ml	IV: 3 mg/kg cada 3 sem. por 4 dosis	
Natalizumab	TYSABRI	Sol. concentrada infusion 20 mg/ml/15 ml	Infusión IV: 300 mg cada 4 semanas	
Nivolumab	OPDIVO	Sol. Inyectable 40 mg/4 ml y 100 mg/10 ml.	Infusión IV: 1 a 3 mg/Kg cada 3 semanas por 4 dosis	
Obinutuzumab	GAZYVA	Sol. Concentrada 1000 mg/40 ml	Infusión IV: en ciclos de 100 mg a 2000 mg	
Ofatumumab	[ARZERRA]	Sol. Inyectable 20 mg/ml de 5 ml y 50 ml.	Infusión IV: Reciben 8 infusiones cada sem. seguidos de 4 infusiones mensuales, de 300 mg la primera infusión y 2000 mg cada una de las siguientes.	
Pembrolizumab	KEYTRUDA	Liofilizado 50 mg y sol. Inyectable 100 mg/4ml	Infusión IV: 2 mg/kg cada 3 semanas	
Rituximab	MABTHERA	Infusion sol. iny 100 mg/10 ml y 500 mg/50 ml	Infusión IV: 375-500 mg/m² cada sem. por 4 a 12 dosis	Anemia hemolítica autoinmune y en Purpura trombocitopénica inmune: infusión IV: 375 mg/m² cada sem. Por 2 a 4 dosis.

ANTICUERPOS MONOCLONALES CON ACTIVIDAD SOBRE INTERLEUQUINAS

CANAKINUMAB

Los síndromes periódicos asociados a criopirinas (CAPS) son raros problemas genéticos causados por mutaciones en el dominio de unión de nucleótidos de la familia rica en leucina (NLR). Los dominios de pirinas contienen genes que producen síndromes autoinflamatorios inducidos por frio. La criopirina, una proteína codificada por este gen, regula la activación de IL-1ß y su deficiencia resulta en excesiva inflamación. El canakinumab reduce la inflamación por unión a IL-1ß lo que previene su interacción con los receptores de superficie celular.

Se administra por vía subcutánea, con biodisponibilidad del 70% y vida media de eliminación

booksmedicos.org

de 26 días. Como reacciones adversas se ha asociado con cefalea, vértigo, diarrea, náusea, gastroenteritis, ganancia de peso, dolor músculo esquelético, rinitis y reacciones en el sitio de aplicación. No se recomienda durante el embarazo. No debe emplearse en pacientes inmunosuprimidos, ni mientras tengan infecciones latentes o activas.

Debe evitarse el uso concomitante con antiTNF-α, denosumab, antagonistas de interleuquina-1, tacrolimus y vacunas vivas.

Se emplea en el tratamiento de *síndromes periódicos asociados a criopirina*, incluyendo *síndrome familiar autoinflamatorio por frio* y el síndrome de *Muckle-Wells*.

ARMES BIOLÓGICOS

Ver capítulo 10.

ANTICUERPOS MONOCLONALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMATORIA

VEDOLIZUMAB

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado, que bloquea la unión de la alfa4beta7 integrina con la molecula-1 de adhesión celular de adresina de la mucosa (MAdCAM-1) con lo que inhibe la migración de linfocitos T de memoria, a través del endotelio del tejido gastrointestinal inflamado. Se administra por vía intravenosa y tiene vida media de eliminación de aproximadamente 25 días.

Algunas de las reacciones adversas reportadas incluyen fatiga, rash, incremento de enzimas hepáticas, influenza, artralgias, infecciones respiratorias altas, fiebre y reacciones infusionales. No se recomienda su uso durante el embarazo. Debe tenerse precaución con las reacciones de hipersensibilidad, especialmente anafilaxia, además, se ha asociado con leucoencefalopatía multifocal progresiva y otras infecciones virales oportunistas causadas por el virus de John Cunningham (virus JC).

Se utiliza para tratar la *colitis ulcerativa* y la *enfermedad de Crohn*.

AGENTES ANTIPLAQUETARIOS

ABCIXIMAB

Es un agente antiplaquetario que corresponde a un fragmento Fab del anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino 7E3, de tal forma que se une e inhibe el receptor IIb/IIIa, resultando en inhibición de la agregación de las plaquetas.

Se aplica por vía intravenosa, inhibe la agregación plaquetaria en tan solo 10 minutos, pero el efecto se mantiene por unas 72 horas; es metabolizado por proteólisis y su vida media de eliminación varía de 30 min a 4 h.

Con su uso se ha presentado hipotensión, dolor precordial, bradicardia, edema periférico, embolismo, hemorragia intracraneal, taquicardia ventricular. También se ha asociado con sangrados menores, náuseas, dolor lumbar, cefalea, dolor abdominal, trombocitopenia, dolor en el sitio de inyección, pensamientos anormales, anafilaxia, bloqueos AV, derrame pleural y xerostomía. Su administración se ha asociado con incremento de la frecuencia de complicaciones por sangrados mayores, incluyendo hemorragia retroperitoneal, pulmonar, gastrointestinal o genitourinaria; el riesgo de sangrado se eleva con la terapia conjunta con trombolíticos y anticoagulantes. Se contraindica en pacientes con hemorragia activa o reciente (últimas 6 semanas), accidente cerebrovascular en los últimos 2 años, trombocitopenia, cirugía mayor o trauma reciente, aneurisma e hipertensión arterial severa no controlada. No hay estudios que puedan estimar los riesgos durante el embarazo. Debe evitarse el uso conjunto con belimumab y dextran.

El anticuerpo es administrado a pacientes que se someterán a *angioplastia vía percutánea* para el tratamiento de la trombosis coronaria, asociado a ASA y heparina. También se utiliza en pacientes con *angina inestable* que no responden a angioplastia convencional en las primeras 24 horas. Asociado a tenecteplasa en el tratamiento del *infarto agudo de miocardio con elevación ST*. Su mayor limitante es el elevado costo.

INMUNOSUPRESORES PARA EVITAR RECHAZO DE TRASPLANTES

BASILIXIMAB

Es un agente inmunosupresor del grupo de los anticuerpos monoclonales de tipo quimérico (murino/humano) el cual bloquea la cadena-α del complejo de receptores de IL-2. Este receptor está expresado en linfocitos T activados y es una ruta crítica para la activación mediada por células del rechazo de aloinjertos.

Se administra por vía intravenosa, alcanza vida media de eliminación de 7 a 9 días, pero el efecto dura en promedio unos 36 días.

Su administración no ha mostrado incremento de efectos adversos graves. Se ha observado hipertensión, edema periférico, fiebre, cefalea, insomnio, acné, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipocalemia, constipación, infecciones de tracto urinario, anemia, tremor, disnea, agitación, ansiedad, depresión, hipertricosis, acidosis, hiperglicemia, artralgias, proteinuria, broncoespasmo y neumonía. Debe utilizarse como parte de un régimen inmunosupresor con ciclosporina y corticoides. Puede elevarse la frecuencia de infecciones por oportunistas. Se han presentado reacciones de hipersensibilidad, incluso anafilaxia. No se recomienda su uso durante el embarazo, las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante la terapia, y no se recomienda durante la lactancia materna.

booksmedicos.org

Debe evitarse su uso concomitante con BCG, belimumab, pimecrolimus, tacrolimus y vacunas vivas. Se emplea en la *profilaxis del rechazo de órganos* tras el trasplante de riñón en una terapia combinada con ciclosporina y corticoides. También en el tratamiento de la *enfermedad injerto versus huésped* refractaria y grave. Se ha explorado además en la *prevención del rechazo de trasplantes hepáticos, de pulmón y de corazón.*

DACLIZUMAB

El daclizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado del tipo IgG_1 que bloquea la subunidad CD25 del receptor de IL-2, con lo cual modifica la proliferación y activación de células T, lo que eleva el número de linfocitos NK (Natural Killer). Estos cambios se han asociado en pacientes con esclerosis múltiple con reducción de las lesiones cerebrales y de la inflamación y reducción en la sobrevida de los linfocitos T activados. Además de la *esclerosis múltiple* se está utilizando combinado con prednisolona, ciclosporina y micofenolato para reducir la incidencia de rechazo agudo en *receptores de trasplante renal.*

AGENTES MODIFICADORES ÓSEOS

DENOSUMAB

Es un anticuerpo monoclonal con afinidad por el factor nuclear del ligando kappa (RANKL). Los osteoblastos secretan RANKL, el cual activa los precursores de osteoclastos y la subsecuente osteólisis, con liberación de factores derivados de crecimiento óseo, tales como el factor de crecimiento parecido a insulina (IGF1), y lo transforma en el factor de crecimiento-beta (TGF-beta) que incrementa los niveles séricos de calcio. Se une a RANKL y bloquea su interacción con RANK (el receptor localizado en la superficie de osteoclastos) y previene la formación de éstos, lo cual conduce a disminución de la reabsorción ósea e incrementa la masa de hueso en la osteoporosis. En tumores sólidos con metástasis a hueso, la inhibición de RANKL disminuye la actividad osteoclástica con reducción de los eventos esqueléticos relacionados con la destrucción ósea por la neoplasia.

Se administra por vía subcutánea alcanzando biodisponibilidad del 62% y vida media de eliminación de 25 a 28 días. Ha demostrado que reduce en solo tres días los marcadores de resorción ósea en un 85% y el efecto máximo se consigue en un mes, pero los marcadores vuelven a sus niveles previos tras 12 meses de suspensión de la terapia.

Se ha relacionado con fatiga, dermatitis, eczema, rash, hipofosfatemia, hipocalcemia, náuseas, diarrea, dolor en extremidades y el dorso, tos, disnea, edema periférico, angina, hipercolesterolemia, mialgias, osteonecrosis de la mandíbula, infecciones de aparato respiratorio superior, nuevas malignidades y formación de anticuerpos. Puede causar o exacerbar la hipocalcemia; debe usarse con precaución en pacientes con hipoparatiroidismo, cirugía de tiroides, síndromes malabsortivos, resección de una porción de intestino delgado y alteración grave de la función renal. Se necesita garantizar adecuada ingesta de calcio y vitamina D con suplementos, además puede requerir magnesio. Debe utilizarse con mucho cuidado en pacientes con inmunosupresión de cualquier origen porque puede elevar el riesgo de infecciones. Los pacientes deben mantener óptima higiene oral para reducir el riesgo de cualquier proceso dental que favorezca una osteomielitis. Está contraindicado durante el embarazo, puede producir pérdidas fetales, mortinatos, mortalidad postnatal, ausencia de nódulos linfáticos, crecimiento óseo anormal, por lo que las mujeres en edad fértil deben emplear un método contraceptivo seguro hasta 5 meses después de finalizar la terapia.

Se puede utilizar en el tratamiento de la *osteoporosis* en mujeres post menopáusicas con alto riesgo de fracturas; en el manejo de la pérdida ósea en hombres que reciben terapia de *deprivación de andrógenos* por cáncer de próstata no metastásico; en el tratamiento de la *pérdida ósea* en mujeres que reciben inhibidores de la aromatasa para el cáncer mamario. También en la prevención de *eventos relacionados con el esqueleto* (ejemplo, fracturas, compresión medular y dolor óseo que requiera radiación o cirugía) en pacientes con *metástasis* a hueso desde tumores sólidos. Además, se ha empleado en el tratamiento de la destrucción ósea causada por *artritis reumatoide*, en la *hipercalcemia asociada a una malignidad* y en el tratamiento del *tumor de hueso de células gigantes.*

INHIBIDORES DEL COMPLEMENTO

ECULIZUMAB

La hemólisis intravascular terminal mediada por complemento es una característica clínica clave de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). El bloqueo de la formación del complejo de ataque de membrana (CAM) resulta en estabilización de la hemoglobina y reducción de la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos concentrados. La incapacidad de regular la actividad del complemento lleva a su activación incontrolada en el síndrome hemolítico urémico atípico. Eculizumab, un anticuerpo monoclonal del tipo IgG, se une a la proteína del complemento C5 y previene la escisión en C5a y C5b, con lo cual se inhibe la formación del complejo terminal C5b-9 o CAM.

Se administra por vía intravenosa y su efecto inhibitorio de la hemólisis se observa en una semana; la vida media de eliminación es de unos 11 días.

Se ha asociado con hipertensión, taquicardia, edema periférico, cefalea, insomnio, fatiga, fiebre, vértigo, diarrea, vómito, dolor abdominal, infecciones del tracto urinario, anemia, leucopenia,

booksmedicos.org

infecciones de tracto respiratorio superior, mialgias, infecciones por herpes virus y otras infecciones virales. Se han observado casos de infecciones meningocócicas en pacientes que reciben eculizumab, que pueden ser graves o incluso letales si no son tratadas oportunamente. Se deben vigilar signos de infección por meningococo y se recomienda que los pacientes sean vacunados contra este agente al menos dos semanas antes de recibirlo. También se han observado infecciones por *S. pneumoniae* y *H. influenzae* por lo que se recomienda la inmunización contra estos microorganismos. Las mujeres con hemoglobinuria paroxística nocturna y sus fetos tienen altas tasas de morbilidad y mortalidad durante el embarazo y el postparto, por lo que el tratamiento con eculizumab ha mostrado incrementar la sobrevida fetal y ha reducido las complicaciones maternas.

Se indica en el tratamiento de la *hemoglobinuria paroxística nocturna* para reducir la hemólisis; en el manejo del *síndrome hemolítico urémico atípico* para inhibir la microangiopatía trombótica mediada por complemento. No está indicado en el síndrome hemolítico urémico relacionado con la toxina Shiga de *E. coli*.

ANTIASMÁTICOS

Entre 10% y 20% de pacientes con asma tienen un fenotipo de la enfermedad de moderada a severa. Las investigaciones recientes indican que el proceso inflamatorio asociado con la inmunidad mediada por linfocitos Th2 está presente en aproximadamente la mitad de los pacientes con asma. Ensayos clínicos de anticuerpos para citoquinas asociadas con Th2 mostraron una eficacia elevada en aquellos pacientes con niveles elevados de eosinófilos o de otros marcadores de la vía de activación Th2. Estas citoquinas, específicamente la IL-4 y la IL-13 están implicadas en asma y otras enfermedades atópicas. La IL-4 activa receptores en los linfocitos Th2 y controla la diferenciación celular. Los anticuerpos que tienen como blanco el receptor IL-4 α potencialmente pueden inhibir las vías que comprometen ambas citoquinas.

OMALIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal del tipo IgG (derivado de DNA recombinante) el cual inhibe la IgE, por unión con alta afinidad a su receptor en las células cebadas y los basófilos. La disminución de la unión de IgE limita la activación y liberación de mediadores de la respuesta alérgica (tanto de fase temprana como tardía). Se reducen los niveles en sangre de IgE libre y de sus receptores. El tratamiento a largo plazo de pacientes con asma alérgica ha mostrado reducción en sus exacerbaciones y en la necesidad de uso de corticoides.

Se administra por vía subcutánea logrando biodisponibilidad del 62%, el efecto máximo se alcanza en 6 a 7 días, sufre metabolismo hepático por la vía de degradación de inmunoglobulinas por el sistema retículo endotelial. La vida media de eliminación es de 26 días y la excreción es hepática.

Se ha relacionado con reacciones en el sitio de aplicación, infecciones de aparato respiratorio superior, infecciones virales, dolor, fatiga, dermatitis, prurito, artralgias, fracturas, alopecia, angioedema, tos, disnea, hipotensión, trombocitopenia e incremento del 0,5% de malignidades. No se puede aplicar si el paciente tiene broncoespasmo agudo. Se han observado casos de anafilaxia tras su aplicación, especialmente en las primeras 2 horas, pero puede ocurrir a las 24 horas y se han visto incluso reacciones de este tipo después de un año de iniciado el tratamiento. No se ha establecido la eficacia y seguridad en menores de 12 años. En recién nacidos de mujeres expuestas durante el embarazo no se ha observado incremento de malformaciones, parto pretérmino o bajo peso al nacer.

Se usa en el tratamiento del *asma alérgica* persistente de moderada a severa que no se ha controlado adecuadamente con corticoides inhalados y en la *urticaria crónica idiopática*.

DUPILUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la subunidad del receptor IL-4 α, que inhibe tanto las señales de IL-4 como de IL-13. Se administra por vía subcutánea y tiene vida media de eliminación que le permite aplicarse cada semana. Ha mostrado reducir las exacerbaciones de manera significativa llevando a mejoría y reducción de la necesidad de medicación de rescate con agonistas ß2. Las evaluaciones de seguridad no lo han asociado con toxicidad grave y se ha presentado exacerbación de desorden afectivo bipolar, angioedema, exacerbación de los síntomas de asma, rash, urticaria y edema en el sitio de la inyección. Es una opción más para el tratamiento del *asma* de moderada a severa intensidad en pacientes que no mejoran con tratamiento convencional.

TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS

USTEKINUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humano que se une e interfiere con las citoquinas proinflamatorias, interleuquinas IL-12 e IL-23. Los efectos biológicos de estas interleuquinas incluyen la activación de los linfocitos NK (Natural Killer), la diferenciación y activación de los linfocitos T CD4. También interfiere con la expresión de la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), el TNF-α, la proteína-10 inducible por interferón (IP-10) y la IL-8.

No hay evidencia de daños en modelos animales, pero tampoco de su seguridad durante el embarazo, por lo que se recomiendan otras terapias en mujeres gestantes.

Se emplea en el tratamiento de la *psoriasis* en placas moderada a severa, en la *enfermedad de Crohn* y en la *artritis psoriásica*.

booksmedicos.org

IXEKIZUMAB

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado del tipo IgG4 que se une al receptor de IL-17 e inhibe la respuesta inflamatoria, inmune y la liberación de citosinas proinflamatorias.

Se aplica vía subcutánea, con una biodisponibilidad del 60 a 81% y el metabolismo se da por degradación a pequeños péptidos de manera similar a las IgG.

Entre los efectos adversos se ha reportado tiñas, náuseas, neutropenia, inmunogenicidad y anticuerpos contra el fármaco, infecciones respiratorias y reacciones en el sitio de aplicación. No se recomienda su uso durante el embarazo, se ha asociado con incremento de muertes neonatales.

Se utiliza en el tratamiento de *psoriasis en placas*.

SECUKINUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humanizado del tipo IgG1 que se une al receptor de IL-17 e inhibe la respuesta inflamatoria, inmune y la liberación de citosinas proinflamatorias.

Se aplica por vía subcutánea alcanzando biodisponibilidad de 55 a 77%, vida media de eliminación de 22 a 31 días y es metabolizado a pequeños péptidos.

Se ha asociado a efectos adversos del tipo candidiasis, hipercolesterolemia, exacerbación de enfermedad inflamatoria intestinal, herpes oral, anafilaxia, e infecciones de tracto respiratorio superior. No se recomienda su uso durante el embarazo, se puede asociar con mayor riesgo de infecciones en los neonatos expuestos.

Se utiliza en el tratamiento de *espondilitis anquilosante, psoriasis en placas y artritis psoriásica.*

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

PALIVIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal que neutraliza la actividad y además inhibe la fusión del virus sincitial respiratorio, con lo cual se impide la replicación viral.

Se administra por vía intramuscular y posee vida media de eliminación de unos 20 días en niños menores de 24 meses.

Se ha asociado con pocas reacciones adversas, entre ellas arritmias, cianosis, fiebre, rash, gastroenteritis, vómito, incremento de enzimas hepáticas, otitis media, tos, infecciones de aparato respiratorio superior, desarrollo de anticuerpos y raros casos de anafilaxia. Debe prestarse especial cuidado a las reacciones de hipersensibilidad y descontinuar el medicamento ante las formas graves de éstas. Debe usarse con precaución en pacientes con trombocitopenia o desórdenes de la coagulación.

Se utiliza para la *prevención de la enfermedad grave en aparato respiratorio inferior causada por el virus sincitial respiratorio* en neonatos y niños con alto riesgo de esta enfermedad, que son: lactantes hasta los 3 meses nacidos con 32 a 34 semanas de gestación; infantes hasta los 6 meses nacidos con 29 a 31 semanas; niños hasta 12 meses nacidos con menos de 28 semanas; niños hasta los 12 meses que nacieron con alguna anormalidad congénita de las vías respiratorias o con un desorden neuromuscular que les dificulta manejar las secreciones; niños hasta los 24 meses que nacieron con enfermedad pulmonar crónica, como la displasia broncopulmonar; niños hasta los 24 meses que nacieron con una cardiopatía congénita y que tengan al menos uno de los siguientes: recibir medicación para insuficiencia cardíaca congestiva, o tengan hipertensión pulmonar moderada a severa, o tengan enfermedad cardíaca cianozante.

RAXIBACUMAB

Es producto de la investigación que sucedió a los ataques terroristas posteriores al 11 de septiembre de 2001 en USA. Es un anticuerpo monoclonal del tipo inmunoglobulina humana IgG1λ que tiene como blanco terapéutico un componente (antígeno PA) de la toxina del ántrax, con lo cual previene que otros componentes de la toxina causen sus efectos patológicos.

En los estudios hechos en voluntarios sanos se asoció con cefalea, infecciones de tracto respiratorio superior, náuseas, dolor en el sitio de aplicación, prurito, tos, artralgia e infecciones urinarias.

Se administra por vía intramuscular en sitios diferentes durante cinco ocasiones hasta el mes 18. Tiene como indicaciones la profilaxis y el tratamiento de pacientes con infección por *Bacillus anthracis* por vía inhalada (ántrax).

TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS

ALIROCUMAB

Este fármaco inhibe una pro-proteína convertasa llamada PCSK9, que se encarga de promover la degradación hepática de receptores LDL, por lo que su inhibición eleva el número de estos receptores para ingresar LDL y bajar sus niveles en sangre.

Se administra por vía subcutánea, tiene vida media de eliminación de 17 a 20 días, que se reduce a 12 días cuando se da con una estatina. No hay información disponible de su uso en embarazadas.

EVOLOCUMAB

Ver capítulo 6.

booksmedicos.org

ANTÍDOTOS

IDARUCIZUMAB

Es un fragmento Fab de anticuerpo monoclonal que se une específicamente al dabigatran y a sus metobolitos acilglucurónidos, con afinidad por dabigatran que es unas 350 veces mayor que la trombina, y neutraliza el efecto anticoagulante en minutos.

Sufre metabolismo por biodegradación y se excreta por orina. Se ha reportado delirium, hipocalemia, constipación, hipersensibilidad, neumonía y fiebre. No tiene contraindicaciones establecidas y no hay evidencia de su seguridad en embarazadas.

Se utiliza como antídoto del dabigatran en adultos y pacientes geriátricos. Se administra vía intravenosa y logra que un sangrado incontrolable cese en minutos y la hemostasis sea restaurada en unas 11 horas.

BLOQUEADORES COESTIMULACIÓN DE CELULAS T

BELATACEPT

Hace parte de una categoría de fármacos que bloquean selectivamente la coestimulación de linfocitos T, por unión a los receptores CD80 y CD86 de las células presentadoras de antígenos (APC), inhibiendo la interacción requerida que es mediada por CD28 entre las APCs y los linfocitos T, la cual es necesaria para su activación. La estimulación de células T resulta en producción y proliferación de citoquinas, las cuales son mediadores del rechazo inmune asociado al trasplante de riñón. Se administra por vía intravenosa y alcanza vida media de eliminación de unos 10 días. Se ha asociado con edema periférico, hiper e hipotensión, fiebre, insomnio, hiper e hipocalemia, dislipidemia, hiperglicemia, hipercolesterolemia, diarrea, constipación, infecciones de tracto urinario, anemia, leucopenia, artralgias, proteinuria, incremento de creatinina, fibrilación auricular, ansiedad, alopecia, acné, hiperuricemia, hematomas, nefropatía crónica por aloinjertos, reacciones infusionales y estenosis de la arteria renal. Está contraindicado en pacientes que desconozcan su estado de infección por virus de Epstein Barr. Se han reportado desórdenes linfoproliferativos post-trasplante (PTLD), en especial en SNC. Las infecciones por virus Epstein Barr y por citomegalovirus elevan el riesgo de PTLD. También se incrementa el riesgo de infecciones por oportunistas, sepsis, tuberculosis y algunos virus asociados a leucoencefalopatía multifocal, por lo que se debe prestar especial interés por la aparición de síntomas neurológicos. Se ha reportado incremento de malignidades, en particular de piel. No se recomienda en la terapia de trasplante hepático por el riesgo incrementado de pérdida de éste y muerte. Existe registro de eventos adversos en fetos de modelos animales por lo que no debe emplearse en mujeres embarazadas.

Se emplea en la *profilaxis del rechazo de órganos* concomitantemente con basiliximab, micofenolato y corticoides en pacientes receptores de un trasplante renal, que sean seropositivos para virus de Epstein Barr.

Tabla 15.5.
OTROS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Abciximab	REOPRO	Sol. Inyectable 10 mg/5 ml	IV: en intervención coronaria percutánea (PCI) e STEMI: 0,25 mg/kg en bolo de 60 min antes de PCI, seguido de infusión de 0,125 mcg/kg/min por 12 horas.	
Basiliximab	SIMULECT	Sol. Inyectable 20 mg	Adultos y niños >35 kg: IV: 20 mg en 2 h antes a trasplante renal, seguido de una 2a dosis de 20 mg, 4 días después del trasplante.	< 35 kg: IV: 10 mg en 2 h antes a trasplante renal, seguido de una 2a dosis de 10 mg, 4 días después del trasplante.
Belatacept	NULOJIX	Liofilizado 250 mg	IV: fase 1: 10 mg/kg/dosis el día del trasplante y el día 5, seguido de 10 mg/kg/dosis a la sem. 2, 4, 8 y 12. Fase mantenimiento: 5 mg/kg/dosis cada 4 sem. a partir de la 16 sem. del trasplante.	

booksmedicos.org

Continuación: tabla 15.5.

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Canakinumab	ILARIS	liofilizado 150 mg	SC: > 40 kg, 150 mg, > 15 kg y < 40 kg 2 mg/kg cada 8 semanas	
Daclizumab	ZENAPAX	Sol. concentrada Infusion 25 mg/5ml	IV: 24 horas previas a trasplante: dosis inicial: 1 mg/kg. Mantenimiento 1 mg/kg cada 14 días hasta 5 dosis.	
Denosumab	PROLIA	Sol. inyectable 60 mg/ml	Subcutáneo: 60 mg seguido de una dosis de 60 mg cada 6 meses. En tumores metastásicos: 120 mg cada 4 semanas.	
Dupilumab	DUPIXENT	Sol. Inyectable 300 mg/2 ml	Subcutáneo: 300 mg cada semana	
Eculizumab	SOLIRIS	Liofilizado 300 mg	IV: niños > 40 kg y adultos: Inducción 900 mg semanalmente por 4 dosis, seguido de 1200 mg a la 5 sem y luego 1200 mg cada 2 sem	IV: Niños 5-< 10 kg: Inducción 300 mg a la 1 sem, 300 mg a la 2 sem y luego 300 mg cada 3 sem. Niños 10-< 20 kg: Inducción 600 mg a la 1 sem, 300 mg a la 2 sem y luego 300 mg cada 2 sem. Niños 20-< 30 kg: Inducción 600 mg a la 1 y 2 sem, 600 mg a la 3 sem y luego 600 mg cada 2 sem. Niños 30-<40 kg: Inducción 600 mg a la 1 y 2 sem, 900 mg a la 3 sem y luego 900 mg cada 2 sem.
Idarucizumab	PRAXBIND	Sol concentrada 50 mg/ml/50 ml (2,5g)	Infusión IV: 5 g dividido en 2 dosis con un intervalo de 15 minutos.	
Ixekizumab	TALTZ TM	Inyector prellenado 80 mg	Subcutáneo: 160 mg seguido de 80 mg a las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12 y luego cada 4 semanas	
Omalizumab	XOLAIR	Sol. Inyectable 150 mg/ml/5 ml	Subcutáneo: entre 150 mg y 375 mg cada 2 semanas, según peso corporal y niveles de IgE.	Niños > 12 años: Subcutáneo: entre 150 mg y 375 mg cada 2 semanas, según peso corporal y niveles de IgE.
Palivizumab	SYNAGIS	Liofilizado 50 mg y 100 mg		IM: 15 mg/kg mensualmente.
Raxibacumab			IM: 1-3 mg/kg en la semana 0 y 4 y en los meses 6, 12 y 18.	
Secukinumab	COSENTYX	Pen autoinyector 150 mg	Subcutáneo: dosis carga 150 mg a las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 seguido cada 4 semanas	
Ustekinumab	STELARA	Sol inyectable y jeringa precargada 45 mg	IV: inicial 260 a 520 mg y mantenimiento Subcutáneo: 90 mg cada 8 semanas	> 12 años: Subcutáneo: 0,75 mg/kg en semana 0 y 4 seguido cada 12 semanas
Vedolizumab	ENTYVIO	Sol. Inyectable 300 mg	Infusion IV: en ciclos de 300 mg al 0, 2 y 6 semanas cada 8 semanas	

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Abdel-Rahman O. Combination or single-agent ipilimumab as immunotherapy of advanced melanoma: a critical review. **Melanoma management.** 2016;3(3):231-43.

Ajayi S, Becker H, Reinhardt H, Engelhardt M, Zeiser R, von Bubnoff N, et al. Ruxolitinib. Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer. 2018;212:119-32.

AlDallal SM. Ofatumumab - a valid treatment option for chronic lymphocytic leukemia patients. Therapeutics and clinical risk management. 2017;13:905-7.

Auer J, Berent R. Alirocumab as add-on therapy to statins: current evidence and clinical potential. Therapeutic advances in cardiovascular disease. 2018;12(7):191-202.

Bilal J, Berlinberg A, Bhattacharjee S, Trost J, Riaz IB, Kurtzman DJB. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. The Journal of dermatological treatment. 2018;29(6):569-78.

Cascorbi I. The Pharmacogenetics of Immune-Modulating Therapy. Advances in pharmacology (San Diego, Calif). 2018;83:275-96.

Concu R, Cordeiro M. Cetuximab and the Head and Neck Squamous Cell Cancer. Current topics in medicinal chemistry. 2018;18(3):192-8.

Charalambous A, Schwarzbich MA, Witzens-Harig M. Ibrutinib. Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer. 2018;212:133-68.

De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. The New England journal of medicine. 2018;378(20):1908-19.

Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. The New England journal of medicine. 2016;375(14):1319-31.

Donato EM, Fernandez-Zarzoso M, Hueso JA, de la Rubia J. Brentuximab vedotin in Hodgkin lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma: an evidence-based review. OncoTargets and therapy. 2018;11:4583-90.

Elshout M, Webers CAB, van der Reis MI, Schouten J. A systematic review on the quality, validity and usefulness of current cost-effectiveness studies for treatments of neovascular age-related macular degeneration. Acta ophthalmologica. 2018.

Ensor CR, Goehring KC, Iasella CJ, Moore CA, Lendermon EA, McDyer JF, et al. Belatacept for Maintenance Immunosuppression in Cardiothoracic Transplantation: The Potential Frontier. Clinical transplantation. 2018:e13363.

Ettrich TJ, Seufferlein T. Regorafenib. Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer. 2018;211:45-56.

Falchi L, Ferrajoli A, Jacobs I, Nava-Parada P. An Evidence-based Review of Anti-CD20 Antibody-containing Regimens for the Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Diffuse Large B-cell Lymphoma, or Follicular Lymphoma. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2018;18(8):508-18.e14.

Fallahi P, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, Ulisse S, Baldini E, et al. Novel treatment options for anaplastic thyroid cancer. Expert review of endocrinology & metabolism. 2017;12(4):279-88.

Felten R, Dervovic E, Chasset F, Gottenberg JE, Sibilia J, Scher F, et al. The 2018 pipeline of targeted therapies under clinical development for Systemic Lupus Erythematosus: a systematic review of trials. Autoimmunity reviews. 2018;17(8):781-90.

Franke AJ, Skelton Iv WP, Woody LE, Bregy A, Shah AH, Vakharia K, et al. Role of bevacizumab for treatment-refractory meningiomas: A systematic analysis and literature review. Surgical neurology international. 2018;9:133.

Freeman CL, Sehn LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab. British journal of haematology. 2018;182(1):29-45.

Garbe C, Eigentler TK. Vemurafenib. Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer. 2018;211:77-89.

Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Dwan K, Beale S, Hockenhull J, et al. Erlotinib and gefitinib for treating non-small cell lung cancer that has progressed following prior chemotherapy (review of NICE technology appraisals 162 and 175): a systematic review and economic evaluation. Health technology assessment (Winchester, England). 2015;19(47):1-134.

Greig SL. Osimertinib: First Global Approval. Drugs. 2016;76(2):263-73.

Guarnera C, Bramanti P, Mazzon E. Alemtuzumab: a review of efficacy and risks in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. Therapeutics and clinical risk management. 2017;13:871-9.

booksmedicos.org

Guo J, Jin J, Oya M, Uemura H, Takahashi S, Tatsugami K, et al. Safety of pazopanib and sunitinib in treatment-naive patients with metastatic renal cell carcinoma: Asian versus non-Asian subgroup analysis of the COMPARZ trial. Journal of hematology & oncology. 2018;11(1):69.

Han van Krieken J, Kafatos G, Bennett J, Mineur L, Tomasek J, Rouleau E, et al. Panitumumab use in metastatic colorectal cancer and patterns of RAS testing: results from a Europe-wide physician survey and medical records review. BMC cancer. 2017;17(1):798.

Hasskarl J. Everolimus. Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer. 2018;211:101-23.

Hedin C, Halfvarson J. Should we use vedolizumab as mono or combo therapy in ulcerative colitis? Best practice & research Clinical gastroenterology. 2018;32-33:27-34.

Heigener DF, Reck M. Crizotinib. Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer. 2018;211:57-65.

Huang E, Pillai SK, Bower WA, Hendricks KA, Guarnizo JT, Hoyle JD, et al. Antitoxin Treatment of Inhalation Anthrax: A Systematic Review. Health security. 2015;13(6):365-77.

Iriyama N, Sugimoto KJ, Sato E, Takaku T, Tokuhira M, Nakazato T, et al. Comparison of the clinical outcomes of nilotinib and dasatinib therapies in newly diagnosed patients in the chronic phase of chronic myeloid leukemia: a retrospective analysis. Medical oncology (Northwood, London, England). 2018;35(11):142.

Isfort S, Crysandt M, Gezer D, Koschmieder S, Brummendorf TH, Wolf D. Bosutinib: A Potent Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitor. Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer. 2018;212:87-108.

Jacobs I, Petersel D, Shane LG, Ng CK, Kirchhoff C, Finch G, et al. Monoclonal Antibody and Fusion Protein Biosimilars Across Therapeutic Areas: A Systematic Review of Published Evidence. BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy. 2016;30(6):489-523.

Jouve T, Noble J, Rostaing L, Malvezzi P. Tailoring tacrolimus therapy in kidney transplantation. Expert review of clinical pharmacology. 2018;11(6):581-8.

Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. The New England journal of medicine. 2017;376(9):836-47.

Keating GM. Axitinib: a review in advanced renal cell carcinoma. Drugs. 2015;75(16):1903-13.

Klawitter J, Nashan B, Christians U. Everolimus and sirolimus in transplantation-related but different. Expert opinion on drug safety. 2015;14(7):1055-70.

Knispel S, Zimmer L, Kanaki T, Ugurel S, Schadendorf D, Livingstone E. The safety and efficacy of dabrafenib and trametinib for the treatment of melanoma. Expert opinion on drug safety. 2018;17(1):73-87.

Longo L, de Freitas LBR, Santos D, Grivicich I, Alvares-da-Silva MR. Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Real-Life Experience. Digestive diseases (Basel, Switzerland). 2018;36(5):377-84.

Machado-Alba JE, Machado-Duque ME. Use patterns of first-line inhibitors of tyrosine kinase and time to change to second-line therapy in chronic myeloid leukemia. International journal of clinical pharmacy. 2017;39(4):851-9.

Madden R, Kosari S, Peterson GM, Bagheri N, Thomas J. Lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: A systematic review. International journal of clinical pharmacology and herapeutics. 2018;56(2):72-80.

Miura M. Therapeutic drug monitoring of imatinib, nilotinib, and dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia. Biological & pharmaceutical bulletin. 2015;38(5):645-54.

Omair MA, Alahmadi A, Johnson SR. Safety and effectiveness of mycophenolate in systemic sclerosis. A systematic review. PloS one. 2015;10(5):e0124205.-Pagnini C, Siakavellas SI, Bamias G. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Efficacy of Induction Therapy with a Second Biological Agent in Anti-TNF-Experienced Crohn's Disease Patients. Gastroenterology research and practice. 2018;2018:6317057.

Perez-Miralles FC. Daclizumab in multiple sclerosis. Revista de neurologia. 2018;66(8):271-82.

Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. The New England journal of medicine. 2015;373(6):511-20.

Raju S, Joseph R, Sehgal S. Review of checkpoint immunotherapy for the management of non-small cell lung cancer. ImmunoTargets and therapy. 2018;7:63-75.

Rizzieri D. Zevalin((R)) (ibritumomab tiuxetan): After more than a decade of treatment experience, what have we learned? Crit Rev Oncol Hematol. 2016;105:5-17.

Sastre J, Davila I. Dupilumab: A New Paradigm for the Treatment of Allergic Diseases. Journal of investigational allergology & clinical immunology. 2018;28(3):139-50.

Schadler ED, Ortel B, Mehlis SL. Biologics for the primary care physician: Review and treatment of psoriasis. Disease-a-month : DM. 2018.

Sekhon S, Jeon C, Nakamura M, Yan D, Afifi L, Bhutani T, et al. Clinical utility of ixekizumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. Psoriasis (Auckland, NZ). 2017;7:65-72.

Sim EH, Yang IA, Wood-Baker R, Bowman RV, Fong KM. Gefitinib for advanced non-small cell lung cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;1:Cd006847.

Sun M, Marconi L, Eisen T, Escudier B, Giles RH, Haas NB, et al. Adjuvant Vascular Endothelial Growth Factor-targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis. European urology. 2018.

booksmedicos.org

Syed YY, McKeage K. Aflibercept: A Review in Metastatic Colorectal Cancer. Drugs. 2015;75(12):1435-45.

Tan CRC, Abdul-Majeed S, Cael B, Barta SK. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bortezomib. Clinical pharmacokinetics. 2018.

Tomic M, Vrabec R, Poljicanin T, Ljubic S, Duvnjak L. Diabetic Macular Edema: Traditional and Novel Treatment. Acta clinica Croatica. 2017;56(1):124-32.

Tykodi SS, Schadendorf D, Cella D, Reck M, Harrington K, Wagner S, et al. Patient-reported outcomes with nivolumab in advanced solid cancers. Cancer treatment reviews. 2018;70:75-87.

Varone F, Sgalla G, Iovene B, Bruni T, Richeldi L. Nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Expert opinion on pharmacotherapy. 2018;19(2):167-75.

Vavala T. Role of afatinib in the treatment of advanced lung squamous cell carcinoma. Clinical pharmacology : advances and applications. 2017;9:147-57.

von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2017;377(2):122-31.

Walasek A. The new perspectives of targeted therapy in acute myeloid leukemia. Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University. 2018.

Walsh PR, Johnson S. Eculizumab in the treatment of Shiga toxin haemolytic uraemic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2018.

Wehrle J, von Bubnoff N. Ponatinib: A Third-Generation Inhibitor for the Treatment of CML. Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer. 2018;212:109-18.

Wilson FR, Coombes ME, Wylie Q, Yurchenko M, Brezden-Masley C, Hutton B, et al. Herceptin(R) (trastuzumab) in HER2-positive early breast cancer: protocol for a systematic review and cumulative network meta-analysis. Systematic reviews. 2017;6(1):196.

Wong SK, Li A, Lanctot KL, Paes B. Adherence and outcomes: a systematic review of palivizumab utilization. Expert review of respiratory medicine. 2018;12(1):27-42.

Yang QY, Guo CC, Chen ZP. Profile of nimotuzumab in the treatment of high-grade glioma. OncoTargets and therapy. 2015;8:819-25.

Yorgancioglu A, Oner Erkekol F, Mungan D, Erdinc M, Gemicioglu B, Ozseker ZF, et al. Long-Term Omalizumab Treatment: A Multicenter, Real-Life, 5-Year Trial. International archives of allergy and immunology. 2018;176(3-4):225-33.

Yoshii F, Moriya Y, Ohnuki T, Ryo M, Takahashi W. Neurological safety of fingolimod: An updated review. Clinical & experimental neuroimmunology. 2017;8(3):233-43.

Zeiser R, Andrlova H, Meiss F. Trametinib (GSK1120212). Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer. 2018;211:91-100.

Zhang GQ, Zhang CS, Sun N, Lv W, Chen BM, Zhang JL. Basiliximab application on liver recipients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT. 2017;16(2):139-46.

booksmedicos.org

Capítulo **DIECISEIS**

ANTIANÉMICOS y *VITAMINAS*

- ***Antianémicos*** 595
  Hierro 595
- ***Vitaminas*** 596
  Acido fólico y vitamina B12 597
  Vitaminas antioxidantes..... 598
  Vitamina E 598
  Vitamina A 599
  Vitamina C 600
  Micronutrientes 600

booksmedicos.org

ANTIANÉMICOS

Existen diferentes tipos de anemia según la forma de producción (autoinmunes, hemolíticas, por depresión de la médula ósea, por deficiencia de sustratos para la producción de glóbulos rojos, etc). En este capítulo nos referiremos básicamente a los medicamentos que se emplean para el suministro de los sustratos deficientes (hierro, ácido fólico y algunas vitaminas, como la B12, B6, etc); la eritropoyetina se discute en el capítulo 13.

HIERRO

Los requerimientos de hierro en hombres adultos son de 1 mg/kg/día, en las mujeres en edad fértil de 1.4 mg/kg/día y en los dos últimos trimestres del embarazo de 5-6 mg/kg/día, las necesidades de los recién nacidos son similares debido a su rápido crecimiento.

En los países desarrollados la dieta normal para adultos contiene 6 mg de hierro por cada 1000 calorías aproximadamente, proporcionando una ingesta diaria promedio para hombres de 12 a 20 mg y para mujeres de 8 a 15 mg. Los alimentos ricos en hierro (> 5 mg/100 g) incluyen carnes, vísceras (hígado y corazón), levadura de cerveza, germen de trigo, yema de huevo, ostras, ciertos fríjoles secos y frutas. Aunque el contenido de hierro de la dieta es importante, es de mayor importancia nutricional la biodisponibilidad del hierro en los alimentos. El hierro hem, que constituye solo el 6% de hierro en la dieta, tiene mejor disponibilidad y se absorbe independientemente de la composición de la dieta; por lo tanto, representa el 30%de hierro absorbido. La fracción no hem representa la mayor cantidad de hierro en la dieta con peor absorción.

El hierro se transporta desde la circulación hasta su destino por la transferrina, una proteína que se une a receptores específicos de las células eritroides de la médula ósea, el complejo es internalizado por endocitosis y en el interior de la célula se libera para ser incorporado al hem, mientras la transferrina regresa al exterior. Una porción del hierro también es almacenada, principalmente en el sistema reticuloendotelial y en hepatocitos, en forma de complejo con la proteína ferritina. Las células regulan la expresión de receptores de transferrina y de ferritina intracelular de acuerdo con sus requerimientos: cuando las necesidades están satisfechas se reduce la síntesis de receptores de transferrina y se aumenta la de ferritina, pero cuando hay deficiencia ocurre todo lo contrario, a fin de maximizar la captación y evitar el desvío del hierro hacia los depósitos.

El tratamiento usual de la deficiencia de hierro se ha hecho con sulfato ferroso, administrado 3 veces al día por vía oral. Este se absorbe en la parte superior del intestino delgado por un mecanismo de transporte activo responsable de que la cantidad absorbida sea proporcional a las necesidades del organismo. Estudios sugieren que aun dosis bajas (15 a 20 mg de hierro elemental/día) pueden ser tan efectivos como dosis más altas (60 mg/día) para compensar las necesidades, con mejor tolerabilidad y menos efectos secundarios gastrointestinales. Este efecto se explica porque la absorción de hierro en los enterocitos parece ser saturable, y dosis altas de hierro pueden "bloquear" su propia absorción para el resto del día, al inducir aumentos abruptos en los niveles de hepcidina.

Existen múltiples compuestos orales, sin diferencias apreciables en la biodisponibilidad del hierro, ya que con una dosis de hierro al día que contenga más de 18 mg de hierro elemental es suficiente. El sulfato ferroso aporta 65 mg de hierro elemental y el gluconato ferroso 37,5 mg de hierro elemental.

Para valorar la respuesta, el conteo de reticulocitos debe mejorar en 1 semana y la hemoglobina a la segunda semana. El hierro oral se continúa hasta que los valores de ferritina estén entre 50-100 ng/dl.

La absorción de hierro es mejor con el estomago vacío y puede aumentarse al consumirse con vitamina C o una fuente de esta, pues lo mantiene en su forma ferrosa de más fácil absorción y ambos pueden formar un complejo más soluble. También puede aumentarse al ser consumido con alimentos ricos en proteína animal (pollo, pescado y carne de res). La actividad irritante del hierro limita esta forma de administración, pero algunas formas farmacéuticas líquidas provocan menos irritación gástrica, especialmente si se inician a dosis bajas y se incrementan gradualmente.

El hierro parenteral se debe utilizar en cualquier paciente que no responda al tratamiento oral, que no lo tolere, o con comorbilidades que limiten su efectiva absorción oral, tales como historial de cirugía intestinal o bariátrica y enfermedad inflamatoria intestinal. Debido a que el hierro libre es tóxico, todos los preparados intravenosos contienen hidratos de carbono que lo unen, para prevenir sus reacciones.

Reacciones adversas

El principal inconveniente del hierro administrado por vía oral es la irritación GI, con náuseas, epigastralgias, diarrea o constipación. A más alta concentración de hierro en el preparado, mayor capacidad irritativa.

Los preparados parenterales de hierro pueden producir dolor, inflamación local y tatuaje en el sitio de inyección, reacciones febriles con escalofríos y de tipo anafiláctico (hasta en el 3% de pacientes). La administración intravenosa puede acompañarse además de flebitis, tromboflebitis y reacciones hipotensivas severas. En general, si la

booksmedicos.org

reacción es leve, se puede suspender la infusión y luego reanudarla a una velocidad más lenta. Para reacciones más severas, se deben usar líquidos IV y esteroides.

En cantidades tóxicas por vía oral producen gastroenteritis necrotizante, que se maneja con medidas generales y de soporte. Deferoxamina y deferasirox son quelantes del hierro que se emplean como antídotos.

Precauciones y contraindicaciones

Los preparados orales deben administrarse con precaución en pacientes con alteraciones inflamatorias GI, tales como enfermedad ácidopéptica, enteritis y colitis. En los niños puede producirse pigmentación amarilla parduzca de los dientes, por lo que se recomiendan juagatorios bucales con agua bicarbonatada después de la toma de preparados líquidos.

La vía parenteral sólo debe emplearse cuando exista una indicación clara, como en casos de intolerancia oral, malabsorción, pacientes con nefropatía que reciben eritropoyetina, y la dosis debe calcularse cuidadosamente. El hierro dextrán debe emplearse con precaución en pacientes con alteraciones severas de la función hepática y renal.

Interacciones

La vitamina C aumenta la absorción del hierro. Los preparados orales pueden interactuar con antiácidos, quinolonas y tetraciclina, disminuyéndose la absorción del hierro.

Usos y dosis

Profilaxis y tratamiento de la *anemia ferropénica*. Dosis oral: 200 mg diarios de hierro elemental, repartidos en 3 o 4 tomas, durante dos a cuatro meses, en adultos; ejemplo: 3 tabletas de sulfato ferroso contienen 195 mg de hierro elemental, de los cuales aproximadamente 25 mg se absorben y se usan en la producción de hemo y otras moléculas. En niños menores de 6 años, 15 a 45 mg/día; de 6 a 12 años, 24 a 240 mg/día. No se dan las dosis de las formas parenterales. Como ya se mencionó la evidencia creciente sugiere que dosis bajas de hierro pueden ser tan efectivos como dosis más altas y aun la dosificación en días alternos podría mejorar más la absorción que la dosificación diaria.

Presentaciones

Nombre genérico	Nombres comerciales	Presentación
Sulfato ferroso	FERINSOL	Gotas 125 mg/ ml, equivalente a 25 mg de hierro elemental
	FERROPROF	Gotas igual, grag. 100 Mg, jbe. 200 Mg/ 5 ml.
Gluconato ferroso	FERROBAN	Cap. 25 Mg.
Hierro elemental adsorbido en sulfonato de poliestireno	LIQUIFER LC	Susp. 105 Mg de hierro elemental/10 ml + 500 mg de ácido ascórbico.
Hierro polimaltosado	HERREX, EUROFER	Grag. 100 Mg; jbe 50 mg/ 5ml; gotas 50 mg/ml.
Fumarato Ferroso + ácido fólico + ácido ascórbico	ANEMIDOX	330 mg, equivalente a 108 mg de hierro elemental + 1000 mcg + 100 mg
Hierro sorbitol + ácido cítrico	YECTOFER	iny. 2 ml, equivalente a 100 mg de hierro.
Hierro dextrán	IMFERON	iny. 50 mg de hierro elemental/ml.
Complejo de hierro hidróxido-sacarato	VENOFER	iny. 100 mg/5 ml, para uso sólo en infusión.
Carboximaltosa de hierro	FERINJECT	iny. 50mg/ ml/10 ml. para uso sólo en infusión.

VITAMINAS

Las vitaminas son compuestos químicos indispensables para muchas funciones metabólicas y reacciones enzimáticas en el organismo. Se dividen en liposolubles e hidrosolubles; las primeras (A, D, E, K) se absorben a través de la formación de micelios y necesitan los ácidos biliares para su absorción; las hidrosolubles son todas las del complejo B y la vitamina C, funcionan como coenzimas y no dependen de las grasas para su absorción intestinal.

Se encuentran ampliamente distribuidas, en cantidades variables, en alimentos de origen animal y vegetal; una dieta bien balanceada suministra los requerimientos mínimos. El uso de suplementos vitamínicos está bien definido en circunstancias particulares: dieta inadecuada o mal balanceada; aumento de las demandas en enfermedades consuntivas; disminución de la disponibilidad de algunas

booksmedicos.org

vitaminas por interferencia con medicamentos (vitamina K por colestiramina, piridoxina por isoniazida, ácido fólico por los antifolatos).

Se aceptan los siguientes principios activos, con los respectivos valores de referencia diarios y niveles máximos de consumo tolerable, como suplementos dietarios:

Vitamina	Valores de referencia diarios	Niveles máximos de consumo tolerable
Acido fólico (ácido pteroilglutámico)	400 mcg	1000 mcg
Acido pantoténico (D-pantotenato de calcio, D-pantenol)	10 mg	200 mg
Betacaroteno	No especificados	7 mg
Biotina	300 mcg	900 mcg
Niacina (ácido nicotínico, nicotinamida)	20 mg	35 mg
Vitamina A (retinol)	1500 mcg o 5000 UI	3000 mcg o 10000 UI
Vitamina B1 (tiamina)	1,5 mg	100 mg
Vitamina B2 (riboflavina)	1,7 mg	40 mg
Vitamina B6 (piridoxina)	2 mg	100 mg
Vitamina B12 (cianocobalamina)	6 mcg	2000 mcg
Vitamina C (ácido ascórbico)	60 mg	1000 mg
Vitamina D2 (ergocalciferol)	No especificados	No especificados
Vitamina D3 (colecalciferol)	10 mcg o 400 UI	50 mcg o 2000 UI
Vitamina E (DL-alfa tocoferil acetato)	20 mg o 30 UI	1000 mg o 1500 UI
Vitamina K (fitomenadiona)	80 mcg	1000 mcg

ACIDO FÓLICO Y VITAMINA B12

Son cofactores enzimáticos esenciales en la síntesis de DNA. La vitamina B12 se requiere en los humanos para la síntesis de nucleoproteínas y mielina, reproducción celular, crecimiento normal y eritropoyesis normal. Las células de crecimiento rápido, como las epiteliales y las de médula ósea, son las que más requieren de la B12; su deficiencia puede producir maduración defectuosa con cambios en los eritrocitos e hipersegmentación en neutrófilos. En ausencia de B12, el tetrahidrofolato (THF) no es capaz de regenerarse de su estado inactivo, 5THF, lo que conlleva a una deficiencia funcional de éste.

La cobalamina se encuentra en alimentos de origen animal, unida a una proteína de la cual es liberada por digestión, para luego unirse a la cobalofilina de la saliva y jugo gástrico y ser nuevamente liberada en el duodeno, después de lo cual se fija al factor intrínseco derivado de las células parietales para ser absorbida en el íleon terminal a través de receptores específicos del factor intrínseco. Una vez absorbida se transporta por transcobalaminas a los tejidos donde se une a receptores específicos para su procesamiento. Se acumula en altas concentraciones en hígado y otros tejidos, lo que explica que se requieran varios años sin absorción de vitamina B12 para que se presente el cuadro clínico de la anemia perniciosa. Siendo un nutriente de origen animal, las dietas vegetarianas estrictas pueden llevar a deficiencia.

El ácido fólico se absorbe en todo el trayecto del intestino delgado. La forma poliglutámica de la dieta debe ser descompuesta hasta formas monoglutámica y diglutámica para su absorción. El ácido fólico en tabletas viene en forma monoglutámica. No se acumula en cantidad importante en el organismo, y en situaciones especiales (embarazo, lactancia) sus demandas aumentan 2 a 4 veces.

Reacciones adversas

Son fármacos bien tolerados, pero ocasionalmente se han reportado reacciones de hipersensibilidad con las formas parenterales de vitamina B12.

Precauciones y contraindicaciones

Dado que los cambios hemáticos de la deficiencia de ambas sustancias son similares, no debe administrarse ácido fólico hasta no estar completamente seguro de que la anemia es secundaria al mismo, puesto que puede ocultarse y retardarse el diagnóstico de una anemia perniciosa, con mejoría hemática pero progresión hacia daño severo del SNC.

Interacciones

Los antifolatos (trimetoprim, pirimetamina, metotrexate) inhiben la conversión a ácido tetrahidrofólico, la forma biológicamente activa del folato.

booksmedicos.org

Usos, dosis y presentaciones

Las indicaciones clásicas son los estados de deficiencia establecida o para prevenirlos cuando aumentan las demandas. El empleo del ácido fólico en embarazadas, para la prevención de defectos del tubo neural, se discute en el capítulo de medicamentos en el embarazo. Una situación especial es la megaloblastosis inducida por los antagonistas del ácido fólico (metotrexate, pirimetamina y trimetopim). El tratamiento de esta megaloblastosis se hace administrando la forma activa y posterior en el metabolismo del ácido fólico, que es el ácido folínico o ácido tetrahidrofólico (LEUCOVORIN o factor citrovorum) a dosis oral o intramuscular no mayor de 1mg/día.

El ácido fólico es efectivo en la reducción de algunas formas de hiperhomocisteinemia, la cual se considera actualmente factor de riesgo de aterosclerosis; se investiga el papel de esta vitamina en algunos tipos de cáncer broncopulmonar, colorectal, cervicouterino, de pancreas, de mama, de cabeza y cuello, algunos de ellos relacionados con polimorfismos genéticos en el metabolismo del ácido fólico. No existe evidencia de que la vitamina B12 ni otras del complejo B, tengan utilidad alguna en polineuropatías o cuadros dolorosos no relacionados con estados carenciales de dichas vitaminas.

VITAMINAS ANTIOXIDANTES

En los últimos tiempos, y cada vez con mayor frecuencia, se han estado utilizando las vitaminas, en particular las antioxidantes (A, C, E) como profilácticas o en el tratamiento de una amplia gama de patologías.

Las tres vitaminas han demostrado sus efectos antioxidantes en estudios realizados en animales, en humanos e *in vitro*. Debe advertirse, sin embargo, que muchos estudios no cumplen con los diseños experimentales exigidos para obtener conclusiones terapéuticas y, los que se han realizado siguiendo tales criterios, muchas veces no han logrado respaldar las indicaciones promocionadas por los medios de comunicación o la industria farmacéutica que, a veces, prefieren incrementar la cultura del consumismo de fármacos en lugar de la educación adecuada sobre hábitos higiénico-dietéticos o, mejor aún, de propender por una auténtica justicia social que asegure la nutrición de la población. Es más, los suplementos de antioxidantes no están exentos de riesgos, como se demuestra en una revisión sistemática de la mortalidad por todas las causas, con el uso de estos medicamentos para la prevención primaria y secundaria, en la cual se encontró aumento de la mortalidad con vitamina E, betacaroteno y vitamin A, solas o combinadas. En definitiva, los suplementos de vitaminas, minerales y micronutrientes no reemplazan en personas sanas una dieta balanceada, rica en una amplia y compleja gama de elementos y compuestos orgánicos. A continuación se analizan algunas de las indicaciones promocionadas.

VITAMINA E

Los análogos de la vitamina E comprenden los tocoferoles y los tocotrienoles. Se ha profundizado en el estudio del papel de los tocotrienoles en el cáncer, la resorción ósea, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares y neurológicas, porque al parecer podrían tener mejores efectos que los tocoferoles; sin embargo, aún no hay resultados concluyentes.

Enfermedad de Alzheimer: algunos estudios muestran que la adición de vitamina E a la terapia convencional retarda el deterioro funcional y mejora las capacidades cognitivas, pero no previene la aparición de la enfermedad en pacientes con deterioro cognitivo leve.

Eventos cardiovasculares: en este campo existe gran cantidad de ensayos clínicos y varias revisiones sistemáticas que confirman la ineficacia de las vitaminas antioxidantes (A, C y E) para prevenir la aparición de eventos cardiovasculares. Veamos algunos resultados: en varios estudios, a largo plazo, se ha demostrado que ASA 100 mg previene la aparición de eventos cardiovasculares mayores (infarto del miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular), comparada con vitamina E 400 UI diarias o 600 UI interdiarias, en pacientes de alto riesgo con enfermedad vascular. Otros estudios no han demostrado la eficacia de la vitamina E para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus, enfermedad vascular, insuficiencia renal, ni en mujeres sanas mayores de 45 años. Algunos estudios han demostrado que el uso de vitaminas C y E en el período postinfarto inicial reducen el estrés oxidativo, los procesos inflamatorios y la remodelación ventricular izquierda, pero se requieren estudios confirmatorios.

Angina pectoris: algunos estudios que agregaron vitamina E a la medicación contra la angina, mostraron que la adición no mejoraba la respuesta al antianginoso solo.

Falla cardíaca: suplementar el tratamiento habitual con vitamina E no dio ninguna respuesta favorable en varios estudios clínicos; no mejora el pronóstico, los índices funcionales ni la calidad de vida del paciente.

Aterosclerosis: los estudios clínicos no han podido demostrar que la vitamina E en dosis farmacológicas disminuya la progresión de este trastorno.

Función endotelial: se han hecho diversos estudios para indagar el papel de la vitamina E en la vasodilatación metabólica, la respuesta al óxido nítrico mediada por acetilcolina y los efectos en la mejoría del flujo sanguíneo, su papel en la función y composición de los eritrocitos, etc. En ninguno de estos parámetros se logró demostrar un efecto importante de la vitamina E. Algunos estudios sugieren que el uso de vitaminas C y E en pacientes con hipertensión esencial y diabetes mellitus mejoran la vasodilatación endotelial y disminuyen el estrés oxidativo, pero no son concluyentes.

booksmedicos.org

Efecto antiplaquetario: ineficaz; sólo posee efecto antiagregante plaquetario *in vitro*.

Cataratas: estudios a largo plazo no han demostrado la utilidad de los suplementos de vitamina E (400 UI) para prevenir el desarrollo de cataratas.

Degeneración macular relacionada con la edad: hay evidencia clínica de que la administración de vitaminas antioxidantes con zinc, a largo plazo, en la población americana, retarda la progresión de la enfermedad; sin embargo, se recomienda hacer seguimiento a los efectos adversos y no es clara su extrapolación a otras poblaciones. No hay evidencia de que los suplementos de vitaminas antioxidantes y minerales prevengan o eviten el inicio de la degeneración macular relacionada con la edad. Sigue en discusión su uso en niños prematuros que reciben suplemento de oxígeno, con el fin de reducir la severidad de la fibroplasia retrolental o retinopatía del prematuro.

Finalmente, como conclusión de diversos estudios clínicos, se ha demostrado la ineficacia de la vitamina E en los siguientes casos: cáncer mamario, colorectal, pulmonar, gástrico, pancreático, fibrosis quística, infertilidad masculina, resistencia a la insulina, distrofia muscular, capacidad atlética, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, preeclampsia y como coadyuvante en el manejo del dolor por osteoartritis; en heridas no disminuyó el tiempo de cicatrización pero sí produjo dermatitis. En la función inmune de los niños y adultos no ha habido respuestas positivas, y en el anciano los resultados son contradictorios y las investigaciones se han hecho en grupos pequeños y a corto plazo. Así mismo, no hay evidencia del beneficio de los suplementos de vitaminas y minerales para prevenir el cáncer y las enfermedades crónicas en la población general. En algunos estudios se han relacionado las altas dosis de vitamina E con incremento del riesgo de sangrado, de mortalidad por todas las causas, de cáncer de próstata y de insuficiencia cardiaca.

VITAMINA A

La deficiencia de esta vitamina produce disminución en la integridad de los epitelios y en la inmunidad sistémica; también se incrementa la severidad de infecciones, en especial durante la niñez. No sorprende, por lo tanto, que la normalización de los niveles de vitamina A produzca respuestas beneficiosas en varias enfermedades infecciosas, en personas desnutridas o con la deficiencia vitamínica. De nuevo las discrepancias se presentan cuando se pretenden extrapolar resultados y suponer respuestas favorables en población bien nutrida y con niveles adecuados de vitamina A. Veamos los ejemplos más relevantes y en los cuales existe una numerosa investigación clínica; en muchos casos son aún necesarios estudios clínicos adicionales.

Sarampión: existe consenso sobre la necesidad de dar suplementación con vitamina A a todos los niños con sarampión y que tienen o viven en áreas geográficas donde existe deficiencia definida o marginal de esta vitamina; está bien documentada la disminución de las complicaciones y la mortalidad total en estos casos. En personas sin deficiencia de vitamina A, algunos estudios muestran resultados beneficiosos, pero otros no lograron respuestas diferentes entre quienes recibían vitamina A y los controles.

Sistema inmune: algunos estudios demuestran que en niños con deficiencia de vitamina A, su uso concomitante con las vacunas contra sarampión, difteria, tétanos y hepatitis B, mejoran la respuesta inmune a ellas.

Diarrea: en niños malnutridos la suplementación con dosis farmacológicas de vitamina A disminuye la severidad y la duración de la diarrea acuosa; en algunos casos se presentan además menos episodios; los resultados son aún más favorables en la diarrea acuosa con edema. No hay suficiente evidencia de que estos resultados se puedan extender a niños, adultos y ancianos sin problemas de nutrición, ya que algunos estudios dan respuestas favorables, pero otros no.

Infecciones del tracto respiratorio bajo: los resultados son similares a los expresados para sarampión y diarrea. Se ha demostrado eficacia de la vitamina A para disminuir el tiempo de recuperación y la morbi-mortalidad en pacientes pediátricos con evidencia serológica de deficiencia de vitamina A. En un estudio mejoró la infección respiratoria en niños de bajo peso, pero la empeoró en los de peso normal. En general hay variaciones en los resultados positivos o negativos, con el uso de la vitamina A, para sarampión, diarrea e infección del tracto respiratorio según el país y la población de estudio.

Fibrosis quística: puesto que los niños con fibrosis quística tienen bajas concentraciones de betacaroteno plasmático, debido a la malabsorción y a la inflamación pulmonar crónica, la suplementación con vitamina A ha reducido la incidencia de exacerbaciones pulmonares con disminución de los tratamientos antibióticos. Sin embargo, se sugiere vigilar los niveles sanguíneos de retinol para evitar el riesgo de alteraciones hepáticas u óseas debidas a altas dosis de vitamina A.

Leucoplasias orales precancerosas: en una revisión sistemática y metaanálisis se encontró que la vitamina A y sus derivados favorecen la resolución de las lesiones, pero no previenen su transformación maligna.

En varios estudios se ha demostrado, con altas dosis de vitamina A, aumento de la incidencia de cáncer de pulmón, de la mortalidad por cáncer de pulmón y de la mortalidad por todas las causas, asociadas al consumo de altas dosis de betacaroteno, en pacientes fumadores o personas expuestas a asbesto. A juzgar por los estudios en animales, las lesiones cancerosas pulmonares podrían empeorar.

booksmedicos.org

El hígado es el principal sitio de almacenamiento y el blanco primario de su toxicidad. También se ha asociado con osteoporosis, riesgo de fractura, enfermedad cardiovascular, tos y aumento de la frecuencia respiratoria.

De acuerdo con los estudios, la vitamina A no ha mostrado eficacia en: profilaxis del cáncer y enfermedades crónicas, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad de Crohn, profilaxis de la transmisión o infección por HIV, como suplemento de los antimaláricos, síndrome premenstrual, infección por virus sincitial respiratorio, incremento de la hemoglobina o de eritropoyetina en pacientes anémicos, capacidad atlética, shigellosis, mejoría en la curación de las heridas. Recientemente, se ha profundizado en el estudio de la relación de la vitamina A con la microflora y la respuesta inmunológica intestinal.

VITAMINA C

Resfriado común: es sin duda el uso más promocionado por la industria farmacéutica. En una revision sistemática se muestra que, en algunas personas expuestas a estrés físico, los suplementos de vitamina C pueden disminuir la duración y severidad del resfriado común, pero no disminuyen la aparición de la enfermedad en la población general. En ensayos clínicos aislados y no concluyentes, se ha asociado con prevención del resfriado y con disminución de la duración y severidad de la enfermedad en niños y adultos.

Anemia ferropénica: sí existe consenso en que su administración simultánea con sales de hierro mejora la absorción de éste y acelera la recuperación de los depósitos de hierro.

Degeneración macular relacionada con la edad: resultados beneficiosos asociada a otros antioxidantes y minerales (ver atrás vitamina E).

En cataratas no hubo respuestas positivas.

Hipertensión y función endotelial: muchos pacientes hipertensos tienen deficiencia de ácido ascórbico, y estudios clínicos efectuados en ellos muestran disminución de la presión arterial con la administración crónica de vitamin C (500 mg/día); para aquellos pacientes sin deficiencia de la vitamina, los estudios a largo plazo no han demostrado que los suplementos prevengan la aparición de hipertensión. Algunos estudios en modelos animales y en humanos han demostrado que la vitamina C mejora la vasodilatación dependiente del endotelio, en presencia de factores de riesgo, como dislipidemia y diabetes.

Metaplasia gástrica: los resultados de revisiones sistemáticas y metaanálisis no han demostrado que la vitamina C tenga efectos benéficos sobre las lesiones precancerosas gástricas ni sobre la incidencia de cáncer gástrico.

Diversos estudios clínicos muestran que en los siguientes casos la vitamina C es ineficaz: infarto del miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, aterosclerosis, preeclampsia, pólipos colorrectales, cáncer colorrectal y mamario. Altas dosis de vitamina C se han relacionado con riesgo de nefrolitiasis sintomática, enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular y mortalidad por enfermedad cardiovascular.

MICRONUTRIENTES

Denominados también elementos traza u oligoelementos porque son elementos o compuestos orgánicos que se requieren en pequeñas cantidades para el funcionamiento normal del organismo. Con los siguientes elementos traza existe evidencia de su necesidad en humanos: hierro, zinc, cobre, cromo, selenio, yodo, flúor, manganeso, molibdeno, cobalto. El níquel, sílice, vanadio, arsénico y estaño se han descrito como esenciales para la salud animal.

A pesar de que se ha visto que estos elementos pueden funcionar como componentes de grupos protésicos o como cofactores enzimáticos, sus funciones bioquímicas no están tan bien caracterizadas, como las de las vitaminas. Como las vitaminas, los elementos traza están indicados en estados de deficiencia o situaciones que predispongan a ella: errores del metabolismo, patologías que alteran los requerimientos o situaciones que dificultan su ingreso, hábitos como el cigarrillo y el alcohol, medicamentos que alteran su biodisponibilidad o su utilización, embarazo, lactancia y crecimiento. Igual que ocurre con las vitaminas, muchos de los usos que actualmente se preconizan para los oligoelementos (antioxidantes, estabilizadores, anti-estrés, analgésicos, etc), aún a dosis suprafisiológicas, no se han demostrado en forma adecuada.

La deficiencia de selenio se ha relacionado con cardiomiopatía, la cual puede prevenirse pero no tratarse con el mineral, lo que denota la irreversibilidad del daño. Se requieren más estudios para determinar su papel en la carcinogénesis y la enfermedad tiroidea.

La deficiencia de zinc puede producir freno en el crecimiento y alteraciones de piel y mucosa, pero esto no significa que pueda ser útil en patologías que no estén asociadas a su deficiencia. Hay suficiente evidencia para recomendar el uso de suplementos de zinc en niños de 6 meses a 5 años, en áreas con deficiencia de zinc y prevalencia alta de desnutrición, porque disminuyen la severidad y la duración de los episodios de diarrea. Existe controversia sobre su uso para prevenir y tratar las infecciones del tracto respiratorio inferior y para disminuir la duración y la severidad del resfriado común.

El cobalto parece ser sólo necesario para la constitución de la vitamina B12, y no se han descrito deficiencias de él.

La deficiencia de cromo se ha visto en condiciones de nutrición parenteral total a largo plazo; se relaciona con alteración en el metabolismo de la glucosa y de ácidos grasos, así como con encefalopatía

booksmedicos.org

y neuropatía. El supuesto beneficio en pacientes diabéticos no ha podido ser demostrado.

Algunos estudios han probado la utilidad de suplementos de elementos traza, principalmente de selenio y zinc, para quemaduras, uveítis crónica recurrente, pacientes críticamente enfermos, pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana y otros; sin embargo, se requieren más estudios para evidenciar los beneficios. No se ha demostrado su utilidad en la prevención de enfermedades en pacientes sanos.

Tabla 16.1.
ANTIANÉMICOS, VITAMINAS

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Hierro	FERANIN, HERREX	Jarabe, cada 5ml contienen 50mg de hierro elemental (en forma de hierro polimaltosado no iónico). Gotas: cada ml (40 gotas) contiene 50mg de hierro elemental (en forma de hierro polimaltosado no iónico).	En la prevención y tratamiento de las deficiencias de hierro: jarabe 5ml, 1 a 3 veces al día. En caso de deficiencia por 3 a 5 meses	En la prevención y tratamiento de las deficiencias de hierro: gotas, 2,5mg/kg de peso, 1 o 2 veces al día; jarabe, 5ml una o dos veces al dia. En caso de deficiencia por 3 a 5 meses
	MALTOFER	Jarabe, cada 5ml contienen 50mg de hierro elemental (en forma de hierro polimaltosado no iónico). Gotas: cada ml (40 gotas) contiene 50mg de hierro elemental (en forma de hierro polimaltosado no iónico). Ampolla bebible: 5ml contienen 100mg de hierro ((en forma de hierro polimaltosado no iónico).		
	HIERRO SACARATO, HEMATIN IV, VENOFER	Sln. iny. 5ml con 100mg/ ml de hierro, como hierro sacarosa		
	SULFATO FERROSO	Jarabe, 100ml con sulfato ferroso heptahidratado 300mg (equivalente a 60 mg de hierro elemental) más 1g de vitamina C	En la prevención y tratamiento de las deficiencias de hierro: 2 a 3 mg/kg	
	SULFATO FERROSO	Jarabe al 2,5%		
	SULFATO FERROSO	Gragea, 300mg con sulfato ferroso heptahidratado (equivalente a 60,4 mg de hierro elemental)		
Hierro más ácido fólico	HERREX FOL	Jarabe, cada 5ml contienen 50mg de hierro elemental (en forma de hierro polimaltosado no iónico) más 120mcg de ácido fólico	En la prevención y tratamiento de las deficiencias de hierro y ácido fólico: jarabe 10 ml al dia. En caso de deficiencia por 3 a 5 meses	
	HERREX FOL 1000	Tab. con 100mg de hierro elemental (en forma de hierro polimaltosado no iónico) más 1000 mcg de ácido fólico	En la prevención y tratamiento de las deficiencias de hierro y ácido fólico: 1 o 2 tableta al día	
	HEMATIN FOL	Jarabe, cada 5ml contienen 50mg de hierro elemental (en forma de hierro polimaltosado no iónico) más 200mcg de ácido fólico. Tableta, con 100mg de hierro elemental (en forma de hierro polimaltosado no iónico) más 400 mcg de ácido fólico	En la prevención y tratamiento de las deficiencias de hierro y ácido fólico: jarabe 5 ml una a dos veces al día. En caso de deficiencia por 3 a 5 meses. 1 a 2 tabletas al día.	

booksmedicos.org

Continuación: tabla 16.1.

Nombre en Denominación Común Internacional	Nombres comerciales	Presentación	Dosis en adulto	Dosis en niños
Hierro más ácido fólico	FERROPLUS	Susp. oral: cada 100ml con hierro amino ácido quelato (20% de hierro) 3,25g más ácido fólico 5mg		
Hierro más ácido fólico más vitamina C	ANEMIDOX	Cápsula con fumarato ferroso 330mg (equivalente a 108mg de hierro elemental), ácido fólico 1000mcg, ácido ascórbico 100mg. Gotas: cada ml con hierro bisglicina quelato 33,30mg equivalente a 6,66 de hierro elemental (1 ml=20 gotas). Susp. Cada 100ml con hierro bisglicina quelato 3g (equivalente a hierro elemental 600mg)		
Ácido fólico	ÁCIDO FÓLICO	Tab. 1mg, 5mg, 400mcg	En anemia macrocítica o megaloblástica: 5 a 10mg por día. Durante el embarazo 0,5mg/día	Anemia megaloblástica: 5mg al día
Folinato de calcio	FOLINATO DE CALCIO	Cáps. 19,06 de folinato de calcio equivalente a 15mg de ácido folinico); amp. 30 y 50mg de folinato de calcio		
	FOLISOL	Tab. 15mg; amp. 15 y 50mg		
	FOLICAL	Tab. 15 mg; amp. 50mg		
Vitamina B12	VITAMINA B12	Amp. 1mg/ml	En anemia macrocítica o megaloblástica: 1mg/día IM, por 5 a 10 días, seguido de 1m por mes hasta la mejoría total	
Eritropoyetina	ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE ALFA	Sln. iny. 2000UI/ml		
	ERITROMAX (Eritropoyetina alfa)	Sln. iny. jeringa prellenada: 1000UI/0,5ml, 2000UI/0,5ml, 3000UI/0,3ml, 4000UI/0,4ml, 4000UI/0,5ml, 4000UI/1ml. Fco. amp. con sln. iny. 1000UI, 2000UI, 3000UI, 4000UI, 10000UI y 40000UI por ml. Polvo liofilizado de 1000UI, 2000UI, 3000UI y 4000UI	Como estimulante de eritropoyesis: 50 UI/Kg tres veces por semana	
	RECORMON (Eritropoyetina beta)	Fco. amp. 1000UI más ampolla solvente por 1ml; Fco amp. 2000UI más ampolla solvente por 2ml		

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Aggarwal BB, Sundaram C, Prasad S, Kannappan R. Tocotrienols, the vitamin E of the 21st century: its potential against cancer and other chronic diseases. Biochem Pharmacol. 2010; 80(11):1613-31.

Aisen PS, Cummings J, Schneider LS. Symptomatic and nonamyloid/tau based pharmacologic treatment for Alzheimer disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012; 2(3):a006395.

Alfred T, Ben-Shlomo Y, Cooper R, Hardy R, Deary IJ, Elliott J, et al. Genetic variants influencing biomarkers of nutrition are not associated with cognitive capability in middle-aged and older adults. J Nutr. 2013; 143(5):606-12.

Al-Matary A, Hussain M, Ali J. Selenium: a brief review and a case report of selenium responsive cardiomyopathy. BMC Pediatr. 2013; 13(1):39.

American Pharmacists Association. Drug Information Handbook. 21 ed. Lexicomp, 2012.

Aslam T, Delcourt C, Silva R, Holz FG, Leys A, Garcià Layana A, et al. Micronutrients in age-related macular degeneration. Ophthalmologica. 2013; 229(2):75-9.

Auerbach M, Schrier S. Treatment of iron deficiency is getting trendy. Lancet Haematol. 2017; 4(11):e500-1.

Bao Y, Michaud DS, Spiegelman D, Albanes D, Anderson KE, Bernstein L, et al. Folate intake and risk of pancreatic cancer: pooled analysis of prospective cohort studies. J Natl Cancer Inst. 2011; 103(24):1840-50.

Bardhan J, Chakraborty R, Raychaudhuri U. The 21st century form of vitamin E--tocotrienol. Curr Pharm Des. 2011; 17(21):2196-205.

Benn CS. Combining vitamin A and vaccines: convenience or conflict? Dan Med J. 2012 Jan; 59(1):B4378.

Betsy A, Binitha M, Sarita S. Zinc deficiency associated with hypothyroidism: an overlooked cause of severe alopecia. Int J Trichology. 2013; 5(1):40-2.

Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 1(3):CD007176.

Bougma K, Aboud FE, Harding KB, Marquis GS. Iodine and mental development of children 5 years old and under: a systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2013; 5(4):1384-416.

Casgrain A, Collings R, Harvey LJ, Hooper L, Fairweather-Tait SJ. Effect of iron intake on iron status: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2012; 96(4):768-80.

Cassani B, Villablanca EJ, De Calisto J, Wang S, Mora JR. Vitamin A and immune regulation: role of retinoic acid in gut-associated dendritic cell education, immune protection and tolerance. Mol Aspects Med. 2012; 33(1):63-76.

Castillo-L C, Tur JA, Uauy R. Folate and breast cancer risk: a systematic review. Rev Med Chil. 2012; 140(2):251-60.

Castillo-Lancellotti C, Tur Marí JA, Uauy Dagach R. Folic acid supplementation and colorrectal adenoma recurrence: systematic review. Nutr Hosp. 2012; 27(1):13-21.

Catalgol B, Batirel S, Ozer NK. Cellular protection and therapeutic potential of tocotrienols. Curr Pharm Des. 2011; 17(21):2215-20.

Chu LW. Alzheimer's disease: early diagnosis and treatment. Hong Kong Med J. 2012; 18(3):228-37.

Cortés-Jofré M, Rueda JR, Corsini-Muñoz G, Fonseca-Cortés C, Caraballoso M, Bonfill Cosp X. Drugs for preventing lung cancer in healthy people. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 1(10):CD002141.

Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. PLM. 41 ed. 2013.

Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 1(6):CD000253.

Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 1(11):CD000254.

Farina N, Isaac MG, Clark AR, Rusted J, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:CD002854.

Fashner J, Ericson K, Werner S. Treatment of the common cold in children and adults. Am Fam Physician. 2012; 86(2):153-9.

Frank J, Chin XW, Schrader C, Eckert GP, Rimbach G. Do tocotrienols have potential as neuroprotective dietary factors? Ageing Res Rev. 2012; 11(1):163-80.

Galbiatti AL, da Silva LM, Ruiz-Cintra MT, Raposo LS, Maníglia JV, Pavarino EC, et al. Association between 11 genetic polymorphisms in folate-metabolising genes and head and neck cancer risk. Eur J Cancer. 2012; 48(10):1525-31.

booksmedicos.org

Galbiatti AL, Ruiz MT, Maniglia JV, Raposo LS, Pavarino-Bertelli EC, Goloni-Bertollo EM. Head and neck cancer: genetic polymorphisms and folate metabolism. Braz J Otorhinolaryngol. 2012; 78(1):132-9.

Galvao TF, Thees MF, Pontes RF, Silva MT, Pereira MG. Zinc supplementation for treating diarrhea in children: a systematic review and meta-analysis. Rev Panam Salud Publica. 2013; 33(5):370-7.

Gera T, Sachdev HS, Boy E. Effect of iron-fortified foods on hematologic and biological outcomes: systematic review of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2012; 96(2):309-24.

Gibson TM, Weinstein SJ, Pfeiffer RM, Hollenbeck AR, Subar AF, Schatzkin A, et al. Pre- and postfortification intake of folate and risk of colorectal cancer in a large prospective cohort study in the United States. Am J Clin Nutr. 2011; 94(4):1053-62.

Grattan BJ, Freake HC. Zinc and cancer: implications for LIV-1 in breast cancer. Nutrients. 2012; 4(7):648-75.

Hagve TA, Lilleholt K, Svendsen M. Iron deficiency anaemia--interpretation of biochemical and haematological findings. Tidsskr Nor Laegeforen. 2013; 133(2):161-4.

Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31;1:CD000980.

Hemilä H. Zinc lozenges may shorten the duration of colds: a systematic review. Open Respir Med J. 2011; 5:51-8.

Huang TS, Shyu YC, Chen HY, Lin LM, Lo CY, Yuan SS, et al. Effect of parenteral selenium supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013; 8(1):e54431.

Hurst R, Hooper L, Norat T, Lau R, Aune D, Greenwood DC, et al. Selenium and prostate cancer: systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2012; 96(1):111-22.

Imdad A, Yakoob MY, Sudfeld C, Haider BA, Black RE, Bhutta ZA. Impact of vitamin A supplementation on infant and childhood mortality. BMC Public Health. 2011; 11(Sup 3):S20.

Ishikawa T. Can zinc enhance response interferon therapy for patients with HCV-related liver disease? World J Gastroenterol. 2012; 18(25):3196-200.

Jantzen C, Jørgensen HL, Duus BR, Sporring SL, Lauritzen JB. Chromium and cobalt ion concentrations in blood and serum following various types of metal-on-metal hip arthroplasties: a literature overview. Acta Orthop. 2013; 84(3):229-36.

Jardine MJ, Kang A, Zoungas S, Navaneethan SD, Ninomiya T, Nigwekar SU, et al. The effect of folic acid based homocysteine lowering on cardiovascular events in people with kidney disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012; 344:e3533.

Joshi YB, Praticò D. Vitamin E in aging, dementia, and Alzheimer's disease. Biofactors. 2012; 38(2):90-7.

Juraschek SP, Guallar E, Appel LJ, Miller ER 3rd. Effects of vitamin C supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2012; 95(5):1079-88.

Kaushansky K, Kipps TJ. Hematopoietic Agents: Growth Factors, Minerals, and Vitamins. En: Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R (editors). Goodman and Gilman´s. The Pharmacological Basis of Therapeutics.13 ed. McGraw Hill; 2018. p 751-67.

Kaya Y, Ari E, Demir H, Gecit I, Beytur A, Kaspar C. Serum cadmium levels are independently associated with endothelial function in hemodialysis patients. Int Urol Nephrol. 2012; 44(5):1487-92.

Lazzerini M, Wanzira H. Oral zinc for treating diarrhoea in children. Cochrane Database Syst Rev. 2016;1(12):CD005436.

Li SY, Fu ZJ, Lo AC. Hypoxia-induced oxidative stress in ischemic retinopathy. Oxid Med Cell Longev. 2012; 2012:426769.

Maggini S, Beveridge S, Suter M. A combination of high-dose vitamin C plus zinc for the common cold. J Int Med Res. 2012; 40(1):28-42.

Mathew MC, Ervin AM, Tao J, Davis RM. Antioxidant vitamin supplementation for preventing and slowing the progression of age-related cataract. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 1(6):CD004567.

Ministerio de salud. República de Colombia. Decreto 3863 de 2008. Por el cual se modifica el Decreto 3249 de 2006 y se dictan otras disposiciones.

Moran VH, Stammers AL, Medina MW, Patel S, Dykes F, Souverein OW, et al. The relationship between zinc intake and serum/plasma zinc concentration in children: a systematic review and dose-response meta-analysis. Nutrients. 2012; 4(8):841-58.

Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. Blood. 2015; 126:1981-9.

Myung SK, Ju W, Cho B, Oh SW, Park SM, Koo BK, et al. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2013; 346:f10.

Nahas R, Balla A. Complementary and alternative medicine for prevention and treatment of the common cold. Can Fam Physician. 2011; 57(1):31-6.

Ostadalova I. Biological effects of selenium compounds with a particular attention to the ontogenetic development. Physiol Res. 2012; 61(1):S19-34.

Ozkanlar S, Akcay F. Antioxidant vitamins in atherosclerosis--animal experiments and clinical studies. Adv Clin Exp Med. 2012; 21(1):115-23.

booksmedicos.org

Ozturk N, Olgar Y, Ozdemir S. Trace elements in diabetic cardiomyopathy: An electrophysiological overview. World J Diabetes. 2013; 4(4):92-100.

Patel AB, Mamtani M, Badhoniya N, Kulkarni H. What zinc supplementation does and does not achieve in diarrhea prevention: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2011; 11(1):122.

Pieścik-Lech M, Shamir R, Guarino A, Szajewska H. Review article: the management of acute gastroenteritis in children. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 37(3):289-303.

Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: 50 years later. J Trace Elem Med Biol. 2012 Jun; 26(2-3):66-9.

Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. Adv Nutr. 2013; 4(2):176-90.

Raghuveer TS, Bloom BT. A paradigm shift in the prevention of retinopathy of prematurity. Neonatology. 2011; 100(2):116-29.

Rees K, Hartley L, Day C, Flowers N, Clarke A, Stranges S. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 1(1):CD009671.

Rogovik AL, Vohra S and Goldman D. Safety Considerations and Potential Interactions of Vitamins: Should Vitamins Be Considered Drugs? The Annals of Pharmacology. 2010; 44(2): 311-24.

Ross AC. Vitamin A and retinoic acid in T cell-related immunity. Am J Clin Nutr. 2012; 96(5):S1166-72.

Roth DE, Richard SA, Black RE. Zinc supplementation for the prevention of acute lower respiratory infection in children in developing countries: meta-analysis and meta-regression of randomized trials. Int J Epidemiol. 2010; 39(3):795-808.

Schrier SL. So you know how to treat iron deficiency anemia. Blood. 2015; 126(17):1971.

Science M, Johnstone J, Roth DE, Guyatt G, Loeb M. Zinc for the treatment of the common cold: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. CMAJ. 2012; 184(10):E551-61.

Sesso HD, Christen WG, Bubes V, Smith JP, MacFadyen J, Schvartz M, et al. Multivitamins in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. JAMA. 2012; 308(17):1751-60.

Shah D, Choudhury P, Gupta P, Mathew JL, Gera T, Gogia S, et al. Promoting appropriate management of diarrhea: a systematic review of literature for advocacy and action: UNICEF-PHFI series on newborn and child health, India. Indian Pediatr. 2012; 49(8):627-49.

Shann F. Nonspecific effects of vaccines and the reduction of mortality in children. Clin Ther. 2013; 35(2):109-14.

Simonsen LO, Harbak H, Bennekou P. Cobalt metabolism and toxicology--a brief update. Sci Total Environ. 2012; 432:210-15.

Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 1(2):CD001364.

Slawson D. Daily multivitamins do not reduce major cardiovascular events in men and do not affect mortality. Am Fam Physician. 2013; 87(11):796-9.

Spencer SP, Belkaid Y. Dietary and commensal derived nutrients: shaping mucosal and systemic immunity. Curr Opin Immunol. 2012; 24(4):379-84.

Stoffel UN, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. Lancet Haematol 2017; 4(11):e524-33.

Vademécum. Medicamentos de uso en Colombia. PR. Licilteco S.A.S. 11ed. 2012.

Veldhoen M, Brucklacher-Waldert V. Dietary influences on intestinal immunity. Nat Rev Immunol. 2012; 12(10):696-708.

Viña J, Lloret A, Giraldo E, Badia MC, Alonso MD. Antioxidant pathways in Alzheimer's disease: possibilities of intervention. Curr Pharm Des. 2011; 17(35):3861-4

Walsh NP, Gleeson M, Pyne DB, Nieman DC, Dhabhar FS, Shephard RJ, et al. Position statement. Part two: Maintaining immune health. Exerc Immunol Rev. 2011; 17:64-103.

Yakoob MY, Theodoratou E, Jabeen A, Imdad A, Eisele TP, Ferguson J, et al. Preventive zinc supplementation in developing countries: impact on mortality and morbidity due to diarrhea, pneumonia and malaria. BMC Public Health. 2011; 11(3):S23.

Ye Y, Li J, Yuan Z. Effect of antioxidant vitamin supplementation on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2013; 8(2):e56803.

Zhang M, Wei J, Pan X, Shan H, Yan R, Xue J, et al. Change of cardiac mitochondrial STAT3 activity in rats with selenium deficiency and its relation with myocardial injury. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2013; 33(7):967-71.

Zhou YH, Tang JY, Wu MJ, Lu J, Wei X, Qin YY, et al. Effect of folic acid supplementation on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2011;6 (9):e25142.

Zschäbitz S, Cheng TY, Neuhouser ML, Zheng Y, Ray RM, Miller JW, et al. B vitamin intakes and incidence of colorectal cancer: results from the Women's Health Initiative Observational Study cohort. Am J Clin. 2013; 97(2):332-43.

booksmedicos.org

Capítulo **DIECISIETE**

MEDICAMENTOS PARA PIEL Y MUCOSAS

- ***Terapia dermatológica*** 609
- ***Terapia bucofaríngea*** 620
- ***Terapia vaginal*** 621
- ***Terapia ocular*** 621

booksmedicos.org

TERAPIA DERMATOLÓGICA

El diagnóstico de las lesiones de piel y mucosas no es fácil en la mayoría de los casos, pese a ser de las pocas situaciones en que se presenta la posibilidad de visualizar las lesiones y correlacionarlas con la evolución y las manifestaciones clínicas. De la misma manera, contrario a lo que generalmente se cree, la selección de la medicación requiere consideraciones acerca del principio activo, del preparado farmacéutico, de las características y condiciones de la lesión y del paciente y de los procedimientos adyuvantes necesarios para culminar con éxito el ciclo terapéutico. No sobra enfatizar la necesidad de la medicación sistémica en los casos que lo requieran y no confiarse y dilatar la evolución a complicaciones a veces severas o fatales por aplicación de medidas locales como en los casos de ciertas infecciones de piel o tejidos blandos por estreptococos o estafilococos (erisipela, piodermia e impétigo severos, celulitis, fasciitis necrotizante, etc) o en casos de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.

La absorción de un principio activo depende de múltiples factores, como el principio mismo y su concentración en el preparado farmacéutico, el paciente, el sitio de la lesión y el vehículo empleado en el medicamento. Las bases generalmente empleadas son polvos, como almidón o talco, para promover sequedad y disminuir maceración; lociones, que corresponden a suspensiones de aceite en agua; soluciones, que incluyen agua y alcoholes; geles, sólidos a temperatura ambiente, pero que se derriten al contacto con la piel; cremas, que son emulsiones de aceite en agua para dejar una fina capa de aceite cuando el agua se evapora; ungüentos, que combinan aceites con pequeñas cantidades de agua, haciéndose más oclusivo; pastas, que son mezclas de polvo y ungüento. En áreas donde el estrato córneo es más delgado, como cara y áreas perineales e intertriginosas, es mayor la penetración de los fármacos. Las rutas de penetración de xenobiótocos por la piel pueden ser transapendicular (a través de folículos pilosos y glándulas sebáceas o sudoríparas), o transepidérmica (entre las células o a través de las células).

Los preparados farmacéuticos para uso tópico en dermatología pueden ser diferentes para un mismo principio activo, lo cual le exige al médico la selección del mejor vehículo para una lesión con determinadas características. Como guía terapéutica simple pueden establecerse las siguientes reglas generales:

- En las lesiones agudas, eritematosas, exudativas, con signos inflamatorios francos, son preferibles las preparaciones líquidas o curas húmedas con inmersión, baños o apósitos. Estos sistemas son más fáciles de aplicar también sobre áreas pilosas.
- En lesiones subagudas, con características exudativas, inflamatorias y pustulosas o serosas, son útiles las preparaciones líquidas como lociones, soluciones o tinturas y preparados sólidos como polvos. En lesiones de esta misma categoría, pero con aspecto más costroso, son útiles las pastas y cremas.
- En lesiones crónicas, con características de resequedad, descamación, liquenificación, prurito, etc., son preferibles los ungüentos o pomadas, que lubriquen o hidraten al mismo tiempo que protegen, disminuyen el prurito y facilitan la penetración de principios activos en la lesión.
- Con alguna frecuencia es necesario recurrir a la terapia sistémica, junto con las medidas locales correspondientes, para el control de una afección dermatológica. Son ejemplos el acné, la psoriasis, las dermatitis moderadas o severas, el pénfigo, algunas micosis de piel o anexos, el impétigo severo, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.
- La terapéutica local puede desencadenar efectos sistémicos, que dependen de factores como capacidad de penetración y absorción del fármaco, tamaño y localización de la lesión, técnicas de aplicación, frecuencia de aplicación y tiempo total de uso.
- Es importante resaltar que la piel contiene múltiples sistemas enzimáticos que pueden metabolizar medicamentos: citocromos, transferasas, hidrolasas, glucuroniltransferasas y sulfatasas entre otras, así como proteínas transportadoras.

Con el fin de facilitar el manejo de los medicamentos del presente capítulo, éstos se presentarán de acuerdo con su actividad o utilidad. En general, se hace referencia a los preparados que contienen un solo principio activo, por cuanto en muy pocos casos se justifica realmente la combinación de varios de ellos en un mismo producto; dichas mezclas a veces disminuyen las exigencias diagnósticas y favorecen el tratamiento «a tientas» sin que en definitiva se sepa qué fue lo que se trató, ni cuál el medicamento que alivió. Por último, vale la pena recordar que la piel puede hacer parte de las múltiples manifestaciones de una enfermedad sistémica y que, por lo tanto, el manejo debe dirigirse al control de ésta y no a los signos dermatológicos, a pesar de su contribución en el diagnóstico final.

booksmedicos.org

ANESTÉSICOS DE SUPERFICIE

Indicaciones: anestésico local de superficie.

Forma de administración y dosificación: aplicación local. Extiéndase sobre la superficie, sin sobrepasar de 300 mg ni repetir en menos de 2 horas. Existe una combinación de lidocaína más prilocaína en las formas farmacéuticas de crema y parches para uso anestésico tópico. Se absorben del sitio de aplicación en porcentajes que dependen de la localización, la superficie, la cantidad de medicamento empleada y si se usa con procedimiento oclusivo o no.

Reacciones adversas, precauciones y contraindicaciones: dermatitis de contacto; irritación local; puede absorberse y dar manifestaciones sistémicas, incluyendo metahemoglobinemia por lidocaína, benzocaína o prilocaína. Debe tenerse precaución en niños pequeños y en pacientes con deficiencia de G-6PDH o con tendencia a metahemoglobinemia. No usar en menores de un año. Su uso por tiempo corto minimiza la probabilidad de alergias.

Lidocaína: XYLOCAINA, pomada al 5%. Lidocaína + prilocaína: EMLA, 2.5 g de cada componente en 100 g de crema; parches 25 mg de cada componente por gramo.

También se emplean como anestésicos tópicos la benzocaína en solución o en gel 2%, sola o con tetracaína al 18%, o con mentol al 0.5%, lidocaína asociada a tetracaína en crema, pramocaína (ver pramoxina, en antipruriginosos).

ANTIBACTERIANOS

El uso de este grupo de medicamentos dependerá del tipo y la localización de la infección. En infecciones profundas (celulitis, erisipela, fasciitis, etc) se recomiendan antimicrobianos sistémicos; en infecciones superficiales se emplean más ampliamente los siguientes antimicrobianos, solos o asociados a otros ingredientes o procedimientos, dependiendo de la indicación.

Gentamicina

Indicaciones: infecciones superficiales no complicadas, causadas por microorganismos susceptibles.

Forma de administración y dosificación: aplicación local, previo lavado con agua y jabón y retiro de los detritus.

Reacciones adversas: hipersensibilidad.

GARAMICINA, GENTACREM, crema con 1 mg de gentamicina x 1 g de crema.

Ácido fusídico

Indicaciones: infecciones superficiales no complicadas por gram positivos, especialmente estafilococos.

Forma de administración y dosificación: aplicación local, dos veces al día por unos siete días.

Reacciones adversas: hipersensibilidad.

FUCIDIN, crema y ung. 2%, intertul (gasa impregnada) con 30 mg x apósito; DERZEL, crema 2%; INFUSID, crema y ung. 2%.

Eritromicina

Indicaciones: acné vulgar.

Formas de administración y dosificación: aplicación tópica, dos veces al día, luego de lavar con jabón suave.

Reacciones adversas: hipersensibilidad.

PANTODERM, ISAMICINA, ILOTICINA, STIEMYCIN sol 2%. Se consigue también asociada a otros fármacos, para esta misma indicación.

Clindamicina

Indicaciones: acné vulgar.

Forma de administración: aplicación local.

Reacciones adversas: pequeñas cantidades pueden absorberse a través de la piel y producir irritación local, dermatitis de contacto y, menos frecuentemente, efectos sistémicos.

DALACIN T, CLEOCIN T y EUROCLIN, sol. 1%. Se consigue también asociada a otros fármacos, para esta misma indicación.

Bacitracina

Indicaciones: es alternativo en el tratamiento de infecciones de piel y mucosas por gram positivos. No está disponible en Colombia como agente único sino en combinaciones con otros antimicrobianos para uso tópico.

Mupirocina (ácido pseudomónico)

Empleado como coadyuvante en el manejo del impétigo producido por *S. aureus y S. pyogenes*, en preparaciones especiales para uso intranasal en la erradicación de portadores nasales de *S. aureus* (especialmente importante en casos de cepas meticilino resistentes).

Forma de administración: aplicación local, tres veces al día.

Reacciones adversas: locales de hipersensibilidad, con sensación de quemadura y escozor.

BACTROBÁN, ung., crema y loción 2%.

Retapamulina

Se indica para impétigo primario y lesiones traumáticas infectadas, dermatosis y dermatitis infectadas especialmente por *S. aureus* y *S. pyogenes*. Puede producir irritación local.

ALTARGO, ung. 1%.

Metronidazol

Indicaciones: coadyuvante en el manejo del acné rosácea. Adicional al efecto antibacteriano, parece tener actividad antiinflamatoria.

booksmedicos.org

Reacciones adversas: locales con sensación de quemadura y escozor.

ROSEX, gel 0.75%.

Sulfadiazina de plata

Ampliamente utilizada como coadyuvante en quemaduras de la piel y úlceras de las piernas, por su especial efecto sobre pseudomonas y otras bacterias gram negativas y gram positivas, hongos y levaduras, y por su efecto cicatrizante. Parece tener una acción diferente a las sulfas.

Forma de administración y dosificación: aplicación local, sobre el área afectada, una o dos veces al día.

Reacciones adversas: erupción y prurito, además de las derivadas de la absorción de la sulfa o la plata.

Contraindicada en pacientes hipersensibles al compuesto o a las sulfas y en embarazadas. Cuando se emplea en áreas extensas, o por tiempo prolongado, o con oclusión se puede aumentar la absorción de la sulfa y de la plata, con los correspondientes efectos adversos de ambos compuestos.

SULFAPLATA, crema al 1%; HEBERMIN, crema de sulfadiazina de plata al 1% más factor de crecimiento epidérmico humano recombinante al 0.001%, para mejorar la cicatrización de quemaduras y heridas en piel.

Mafenida

Estructuralmente relacionado con las sulfas, aunque no farmacológicamente. Presenta amplio espectro antibacteriano que incluye gram positivos y gram negativos y muy especialmente microorganismos como pseudomonas y grupos de clostridium.

Indicaciones: sulfonamida tópica, empleada en prevención y tratamiento de infecciones en quemaduras de segundo y tercer grado, incluyendo infecciones por *Pseudomona aeruginosa*.

Reacciones adversas y precauciones: puede absorberse por piel y producir efectos adversos sistémicos similares a las sulfonamidas y acidosis metabólica por inhibición de la anhidrasa carbónica. Puede acompañarse de dolor y sensación de quemazón en el área de aplicación. Así como reacciones de hipersensibilidad.

SULFAMYLON, crema al 8.5%.

Dapsona

Sulfona sintética empleada por vía oral en múltiples indicaciones bacterianas (ver lepra), parasitarias (pneumocystis, paludismo), dermatología (dermatitis herpetiforme, penfigoide). Tópicamente se ha usado en gel al 5% como alternativo para el manejo del acné vulgar, con buenos resultados.

Otros antibacterianos aprobados para uso dermatológico son tetraciclinas, rifamicinas, nadifloxacina, neomicina y polimixinas, solas o asociadas.

ANTIMICÓTICOS

El manejo de la micosis de la piel y anexos generalmente se realiza con tratamiento tópico (usados solos o asociados a otros componentes), reservando el tratamiento sistémico (oral) para los casos más extensos, renuentes o refractarios, como ocurre particularmente con la onicomicosis (dermatofitos, levaduras, mohos ambientales). Los medicamentos y esquemas posológicos se describen en el tema de antimicóticos, del capítulo 14.

ANTIPARASITARIOS EXTERNOS

Los parásitos más implicados en estas infestaciones son los piojos, los ácaros y las larvas de algunos helmintos (larva migrans cutánea), cuyo tratamiento se hace con albendazol o ivermectina orales u otros tratamientos tópicos.

Permetrina y análogos

Indicaciones: pediculosis y escabiosis.

Forma de administración: en escabiosis se emplea una sola aplicación de la crema o loción al 5% del cuello hacia abajo dejándola unas 10 a 12 horas y luego lavar en ducha general. En pediculosis aplicar sobre cuero cabelludo o área afectada durante 10 minutos en una sola aplicación; no es necesario repetir, pues persiste hasta por 10 días después de la aplicación. Puede producir escozor y prurito.

KWELL, crema de enjuague 1%; GAMABENCENO-PLUS, crema y loción 5% (se emplea más en escabiosis) y champú 1%.

Benzoato de bencilo

Indicaciones: escabiosis y pediculosis.

Forma de administración y dosificación: en escabiosis, aplicación desde el cuello hasta los pies, después de un baño general con jabón y agua tibia, con nuevo baño general al día siguiente; repetir por 3 o 4 días consecutivos. En pediculosis aplicar a cuero cabelludo y envolver el cabello hasta la mañana siguiente, haciendo el lavado del mismo con champú. *Reacciones adversas*: irritación local, alergias.

Precauciones: no aplicar en cara, mucosas, lesiones inflamadas o impetiginizadas. BENZOATO DE BENCILO, BENZO-25 loción al 25%; BENZOMED y diversos genéricos al 30%.

Crotamiton

Indicaciones: escabiosis, con efectos adicionales antipruriginosos.

Forma de administración: aplicación local por la noche, con baño general al día siguiente, durante tres a cinco noches seguidas. En niños pequeños una sola aplicación.

Reacciones adversas, precauciones: irritación local, reacciones de hipersensibilidad; evitar contacto con mucosas.

EURAX, PRUSYN, crema y loción al 10%.

booksmedicos.org

Ivermectina

Indicaciones: pediculosis y escabiosis (150-200 mcg/kg en dosis única). Si persiste la infestación, puede repetirse en dos semanas.

Contraindicaciones: Embarazo, lactancia y niños menores de 5 años.

IVENOX, IVERGOT, KILOX, QUANOX, solución oral al 0.6%.

Carbarilo

Carbamato que se emplea para uso tópico en el tratamiento de los piojos de la cabeza y púbicos, a concentraciones de 0.5 a 1%.

Sus efectos adversos son los mismos de los carbamatos (inhibidores de colinestearasas). Loción x 0.65%.

Paromomicina + bencetonio

Se acepta esta asociación de paromomicina al 15% y cloruro de metilbencetonio para el tratamiento de la leishmaniosis cutánea.

ANTIPRURIGINOSOS

El prurito es una manifestación de muchas enfermedades superficiales (escabiosis, pediculosis, dermatosis, urticaria, rash, etc) o sistémicas (alergias, mastocitosis, hipersensibilidad generalizada, etc), de ahí que lo más importante es establecer su origen para definir un tratamiento causal, mientras se aborda el control sintomático con aplicación tópica de los medicamentos que se describen a continuación, o con medicación sistémica (antihistamínicos, corticosteroides), según el caso.

Calamina fenolada

Indicaciones: lesiones pruriginosas simples no complicadas.

Forma de administración: aplicación local en piel.

CALAMINA FENOLADA, CALADRYL, loción al 8%.

Doxepina

Indicaciones: lesiones pruriginosas de la piel.

Forma de administración: aplicar en área comprometida.

Reacciones adversas, contraindicaciones: puede producir somnolencia, manifestaciones anticolinérgicas y dermatitis de contacto. Se contraindica en pacientes con glaucoma, retención urinaria o que toman inhibidores de la MAO.

ZEPIN, crema al 5%.

Crotamiton

Además de escabicida, el crotamitón se ha empleado como antipruriginoso, con administración 2 o 3 veces al día, según necesidad.

Pramoxina o Pramocaina

Anestésico de superficie usado como antipruriginoso. No debe emplearse en mucosas. Sus efectos adversos son similares a los de la lidocaina.

PRAMIXAL, CALADRYL, crema y loción al 1%.

ANTISÉPTICOS Y DESINFECTANTES

Yodopovidona

Indicaciones: infecciones no complicadas de piel y anexos. Desinfección de piel en procedimientos quirúrgicos.

Dosificación: aplicación local, sobre el área afectada, dos a tres veces al día.

Reacciones adversas y precauciones: hipersensibilidad. No usar en ojos. Se contraindica en mujeres embarazadas o lactando, así como en neonatos, especialmente prematuros, pues el yodo puede absorberse y producir disfunción tiroidea.

YODOPOVINA, ISODINE, BACTRODINE, YODIZAL, YOVIDONA, solución, espuma y champú en diferentes concentraciones.

Nitrofurazona

Útil en infecciones no complicadas de la piel.

Precauciones y contraindicaciones: hipersensibilidad a los nitrofuranos y pacientes con riesgo de hemólisis.

FURACIN, pomada 0.2%.

Merbromin (mercurocromo)

Indicaciones: antiséptico mercurial empleado en desinfección de piel y heridas.

Reacciones adversas: dermatitis de contacto y efectos sistémicos por su absorción transcutánea.

El tiomersal o mertiolate es otro antiséptico mercurial con actividad bacteriostática y fungistática, empleado localmente a concentraciones de 0.1%. Otras preparaciones magistrales son la violeta de genciana y el permanganato de potasio.

ANTIVIRALES

Las infecciones virales de la piel pueden ser producidas por virus del grupo del herpes (simple o zoster/varicela), grupo del papiloma (verrugas, condilomas), grupo poxvirus (molusco contagioso).

Se aceptan el acyclovir, idoxuridina, tromantadina y penciclovir, en lesiones herpéticas de tipo simple o zoster en piel. El Interferón α-2b está aprobado en papilomatosis o verrugas en infiltraciones lesionales (ver antivirales).

booksmedicos.org

Imiquimod

Es un inmunomodulador que actúa a través de inducción de citoquinas, empleado en el tratamiento de verrugas genitales externas y perianales en adultos (condilomatosis o papilomatosis). Se aplica directamente sobre las lesiones 2 veces por semana, dejándolo en el sitio por 6 a 10 horas y luego lavar con agua y jabón; la aplicación se continúa hasta la desaparición de las lesiones, sin pasar de 16 semanas. Se emplea también en queratosis actínica, enfermedad de Bowen y cánceres de piel basocelulares y de células escamosas superficiales, 3 veces por semana por 16 semanas.

La absorción es muy baja y los efectos adversos principales consisten en reacciones inflamatorias locales, con prurito, eritema y erosión.

ALDARA, INMUDERM, crema al 5%.

Podofilina y podofilotoxina

La resina de podofilina corresponde a un extracto del arbusto *Podofylum peltatum*, también conocido como raíz de manzano de mayo, mandrake americana o mandrágora. La podofilotoxina es uno de los componentes activos de la podofilina, que se ha empleado con las mismas indicaciones y condiciones de la podofilina, pero que parece ser un poco más seguro que ésta.

Indicaciones: por sus acciones antimitóticas y sus efectos sobre la división celular, se han empleado para el tratamiento tópico del condiloma acuminado ("cresta de gallo" o "verruga venérea") y menos frecuentemente en otros tipos de verrugas.

Reacciones adversas: irritación, especialmente cuando compromete piel sana. Efectos sistémicos por absorción, como confusión mental y alteraciones psicotóxicas, neuropatía periférica, trastornos de percepción, alteraciones renales, hemáticas y gastrointestinales; ocasionalmente puede ser fatal; además, la podofilina es teratogénica. Su ingestión oral tiene un efecto purgante drástico; nunca hay necesidad de administración por esta vía.

Modo de empleo: la podofilina se emplea en solución tinturada al 20-25%, mientras que la podofilotoxina se emplea a concentraciones de 0.5 a 1%. Para evitar el contacto con piel sana, se recomienda aplicar vaselina alrededor de las verrugas, dejar unas 2 a 4 horas y luego lavar con suavidad. En casos de lesiones extensas puede ser preferible hacer varias sesiones de tratamiento para prevenir la posible absorción sistémica.

Podofilina: CONDILOM, CONDIVER, sol. 20% en tintura de benjuí.

Podofilotoxina: PODOX, gel 0.5%.

ENZIMAS PROTEOLÍTICAS

Con el fin de mejorar los procesos de limpieza y debridación de heridas se emplean algunos productos enzimáticos cuyas propiedades proteolíticas favorecen los procesos de cicatrización.

Colagenasa

Indicaciones: debridamiento y limpieza de heridas de piel.

Reacciones adversas: hipersensibilidad.

Modo de empleo: previa humidificación y limpieza de la herida, se aplica directamente o en gasa estéril, una vez al día.

Precauciones: puede ser inactivada por muchos antisépticos, en particular los halogenados. IRUXOL simplex, ung 20 y 40 g.

Otras enzimas proteolíticas con funciones de debridación son: desoxirribonucleasa, quimotripsina y tripsina.

ASTRINGENTES

Aluminio acetato

Indicaciones: lesiones exudativas inflamatorias.

Forma de administración: aplicación sobre las áreas lesionadas.

No se han descrito reacciones adversas, precauciones o contraindicaciones.

ALUMINIO ACETATO, polvo, loción pH 4.5-5; crema pH 4-4.5; ACID MANTLE, crema y loción 1%; DOMEBORO, polvo en sobres.

Sales de zinc

Se emplean con las mismas indicaciones del anterior y como protector cutáneo. Frecuentemente viene asociado a otros compuestos como ácido bórico, mentol, timol, calamina, glicerina. etc.

BOTA DE UNNA, PASTA GRANÚGENA, MITOSYL, PLATISUL.

CORTICOSTEROIDES

Es importante mencionar que la potencia y capacidad de penetración de un corticoide están relacionadas con la molécula, su concentración, la sal o el éster, el vehículo en que se presente y su forma farmacéutica (loción, gel, crema, ungüento, etc); esta es la razón por la que una misma molécula puede aparecer en diferentes grupos según el éster, la sal o el vehículo. Adicionalmente, dependiendo del sitio donde se aplique y la cantidad que se suministre, se logra una diferencia significativa de penetración; por ejemplo, para un mismo producto la absorción es de 0.05% en plantas de los pies, 0.1% en palmas de las manos, 1% en antebrazo, 4% en axilas, 7% en cara, 30% en parpados y genitales. Los niños pequeños y lactantes, por su tipo de piel (mayor permeabilidad cutánea) y su relación de superficie y masa corporal, son más susceptibles a efectos adversos sistémicos, incluidos retraso en el crecimiento, alteraciones oculares, etc. Para uso en piel los corticosteroides se han clasificado según su potencia en cuatro grupos y siete clases, así:

booksmedicos.org

Potencia ultraelevada

Clase I: diflorasona diacetato, ung. 0,05%; Betametasona dipropionato, crema o ung.

0.05% (en vehículo optimizado); Clobetasol propionato, crema o ung. 0.05%; Halobetasol propionato, ung. 0.05%.

Potencia elevada

*Clase*II: amcinonida, ung.0.1%; Desoximetasona, crema o ung. 0.25%, o gel 0.05%; Diflorasona diacetato, crema 0.05%; Betametasona dipropionato, ung. 0.05%; Fluocinonida, crema, ung, gel 0.05%; Mometasona furoato; Halcinonida, crema o ung. 0.1%.

Clase III: triamcinolona acetónido, ung. 0.1%, crema 0.5%; Amcinonida, crema 0.1%; Diflorasona diacetato, crema 0.05%; Betametasona dipropionato, crema.

0.05%; fluticasona propionato, ung. 0.1%; Betametasona valerato, ung. 0.1%.

Potencia moderada

Clase IV: fluocinolona acetónido, crema 0.25%; Triamcinolona acetónido, crema 0.1%; Flurandrenolida (fludroxicortida), ung. 0.05%; Desoximetasona, crema 0.05%; Mometasona furoato, crema y ung. 0.1%; Hidrocortisona valerato, ung. 0.2%.

Clase V: fluocinolona acetónido, crema 0.025%; Triamcinolona acetónido, crema y loción 0.1%; Hidrocortisona butirato, crema 0.1%; Flurandrelonida, crema 0.05; Fluticasona propionato, crema y ung. 0.05%; Betametasona valerato, crema y loción 0.1%; Hidrocortisona valerato, crema 0.2%; Betametasona dipropionato, loción 0.02%.

Potencia escasa o baja

Clase VI: fluocinolona acetónido, crema y sol.0.025%; Desonida, crema 0.05%; Alclometasona dipropionato, crema y ung. 0.05%; Flumetasona pivalato, crema 0.05%; Betametasona valerato, loción 0.05%.

Clase VII: hidrocortisona acetato, crema 1%; Hidrocortisona, crema, ung. y loción 0.5, 1 y 2.5%; Dexametasona sódica fosfato, crema 0.1%; Metilprednisolona acetato, crema 0.25%.

Indicaciones: una numerosísima lista de lesiones inflamatorias de la piel, que deben ser consultadas en otros textos, responden a la administración tópica o intralesional de corticosteroides.

Forma de administración: como se mencionó arriba, el tipo de esteroide, su concentración y el vehículo elegidos dependen de la severidad de la lesión, curso clínico, necesidad de mayor o menor penetración en piel y el sitio donde habrá de aplicarse.

Reacciones adversas y precauciones: atrofia de piel, estrías, telangiectasia, erupción acneiforme, hipopigmentación y mayor riesgo de sobreinfecciones. La absorción puede provocar efectos sistémicos. Recuérdese que en la cara sólo deben emplearse esteroides de baja potencia. Aunque a veces los más potentes pueden resultar más eficaces, existe paralelismo entre potencia y efectos adversos, por lo que se recomienda que su uso se circunscriba a períodos cortos (2-3 semanas).

Presentaciones

Nombre genérico	Nombres comerciales	Presentación
Amcinonide	VISDERM H	Crema 0.1%
Betametasona	DIPROSONE	Crema al 0.05% (También se encuentra asociada a gentamicina y ácido salicílico)
	CELESTODERM, BETNOVATE, INFLACOR	Crema o ung. Al 0.1%
Clobetasol	CLOBEZAN, DERMOVATE	Ung. Crema y loción al 0.05%
Clobetasona	EUMOVATE	Crema al 0.05%
Desonida	DESONIDA, TRIDESILON	Crema o loción al 0.05% Y 0.1%
Difluocortolona	NERISONA	Crema al 0.1%
Fluocortolona	ULTRALAN	Crema o ung. Al 0.025%
Flumetasona	LOCORTEN, LOSALEN	Crema o ung. Al 0.02%
Fluocinonida	TOPSYN	Crema y sol
Fluticasona	CUTIVATE	Crema y ung. X 0.05%
Hidrocortisona	CORT-DOME, NUTRACORT	Crema o loción 0.5%, 1% Y 2.5%
Metilprednisolona	NEOMEDROL	Loción con neomicina, azufre colidal y clorhidróxido de aluminio
	ADVANTÁN	Emulsión y crema 0.1%
Triamcinolona	LEDERCORT y genérico	Crema al 0.1%

booksmedicos.org

PROTECTORES SOLARES

La luz ultravioleta (UV) que daña la piel se clasifica teniendo en cuenta su longitud de onda: UVA-I (340-400 nm), UVA-II (320-340 nm) y UVB (290-320 nm). Tanto UVA como UVB dañan la piel (fotoenvejecimiento), aunque las UVB son más nocivas. La mayoría de los llamados "protectores o filtros solares" se consideran de amplio espectro, por tener capacidad de protección contra radiaciones UVB y UVA, y su uso regular puede prevenir el desarrollo y acelerar la remisión de queratosis actínica. En condiciones naturales el calor, la humedad y el agua disminuyen la efectividad de los protectores solares por lo que se recomiendan reaplicaciones en exposiciones largas.

El factor de protección solar (FPS) es la base de la medida de su potencia y hace referencia a la capacidad de protección contra el eritema provocado por las radiaciones UVB. Representa la fracción de luz ultravioleta eritematógena (productora de eritema) que penetra a través del protector solar para llegar a la piel. Un protector solar con un FPS de 15, por ejemplo, reduce la exposición de la piel a un 1/15 (7%) de UV eritematógena; un FPS de 50 transmite 1/50 (2%) y un FPS 100 transmite 1/100 (1%). De acuerdo con lo anterior los FPS 100 y 50 son más protectores que el de 15 pero las diferencias de protección no son muy significativas (93%, 98% y 99% respectivamente). Esto significa que, en pacientes sin condición patológica que amerite protección, cualquier protector puede ser beneficioso, pues la diferencia de protección no es muy significativa.

El uso inadecuado de los protectores solares se relaciona con:

- Cantidad administrada (generalmente la mitad o menos de la requerida).
- Tiempo de aplicación (la duración de su utilidad es de tiempo definido y a eso se suma el lavado rápidamente después de aplicado).

Aplicado inadecuadamente el FPS que se obtiene oscila entre 20 y 50% del propuesto o menos.

Los protectores solares son de dos tipos:

- Químicos (absorbentes u orgánicos) que absorben la radiación solar en los rangos de UVA, UVB o ambos; entre estos se cuentan los derivados de dibenzoilmetanos (absorben UVA), aminobenzoatos y cinamatos (absorben UVB) y benzofenonas (absorben ambos);.
- Físicos (reflectivos o inorgánicos) que bloquean o reflejan la radiación incidente, disminuyendo su transmisión a la piel, como el dióxido de titanio y el óxido de zinc entre otros.

Benzofenonas y ácido paraaminobenzoico (PABA)

Forma de administración: aplicación en toda el área de exposición, una a dos horas antes y luego de la inmersión. Repetir cada dos horas.

Reacciones adversas, precauciones: irritación con eritema, ardor y prurito. Puede manchar la ropa.

PABA asociado con benzofenona: ALDOQUIN ANTISOLAR, loción al 5%.

Parsol MCX

Un derivado de los cinamatos, absorbente de radiaciones UVB, pero no UVA. Protector solar, aunque no protege de la fotosensibilidad inducida por xenobióticos.

Entre las reacciones adversas se describe fotosensibilidad.

BLOKSOL, crema SPF 60, gel SPF 45 y loción emulsión SPF 30. UMBRELLA: óxido de zinc, octilmetoxicinamato, benzofenona-3; UMBRELLA KIDS: octilmetoxicinamato, metilbencilidenalcanfor, ácido fenilbenzimidazol sulfónico, dióxido de titanio, butilmetoxidibenzoilmetano; UMBRELLA PLUS: octilmetoxicinamato, metilen bis benzotriazolil tetrametilbutilfenol, metilbencilidenalcanfor y butilmetoxidibenzoilmetano. SHADE OIL FREE GEL SPF 30, SHADE SPF 45, SHADE KIDS SPF 45: homosalato, octilmetoxicinamato, oxibenzona.

Parsol 1789 o avobenzona

Derivado de dibenzoilmetano que protege principalmente contra las radiaciones UVA, lo que lo hace más útil en pacientes con patologías como la erupción solar polimorfa, el lupus eritematoso y la fotosensibilidad inducida por fármacos. Su eficacia disminuye en más o menos 60% después de una hora de exposición solar.

Reacciones adversas: dermatitis de contacto.

SHADE UVAGARD SPF 15, loción con parsol mcx 7.5%, avobenzona 3%, benzofenona.

Dióxido de titanio

Previene penetración de radiaciones B y A. UVEIL, crema con PS 10%. Existen múltiples asociaciones con diferentes nombres comerciales tales como: ALQUINSOL: dióxido de titanio ultramicronizado + metoxibenzofenona; SUNAID CHILDREN SPF 45: butilmetoxidibenzoilmetano, metilbencilidenalcanfor, octilmetoxicinamato, dióxido de titanio ultramicronizado.

MODIFICADORES DE PIGMENTOS

Hidroquinona

Indicaciones: hiperpigmentación localizada en la piel, cuando es inducida, pero no por procesos post inflamatorios.

Forma de administración: aplicación local en el área afectada, dos veces al día durante 6-8 semanas.

Reacciones adversas, precauciones: escozor y ardor con eritema. Evitar contacto con los ojos.

booksmedicos.org

ALDOQUIN 2 y 5, crema al 2% y 5%. Existen múltiples preparados de hidroquinona con diferentes componentes, como ácido glicólico, ácido retinoico, oxibenzonas, etc.

Psoralenos: metoxsaleno

Indicaciones: para casos de hipopigmentación, como vitiligo, si el área afectada es menor de 6 cm^2, con exposición a la luz ultravioleta. Usado también en psoriasis y micosis fungoides.

Forma de administración: aplicación local, protegiendo con antisolar los alrededores. Después de dos horas se expone a luz UV durante 30-60 segundos. Lavar luego con agua y jabón y aplicar antisolar.

Reacciones adversas: fotosensibilización. Posible acción cataratogénica y carcinogénica. Contraindicado en porfiria, lupus eritematoso y xeroderma.

MOPSALEN, loción al 1% y 2%. En casos más extensos de vitiligo o en psoriasis se emplea el metoxaleno oral (MOPSALEM, tab. 10 mg), así: adultos y adolescentes 20 mg, 2-4 horas antes de la exposición a la luz UV por 30 minutos.

Melagenina

Es un extracto alcohólico de placenta humana que se emplea tópicamente para el tratamiento repigmentante de áreas despigmentadas de vitiligo.

Presentación: melagenina, loción 50%.

QUERATOLÍTICOS Y QUERATOPLÁSTICOS

En este grupo se abordan numerosos medicamentos que intervienen en los procesos de queratinización anormal o patológica que se manifiesta en múltiples enfermedades de la piel, como psoriasis y sus similares (enfermedades disqueratósicas como la parapsoriasis, liquen, enfermedad de Darier, ictiosis), acné, callos, verrugas, dermatitis seborreica, entre otras. Algunos de estos medicamentos favorecen la hidratación o aumentan la descamación (ácido salicílico, ácido glicólico, azufre, urea, etc), mientras otros actúan sobre citoquinas, disminuyendo procesos inflamatorios y proliferación de queratinocitos (etanercept, alefacept, infliximab, adalimumab, efalizumab, ustekinumab, etc).

Ácido salicílico

Es el más representativo del grupo y el más utilizado para la remoción de queratina en trastornos hiperqueratósicos, especialmente en preparaciones magistrales, y menos en comerciales, solo o asociado según el caso. Se emplea en el manejo del acné vulgar, psoriasis, verrugas, callos, a diferentes concentraciones.

ACIBATH 2%, limpiador actiacné; DIPROSALIC, ungüento y loción con ácido salicílico + betametasona, empleado en psoriasis, dermatitis seborreica, dermatitis atópica crónica, liquen simple crónica (neurodermatitis), excemas subagudos o crónicos, dishidrosis; IONIL T champú con AS 2% + coaltar 4.25% + benzalkonio, para dermatitis seborreica; LOCION SAR (preparación magistral de ácido salicílico, resorcina y alcohol).

Peróxido de benzoilo

Indicaciones: acné vulgar. Además de su efecto queratolítico y descamente tiene efecto antibacteriano sobre el *Propionibacterium acnes*.

Forma de administración: aplicar por 15 min la primera mañana, y lavar con agua y jabón; aumentar el tiempo de exposición en 15 min hasta llegar a dos horas, luego aplicar en las noches y lavar en la mañana. En casos severos se recomienda asociar con tretinoína, aplicando ésta por la noche y el peróxido de benzoilo por las mañanas. No deben emplearse al mismo tiempo porque el peróxido de benzoilo puede inactivar la tretinoína. Puede asociarse con adapalene, azufre, eritromicina.

Reacciones adversas, precauciones: irritación, sensibilización. Evítese el contacto con los ojos, párpados y membranas mucosas. No es teratogénico. Como la mayoría de los peróxidos puede blanquear la ropa.

EPIDUO gel, peróxido de benzoílo 2.5% + adapaleno 0.1%; BENZAC COMBI gel, peróxido de benzoílo con eritromicina; ACNETICK-10, crema al 10%; BENZAC AC, gel al 2.5 ,5 y 10%; ALTEX, loción y gel al 5% y 10%; OXYPOR, gel al 5 y 10%; SULFOX, crema con azufre al 10% de cada uno.

Ácido azelaico

Es un ácido dicarboxílico obtenido de cultivos de *Pityrosporium ovale,* hongo productor de lesiones hipopigmentas (pitiriasis versicolor); además es útil en acné y rosácea pustulosa, por sus propiedades reductoras de queratinización, antimicrobianas y antiinflamatorias. Puede producir irritación cutánea, generalmente pasajera, y fotosensibilidad. Debe evitarse el contacto con mucosas.

Indicaciones: acné vulgar y despigmentador cutáneo.

Forma de administración: iniciar con una vez/día y aumentar a dos/día, según evolución y tolerabilidad.

CUTACELAN, crema 20%.

RETINOIDES

Constituyen un grupo de medicamentos para uso tópico y sistémico, de mucha importancia en dermatología por sus propiedades comedolíticas y antiinflamatorias. Se han descrito tres generaciones de retinoides: los de primera incluyen el retinol, la tretinoina, la isotretinoina y la alitretinoina; los de segunda, etretinato y acitretina; y los de tercera, tazaroteno, bexaroteno y adapalene. Este grupo se caracteriza por presentar un elevado riesgo de efectos teratogénicos. Los pacientes que toman re-

booksmedicos.org

tinoides deben abstenerse de donar sangre durante su uso y hasta un mes después de suspendidos, o hasta tres años en el caso de la acitretina.

Ácido retinoico (tretinoína)

Es la forma ácida de la vitamina A. Su aplicación se recomienda por la noche. Se absorbe un poco menos del 10%; se metaboliza en la piel y en el hígado por la CYP2A6; se excreta por bilis y orina.

Indicaciones: acné vulgar.

Forma de administración: una aplicación nocturna en el área afectada, con la piel seca. *Reacciones adversas, precauciones*: irritación, sensibilización. Evítese la luz del sol y de lámpara. Evítese contacto con las comisuras, nariz, ojos y otras membranas mucosas. Evítese el uso concomitante con otros agentes queratolíticos (ver peróxido de benzoilo, atrás).

ALDOQUIN ANTI-ACNE, RETICREM, RETIGEL, RETISOL, EUDINA, loción o crema al 0.05%. ISOTRETINOINA, ISOTREX, gel al 0.05%.

Adapalene

Análogo retinoide y derivado del ácido naftoico, con propiedades comedolíticas, antiproliferativas y antiinflamatorias similares a las del ácido retinoico. Se une a los receptores nucleares de dicho ácido, pero es químicamente más estable. reduce la formación de comedones, con menos efectos irritantes sobre la piel que la tretinoina tópica.

DIFFERIN, crema y gel 0.1%.

Tazaroteno

Es hidrolizado a ácido tazaroténico, su forma activa. Controla la diferenciación celular anormal y la proliferación de los queratinocitos y el proceso inflamatorio. Se emplea en el manejo del acné vulgar y la psoriasis, con aplicación una vez al día sobre las lesiones, por la noche, durante 12 semanas y 12 meses, respectivamente.

Reacciones adversas y precauciones: fotosensibilidad, malformaciones fetales, resecamiento de la piel con prurito y enrojecimiento, empeoramiento aparente inicial de las lesiones de acné, el cual disminuye después de un tiempo de uso continuo (2-4 semanas). En psoriasis, los corticoides locales mejoran su penetración y disminuyen los efectos adversos.

PZORET, gel al 0,05 y 0.1%.

Motretinida

Retinoide relacionado estructuralmente con acitretina, empleado en el tratamiento del acné en preparaciones tópicas (loción y crema), al 0.1%.

Isotretinoina

Derivado del ácido retinoico, con efecto inhibidor más potente sobre la producción de sebo. *Indicaciones*: acné papular o acné quístico severo de tipo conglobata, foliculitis severa, cuando no ha habido respuesta a otros tratamientos, ictiosis, cáncer espinocelular, leucoplasia, psoriasis severa.

Forma de administración y dosificación: 0.5 mg/kg/día en una o dos dosis, por dos a cuatro semanas, aumentando o disminuyendo según respuesta, sin sobrepasar los 2 mg/kg/día. La duración de cada ciclo es de 3 a 4 meses.

Reacciones adversas: sequedad de piel y mucosas, con irritación y prurito. Aumento de triglicéridos. Hipervitaminosis A (no deben administrarse simultáneamente derivados de vitamina A) y hepatotoxicidad, por lo que se requiere evaluación de pruebas hepáticas antes y periódicamente durante su uso. Se asocia también con trastornos depresivos y cambios en estados de ánimo.

Contraindicación: por su elevada frecuencia y severidad de teratogenicidad, con malformaciones en sistemas nerviosos central, cardiovascular, osteomuscular y aparato ocular, se recomienda planificación anticonceptiva durante su uso, por los menos con dos métodos efectivos diferentes (hormonal y de barrera, por ejemplo), desde antes, durante y después del tratamiento. Debe realizarse prueba de embarazo antes del inicio del tratamiento y firmar un consentimiento informado. No se recomienda su uso durante la lactancia.

ROACCUTAN, ISOFACE, TRETINEX, ATRETIN, TRETINOVA cap. 10 y 20 mg.

Acitretina

Metabolito activo del etretinato (inicialmente comercializado como TYGAZON), con sus mismas características farmacológicas y con vida media prolongada de unas 50 horas, útil en el manejo sistémico de la psoriasis, especialmente en la forma pustulosa. No se debe usar por más de 6 meses. Se recomienda la anticoncepción por 3 años y no ser donante de sangre durante este tiempo. Debe evitarse el consumo de alcohol durante el uso del medicamento y hasta por 2 meses después.

NEOTIGASON, tab. o cap. 10 y 25 mg. Dosis: 25-30 mg/día x 2-4 semanas.

DERIVADOS DE LA VITAMINA D

Calcipotriol o calcipotrieno

Derivado sintético de la vitamina D, útil tópicamente en la psoriasis en placas. Su acción parece estar mediada a través del receptor del calcitriol (vitamina D), modulando la transcripción de células T en relación con la diferenciación y proliferación celular de los queratinocitos. La mejoría de las lesiones se hace más evidente a partir de la segunda semana.

Forma de administración: 2 veces al día, durante unas 6 semanas.

booksmedicos.org

Reacciones adversas y precauciones: irritación local. Su uso en exceso puede inducir hipercalcemia. No aplicar en cara, ni administrar más de 100 mg del ungüento por semana. DAIVONEX, ung. 0.005%. DAIVOBET,ung 50 mcg de calcipotriol y 0.5 mg de betametasona/g.

Tacalcitol

Derivado de la vitamina D3, recomendado en el manejo de la psoriasis en placas, que induce diferenciación y suprime la proliferación de queratinocitos. Se aplica una vez al día por la noche, en capa fina, por un tiempo que depende de la severidad de las lesiones.

Produce los efectos adversos de la vitamina D3 y parestesias. Es degradado por la radiación ultravioleta.

CURATODERM, BONALFA, ung.

BIOTECNOLÓGICOS

Efalizumab

Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, empleado en adultos como coadyuvante en el manejo de la psoriasis crónica en placa, de moderada a severa. Impide la activación y reactivación de las células T, así como su movilización a la piel a través de la unión al CD11a del antígeno-1, relacionado con la función del linfocito (LFA-1), con efecto inmunosupresor.

Se administra por vía subcutánea en dosis iniciales de 700 ug/kg, seguidos de 1 mg/kg semanal sin sobrepasar 200 mg.

Reacciones adversas y precauciones: escalofríos, fiebre, náuseas, cefalea, mialgias y síntomas de tipo resfriado, que se presentan tempranamente; también se han descrito reacciones de hipersensibilidad, anemia hemolítica inmune, trombocitopenia de tipo inmune, artritis, neumonitis, aumento del riesgo de infecciones y neoplasias. En algunos casos puede presentarse también empeoramiento de la enfermedad durante o después de suspendido el medicamento. Durante su uso no deben administrarse vacunas celulares, vivas o atenuadas.

RAPTIVA, iny. 125 mg.

Ustekinumab

Anticuerpo monoclonal antagonista de interleuquinas 12 y 23, con efectos inmunosupresores, empleado en pacientes adultos con psoriasis en placa crónica moderada a grave.

Se administra por vía subcutánea, iniciando con 45 mg en pacientes de hasta 100 kg de peso, o 90 mg en pacientes con más de 100 kg, a las semanas 1 y 4, y luego cada 12 semanas.

Reacciones adversas: reacciones de hipersensibilidad de, faringitis, mialgias, mareos, fatiga, riesgo aumentado de infecciones por diferentes microorganismos o de desarrollo de neoplasias o de leucoencefalopatía posterior reversible. Por su estructura puede inducir desarrollo anticuerpos al medicamento.

STELARA, iny. 45 mg/0.5ml y 90 mg/1ml.

Alefacept

Producto biotecnológico, proteína de fusión con efectos inmunosupresores, que inhibe la activación de células T CD2, CD4 y CD8, las que estimulan la producción de queratinocitos. Se emplea en pacientes adultos con psoriasis en placa crónica moderada a grave.

Reacciones adversas: faringitis, tos, escalofríos, mareos, náuseas, mialgias, prurito, reacciones locales y hepatitis.

AMEVIVE, iny. 7.5 mg (IV) y 15 mg (IM). El esquema de dosificación incluye una administración semanal de 7.5 mg IV o 15 mg IM, por 12 semanas.

Ixekizumab

Anticuerpo monoclonal humanizado antagonista de la IL-17A. Indicado como tratamiento alternativo para la psoriasis en placas moderada a severa en adultos que no responden o no toleran otras terapias sistémicas no biológicas.

Entre sus efectos se describen aumento de sensibilidad alérgica, edema angioneurótico, urticaria, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa de novo o exacerbación.

Contraindicaciones y advertencias: hipersensibilidad al producto, infecciones activas, incluyendo tuberculosis.

TALTZ, sol. inyectable, jeringa prellenada por 80mg. Dosis: 80 mg cada dos semanas por tres meses y luego 80 mg cada mes.

Secukinumab

Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une a la IL-17A, la cual se ha asociado a la psoriasis y otras enfermedades autoinmunes, para inhibir la liberación de citoquinas y quimoquinas inflamatorias. Se emplea como medicamento alternativo en el manejo de la psoriasis en placas de moderada a severa en pacientes que requieren terapia sistémica o fototerapia.

Efectos adversos: aumento de la incidencia de infecciones nuevas o subyacentes, incluidas respiratorias, herpéticas, diarréicas, por lo que debe tenerse precaución en pacientes con infecciones previas o en administración concomitante de vacunas con virus vivos. Reacciones en el sitio de la inyección.

Contraindicaciones y advertencias: antecedentes de hipersensibilidad al producto. Embarazo y edad reproductiva.

Debe emplearse con precaución en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales como enfermedad de Crohn.

booksmedicos.org

COSENTYX líquido y liofilizado para inyección x 150 mg. Dosis: 300 mg subcutáneos administrados en dos inyecciones de 150 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, seguida de 300 mg cada 4 semanas. En algunos pacientes puede ser suficiente con 150 mg.

AGENTES VARIOS

Apremilast

Inhibidor de las fosfodiestearasa-4 (PDE-4), enzima que degrada el AMPc, lo que aumenta la concentración de calcio, a través de lo cual parece regular la síntesis de múltiples mediadores inflamatorios tales como TNFα, IFNγ, ILs (como la 2 y 17), leucotrieno, óxido nítrico sintasa y promoviendo la formación de ILs antiinflamatorias como la IL-10.

Efectos adversos: fatiga, náuseas, diarrea, pérdida de peso y depresión.

Contraindicaciones y precauciones: hipersensibilidad, disfunción renal.

Se indica como medicamento alternativo en el manejo de la psoriasis en placas moderada a severa y en artritis psoriásica, y se investiga también en otras enfermedades autoinmunes inflamatorias.

OTEZLA, tabs 10 mg, 20 mg y 30 mg.

Alquitrán de hulla + alantoina

El alquitrán es un derivado del carbón, obtenido por destilación, que en bajas concentraciones puede emplearse en forma tópica en psoriasis, produciendo efectos antimicrobianos, antipruriginosos y queratoplásticos, con normalización del crecimiento epidérmico y disminución de la descamación. La alantoina es una sustancia astringente y queratolítica que parece aportar poco a la utilidad del compuesto.

El alquitran de carbón crudo en combinación con radiaciones UV se emplea aun en el llamado régimen de Goeckerman, descrito en 1925 en la Clínica Mayo.

Indicaciones: el champú se indica en dermatitis seborreica o psoriasis del cuero cabelludo; la loción es alternativa en el manejo de lesiones liquenificadas o pápulo-escamosas, tales como psoriasis, dermatitis seborreica o liquen plano.

Reacciones adversas, precauciones: fotosensibilización, irritación local; puede manchar la piel, el cabello y la ropa. Puede agravar las lesiones o causar foliculitis; evítese el contacto con los ojos. Las dudas sobre carcinogenicidad con el alquitrán parecen estar relacionadas más con concentraciones altas (más del 5%) y no con las terapéuticamente disponibles.

SORIDERM, SEBOTAR, champú al 3-5% + 0.2-1%; loción al 5% + 2%, respectivamente.

Antralina o ditranol

Alternativo para pacientes con psoriasis. Parece actuar a través de radicales libres, disminuyendo la división celular excesiva, característica de las lesiones psoriásicas; adicionalmente induce apoptosis y muerte de linfocitos.

Indicaciones: psoriasis subaguda o crónica.

Forma de administración: comenzar con una concentración baja (0.05%-0.1%) y aumentar la duración de exposición y la concentración del preparado (hasta 1%) a intervalos semanales, según tolerabilidad y eficacia. Después de unos 10 a 20 minutos de aplicación, se hace lavado con baño general, para eliminar la parte residual del medicamento. Su inicio de respuesta es lento. Existe una modificación del régimen de Goeckerman (régimen Ingram) que en vez de alquitrán utiliza antralina en pasta o una combinación secuencial de los dos.

Reacciones adversas y precauciones: irritación local, a veces severa. La piel sana debe protegerse con vaselina o parafina. Mancha la piel, el pelo y otros materiales. No debe aplicarse en cara ni en genitales, así como tampoco sobre lesiones agudas, pustulosas o inflamadas.

ANTRALINA, ung, pasta o crema en diferentes concentraciones.

Sulfuro de selenio

Indicaciones: por sus propiedades antifúngicas y antiseborreicas se emplea en dermatitis seborreica y pitiriasis versicolor.

Forma de administración: aplicación local en cuero cabelludo; dejar por unos 5 a 10 min y luego enjuagar.

Reacciones adversas, precauciones: irritación conjuntival, evítese contacto con los ojos y área genital. No usar cuando haya lesiones inflamatorias o exudativas. Puede producir toxicidad cuando se ingiere.

SELSUN, loción y champú al 2 y 5%.

Fluorouracilo

Antimetabolito análogo fluorado de pirimidina, que se emplea en queratosis actínica premaligna múltiple y carcinoma superficial de células basales.

Forma de administración: aplicar 1-2 veces por día durante dos a seis semanas y ajustar según respuesta.

Reacciones adversas, precauciones: prurito, irritación, ardor. El paciente debe ser informado de la respuesta inflamatoria, la decoloración de la piel y el ardor. Minimizar la exposición al sol durante la terapia y uno a dos meses después.

5-FLUOROURACILO, EFUDIX, ung. al 5%.

Pasta de unna oficinal

Es un vendaje protector impregnado de glicerina, óxido de zinc, calamina y gelatina, para lesiones ulcerosas de la piel y eczema varicoso de las piernas y se emplea como protector, antipruriginoso, debridante y cicatrizante.

booksmedicos.org

Contraindicaciones: hipersensibilidad a los componentes.

BOTA DE UNNA DOME, vendas. El empaque contiene instrucciones precisas para su aplicación.

Dietiltoluamida

Repelente de insectos. Es una solución tópica para ser usada en la piel o en la ropa, a concentraciones entre 15% y 75%. Ha sido incluida en los listados de fármacos esenciales en reconocimiento a su papel para prevenir enfermedades transmitidas por artrópodos. Puede causar irritación e hipersensibilidad; evítese el contacto con ojos, labios y piel erosionada. Ocasionalmente ha producido encefalopatías con convulsiones y toxicidad cardiovascular con bradicardia e hipotensión.

Minoxidil

Medicamento antihipertensivo que cuenta entre sus efectos adversos la hipertricosis, lo cual ha sido aprovechado por la industria farmacéutica para promocionarlo, en forma tópica, como útil en la alopecia androgénica y la alopecia areata. Sin embargo, a pesar de que esta administración tópica del medicamento puede aumentar el crecimiento de pelo, raramente éste es de valor cosmético (generalmente es un vello fino y descolorido, de tipo "lanugo") y es dependiente del tipo de alopecia, la edad del paciente y el tiempo de uso del medicamento; la mayoría de las personas que responden, pierden esa respuesta al suspender el tratamiento, y además el uso continuo hace que el efecto disminuya después de un año. En resumen, puede afirmarse que es un medicamento costoso y con poca utilidad terapéutica científicamente demostrada. Además, el medicamento, aún empleado tópicamente, no está exento de reacciones adversas, especialmente cardiovasculares, tales como hipotensión y taquicardia.

REGAINE, MINOXIDIL-MK, ALOPEXIN, PILOGAN, RENOBEL, solución al 2%-5%.

Finasterida

Antiandrógeno sintético empleado por vía oral en el manejo de la hiperplasia prostática benigna, inhibidor de la 5-alfa-reductasa ll, enzima que convierte testosterona en dihidrotestosterona a nivel intracelular. Se utiliza también, a concentraciones más bajas, en el manejo de la alopecia androgénica masculina.

Reacciones adversas: hipersensibilidad y edema, alteraciones en la libido, la erección y la eyaculación. No debe emplearse en mujeres ni en niños.

PROPECIA, PILOMAX, FOLISTER, tab. y cap. x 1mg.

Tacrolimus y pimecrolimus

Fármacos macrólidos inhibidores de calcineurina, con efectos supresores de la actividad de linfocitos T, mastocitos y basófilos cutáneos. Útiles en el manejo de la dermatitis atópica leve a moderada, en niños mayores de 2 años y adultos, cuando han fallado otras medidas.

Modo de empleo: tópicamente a concentraciones de 0.03 y 0.1% dos veces al día.

Reacciones adversas, precauciones: irritación con sensación de quemadura y escozor en el sitio de aplicación y, a veces, infecciones virales. A pesar de que se absorben poco por la piel, hay reportes que asocian el uso prolongado de estos medicamentos con neoplasias (cáncer de piel y linfomas). No deben emplearse en terapia oclusiva ni por tiempo prolongado.

Tacrolimus: PROTOPIC, ung al 0.03 y 0.1%. Pimecrolimus: ELIDEL, crema al 1%.

TERAPIA BUCOFARÍNGEA

Como en el caso de la piel, la mucosa orofaríngea permite visualizar sus patologías directamente; sin embargo, con frecuencia se cometen errores de diagnóstico y, por lo tanto, de procedimiento. La patología bucofaríngea puede ser primaria (local) o hacer parte del complejo sintomático de una enfermedad sistémica.

ANTISÉPTICOS

En lesiones menores localizadas, con algún compromiso de tipo bacteriano, puede ser útil el empleo de antisépticos. Generalmente son bien tolerados y no absorbidos a través de la mucosa. Ocasionalmente pueden producir irritación local. Entre los más empleados en nuestro medio tenemos:

Benzidamina: BENZIRIN VERDE, sol. bucal y spray 1.5 mg/ml. Combina efectos antisépticos, antiinflamatorios y anestésicos; puede emplearse puro en spray o diluido con agua para gargarismos o buches, 3 o 4 veces al día. Debe tenerse precaución con su efecto anestésico a nivel de faringe, por las posibles complicaciones en la deglución.

Cetilpiridinio + Domifeno: SCOPE, sol.0.05% de cada ingrediente, para emplearse en enjuagues bucales varias veces al día. Tiene propiedades antisépticas y antiinflamatorias.

Hexetidina: ORALDINE, sol. 0.1% para emplearse sin diluir en enjuagues bucales 2 o 3 veces por día.

Violeta de genciana, que se expende como tal, en forma magistral.

Yodopovidona: ISODINE bucofaríngeo, sol.

booksmedicos.org

8%, para emplear en gargarismos y buches, diluyendo una cucharada en medio vaso de agua.

Fusafungina

Se utiliza por vía inhalatoria y su eliminación se logra mediante expectoración y a través de las secreciones nasales. Parece no tener efectos secundarios sistémicos de importancia. Produce hormigueo y sequedad de la mucosa respiratoria.

Indicaciones: tratamiento de infecciones no complicadas del tracto respiratorio, tales como rinitis, sinusitis, faringitis, amigdalitis, traqueítis y bronquitis, producidas por gérmenes sensibles (bacterias aerobias y anaerobias grampositivas).

LOCABIOSOL, aerosol. La dosis usual es de cuatro aplicaciones por vía bucal o en cada fosa nasal, cuatro veces al día.

TERAPIA VAGINAL

Se hace referencia fundamentalmente a la medicación tópica vaginal para el tratamiento de afecciones locales que no ameritan manejo sistémico o que se usan en combinación con éste.

ANTIMICÓTICOS

Para el tratamiento de la candidiasis vaginal se encuentran disponibles medicamentos en óvulos y en cremas, con sus correspondientes aplicadores. Entre los más comunes están la anfotericina-B, la nistalina y los azoles. Algunos ejemplos son:

Miconazol: GYNO-DAKTARIN, crema vag 2% y óvulos 0.1 y 0.4 g.

Clotrimazol: CANESTEN, crema vag 1% y comp vag 0.1, 0.5 y 0.2 g; CUTAMYCON, crema 1% y tab. vag 0.1 g; GYNO-LOTRIMIN, crema vag 1% y tab. 0.1 g; FUNGITRIX crema vag 1%; FUNGISTEM crema vag 1%; GYNOFIL, crema 1% y tab. vag 0.1 g.

Tioconazol: GYNO-TROSYD, crema vag 2%.

Terconazol: FUNGISTAT, crema vag. 0.8%, óvulos 80 mg.

ANTIPARASITARIOS

La tricomoniasis vaginal es la patología parasitaria más frecuente a este nivel, y los medicamentos más utilizados son los nitroimidazoles en forma local o sistémica.

Metronidazol: genérico, METROZIN, óvulo 500 mg.

ANTIBACTERIANOS

Clindamicina. Alternativo en el tratamiento de la vaginosis bacteriana. *Forma de administración:* aplicar diariamente por 7 días consecutivos la cantidad de fármaco contenida en el aplicador intravaginal. *Reacciones adversas:* irritación, eritema y cervicitis. *Presentación*: DALACIN- V, crema vag al 2%.

Tetraciclina. Viene asociada a anfotericina para emplearse en el manejo de infecciones vaginales mixtas (bacterias y hongos). *Presentación*: TALSECLIN, óvulos y crema vaginal.

Azitromicina (ver: quimioterapia, antimicrobianos).

Benzidamina. Medicamento que combina acciones antibacterianas, antiinflamatorias y anestésicas, lo que lo hace útil en forma de lavados o duchas vaginales como coadyuvante en casos de vaginitis y leucorreas. Se disuelve el contenido de un sobre en medio litro de agua a temperatura corporal y se aplica con cánula vaginal.

Presentación: BENZIRIN ROSA, sobres con 0.5 g de benzidamina.

Hormonas

Estrógenos. Se han empleado localmente en casos de vaginitis senil o atrófica. Existen varios preparados: estrógenos conjugados, AYEROGEN, crema vaginal con aplicador; estriol, OVESTIN, crema vaginal con aplicador; progesterona, gel y óvulos vaginales.

TERAPIA OCULAR

Dada la disponibilidad que se tiene del ojo y sus anexos para el abordaje terapéutico, muchas de las medicaciones empleadas a este nivel son de tipo local o tópico. Sin embargo, algunos de los fármacos utilizados, dependiendo de la concentración y la frecuencia de uso, pueden alcanzar la circulación y producir efectos adversos sistémicos o en estructuras diferentes al ojo.

Entre las dificultades del uso de medicamentos por vía sistémica se cuenta la llamada "barrera hematocular", la cual dificulta la entrada de algunos fármacos a los líquidos o tejidos oculares, razón por la que a veces tiene que recurrirse a procedimientos locales invasivos.

Muchos medicamentos de uso oftálmico ya han sido tratados en otras partes de este libro. Debe recordarse que la administración tópica ocular de las soluciones generalmente requiere aplicación frecuente (cada 1-4 horas) especialmente en procesos infecciosos, debido a la rápida salida del medicamento del sitio; los ungüentos y pomadas poseen efecto más sostenido, pero por su misma constitución oleosa tienden a dificultar la visión.

booksmedicos.org

ANESTÉSICOS DE SUPERFICIE

Entre nosotros se encuentran aceptados para el tratamiento local la ambucaina, la butacaina, la lidocaina, la proximetacaina (proparacaina) y la tetracaina. Son útiles en casos de procedimientos cortos y superficiales. Las reacciones adversas son poco frecuentes, especialmente las de hipersensibilidad, que son más comunes con los anestésicos locales de tipo éster.

ANTIINFLAMATORIOS

AINEs

Se han empleado tópicamente en procedimientos quirúrgicos, para prevenir y tratar procesos inflamatorios o prevenir miosis intraoperatoria.

Diclofenaco: VOLTAREN oftálmico, colirio 1 mg/ml, DINACLORD sol. oftálmica 0.1%. La dosis usual es de una gota 4 o 5 veces al día, o cada15 minutos desde 2 horas antes de la cirugía. Indometacina: INDOMECIN, sol. oft. oleosa 0.5%; INDOPTIC, sol oft. 1-2 gotas tres veces/día, desde 1-5 días antes de la cirugía.

Ketorolaco: KENALGESIC, sol oft. 0.5%, 1 gota 4 veces al día en conjuntivitis.

Flurbiprofeno: OCUFEN, sol oft. MIRAFEN sol 0.3 mg/ml (0.03%), 1-2 gotas cada media hora antes de la cirugía, para continuar cada 4 horas por 1-3 semanas.

Nepafenaco: NEVANAC, suspensión oftálmica por 1mg/1ml

Corticosteroides

Han sido los antiinflamatorios más empleados a este nivel, especialmente en procesos alérgicos o inflamatorios, administrados por diferentes vías: tópica, sistémica, regional, subconjuntival, subtenoidea, según la ubicación, la patología y su severidad.

Son bien conocidos sus múltiples efectos adversos, los cuales se pueden presentar aún con la administración tópica ocular, y entre los que merecen resaltar la catarata subcapsular posterior, el desarrollo de glaucoma de ángulo abierto (especialmente en casos de pacientes con historia familiar) e infecciones secundarias. Parece que los efectos oculares pueden ser menores con medrisona, fluorometolona y triamcinolona tópicas.

Betametasona: CELESTONE sol oft 0.1%.

Clobetasona, sol oft 0.1%.

Dexametasona sol y ung oft 0.1%.

Fludrocortisona sol oft x 0.1%.

Fluorometolona: AFLAREX susp y ung oft. 0.1%.

Hidrocortisona sol oft 0.05%.

Medrisona susp oft 1%.

Prednisolona sol oft 0.1-1% y susp y ung oft. x 0.2% y 1%.

Rimexolona susp oft x 1%.

Triamcinolona acetónido ung oft.

Existe una preparación especializada de dexametasona micronizada en forma de dispositivo en barra para instalación intravítrea (OZURDEX 0.7 mg) para el manejo del edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina y de venas ramales retinianas. Entre las complicaciones o efectos indeseables de este preparado se describen hemorragias, aumento de la presión intraocular y endoftalmitis.

También hay dos preparaciones de triamcinolona, en concentraciones de 40 mg/ml (TRIESENCE) y 80 mg/ml (TRIVARIS), en suspensión inyectable para uso intravítreo, indicados para enfermedades oculares de oftalmía simpática, uveítis, arteritis temporal y otras condiciones inflamatorias que no responden a tratamiento local. La presentación de 40 mg se emplea también para visualización en procedimiento de vitrectomía.

Antihistamínicos y estabilizadores de membrana

Medicamentos que se emplean para el manejo de las afecciones alérgicas oculares, tanto para tratamiento como para prevención.

Como efectos adversos comunes se describen: irritación ocular, alergias, sensación de quemazón.

Cromoglicato de sodio, CROMOLIN, NAZOTRAL, CROMAX, sol oft 2% y 4%, OFTALMOBIFAN 2%; 1-2 gotas 3 veces/día.

Nedocromil sol oft x 1%.

Lodoxamida, ALOMIDA susp oft x 1 mg/ml.

Ketotifeno, ZADITEN, KENALER, col 0.5 mg/ml. 1 gota 2-4 veces al día.

Olopatadina, PATANOL sol oft 0.1%. OLOPHARM, ALAP, 1-2 gotas 2 veces día.

Levocabastina, LIVOSTIN 0.5 mg/ml. 1 gota en cada ojo 2 veces/día.

Emedastina sol oft x 0.5mg/ml.

Azelastina, AZEL, FARALER, sol oft x 0.1%.

Antibacterianos

El espectro de las polimixinas B y E se enfoca hacia el grupo de los gram negativos, incluyendo *Pseudomona aer*. Son agentes muy nefrotóxicos que se emplean principalmente en forma tópica. Su única indicación clínica justificable es la otitis crónica y la queratitis por pseudomonas.

Se consiguen en el comercio asociadas con neomicina y corticosteroides: FIXAMICIN, gotas óticas; MAXITROL, CONJUNTIN, susp. o ung. oftálmico.

Agentes de casi todos los grupos de antibacterianos de uso sistémico se emplean tópicamente en oftalmología, algunos de ellos en combinación. Entre los efectos adversos comunes se encuentra irritación ocular y reacciones de hipersensibilidad.

booksmedicos.org

Ciprofloxacina: ALCONCILOX, CILOBACT, sol y ung oft. 3 y 3.5 mg/ml.

Cloranfenicol: MIROPTIC, OFTACIN, SPERSANICOL, sol, ung y pom oft 0.5 y 1% respectivamente.

Clortetraciclina, ung oft x 1%.

Eritromicina, ung oft x 0.5%.

Ácido fusídico: FUCITHALMIC, DRENOLIN, sol, oft 1% ung.

Gentamicina: GARAMICINA, BIOGENTA, DISPAGENT, MIRAGENTA, sol ung y pom oft 0.3%.

Gramicidina, sol oft x 0.025 mg/ml.

Lomefloxacina: OKACIN, sol oft 0.3%.

Moxifloxacino: VIGAMOX, sol oft. QUIMOX, x 0.5%.

Norfloxacina, sol oft 0.3%.

Ofloxacina: OFLOX, sol oft 0.3%.

Oxitetraciclina: TERRAMICINA, ung oft 5 mg/g.

Sulfacetamida: SYNSUL, BLEF-10 y BLEF-30, sol y ung oft 10 y 30%.

Sulfafurazol (sulfisoxazol), sol oft 4%. Siempre asociado a otros antimicrobianos o corticoides.

Tobramicina: TOBREX, OCUMICIN y TOBRAOFTAL, sol y ung oft x 0.3%.

Antimicóticos

En Colombia sólo se encuentra aceptada la natamicina en susp. oft. a concentración de 50 mg/ml, para el tratamiento de infecciones micóticas oculares no complicadas, como conjuntivitis, queratitis o blefaritis.

Antivirales

Para uso tópico se cuentan: idoxuridina, trifluridina, aciclovir y vidarabina, en el manejo de la queratitis o la queratoconjuntivitis herpética no complicada. Debido al estrecho margen de seguridad de estos medicamentos, se recomienda supervisión estricta del paciente.

Idoxuridina, sol oft 0.1%.

Trifluridina, sol oft 10 mg/ml

Aciclovir: CICLOVIRAL, ung y pom oft 3% y 5%.

Vidarabina: ung oftálmico x 3%.

FÁRMACOS EN NEOVASCULARIZACIÓN COROIDEA

La verteporfina (VISUDYNE) se indica en el tratamiento de pacientes con neovascularización coroidea subfoveal predominantemente clásica, secundaria a degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) y miopía patológica. Se administra por vía intravenosa como sensibilizador que es activado por una fuente de láser no térmico, generando radicales libres que dañan y ocluyen los vasos neoformados (terapia fotodinámica).

El pegaptanib (MACUGEN) y el ranibizumab (LUCENTIS), como antagonistas del factor de crecimiento endotelial vascular, se indican en el tratamiento de la DMRE de tipo húmeda, por inyección intravítrea, cada 6 semanas la primera y cada 4 semanas la segunda. El ranibizumab también se indica en la neovascularización coroidea secundaria a miopía patológica.

El bevacizumab también se ha empleado en la DMRE con buenos resultados, aunque aún no se ha autorizado su uso.

FÁRMACOS EN SÍNDROME DEL OJO SECO

Esta es una entidad consistente en disfunción de la película lagrimal que se presenta en forma primaria o secundaria y asociada a múltiples factores de riesgo que aparecen como productores o desencadenantes, de tal manera que las opciones de manejo van desde el abordaje sintomático, la modificación de los factores de riesgo, hasta el uso de tapones lagrimales.

Los más comúnmente utilizados son los llamados lubricantes oculares (popularmente conocidos como lágrimas artificiales), de los cuales existen muchos preparados con diferentes componentes, como alcohol polivinílico, carbómero, carboximetilcelulosa, hidroxipropil e hidroxipropilmetilcelulosa, glicoles (propiletilen y propilen), poloxámero, entre otros, los cuales cumplen una función sintomática.

Otras veces hay que echar mano de agentes (también tópicos) destinados a reducir procesos inflamatorios en las glándulas lagrimales y tejidos oculares y perioculares; entre estos se cuentan:

- **Ciclosporina**: en forma tópica se emplea en el manejo del síndrome del ojo seco crónico con inflamación asociado a queratoconjuntivitis sicca o síndrome de Sjögren, posiblemente a través de un efecto inmunomodulador local. No debe emplearse en infecciones oculares. RESTASIS, emuls oftálm al 0.05%.
- **Lifitegrast**: un inhibidor de células T, lo que conlleva a una inhibición de citoquinas pro-inflamatorias relacionadas con la producción del ojo seco. Entre sus efectos adversos están irritación ocular, dolor, disgeusia, alteraciones visuales (disminución de la agudeza visual), prurito. Viene en sol oftálmica al 5%.

Otros

Ocriplasmina. Nuevo medicamento símil fragmentado de la plasmina (inicialmente conocido como microplasmina) obtenido a partir de plasminógeno y preparado por tecnología recombinante, que ha demostrado utilidad en el manejo de una enfermedad ocular asociada a trastornos retinianos y pérdida de la visión, llamada adhesión vitreomacular, con tracción vitreomacular, que puede conducir a agujeros en la retina.

booksmedicos.org

El medicamento se presenta en solución inyectable y se administra en dosis única en forma diluida intravítrea a dosis de 0.125 mg (0.1 ml de la solución diluida).

Presentación:

JETREA, sol inyectable x 0.5 mg.

ANTIGLAUCOMATOSOS

Los principales grupos de fármacos corresponden a:

- Análogos de epinefrina.
- Agonistas alfa-2 adrenérgicos.
- Antagonistas beta-adrenérgicos.
- Parasimpaticomiméticos.
- Inhibidores de anhidrasa carbónica.
- Prostaglandinas y análogos.

Los medicamentos de los grupos 2, 3 y 5 disminuyen la producción de humor acuoso, mientras los de los grupos 4 y 6 aumentan el flujo de salida del humor acuoso; la brimonidina y la dipivefrina tienen acción dual. A pesar de su administración local (conjuntival) estos medicamentos se absorben para ejercer su efecto sobre el humor acuoso y aún llegar a la circulación general, pudiendo generar efectos adversos sistémicos, de ahí que se requiera precaución similar a la establecida para los diferentes grupos de medicamentos administrados sistémicamente y tratados en otros capítulos.

El siguiente resumen se presenta a manera de información general para orientar sobre los medicamentos más utilizados de los diferentes grupos:

Bloqueadores beta-adrenérgicos:

- Timolol, NYOLOL, OPHTAMOLOL colirio y gel oft 0.25 y 0.5%; GLOBITAN, IMOT, OFTENO, LOLOMIT.
- Betaxolol, BETOPTIC susp 0.025 y 0.05%.
- Levobunolol, BETAGAN sol 0.25 y 0.5%.
- Metipranolol, OPTIPRANOLOL sol 0.3%.

Estimulantes alfa-2 adrenérgicos:

- Apraclonidina, sol 0.5 y 1%.
- Brimonidina, ALPHAGAN P sol 0.15%, AGGLAD ofteno sol 0.2%.
- Dipivefrina sol 0.1%.

Parasimpaticomiméticos:

- Pilocarpina sol 2 y 4%.

Análogos de prostaglandinas:

- Travoprost, TRAVATAN sol 0.004%.
- Latanoprost, XALATAN sol 50 ug/ml.
- Bimatoprost, LUMIGAN sol 0.03%.
- Unoprostone, RESCULA sol 1.2 mg/ml.

Inhibidores de anhidrasa carbónica:

- Dorzolamida, TRUSOPT sol 20 mg/ ml.
- Brinzolamida, AZOPT sol 1%.

La acetazolamida y la diclorfenamida se emplean para uso sistémico en tabletas.

Existen también múltiples combinaciones en preparados a dosis fijas de antiglaucomatosos, tales como:

Timolol + dorzolamida.

Timolol + latanoprost.

Timolol + bimatoprost.

Timolol + brimonidina + dorzolamida.

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Afshari A, Nguyen L, Kahn SA, Summitt B. 2.5% Mafenide Acetate: A Cost-Effective Alternative to the 5% Solution for Burn Wounds. J Burn Care Res. 2017;38(1):e42-e47.

Albaghdadi A. Current and Under Development Treatment Modalities of Psoriasis: A Review. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2017;17(3):189-199.

Alfonso SA, Fawley JD, Alexa Lu X. Conjunctivitis. Prim Care. 2015;42(3):325-45.

American Pharmacists Association. Drug Information Handbook. 21 ed. Lexicomp, 2016.

Babaeinejad SH, Fouladi RF. The efficacy, safety, and tolerability of adapalene versus benzoyl peroxide in the treatment of mild acne vulgaris: a randomized trial. J Drugs Dermatol. 2013;12(7):790-4.

Bishnoi A, Parsad D. Clinical and Molecular Aspects of Vitiligo Treatments. Int J Mol Sci. 2018;19(5). pii: E1509. doi: 10.3390/ijms19051509.

Brunner PM, Koszik F, Reininger B, Kalb ML, Bauer W, Stingl G. Infliximab induces downregulation of the IL-12/IL-23 axis in 6-sulfo-LacNac (slan)(+) dendritic cells and macrophages. J Allergy Clin Immunol. 2013 Jul 25.

Campione E, Ventura A, Diluvio L, Mazzeo M, Mazzilli S, Garofalo V, et al. Current developments in pharmacotherapy for actinic keratosis. Expert Opin Pharmacother. 2018;19(15):1693-1704.

Carretero G, Ribera M, Belinchón I, Carrascosa JM, Puig L, Ferrandiz C, et al; of the Psoriasis Group of the AEDV. Guidelines for the Use of Acitretin in Psoriasis. Actas Dermosifiliogr. 2013 Jul 23.

Chi CC, Wang SH, Kirtschig G. Safety of Topical Corticosteroids in Pregnancy. JAMA Dermatol. 2016;152(8):934-5.

Cohen LE, Grant RT. Sun Protection: Current Management Strategies Addressing UV Exposure. Clin Plast Surg. 2016;43(3):605-10.

Cohen LP, Pasquale LR. Clinical characteristics and current treatment of glaucoma. Cold Spring Harb Perspect Med. 2014;4(6). pii: a017236. doi:10.1101/cshperspect.a017236.

Cooper J, Tkatchenko AV. A Review of Current Concepts of the Etiology and Treatment of Myopia. Eye Contact Lens. 2018;44(4):231-247.

Costa CS, Bagatin E. Evidence on acne therapy. Sao Paulo Med J. 2013;131(3):193-7.

Farrah G, Tan E. The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: a new approach. Dermatol Ther. 2016;29(5):377-384.

Forbat E, Ali FR, Al-Niaimi F. Dermatological indications for the use of isotretinoin beyond acne. J Dermatolog Treat. 2018;29(7):698-705.

Genebriera J, Davis M. Acné. En: Waldman SA, Terzic A (eds). Farmacología y Terapéutica, principios para la práctica. Manual Moderno, 2010. p973-81.

Gooderham M, McDonald J, Papp K. Diagnosis and Management of Conjunctivitis for the Dermatologist. J Cutan Med Surg. 2018;22(2):200-206.

Grimes PE, Nashawati R. Depigmentation Therapies for Vitiligo. Dermatol Clin. 2017;35(2):219-227.

Gustafson CJ, Watkins C, Hix E, Feldman SR. Combination therapy in psoriasis: an evidence-based review. Am J Clin Dermatol. 2013;14(1):9-25.

Heath MS, Sahni DR, Curry ZA, Feldman SR. Pharmacokinetics of tazarotene and acitretin in psoriasis. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018;14(9):919-927.

Jesionek-Kupnicka D, Chomiczewska-Skóra D, Rotsztejn H. Influence of phototherapy in psoriasis on ki-67 antigen expression: a preliminary study. Pol J Pathol. 2013;64(2):96-103.

Kallis PJ, Price A, Dosal JR, Nichols AJ, Keri J. A Biologically Based Approach to Acne and Rosacea. J Drugs Dermatol. 2018;17(6):611-617.

Kelly Y, Blanco A, Tosti A. Androgenetic Alopecia: An Update of Treatment Options. Drugs. 2016;76(14):1349-64.

Kuehl B, Shear NH. The Evolution of Topical Formulations in Psoriasis. Skin Therapy Lett. 2018;23(4):5-9.

Lara Rivero, Alexis & Whitfeld. An update on the treatment of rosacea. Austr Prescr. 41:20-4; 2018.

Lawley LP, McCallco, Lawley TJ. Eczema, psoriasis, infecciones cutáneas, acné y otros trastornos cutáneos frecuentes. En Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J (Eds). Harrison Principios de Medicina Interna. 19a ed. 2015.

Lee SW, Juhasz M, Mobasher P, Ekelem C, Mesinkovska NA. A Systematic Review of Topical Finasteride in the Treatment of Androgenetic Alopecia in Men and Women. J Drugs Dermatol. 2018;17(4):457-463.

Leyden J. Recent advances in the use of adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% to treat patients with moderate to severe acne. J Dermatolog Treat. 2016;27 Suppl 1:S4-13.

Lloyd-Lavery A, Rogers NK, Davies E, Grindlay DJC, Thomas KS. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2015. Part 2: prevention and treatment. Clin Exp Dermatol. 2018;43(6):653-658.

Mancuso JB, Maruthi R, Wang SQ, Lim HW. Sunscreens: An Update. Am J Clin Dermatol. 2017;18(5):643-650.

Marshall LL, Hayslett RL, Stevens GA. Therapy for Open-Angle Glaucoma. Consult Pharm. 2018;33(8):432-445.

booksmedicos.org

Matsou A, Anastasopoulos E. Investigational drugs targeting prostaglandin receptors for the treatment of glaucoma. Expert Opin Investig Drugs. 2018;27(10):777-785.

Mehta AB, Nadkarni NJ, Patil SP, Godse KV, Gautam M, Agarwal S. Topical corticosteroids in dermatology. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2016;82(4):371-8.

Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. Lancet. 2018; 392(10153):1147-1159.

New Drug: Ixekizumab for psoriasis. Austr Prescr 41:27-8; 2018.

Ohtsuki M, Morimoto H, Nakagawa H. Tacrolimus ointment for the treatment of adult and pediatric atopic dermatitis: Review on safety and benefits. J Dermatol. 2018;45(8):936-942.

Okwundu CI, Okoromah CA, Shah PS. Cochrane Review: Prophylactic phototherapy for preventing jaundice in preterm or low birth weight infants. Evid Based Child Health. 2013;8(1):204-49.

Oliveira JM, Sobreira G, Velosa J, Telles Correia D, Filipe P. Association of Isotretinoin With Depression and Suicide: A Review of Current Literature. J Cutan Med Surg. 2018;22(1):58-64.

Pereira MP, Ständer S. Therapy for pruritus in the elderly: a review of treatment developments. Expert Opin Pharmacother. 2018;19(5):443-450.

Perret LJ, Tait CP. Non-antibiotic properties of tetracyclines and their clinical application in dermatology. Australas J Dermatol. 2014;55(2):111-8.

Rosumeck S, Nast A, Dressler C. Ivermectin and permethrin for treating scabies. Cochrane Database Syst Rev. 2018;4: CD012994. doi:10.1002/14651858.CD012994.

Sangroongruangsri S, Ratanapakorn T, Wu O, Anothaisintawee T, Chaikledkaew U. Comparative efficacy of bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review and network meta-analysis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018;11(9):903-916.

Schalka S. New data on hyperpigmentation disorders. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31 Suppl 5:18-21.

Scheinfeld N. Update on the treatment of genital warts. Dermatol Online J. 2013;19(6):18559.

Schulz S, Adam P. What is the most effective topical treatment for allergic conjunctivitis? J Fam Pract. 2015;64(5):315,21.

Semba ChP, Gadek TR. Development of lifitegrast: a novel T-cell inhibitor for the treatment of dry eye disease. Clin Ophtalmol 10:1083-94; 2016.

Soliman Y, Hamed N, Khachemoune A. Cupping in dermatology: a critical review and update. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2018;27(2):103-107.

Soliman YS, Horowitz R, Hashim PW, Nia JK, Farberg AS, Goldenberg G. Update on acne scar treatment. Cutis. 2018;102(1):21;25;47;48.

Speeckaert R, van Geel N. Vitiligo: An Update on Pathophysiology and Treatment Options. Am J Clin Dermatol. 2017;18(6):733-744.

Spring LK, Krakowski AC, Alam M, Bhatia A, Brauer J, Cohen J, et al. Isotretinoin and Timing of Procedural Interventions: A Systematic Review With Consensus Recommendations. JAMA Dermatol. 2017;153(8):802-809.

Stein Gold L, Baldwin HE, Lin T. Management of Severe Acne Vulgaris With Topical Therapy. J Drugs Dermatol. 2017;16(11):1134-1138.

Stiff KM, Glines KR, Porter CL, Cline A, Feldman SR. Current pharmacological treatment guidelines for psoriasis and psoriatic arthritis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018;11(12):1209-1218.

Trivizki O, Schwartz S, Negri N, Loewenstein A, Rabina G, Shulman S. Noninfectious Inflammatory Response following Intravitreal Bevacizumab Injections: Description of a Cluster of Cases in Two Centers and a Review of the Literature. Ophthalmologica. 2018;240(3):163-166.

Zaenglein AL. Acne Vulgaris. N Engl J Med. 2018;379(14):1343-1352. doi: 10.1056/NEJMcp1702493.

Zargari O, Aghazadeh N, Moeineddin F. Clinical applications of topical ivermectin in dermatology. Dermatol Online J. 2016;22(9).

booksmedicos.org

Capítulo **DIECIOCHO**

PLANTAS MEDICINALES

- ***Generalidades*** 629
  - Eficacia y toxicidad 629
  - Uso y comercialización 629
  - Calidad farmacéutica 630
  - Usos tradicionales y legislación 630
  - Aspectos éticos 631
  - ¿Qué hacer? 632
  - Clasificación 632
  - Situación en otros países 634
  - Interacciones 636
  - Toxicidad 637
- ***Plantas aprobadas con fines terapéuticos*** (ver tablas 18.1 y 18.2) 640

booksmedicos.org

GENERALIDADES

Los productos naturales o los metabolitos secundarios producidos por las plantas son la base de un gran número de medicamentos de uso clínico e incluso, estos metabolitos han sido también la base para el desarrollo de nuevos medicamentos sintéticos o semisintéticos. Dado que en las últimas décadas se ha incrementado el consumo de las plantas medicinales, sin prescripción por parte de un profesional de la salud calificado, es importante brindar a dichos profesionales una visión actualizada sobre diversos aspectos relacionados con los productos naturales, tales como el análisis de los diferentes escenarios donde se comercializan, la reglamentación que ha expedido el gobierno sobre registros de productos fitoterapéuticos, el listado de plantas medicinales aceptadas oficialmente en Colombia, diferentes modalidades de mercadeo en otros países, reglamentación en nuestro país de suplementos dietarios (nutracéuticos) y algunos aspectos sobre interacciones, toxicidad y contraindicaciones. Es, por lo tanto, un enfoque muy general y no pretende ser un tratado exhaustivo de etnobotánica o etnofarmacología. La **etnobotánica** se refiere al estudio de la interacción entre el hombre y la vegetación, los usos de las plantas en una etnia como alimento, colorantes o en la industria, etc. La **etnofarmacología** es el estudio interdisciplinario y científico de sustancias naturales, de origen vegetal, animal o mineral, que se usan con fines terapéuticos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce y estimula el valor de las plantas medicinales en la atención primaria de millones de personas y estima que el 80% de la población mundial usa la medicina alternativa y tradicional para el cuidado primario de su salud. En la actualidad muchos de los fármacos sintéticos y de origen biológico y biotecnológico han desplazado a las plantas; aun así, en los últimos 35 años aproximadamente el 70% de los medicamentos empleados en el tratamiento del cáncer y las enfermedades infecciosas son de origen natural. A pesar de que la literatura científica seria y confiable sobre la eficacia y seguridad de las plantas empleadas de manera empírica con fines medicinales es escasa, en los últimos cinco años se han publicado diversos estudios evaluando primordialmente los productos empleados por la medicina tradicional china y la medicina ayurvédica india. Sin embargo, existe todavía una gran cantidad de información comercial sin validación científica sobre el uso de las plantas medicinales.

A pesar de su uso cada vez más frecuente existe todavía confusión y dudas en torno a muchos aspectos de las plantas medicinales, como su eficacia, toxicidad, calidad farmacéutica, características de su comercialización, legislación vigente, aplicabilidad real y aspectos éticos relacionados con su formulación. La OMS considera que este auge en el uso de plantas como recurso terapéutico –especialmente en el primer nivel de atención en salud– ha traído también consecuencias negativas en los usuarios, por la mala calidad de los cultivos, inadecuadas prácticas de recolección, incorrecta identificación de la especie, exagerado consumismo con uso en indicaciones no aprobadas ni sustentadas científicamente y la ausencia de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) en algunos fabricantes de medicamentos herbarios. También es importante mencionar que en la mayoría de los productos empleados como fitoterapéuticos, no ha sido posible identificar el principio activo (por ejemplo, *Ginkgo biloba L.*, *Hypericum perforatum L*, *Panax ginseng* C.A.Mey, *Valeriana officinalis L.*) y por lo tanto se usan como productos multicomponente, lo cual les impone dificultades en términos de seguridad y eficacia. A continuación, se analizará cada uno de estos aspectos.

EFICACIA Y TOXICIDAD

El uso terapéutico de plantas no es medicina alternativa, homeopática o un recurso utilizable para tratar "males menores". Por ser plantas medicinales deben tener utilidad terapéutica (por eso se llaman productos fitoterapéuticos); en consecuencia, poseen uno o varios principios activos que son sustancias químicas generadas durante el metabolismo intermediario de la planta, que tienen actividad farmacológica y, por ende, toxicológica. Existe un difundido concepto popular de que las plantas carecen de los potentes efectos adversos de los productos sintéticos; éste es un concepto erróneo puesto que, es necesario insistir, las sustancias vegetales biológicamente activas, con eficacia terapéutica, también pueden poseer, por extensión, efectos tóxicos. De hecho, en los productos vegetales se han encontrado potentísimos venenos conocidos ampliamente por diferentes culturas, como la cicuta, el curare, la estricnina, las sustancias cianogénicas, la fisostigmina, la psilocibina y la muscarina. Incluso existen plantas que se han utilizado como medicinales y son tóxicas, tienen interacciones con otros medicamentos o contraindicaciones a dosis "terapéuticas".

USO Y COMERCIALIZACIÓN

No debe haber objeciones al uso tradicional de plantas en la medicina popular, como resultado del conocimiento empírico y anónimo, del folclor, de usos muchas veces milenarios y culturales, practicados en todo el mundo y buscando un fin humanitario. Estas prácticas se realizan con las plantas o partes de ellas, en su forma natural o se procesan

booksmedicos.org

en los hogares para obtener bebidas, infusiones, compresas, cataplasmas, etc.

La situación cambia cuando se procesan farmacéuticamente para obtener tinturas, extractos, jarabes, lociones, soluciones, cápsulas, etc., con lo cual se incrementa la concentración de los principios activos y se aumentan el riesgo de toxicidad, las interacciones, etc., o bien los fabricantes los preparan diluidos y se obtienen tan bajas concentraciones que ya no hay eficacia. La mayoría de estos productos son de venta libre en nuestro país y, por carecer de prescripción médica, no hay vigilancia sobre el paciente en relación con la eficacia y seguridad.

Algunos productos se comercializan para tratar desde "males menores" hasta el cáncer y el SIDA; tal forma de comercialización en nuestro país se realiza a través de los medios de comunicación; estas prácticas deben ser rechazadas porque la inmensa mayoría de estos medicamentos no ha sido sometida a evaluación científica, ni cumple otros requisitos como veremos más adelante.

Existen también los productos farmacéuticos obtenidos de plantas, que se venden como medicamentos a través de tiendas naturistas, farmacias o droguerías, los cuales han obtenido su respectivo registro sanitario legal. Muchos de estos medicamentos fitoterapéuticos son el resultado de la investigación universitaria y de la tecnología de laboratorios farmacéuticos que han hecho las investigaciones preclínicas y clínicas adecuadas. Se calcula que nuestro país tiene más de 6.000 plantas con potencialidades medicinales, lo que ha llevado a estructurar una política estatal que pretende establecer desarrollos empresariales del sector público y privado para aprovechar un apreciable conocimiento científico (taxonómico, etnobotánico, fitoquímico y farmacológico) que existe en nuestro país gracias al aporte investigativo de nuestras universidades. En efecto, el Ministerio del Medio Ambiente, el Instituto Humboldt, varias ONGs y universidades declaran como objetivo específico "consolidar, integrar y actualizar el conocimiento básico y aplicado sobre flora medicinal colombiana, dentro de un marco de conservación, uso y aprovechamiento sostenible, y fomentar alternativas productivas y el comercio sostenible de plantas medicinales…" (Rivera BA, 2006).

Calidad farmacéutica

Además de que el producto de origen vegetal debe demostrar su eficacia e inocuidad, es fundamental que posea calidad farmacéutica, la cual va desde el control de la materia prima hasta la implementación de las BPM, que puedan responder adecuadamente por la estabilidad del producto, ausencia de contaminación, concentración adecuada y uniforme de sus principios activos, fecha de vencimiento, aseguramiento de la calidad y buenas prácticas farmacéuticas. Una materia prima de buena calidad depende de factores como el clima, luminosidad en una determinada época del año, características del suelo, variedad vegetal cultivada, tiempo de recolección, parte utilizada de la planta, factores de poscosecha (almacenamiento, desecado) y calidad de los solventes utilizados en la preparación de los extractos. Se ha demostrado, por ejemplo, que los principios activos de una planta no son los mismos en calidad y cantidad, recolectados en diferentes pisos térmicos y épocas, antes o después de la floración, etc. Aspectos ambientales y genéticos determinan la alta complejidad de sus constituyentes, que son mucho más problemáticos de analizar y cuantificar que los medicamentos hechos a base de sustancias químicas puras. Por ejemplo, los fitoterapéuticos son mezclas de varios metabolitos secundarios muchos de ellos aún desconocidos, o no están registrados en farmacopeas, y sin compuestos de referencia para hacer análisis específicos.

Mejora mucho la confianza en un producto si se cumple la exigencia de la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Productos Dietarios (SEPFD) del Instituto Nacional para la Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, al solicitar que todos los productos herbarios, para su registro sanitario además de la seguridad y eficacia, deban ser estandarizados, es decir que cuantifiquen una o más sustancias químicas relacionadas con la actividad farmacológica y terapéutica, o bien que tengan uno o varios marcadores que son metabolitos secundarios; esto debe ser consistente y reproducible. De todas maneras, aún se requieren más acciones y más controles tendientes a mejorar la calidad de los fitoterapéuticos, como sería establecer perfiles cromatográficos para todos, estandarización con base en sus principios activos y editar la tan necesitada Farmacopea de Plantas Medicinales.

USOS TRADICIONALES Y LEGISLACIÓN VIGENTE

El Ministerio de Salud y Protección Social a través del decreto 1156 de 2018 reglamenta el régimen de registro sanitario de productos fitoterapéuticos. Clasifica los productos fitoterapéuticos en tres categorías:

- Preparaciones farmacéuticas con base en plantas medicinales (PFM).
- Producto fitoterapéutico de uso tradicional (PFT).
- Producto fitoterapéutico de uso tradicional importado (PFTI).

Para el registro sanitario son diferentes las exigencias: para los primeros se exigen pruebas de toxicidad subaguda y crónica y pruebas de eficacia mediante estudios farmacológicos y clínicos; para los tradicionales –importados o no– se exige que estén incluidos en el Vademécum Colombiano de Plantas Medicinales, o que sean aprobados e incluidos por la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Suplementos Dietarios del Invima en el Listado de Plantas Medicinales Aceptadas con Fines Terapéuticos (última actualización a 31/dic/ 2018).

Se debe cumplir con los siguientes criterios

booksmedicos.org

para que un producto fitoterapéutico sea considerado como tradicional:

- Uso permitido por cuatro o más décadas y con tradición escrita.
- Revisión bibliográfica que establezca el tiempo de uso, población, patologías, dosis y forma de preparación.
- Uso sustentado históricamente mediante mínimo tres referencias documentales.
- De preferencia un solo uso terapéutico o varios relacionados.
- Sin antecedentes de toxicidad documentada por revisión bibliográfica.
- Para asociaciones de plantas, éstas deben tener el mismo uso.
- Si existen dudas sobre su seguridad, debe demostrar la inocuidad con estudios farmacológicos, toxicológicos y clínicos.

Cuando la evidencia de tradición sea oral y no escrita, se recurrirá a grupos indígenas o afroamericanos que hayan mantenido esas tradiciones históricas. Para los importados se exige, además, que el producto esté autorizado para su uso en el país de origen.

Otras exigencias generales son las BPM, controles de calidad (físico-químicos, perfil cromatográfico, residuos de pesticidas, pruebas de estabilidad, etc.).

El Decreto 1156 también define las características de los establecimientos distribuidores, expendedores y fabricantes de preparaciones farmacéuticas con base en recursos naturales. Expresa que la licencia sanitaria de funcionamiento es una autorización a un establecimiento para fabricar productos, previa verificación de las BPM o de las Normas Técnicas de Fabricación. Es decir, deja muy claro que estos productos deben ser fabricados en laboratorios que cumplan normas higiénicas adecuadas, control de calidad, áreas estériles, etc. y que en ellos sólo se podrán fabricar y vender los productos aprobados por el Invima, previo concepto de la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Suplementos Dietarios de la Comisión Revisora. No obstante estas medidas gubernamentales, todavía existe comercialización de productos sin control alguno, vendidos libremente, de formulación por supuestos herbolarios que no han tenido ninguna capacitación en estos campos de la terapéutica. Por fortuna también existen en nuestros campos, pueblos y ciudades, herbolarios que conservan la tradición oral del uso empírico de las plantas medicinales en su región y prestan una apreciable y valiosa ayuda en la atención primaria en salud y en el mantenimiento de toda una cultura etnobotánica y etnofarmacológica.

Actualmente existe gran interés por el uso con fines medicinales de la marihuana (*Cannabis sativa*), especie vegetal a la que se le han atribuido múltiples propiedades terapéuticas y medicinales. Históricamente ha sido utilizada como medicamento y planta maestra en diversas tradiciones espirituales y culturales. Los primeros registros escritos sobre su uso medicinal se remontan al año 2737 AC en la medicina tradicional china. Los cogollos, o flores de la planta femenina, son los que concentran la mayor cantidad de compuestos con utilidad medicinal. Los principales son los cannabinoides (Δ^9-tetrahidrocanabinol y canabidiol), los terpenoides y los flavonoides, producidos de manera natural por la planta. Los canabinoides ejercen su efecto uniéndose a receptores específicos de canabinoides acoplados a proteínas G (CB_1 y CB_2). A pesar de que la evidencia con relación al uso medicinal de la marihuana es incompleta (basada en un número limitado de estudios clínicos o en reportes de casos), se ha propuesto el uso de la marihuana en el tratamiento del dolor crónico, como antiemético en pacientes que reciben quimioterapia, antiespasmódico, ansiolítico y anticonvulsivante, entre otros.

Con relación a la reglamentación actual en nuestro país para la producción y transformación de cannabis con fines medicinales y científicos, los Ministerios de Justicia, Agricultura y Salud expidieron la resolución 579 de 2017 con el fin de definir quiénes son considerados pequeños y medianos cultivadores, productores y comercializadores nacionales de cannabis medicinal (aquellos que cultiven 5.000 m^2 o menos) y quienes tienen derecho a asesoría técnica y a la compra de su producto por parte del transformador. La resolución 2892 de 2017 del Ministerio de Salud y Protección Social fija las normas técnicas que se deben cumplir (protocolo de seguridad, quiénes pueden ser directores técnicos, condiciones de transporte y cantidades empleadas para la transformación) asociadas a la licencia para la producción y fabricación de derivados de cannabis. Además, la resolución 2986 de 2018 del mismo ministerio fija las tarifas que deben pagar quienes realicen procesos de transformación de cannabis en productos para uso medicinal y científico.

ASPECTOS ÉTICOS

Una planta medicinal debe tener larga tradición histórica de uso empírico tradicional y haber demostrado eficacia e inocuidad con buena sustentación bibliográfica para que pueda ser comercializada; de lo contrario, para comercializarse con indicaciones terapéuticas definidas, tiene que haber pasado por todas las fases de la investigación farmacológica. No es ético utilizar una planta en seres humanos sin la investigación previa en animales, para un uso tradicional empírico, no demostrado y sólo con referencias folclóricas, como lo han pretendido algunos fabricantes; menos si se le dan indicaciones nuevas al preparado como, por ejemplo, sus pretendidas virtudes para curar el cáncer, el SIDA y la dislipidemia, enfermedades que nuestros antepasados desconocían.

En cuanto al médico, éste puede prescribir entre las aceptadas por el Ministerio de la Salud – Invima– (tablas 18.1 y 18.2). Sin embargo, dado que esta prescripción está reglamentada en forma clara,

booksmedicos.org

cabe preguntar cuáles son las implicaciones de prescribir sustancias a base de productos naturales que:

- No están incluidas en el listado del Invima-Ministerio de Salud.
- Se consideran ventajosamente sustituidas.
- No posean registro sanitario.
- Se vendan con indicaciones clínicas no aceptadas o se expendan como "fórmulas secretas" sin sus etiquetas debidamente diligenciadas.
- No están incluidas en el formulario de medicamentos de la institución donde labora el prescriptor.
- Están siendo fabricadas, importadas y vendidas sin el correspondiente registro sanitario.

Las respuestas a estos interrogantes serán aclaradas a su debido tiempo por las respectivas instancias judiciales. Pero, al margen de estas consecuencias, es conveniente formular algunas consideraciones de carácter ético: el artículo 12 de la ley 23 de 1981, que dictó las normas en materia de ética médica dice: "el médico solamente empleará medios diagnósticos o terapéuticos debidamente aceptados por las instituciones científicas legalmente reconocidas". Además, el artículo 16 de la misma ley afirma que "la responsabilidad del médico por reacciones adversas, inmediatas o tardías, producidas por efecto del tratamiento, no irá más allá del riesgo previsto". El decreto reglamentario 3380 de 1981 puntualiza: "el médico cumple la advertencia del riesgo previsto..., con el aviso que en forma prudente haga a su paciente o a sus familiares y allegados, con respecto a los efectos adversos que, en su concepto, dentro del campo de la práctica médica, pueden llegar a producirse como consecuencia del tratamiento o procedimiento médico".

En el marco de la medicina alopática el médico es responsable ("riesgo previsto") de los efectos adversos que puedan preverse a partir de los rasgos farmacológicos del medicamento prescrito; ¿dónde termina la responsabilidad del médico cuando formula productos naturales cuyo perfil de efectos deseables e indeseables no ha sido estudiado suficientemente? En este caso, ¿no tiene esta práctica la característica de "investigación terapéutica en humanos", para la cual "el médico se atendrá a las disposiciones legales vigentes en el país y a las recomendaciones de la Asociación Médica Mundial"? En resumen, si bien el médico no debe obstinarse en desechar *a priori* la opción de terapéuticas alternativas, tampoco puede perder de vista las consecuencias ético-legales de la prescripción y, desconociendo elementales principios de experimentación clínica, asumir que los productos vegetales utilizados empíricamente con propósitos medicinales son inocuos por el simple hecho de ser naturales, y son eficaces sólo porque han perdurado dentro de la milenaria medicina popular herbaria.

¿QUÉ HACER?

Es interesante anotar que el 80% de la población mundial utiliza productos vegetales en el tratamiento de sus enfermedades; este porcentaje es menor en el mundo occidental, pero tiende a incrementarse por la influencia comercial, cultural y migratoria de otras poblaciones. Unos pocos corresponden a productos que han tenido adecuada evaluación toxicológica y farmacológica; el problema estriba, como se anotó atrás, en los centenares que se venden y consumen sin los estudios o controles adecuados y basados en la simple charlatanería de inescrupulosos que ven aquí un jugoso negocio.

Es imposible para cualquier país evaluar más de 500.000 especies vegetales que existen en este planeta, y aun evaluar las miles que tienen uso tradicional a causa, principalmente, del altísimo costo que implica hacer un estudio completo, desde la extracción hasta los ensayos clínicos. América Latina posee la mayor variedad de plantas del mundo, se calcula que tenemos algo más de 100.000 especies y de ellas al menos 30.000 con actividad biológica ¿Cómo investigarlas con la seriedad requerida? Para las de uso tradicional que se desean comercializar masivamente, la OMS tiene guías que exponen métodos de investigación preclínicos y clínicos abreviados y acelerados, que obvian la extensa metodología de los productos sintéticos.

Por lo pronto, creemos que un gran avance sería la investigación concertada, organizada y liderada por universidades, orientando los esfuerzos en las plantas más promisorias frente a factores como uso tradicional empírico, precios de medicamentos ya existentes, patología regional, patologías emergentes o reemergentes (SIDA, infecciones microbianas resistentes a la quimioterapia actual, toxoplasmosis, ZIKA, chikungunya), competitividad internacional, facilidades de cultivo, etc.

Debe ser claro que la tradición etnobotánica y etnofarmacológica y los conocimientos empíricos heredados de nuestros antepasados no se pueden perder o despreciar irresponsablemente. Debemos combinar la farmacoterapia de los medicamentos sintéticos importados con el uso de los autóctonos, en una forma racional y ética, que sin duda contribuiría a abaratar los precios de los medicamentos.

Diversos estudios etnofarmacológicos han evidenciado que en nuestro medio el uso medicinal de plantas es una práctica habitual. La investigación científica debe validar los múltiples usos que a veces se le dan a una misma especie vegetal –muchas veces en enfermedades no relacionadas–, identificar muy bien las especies vegetales y tratar de armonizar los usos que no siempre coinciden en diversos grupos étnicos, incluso en los que tienen un ancestro étnico o cultural común. Sólo unas pocas universidades apoyan este tipo de investigaciones y es mínimo el aprovechamiento económico que nuestro país hace de su enorme biodiversidad vegetal.

CLASIFICACIÓN

Fitofármacos

Son sustancias bioactivas aisladas de plantas,

booksmedicos.org

químicamente caracterizadas, con eficacia y usos terapéuticos definidos. Algunos de los muchos ejemplos son: morfina, pseudoefedrina, digoxina, vincristina, quinina, atropina, teofilina, colchicina, ergonovina, tubocurarina, cafeína, algunas vitaminas, taxoides, nicotina, artemisina, capsaicina, galantamina. Debe recordarse que el núcleo esteroidal del ciclopentano perhidrofenantreno se obtiene de varias especies vegetales y es la materia prima para la producción semisintética de andrógenos, estrógenos, progestágenos, anticonceptivos hormonales, corticosteroides, etc.

Extractos vegetales que cumplieron todos los requisitos. Exigidos por la SEPFD del Invima (evaluación toxicológica, farmacológica y clínica) para obtener su registro sanitario como medicamentos y que tienen indicación terapéutica bien documentada

Corresponden a extractos estandarizados, dado que la estandarización garantiza que la composición cualitativa y cuantitativa sea homogénea entre los diferentes lotes producidos. Son ejemplos:

- Extracto hexánico de *Serenoa repens*, un antiandrógeno utilizado en la hipertrofia prostática benigna.
- Extracto de *Ginkgo biloba*, útil en las insuficiencias vasculares y coadyuvante en la enfermedad de Alzheimer y demencias multiinfarto.
- Extracto de *Centella asiatica*, con indicación de cicatrizante en uso tópico.
- Extracto estandarizado de *Panax ginseng*, estimulante del SNC.
- Extracto de *Ruscus aculeatus*, complejo de hesperidina usado en la insuficiencia venolinfática y hemorroides.
- Extracto estandarizado de valeriana y melissa, como sedante e hipnótico.
- Extracto estandarizado de hierba de San Juan (*hypericum perforatum*) para el tratamiento de las depresiones leves y moderadas.

En este mismo grupo se pueden considerar otros, que si bien no son extractos sí pertenecen a medicamentos de origen vegetal, como la ispágula, aloe, sen, psyllium, cáscara sagrada (laxantes), la capsaicina (oleoresina de cápsico, analgésico) y el esteviósido, un glicósido extraído de la *Stevia rebaudiana Bert*, planta originaria del Brasil, hoy en día cultivada en muchos países del mundo para extraer el principio activo utilizado como edulcorante natural, castaño de indias (*Aesculus hippocastanum L.*, coadyuvante en la insuficiencia venosa), estandarizado por su contenido en aescina, Harpagofito (*Harpagophytum precumbens*, coadyuvante en las osteoartrosis) y estandarizado con harpagósido como marcador.

Listado básico

El Invima, a través de su SEPFD, actualiza periódicamente el "Listado de Plantas Medicinales aprobadas con fines terapéuticos" (última actualización a 31 de diciembre de 2018), el cual se reproduce en las tablas 18.1 y 18.2. Adicionalmente, el Ministerio de Salud publicó el Vademecum Colombiano de Plantas Medicinales, elaborado por el Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia, que contiene una completa monografía de cada una de las especies del listado.

El Decreto 1156 de 2018 define el producto fitoterapéutico como la preparación farmacéutica basada en plantas medicinales o asociaciones de éstas y que se usa con fines terapéuticos. Si se combinan con sustancias activas o productos químicos puros aislados, no se consideran preparados a base de recursos naturales; se tratan como medicamentos y tienen una reglamentación diferente.

El decreto 337/1998 reglamenta el cultivo, material vegetal a utilizarse (debe estar clasificado por un herbario nacional acreditado), contaminantes, plaguicidas, criterios de recolección (para preservar la subsistencia de la especie vegetal), etc.

Es de anotar que en los decretos reglamentarios, el Invima y el Ministerio de Salud y Protección Social siempre han insistido en el carácter de medicamentos de estos preparados, lo que corresponde a una sana decisión, pues clasificarlos –como algunos productores han pretendido en proyectos de ley– como suplementos alimenticios o medicinas alternativas para tratar "males menores", es eludir la responsabilidad de los controles estatales sobre calidad farmacéutica y farmacológica, eficacia, seguridad de uso y balance riesgo/beneficio.

Desde hace varios años poderosas trasnacionales intentaban registrar –con fines terapéuticos– productos tales como megadosis de vitaminas, cromo, estroncio, asociaciones de plantas con vitaminas, cartílago de tiburón, con varios antioxidantes (como licopeno, betacaroteno), etc. con el nombre de "nutracéutico, suplemento dietario, complemento alimenticio, producto de uso específico, etc."; dichas solicitudes fueron negadas repetidamente por la Comisión Revisora de Medicamentos del Invima, con el argumento de la carencia de estudios clínicos concluyentes sobre eficacia terapéutica y seguridad. Sin embargo, el decreto 3249 de 2006 (modificado en varios artículos por el decreto 3863 de 2008) los aceptó en calidad de suplementos dietarios, definidos como "producto cuyo propósito es adicionar la dieta normal y que es fuente concentrada de nutrientes y otras sustancias con efecto fisiológico o nutricional, que puede contener vitaminas, minerales, proteínas, aminoácidos, otros nutrientes y derivados de nutrientes, plantas, concentrados y extractos de plantas solas o en combinación". Para estos productos ya no se exigen los extensos estudios preclínicos y clínicos que sí necesitan los medicamentos, pues sólo deben hacer una "declaración de propiedades en salud", que consiste en informar la existencia de relación entre sus componentes y una condición de salud.

La resolución 3096 del 2007, del Ministerio

booksmedicos.org

de la Protección Social, reglamenta las declaraciones nutricionales, la información en salud y nutricional de los suplementos dietarios, declaración de propiedades en salud que implica la relación entre los componentes del suplemento dietario y una condición de salud. Esta simple declaración suspendió la leyenda que antes se exigía y que era mucho más contundente para la correcta información del usuario, verídica y racional, y que expresaba: "este producto no sirve para el diagnóstico, tratamiento, cura o prevención de alguna enfermedad y no suple una alimentación equilibrada". La actual resolución solo se limita a prohibir "declaraciones que hagan suponer que una alimentación equilibrada a partir de alimentos ordinarios o comunes no puede suministrar cantidades suficientes de todos los elementos nutritivos". Pero una cosa son las prohibiciones estatales y otras las impuestas por la fuerza del mercado.

En resumen, debe tener claro el profesional de la salud lo que implica el carácter de medicamentos de las plantas medicinales, debido a que es necesario diferenciarlas de los suplementos dietarios, pues éstos no pueden tener indicaciones terapéuticas.

Muchos otros países tienen listados de extractos de plantas previa investigación bibliográfica y evaluación científica, han sido oficializados por sus respectivos Ministerios de Salud, y que pueden ser formulados por médicos. El decreto 1156 de 2018 define las características que deben tener los productos fitoterapéuticos importados para conseguir Registro Sanitario, las cuales son básicamente similares a las exigidas para los nacionales, más la certificación de que el producto ha sido autorizado para su utilización en el país de origen.

Extractos de plantas empleados en otros países

Donde tienen su respectivo registro oficial, pero en Colombia se considera que aún les falta evidencia clínica de eficacia:

- Ginseng (*Panax ginseng*) de uso milenario en la China y Corea, para tratar la fatiga, impotencia sexual, depresión, etc. Aquí se aceptó como coadyuvante en el tratamiento de estados de agotamiento físico o mental y astenia.
- **Ajo** (*AIlium sativum*) al cual se acepta como hipotensor y como coadyuvante en el tratamiento de las hiperlipidemias, pero con otros efectos no aceptados, como el antilipémico, antiinfeccioso, antituberculoso, etc.
- Yohimbina, alcaloide extraído del *Pausinystalia yohimbe*, un árbol nativo del África Occidental, usado como afrodisíaco, lo cual no parece tener bases científicas, pues al menos en los ensayos clínicos preliminares no ha mostrado eficacia.
- Uña de Gato (*Uncaria tomentosa*) con múltiples propiedades como son antiinflamatorio, antioxidante, antimutagénico, antiviral, etc. Sólo la primera indicación se acepta en nuestro país, las demás no por carecer de evidencia de eficacia y seguridad.
- Chaparral (*Larrea tridentata, L. divaricata*) promovido extensamente como antioxidante o "barredor de radicales libres", efectos terapéuticos no demostrados, y es hepatotóxico.
- Anamu (*Petiveria alliacea L.*) promovido como antiinflamatorio y antineoplásico, aceptado por la SEPFD del Invima únicamente como antiinflamatorio de la mucosa bucal.
- Hojas de coca, yagé: no se niegan los valores culturales asociados al uso milenario de estas plantas, pero en nuestro país las preparaciones farmacéuticas con base en plantas medicinales no deben "contener en su formulación plantas con metabolitos o principios activos clasificados como estupefaciente, psicotrópico o sustancia controlada, definidos por el Ministerio de Salud y Protección Social" (artículo 20 del decreto 1156 de 2018).
- Medicina Ayurvédica, Unani, Herbolaria China: medicinas tradicionales que combinan aspectos rituales, religiosos, filosóficos y, como las dos primeras, astrológicos, con el uso de plantas que le administran al paciente, por lo general asociando varias especies vegetales; se encuentran asociaciones a veces hasta de 20 o más especies vegetales diferentes. Como estas prácticas tienen un entorno cultural muy complejo, es difícil aceptar la eficacia y seguridad de estos preparados en un marco de medicina alopática como la nuestra.

SITUACIÓN EN OTROS PAÍSES

Creemos importante adicionar aquí aspectos generales de la reglamentación de medicamentos herbarios en varios países, editada por la OMS, para que el lector tenga una idea de lo complejo que es el manejo de este tema cuando se trata de hacer una reglamentación por parte de los gobiernos, pues no sólo es la seguridad y eficacia lo que se mide –habitualmente con criterios de la medicina occidental alopática– sino que también influyen valores tan trascendentales como los culturales de antiguas civilizaciones, como la Árabe, la China, la India, la Pakistaní, etc.

España

La Ley del Medicamento clasifica las plantas y sus mezclas –que se presenten con utilidad terapéutica, diagnóstica o preventiva– como medicamentos con el mismo régimen de las especialidades farmacéuticas. Las de uso tradicional –que no hagan referencia a aspectos terapéuticos– se pueden vender libremente al público.

Canadá

Los medicamentos de origen natural son regulados como drogas, igual a los productos de síntesis, y deben estar de acuerdo con las leyes y requisitos

booksmedicos.org

de la Oficina de Drogas y Alimentos y Regulaciones. Se les exige BPM y se denominan Productos Naturales para la Salud.

Estados Unidos

Las plantas y otros productos botánicos, vitaminas y minerales se clasifican bajo la definición de suplemento dietético, y se pueden dispensar en formas farmacéuticas de cápsulas, tabletas, líquidos, etc. Los productos herbarios no pueden incluir en la etiqueta y la promoción indicaciones terapéuticas, y debe figurar que éstos no han sido evaluados por la Food and Drug Administration (FDA) ni están destinados al diagnóstico, tratamiento, cura o prevención de ninguna enfermedad; la composición cualitativa y cuantitativa debe ser claramente expresada. Si un producto en esta categoría de suplemento dietético desea comercializarse con una indicación terapéutica, la FDA exige estudios preclínicos y clínicos controlados y no acepta evidencia bibliográfica de su eficacia. Estos productos no necesitan aprobación de la FDA antes de ser comercializados, por lo tanto, su eficacia y seguridad como agentes terapéuticos no está demostrada con estudios científicos.

Austria

La legislación no distingue entre medicamentos obtenidos por síntesis, de plantas o de sustancias naturales: necesitan prescripción médica y deben venderse sólo en farmacias. Sin embargo, unos pocos productos de origen natural, que han demostrado no poseer ningún riesgo, se pueden vender libremente en otros sitios diferentes a las farmacias.

Francia

Posee un listado de más de 170 plantas aceptadas oficialmente por las entidades sanitarias, cuya inclusión se basa en una relación riesgo/beneficio óptimo, antecedentes históricos de uso tradicional amplio y uso bien establecido en la automedicación. Las plantas con indicación terapéutica directa, que deseen comercializarse, deben presentar estudios preclínicos y clínicos y son consideradas medicamentos.

Alemania

De los países desarrollados es quizás el que más consume productos herbarios, los cuales tienen la condición legal de medicamentos y se venden como productos de venta libre (OTC), aunque otros lo son bajo prescripción médica. Debido al gran número de productos en el mercado, las autoridades nombraron una comisión multidisciplinaria (médicos, farmacólogos, farmacéuticos, toxicólogos) que evaluó los ingredientes activos de los diversos preparados. Se denominó la Comisión E y evaluó más de 300 plantas medicinales de las cuales se publicaron las monografías que, en forma muy resumida, las divide en medicamentos herbarios aprobados (evidencia científica de eficacia) y no aprobados (sin evidencia de eficacia). Los conceptos de la Comisión E son fundamentales en el reconocimiento oficial de estos medicamentos por el Sistema Nacional de Salud. Sin embargo, se pueden vender productos con un concepto negativo de dicha Comisión, pero marcados como "... usados tradicionalmente ..." y, como es de esperar, muchos de ellos carecen de la suficiente documentación que pruebe su eficacia, seguridad y calidad farmacéutica.

Italia

Los productos herbarios que se venden con pretensiones terapéuticas, que tienen una actividad farmacológica o que podrían tener toxicidad, son considerados como medicamentos y sólo se pueden vender en farmacias.

Holanda

Los productos herbarios con indicaciones terapéuticas se clasifican como medicamentos, en la misma categoría que los de síntesis. Una gran mayoría tiene venta libre.

China

La medicina tradicional china (MTCh) tiene una historia más de 4.000 años y el uso de plantas siempre estuvo estrechamente relacionado con la cultura y la vida cotidiana del pueblo chino. La Constitución de la República Popular China expresa que la medicina moderna y la tradicional deben desarrollarse simultáneamente. Para 1995, según datos de la OMS, existían en la China 2.522 hospitales de medicina tradicional con 276.000 camas. Los hospitales generales tienen un departamento de MTCh. Los productos herbarios son considerados como medicamentos y requieren la presentación ante las autoridades sanitarias de una documentación para la aprobación de su registro y posterior mercadeo, la cual incluye seguridad y eficacia del producto, calidad farmacéutica y además se aprovechan los recursos tecnológicos y científicos de la ciencia moderna para evaluar y validar los productos tradicionales.

India

En 1993 una comisión de expertos del gobierno indio desarrolló las guías de seguridad y eficacia de las medicinas naturales. Propone que para la fabricación de un nuevo medicamento natural se deben tener los datos de seguridad y de la eficacia en la autorización para el mercadeo. Predomina el uso de la medicina Ayurvédica cuya complejidad sobrepasa los alcances de este capítulo. En la India se comercializan alrededor de 4.000 productos herbarios, solos o asociados.

En algunos países, *Gran Bretaña* por ejemplo, el suministro de los medicamentos vegetales está bajo el control de un farmacéutico (profesional con título universitario) y pueden ser formulados por médicos o médicos naturistas. Pero esto sólo ocurre para un pequeño número –alrededor de 40 a 50 preparados– de los 500 o más que se pueden comprar sin restricciones. El problema se agrava si se adi-

booksmedicos.org

cionan los centenares de preparados con componentes vegetales aportados por las culturas asiáticas.

América Latina

La mayoría de los países aceptan las recomendaciones de la OMS y tienen un listado de plantas medicinales aceptadas como medicamentos oficialmente, con base en el uso tradicional; en muchos países, si no existe uso tradicional bien documentado es necesario presentar estudios preclínicos y clínicos para su aceptación. La legislación es muy variable y se reconoce la necesidad de armonizar las reglamentaciones.

Unión Europea

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) creó una división y grupos de trabajo que han reglamentado desde el cultivo y la recolección, hasta la selección de las plantas más útiles. Ha publicado monografías con plantas de amplio uso tradicional y reconoce que el uso de ellas no es una simple "práctica hogareña" sino importante herramienta en la terapéutica, fundamental en el desarrollo agroindustrial. A las preparaciones farmacéuticas con base en plantas medicinales se les exige las BPM, pruebas de calidad con base en monografías de la farmacopea europea; adicionalmente si son de uso tradicional, al menos 30 años de experiencia y certificación de seguridad y eficacia.

Como puede observarse, no ha sido posible establecer normas internacionales que regulen el mercado y el uso terapéutico de las plantas medicinales; por fortuna existe consenso del desarrollo sostenible y de la necesidad de verificar la calidad y la seguridad mediante su evaluación del uso tradicional o la investigación preclínica y clínica. El ejemplo siguiente lo coloca la OMS para ilustrar las grandes dificultades en armonizar el comercio internacional y las acciones regulatorias pertinentes de las plantas medicinales: ***Allium sativum*** (garlico, ajo): como especia es de uso universal, pero como medicamento sus indicaciones son muy variadas, pues se usa en algunos países para bajar el colesterol y la presión arterial, en Europa se usa como especia, suplemento herbario, producto medicinal herbario, suplemento dietario. En EEUU sólo se vende como suplemento dietario, en Bangladesh es un "fitoprotector", en Nepal un "alimento funcional" y en Brasil "agente fitoterapéutico".

En Colombia, la ley exige que todos los preparados vegetales que aquí se mencionan, cuando vayan a ser usados como fármacos deben ser elaborados bajo la supervisión de un Químico Farmacéutico. Esto puede garantizar la calidad que dan las buenas prácticas de manufactura, ya que la preparación de extractos implica conocimientos químicos adecuados. No se trata de que cualquier empírico coja una planta, le eche agua, la envase y la venda, pues de este modo ni siquiera se garantizan las concentraciones apropiadas de los principios activos. Accidentes letales se han producido por consumo de plantas supuestamente medicinales, sin el adecuado control farmacéutico.

Finalmente, es bueno recordar que cada planta es una fábrica de productos químicos, unos tóxicos, otros medicinales o con utilidad en la industria. Una sola especie que desaparezca del planeta es una pérdida lamentable no sólo por tratarse de un ser vivo, que tiene derecho a su propio espacio, sino también por las posibilidades de empleo en beneficio del hombre. Así como propugnamos por un uso racional de las plantas medicinales, basado en estudios científicos, igualmente debemos luchar contra la deforestación irracional que elimina especies que podrían eventualmente ser valiosas en la medicina o la industria. Diversas ONG y entidades gubernamentales en América Latina están trabajando por un uso sostenible en la comercialización de plantas medicinales, pues ya hay especies que se encuentran amenazadas por sobreexplotación. En nuestro subcontinente tampoco debemos abandonar la justa lucha contra la biopiratería y la apropiación ilegal de recursos genéticos.

INTERACCIONES

El incremento en el uso de medicamentos herbarios ha producido un aumento en la probabilidad de interacciones que pueden complicar un procedimiento médico o el tratamiento con otros fármacos, dado que muchas veces los pacientes ingieren en forma simultánea medicamentos convencionales y herbarios. Los medicamentos herbarios pueden producir interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con otras sustancias, pues son coincidentes en las mismas vías metabólicas, transportadores y receptores. Por ejemplo, gran cantidad de plantas son metabolizadas vía CYP450 y transportadas por la glicoproteína P, interactuando con el metabolismo, absorción y eliminación de otros fármacos. Muchas de las interacciones son desconocidas, las plantas tienen múltiples componentes, la mayoría en concentraciones pequeñas, en ocasiones de estructura química no identificada, se pueden potenciar entre sí; además, muchas de las interacciones reportadas no son clínicamente relevantes, o no son concluyentes ni están bien documentadas, son reportes de pocos casos, con errores en la identificación de la especie botánica y su estandarización, mezclas de varias especies, etc. Otras, por el contrario, se conocen muy bien y se producen no solo con medicamentos de estrecho margen terapéutico (digoxina, teofilina, warfarina) sino con otros de amplio margen. El personal de la salud debe estar alerta con la vigilancia de los pacientes en relación también con el uso de medicamentos herbarios y otros medicamentos y sus interacciones. Existe la creencia errónea popular que las plantas medicinales son inocuas y de ahí la reluctancia de nuestras gentes a informar a su prescriptor el uso de tales productos.

Las siguientes son algunas de las muchas interacciones que se han reportado en la literatura:

booksmedicos.org

- *Aloe vera*, ruibarbo, cáscara sagrada, sen y otros laxantes con el uso crónico producen pérdida de potasio sérico y potencian los efectos tóxicos de fármacos cardiovasculares como los digitálicos, antiarrítmicos y otros, efecto que puede incrementarse si el paciente ingiere en forma simultánea tiazidas, corticosteroides, furosemida y fármacos que producen hipokalemia.
- *Aloe vera* (sábila), *Zebrina pendula* (panameña, zebra), *Momordica charantia* (archucha, balsamina) y otras plantas que se usan en forma empírica para tratar la diabetes, aumentan la hipoglicemia de algunos hipoglicemiantes, pues poseen principios activos hipoglicemiantes.
- *Efedra* (*Ma-Huang*) es una planta de origen chino, no registrada en nuestro país, pero muy promocionada como estimulante, cardiotónico, antiasmático, descongestionante, antiobesidad, etc. Los iMAO incrementan su efecto hipertensor, y con cafeína, teofilina y otros estimulantes se provoca excitación excesiva.
- *Greifruta* (*Citrus paradise*), denominada grapefruit en inglés y que algunos traducen como pomelo, pamplemusa o toronja, su jugo o la fruta inhiben la isoenzima CYP3A4 del citocromo P-450, aumentando las concentraciones sanguíneas de un numeroso grupo de medicamentos (tabla 1.1, capítulo 1).
- *Con gárlico* –bulbos del *Allium sativum* (ajo)– se han reportado varios casos de incremento del efecto anticoagulante de la warfarina, con producción de hemorragias, debido a que los principios activos de este producto vegetal tienen actividad fibrinolítica y antiagregante plaquetaria. Este mismo efecto se ha reportado para el *Ginkgo biloba*. Por el contrario, los extractos alcohólicos de varias plantas como *la Verbena officinalis* y pasifloras o incluso comestibles como el perejil, espinacas y brócoli, té verde (*Camellia sinensis),* cuando se consumen en cantidades altas pueden interferir, por su contenido en vitamina K, con el efecto anticoagulante de la warfarina; este hecho explica las recomendaciones de rutina a los pacientes anticoagulados con warfarina. El *Hipericum*, la milenrama, muérdago y otros pueden disminuir los efectos anticoagulantes de la warfarina.
- *El Hipericum* induce el sistema enzimático CYP (1A2, 2C9, 3A4, 2E1 y 2C19) (tabla 1.1, capítulo 1) y la glicoproteína P. Las siguientes son interacciones reportadas con el *Hipericum* (Hierba de San Juan, St Johns Worth): crisis hipertensiva al usar con iMAO; "síndrome serotonínico" (sudoración, tremor, confusión mental, excitación exagerada, etc) con fluoxetina y los demás inhibidores de la recaptación de serotonina; incrementa el efecto de fármacos fotosensibilizantes (tetraciclinas, quinolonas, sulfas, piroxicam); prolonga el efecto hipnótico de los narcóticos; disminuye las concentraciones séricas de los inhibidores de calcineurina con el consecuente rechazo de transplante; falla en el tratamiento con antirretrovirales por disminución de sus niveles plasmáticos, lo mismo sucede con los anticonceptivos hormonales; disminuye los niveles de teofilina y digoxina; con warfarina disminuye el tiempo de protrombina; reduce la concentración plasmática de estatinas lo cual puede llevar a aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares; mayor riesgo de hipoglicemia con agentes antidiabéticos.
- *Camomila* (*Matricaria recutita*), curuba (*Passiflora mollissima*), Passiflora incarnata, maracuyá, valeriana (*Valeriana officinalis* y otras especies) potencian el efecto sedante de las benzodiazepinas.
- *Ginkgo biloba*: combinado con aspirina o warfarina se han reportado hemorragias. Diversos estudios farmacocinéticos parecen demostrar que el Ginkgo solo afecta de manera leve las diferentes isoformas del citocromo P450 o de la glicoproteína P, por ello muchas de las interacciones que se le atribuyen no parecen tener evidencia adecuada.
- *Ginseng*: dado que varios países producen este producto para fines comerciales, su origen y proceso de extracción puede producir una amplia variación en las respuestas. Reduce el tiempo de protrombina, los gingenósidos tienen efectos estrogénicos. El uso de Ginseng e hipoglicemiantes orales incrementa el riesgo de hipoglicemia.
- *La hepatotoxicidad* y *la nefrotoxicidad* por acetaminofen puede potenciarse con el consumo de Kava o equinácea.

Los siguientes son otros de los muchos ejemplos de interacciones por grupos farmacológicos:

- **Plantas hipotensoras** (ajo, apio, enebro, badeo, uña de gato) pueden potenciar el efecto hipotensor de fármacos antihipertensivos.
- **Plantas hipertensoras** (efedra, mate, cefé, nuez de cola, tusilago) antagonizan la terapia antihipertensiva.
- **Plantas diuréticas** (ortiga, buchú, enebro) aumentan el riesgo de hipopotasemia y potencian los antihipertensivos.

Toxicidad

En este caso el problema es similar al de las interacciones, dado que solo para una minoría de plantas está bien documentada su toxicidad. Se hace entonces necesario ejecutar programas de farmacovigilan-

* Existen interacciones de plantas con efectos estrogénicos, hipolipemiantes, etc. Para interacciones más detalladas de las plantas medicinales aprobadas con fines terapéuticos en nuestro país, remitimos al lector al Vademecum Colombiano de Plantas Medicinales (Ministerio de la Protección Social. República de Colombia, 2008) y al "Listado de Plantas Medicinales aprobadas con fines terapéuticos".

booksmedicos.org

cia y estudios de toxicidad, los cuales tienen varias limitaciones: son muchas las especies vegetales que aún no están estudiadas, los estudios son costosos y los que se hacen por los métodos clásicos *in vivo, in vitro* y –más recientes– análisis "*in silico*", se consideran reduccionistas y no siempre son extrapolables al humano. Existe un creciente interés en los análisis "Ómicos" de plantas medicinales y recientemente se ha construido la base de datos ómica de medicina herbal (HMOD, http://herbalplant.ynau.edu.cn/), la cual ha catalogado la información genómica, metabolómica y transcriptómica de un gran número de plantas medicinales, incluyendo su función y aspectos farmacológicos importantes. Los estudios ómicos también son importantes en la detección de efectos nefrotóxicos, teratogénicos y genotóxicos inducidos por las plantas medicinales.

Como ejemplos de toxicidad tenemos el *Senecio formosus* (árnica colombiana), que es hepatotóxica; *Tussilago farfara* (pata de asno), usada como expectorante, toxicidad hepática; *Blighia sapida* (bien-me-sabe) e *Indigofera spicata* (añil), teratógenas en animales de experimentación; *Acorus calamus* (cálamo aromático) y *Rumex hymenosepalus* (arracachuelo, lengüevaca), carcinogénicas. La Oficina Sanitaria Panamericana (OPS) ha retirado productos en varios países debido a su toxicidad comprobada, con varios casos demostrados de muerte, entre los que tenemos: el chaparral (*Larrea tridentata o L. mexicana*) promovido para la limpieza de la sangre (sic), retardo del envejecimiento; productos basados en plantas que contienen alcaloides de la pirrolizidina, que inducen enfermedad hepática venoclusiva, toxicidad pulmonar y en el SNC; productos con efectos teratogénicos y genotóxicos entre los que tenemos la consuelda mayor o comfrey (*Symphytum offícinale*), *Senecio vulgaris* y *jacobaea*, farfara (*Tussilago farfara*), camedrio (*Te ucrium spp*) y la borraja (*Borago officinalis*). La rubia e *tinctorum radix* posiblemente carcinógeno; inductores de daño renal como *Stephania tetranra* y *Magnolia officinalis*. Existe cierta evidencia de que las semillas de alfalfa pueden inducir la reactivación del lupus eritematoso sistémico y que el tratamiento prolongado con llantén (*Plantago major*) puede producir trastornos hepáticos, y que el perejil (*Petroselinum crispum*) es abortivo y teratogénico.

Existen plantas medicinales que contienen altos niveles de glicósidos cianogénicos y pueden generar a dosis altas intoxicación por cianuro, como la *Hidrangea opuloides* (hortensia), *Prunus amygdalus* (almendros) y *Sambucus nigra* (sauco); asimismo pueden contener alcaloides tipo escopolamina y atropina; la solanina, que se ha aislado de solanáceas como *Solanum pseudocapsicum* (mirto) y *Solanum nigrum* (yerbamora), produce convulsiones, depresión respiratoria y vasomotora. La familia *Aristolochiaceae* contiene ácidos aristolóquicos con efectos nefrotóxicos, carcinogénicos y mutagénicos. Plantas de la familia *Umbelliferae* (perejil, apio), *Retacea* (bergamota) y otras, contienen furocumarinas, que son fototóxicas. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad inducidas por la manzanilla, árnica, llantén y matricaria, eritrodermias graves en niños asociadas con el uso de plantas productoras de latex del género Euphorbia. Los isoflavonoides de la alfalfa y el trébol pueden producir efectos estrogénico-antiandrogénico. Se ha reportado hiperaldosteronismo por la ingestión excesiva de regaliz. Se considera que puede existir una relación entre cáncer gástrico y uso de *Pteridium aquilinum,* pues se ha reportado alta incidencia de cáncer gástrico en personas que consumían leche contaminada con esta planta, una maleza común en los potreros donde pasta el ganado lechero. Se ha demostrado que el responsable de la actividad carcinogénica es el ptaquilósido, el cual altera la expresión de los genes asociados a la reparación del ADN.

La SEPFD del Invima ha retirado los siguientes productos del listado oficial de plantas medicinales "por cuanto están ventajosamente sustituidos. Su relación riesgo beneficio no es favorable": arroz de levadura roja (*Monascus purpureus*); Went, hipolipemiante; balsamina (*Momordica charantia L.*), hipoglicemiante; aristoloquia (*Aristolochia anguicida Jacq*, *Aristolochia cordifolia*), antipruriginoso; hojas de belladona (*Atropa belladona L.*), anticolinérgico. Además, otros productos vegetales que no son plantas medicinales se retiraron y más bien se reclasificaron como suplementos dietarios; por ejemplo: papaya, polen, zanahoria y salvado de trigo. También la SEPFD retiró múltiples asociaciones de plantas "teniendo en cuenta el alto número de especies presentes en la asociación y la falta de evidencia científica actualizada de seguridad y eficacia, tanto de la asociación como de las especies individuales". Este auto se refiere por lo general a productos originados en países orientales.

Entre los años 2006 - 2010, el proyecto multicéntrico retrospectivo de la Unión Europea denominado PlantLIBRA (Niveles de consumo, beneficio y evaluación de riesgo, http://www.eurofir.org/plantlibra/), que incluyó información de Brasil, evaluó la información con respecto a los casos humanos de efectos adversos asociados con el consumo de plantas como alimentos o suplementos dietarios. Se reportaron 75 casos de intoxicación asociados con el uso de plantas, de los cuales 57 (76%) se asociaron con el consumo de suplementos dietarios y 18 (4%) se asociaron con el consumo de la planta como alimento. Los efectos clínicos más frecuentes se evidenciaron, en su orden, a nivel del sistema nervioso central, sistema gastrointestinal, sistema cardiovascular, piel y mucosas, hígado, sistema respiratorio y el riñón. Las dos plantas que indujeron la mayor parte de los efectos adversos correspondieron a *Valeriana officinalis L* (Valeriana) y *Camellia sinensis (L.)* Kuntze (té verde). Es importante indicar que a pesar de que el té verde es ampliamente consumido a nivel mundial y se considera como seguro, se ha reportado un gran número de efectos adversos asociados con hepatotoxicidad.

booksmedicos.org

Con la finalidad de reducir la toxicidad de los fitofármacos, estudios recientes han indicado que el uso de sistemas nanoestructurados para generar nanofitofármacos, podrían potenciar el efecto de los mismos, reduciendo la dosis requerida y las reacciones adversas. Se ha demostrado que los nanofitofármacos poseen ventajas, entre las que podemos mencionar: incremento de la actividad farmacológica, la estabilidad, la solubilidad y la biodisponibilidad. Actualmente se encuentran en evaluación preclínica formulaciones como nanocurcumina, nanohipericina, nanotaxol, nanosilimarina y nanoquercetina, entre otros.

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

Contraindicaciones adicionales y más completas las encontrará el lector en el listado de plantas medicinales aceptadas con fines terapéuticos, del Invima-Minsalud (tablas 18.1 y 18.2) y en el vademecum colombiano de plantas medicinales. A modo ilustrativo se dan algunos ejemplos:

- *La curuba* (*Passiflora mollissima*), el maracuyá (*Passiflora incarnata*), pronto alivio (*Lippia alba*), valeriana (*Valeriana scandens y officinale*) y otras plantas que se usan como sedantes, debe tenerse precaución con su uso simultáneo con alcohol y otros depresores del SNC y en personas que requieran ánimo vigilante.
- *Borraja* (*Borago officinalis*) se contraindica por su potencialidad hepatotóxica; también en embarazo y lactancia, aún en uso tópico.
- *Cáscara sagrada, ruibarbo, ispágula, liquen de Islandia, sauco* (*sambucus nigra*), *sen,* que tienen la indicación de laxantes, no deben emplearse en enfermedades inflamatorias intestinales, como apendicitis y colitis, en obstrucciones intestinal o biliar, embarazo y lactancia (la mayoría tiene antraquinonas que se excretan parcialmente por la leche materna).
- *Equinacea* (*Echinacea purpurea* y otras especies), en esclerosis múltiple, colagenosis, HIV, tuberculosis.
- *Efedra* (*Ma-Huang*), en embarazo, trastornos psiquiátricos, hipertensos, hipertiroideos.
- *Hipericum, ruda* (*Ruta graveolens*) y hojas de brevo (*Ficus carica*) son algunos de los muchos ejemplos de plantas fotosensibilizantes y deben evitarse en períodos o sitios de alta luminosidad.
- *Colecaballo* (*Equisetum bogotense*), ruda (*Ruta graveolens*) son dos de los muchos ejemplos de plantas que se contraindican durante el embarazo por sus efectos abortivos.
- *Yerbamora* (*Solanum nigrum*) y borrachero (*Brugmansia arborea*), por su contenido en alcaloides antimuscarínicos tienen múltiples contraindicaciones.
- *Eucalipto* (*Eucalyptus globulus*), aceite y hojas, en inflamaciones u obstrucciones biliares e intestinales.
- *Diente de león* (*Taraxacum oficinale*) contraindicado en menores de 12 años y pacientes con desequilibrio hidroelectrolítico. Obstrucción de las vías biliares. Utilizar con precaución en caso de hipertensión o cardiopatía. El uso prolongado puede inducir la formación de oxalatos, no se recomienda el uso por periodos mayores a 30 días.

Las mujeres por lo general consumen suplementos dietarios de origen herbal o plantas medicinales durante el embarazo, pensando que su uso es más seguro que el de los fármacos; desafortunadamente existen reportes de teratogenicidad inducida por algunos de estos productos, por lo que se requiere de estudios clínicos que permitan definir la seguridad de su uso. Muchos fármacos están contraindicados en la embarazada; cualquier producto que obtenga registro sanitario debe presentar estudios de mutagénesis y teratogénesis, sin embargo, éste no es el caso de los suplementos dietarios y los fitofármacos; por lo tanto, su uso en la mujer embarazada o lactando, debería evitarse ante la falta de evidencia clínica con respecto a su seguridad.

booksmedicos.org

Tabla 18.1

PLANTAS MEDICINALES APROBADAS CON FINES TERAPÉUTICOS

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Achiote	*Bixa orellana* L.	Semilla	Coadyuvante de uso externo en procesos inflamatorios.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Únicamente de uso externo.	GEL: Extracto de semilla de Achiote 10%. (Acta 24 de 1998)	Venta libre
Agar - Agar	*Gelidium cartilagineum* (L.) Gaillon	Alga entera	Coadyuvante en el tratamiento del estreñimiento crónico.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes del alga. Embarazo y lactancia. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo. Apendicitis. Obstrucción biliar. Consumir los medicamentos, alimentos, vitaminas y/o minerales 2 horas antes o después de su administración. Ingerir con abundante agua. Interacciones: El consumo con alcohol y soluciones electrolíticas disminuye su efecto laxante. No administrar concomitantemente con medicamentos, alimentos, vitaminas y minerales debido a que puede disminuir su absorción.	Alga entera	Venta libre
Ajenjo	*Artemisia absinthium* L.	Sumidades floridas, hojas con tallos	Estimulante del apetito.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Epilepsia. Evitar su uso prolongado. Por sobredosis o uso prolongado puede aparecer síntomas de toxicidad debido a la tuyona. No utilizar el aceite esencial de ajenjo por su alto contenido de tuyona. Interacciones: Puede reducir la eficacia de fármacos que inhiben producción de ácido: neutalizantes, sucralfato, antagonistas H1 e inhibidores de la bomba de protones. Al administrarse con otros productos que contengan tuyona se incrementa el efecto tóxico de este compuesto. Puede potenciar el efecto depresor del alcohol por su uso prolongado o sobredosis.	TABLETA: Polvo de hojas de Ajenjo 500 mg (Acta 31 de 2001). CÁPSULA: Polvo de hojas y flores de ajenjo en polvo 250 mg (Acta 27 de 2003). JARABE: Cada 100 mL de solución contiene 8 g de Extracto hidroglicólico de hojas frescas de Ajenjo al 13,33% p/p (equivalente aproximadamente a mínimo 2 mg de Absintina) (Acta 34 de 2005). Cada 100 g de polvo contiene: Extracto seco 4:1 de hojas de ajenjo (*Artemisia absinthium*) 20g. (Acta 04 de 2012).	Venta libre
Ají	*Capsicum* spp.	Frutos	Rubefaciente, análgesico de uso externo, coadyuvante en el tratamiento de los espásmos musculares dolorosos.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Únicamente de uso externo. Precauciones: No se recomienda para tratamientos mayores de 2 días. No aplicar sobre heridas abiertas. Evitar el contacto sobre una misma área por más de 3 minutos.	SOLUCIÓN: Solución hidro alcohólica de ají al 56% de 40 mL en 100 mL de solución. (capsaicina entre 0.5 - 1%) (Acta 30 de 2003).	Venta libre

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Ajo	*Allium sativum* L.	Bulbo	Coadyuvante en el tratamiento de hipertensión arterial, hiperlipidemias y en la profilaxis de la ateroesclerosis.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Hipertiroidismo. Hemorragias activas pre y post operatorias. Trombocitopenia. Puede causar dermatitis de contacto. Puede producir cefaleas, gastritis y diarrea por sobredosis. Interacciones: Riesgo de aumento de sangrado en pacientes con terapia anticoagulante. Precauciones: Administrar con precaución en pacientes que se encuentren bajo tratamiento con antihipertensivos ya que puede potenciar el efecto hipotensor.	CÁPSULA: Cada cápsula contiene: aceite concentrado de ajo-*Allium sativum* (equivalente a 1500 mg de bulbos de ajo fresco con el 1% de alicina- 3,0 mg (Acta 09 de 2009). SOLUCIÓN ORAL: Cada 1 mL contiene: Ajo (*Allium sativum* L.- bulbo polvo) 200 mg (Acta 14 de 2009) CÁPSULA BLANDA: Aceite de ajo (Equivalente a 1500 mg de bulbos de 3 mg (Acta 25 de 2001). TABLETA: Ajo granulado 195 mg (Acta 25 de 2001). CÁPSULA BLANDA: Aceite de ajo (equivalente a 500 mg de bulbos de ajo fresco) 1 mg (Acta 14 de 2002) CÁPSULA: Polvo de bulbos de ajo deshidratado en polvo 100 mg (Acta 27 de 2003). TABLETA: Ajo 300 mg (Acta 45 de 2003). CÁPSULA: Ajo 1000 mg (Acta 06 de 2004). GRAGEA: Polvo de bulbos de ajo 66 mg (Acta 15 de 2004). TABLETA: Polvo de bulbos de Ajo 500 mg (Acta 34 de 2005). CÁPSULA BLANDA: Aceite concentrado estandarizado de ajo con un contenido de alicina al 1% 500 mg (Acta 37 de 2005). TABLETA CON CUBIERTA ENTÉRICA: Extracto de ajo pulverizado (equivalente a potencial de alicina mayor a 10000 ppm) 400 mg (Acta 22 de 2006). CÁPSULA: 300 mg de extracto pulverizado de ajo añejado equivalente a no menos de 250 mcg de S-alilcisteina (Acta 28 de 2006).	Venta libre
Albahaca	*Ocimum basilicum* L.	Hojas	Coadyuvante en el tratamiento de la distensión y dolores abdominales. Antiflatulento	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. El aceite esencial está contraindicado en embarazo, lactancia, menores de 12 años o en pacientes con gastritis, úlceras gastroduodenales, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, transtornos hepáticos, epilepsia, Parkinson u otros enfermedades neurológicas. No sobrepasar las dosis recomendadas para el aceite y la planta en general. El aceite esencial es irritante de la mucosas y en dosis elevadas puede resultar neurotóxico.	TINTURAS: Cada mL de tintura contiene 0,2 g de albahaca (*Ocimum basilicum* L) hojas pulverizadas.	Venta libre

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Alcachofa	*Cynara scolymus* L.	Hojas	Colerético y colagogo. Coadyuvante en el tratamiento de dispepsias y disfunciones hepatobiliares menores.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Niños menores de 12 años. Obstrucción de los conductos biliares. Utilizar con precaución en caso de hipertensión o cardiopatía. No consumir con lácteos.	CÁPSULA: Cada cápsula contiene: Extracto 1:1 de hojas de alcachofa (*Cynara scolymus* L.) en etanol del 36% 1,5 mL (Acta 10 de 2010). EXTRACTO: Hojas de alcachofa 20% (Acta 50 de 1997). TABLETA: Hojas de alcachofa 400 mg (Acta 03 de 2002). POLVO PARA INFUSIÓN: Cada Sachet contiene hojas deshidratadas y pulverizadas de alcachofa 6 g (Acta 28 de 2004). JARABE: Cada 100 mL contiene: 0.4 g de hojas de alcachofa (Acta 05 de 2005). TABLETA: Hojas de alcachofa 500 mg (Acta 05 de 2005). JARABE: Cada 100 mL contiene 3 g de hojas frescas de alcachofa (Acta 23 de 2005). SOLUCIÓN ORAL: Cada 100 mL contiene 10 mL de Extracto 1:1 de hojas de alcachofa en etanol al 36% (Acta 30 de 2006). JARABE: Cada 100 mL contiene 20 mL de Extracto Fluido de Alcachofa (equivalentes a 5 g de Hojas pulverizadas de Alcachofa en 10 mL de una solución 1:1 de Etanol de 96°G.L. y Agua Purificada) (Acta 05 de 2006). SOLUCIÓN ORAL: Cada 100 g contiene: extracto 1:5 de alcachofa (*Cynara scolymus*) 50 mL (Acta 02 de 2012).	Venta libre
Alga rodofícea	*Gracilaria cervicornis* (TURNER) J. AGARDH	Alga entera	Coadyuvante en el tratamiento del estreñimiento crónico.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes del alga. Embarazo y lactancia. Hipertensión arterial. Hipertiroidismo. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo. Apendicitis. Obstrucción biliar. Consumir los medicamentos, alimentos, vitaminas y/o minerales 2 horas antes o después de su administración. Ingerir con abundante agua. Interacciones: No administrar concomitantemente con medicamentos, alimentos, vitaminas y minerales debido a que puede disminuir su absorción.	TABLETA: *Gracilaria cervicornis* (polvo del alga entera) 500mg. (Acta 25 de 1999).	Venta libre
Algarrobo	*Hymenaea courbaril* L.	Corteza	Coadyuvante en el tratamiento de infecciones del tracto urinario bajo.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Precauciones: Bajo supervisión médica en personas diabéticas.	Tintura 4:1, infusión, decocción	Con fórmula médica

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Amansaguapos o amansatoros	*Justicia pectoralis* JACQ.	Partes aéreas	Sedante, coadyuvante en el tratamiento de la ansiedad y transtornos del sueño de origen nervioso.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. No exceder el uso por más de 30 días. Interacciones: Evitar el consumo concomitante con anticoagulantes, alcohol o depresores del SNC.	Infusión, decocción	Venta libre
Anamú	*Petiveria alliacea* L.	Hojas	Coadyuvante en el tratamiento de las inflamaciones locales de la mucosa bucal.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Únicamente de uso externo, evitar su ingestión. Interacciones: El uso concomitante con hipoglicemiantes o insulina puede potenciar el efecto hipoglicemiante.	SOLUCIÓN BUCAL:Cada 100 mL contiene: Extracto de anamú (equivalente a 19,7 g. de hojas secas y molidas de anamú, *Petiveria alliacea* L.) 9,86 g. (Acta 04 de 2011) SOLUCIÓN: Hojas de anamú en polvo 20% (Acta 07 de 2000)	Venta libre
Anís	*Pimpinella anisum* L.	Frutos	Antiflatulento. Coadyuvante en el tratamiento de dispepsias.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. El aceite esencial a dosis elevadas o prolongadas puede producir efectos convulsivantes, parestesias musculares, congestion cerebral. El aceite está esencial contraindicado en embarazo, lactancia, menores de 12 años o en pacientes con gastritis, úlceras gastroduodenales, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, transtornos hepáticos, epilepsia, Parkinson u otros enfermedades neurológicas. No sobrepasar las dosis recomendadas para el aceite y la planta en general. Puede producir fotosensibilización. Evitar su uso prolongado. El aceite esencial es irritante de la mucosas y en dosis elevadas puede resultar neurotóxico. Interacciones: No debe administrarse concomitantemente con estrógenos o progestágenos.	CÁPSULA: Semillas pulverizadas de anís 500mg (Acta 38 de 2004).	Venta libre
Apio	*Apium graveolens* L.	Frutos, partes aéreas	Coadyuvante de uso interno en procesos inflamatorios.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Puede producir fotosensibilización. Puede ocasionar reacciones alérgicas relativamente graves en personas sensibles. Precauciones: El uso en pacientes con hipertensión o cardiopatías debe ser bajo vigilancia médica.	SOLUCIÓN ORAL: Cada 1 mL contiene: semillas de apio (*Apium graveolens*) 1 g (Acta 04 de 2008	Venta libre

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Arándano	*Vaccinium macrocarpon* AITON	Fruto	Coadyuvante en el manejo de las recidivas de infecciones urinarias.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Pielonefritis. Puede aumentar la formación de cálculos renales y la incidencia de infecciones vaginales por levaduras. No se recomienda para uso pediátrico. No utilizar como único tratamiento. Usar bajo estricta vigilancia médica debido al potencial riesgo de sepsis. Interacciones: Anticoagulantes y antiácidos.	CÁPSULA DURA: Arándano cápsula dura con un contenido de 140 mg de Extracto seco del fruto de Arándano equivalente a 35 mg de Antocianidinas (Acta 01 de 2010)	Con fórmula médica
Árnica	*Arnica montana* L.	Flores	Coadyuvante de uso externo en procesos inflamatorios y analgésico.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta, el uso prolongado puede provocar dermatitis edematosa con formación de vesículas. Únicamente de uso externo.	PREPARACIONES DE USO TÓPICO: Extracto blando de Arnica al 5%. (Acta 39 de 2003)	Venta libre
Avena	*Avena sativa* L.	Sumidades floridas, hojas y semillas	Coadyuvante en el tratamiento del estreñimiento crónico. Coadyuvante en el tratamiento de hipercolesterolemia.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la planta. Utilizar con cautela en pacientes con obstrucción intestinal u otros síntomas de disminución de la motilidad intestinal. Distensión abdominal, flatulencia, irritación perineal. Hipersensibilidad al gluten de la avena. Consumir los medicamentos, alimentos, vitaminas y/o minerales 2 horas antes o después de su administración.	SOLUCIÓN: Cada 100 mL contiene: Extracto seco de avena (*Avena sativa* L. - Semillas) 10 g (Acta 03 de 2011).	Venta libre
Boldo	*Peumus boldus* MOLINA	Hojas	Coadyuvante en el tratamiento del estreñimiento ocasional. Colerético. Coadyuvante en el tratamiento de dispepsias y disfunciones hepabiliares menores.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo. Apendicitis. Obstrucción biliar. El extracto alcohólico de la hoja de boldo y la boldina producen cambios en los niveles plasmáticos de colesterol, bilirrubina, glucosa y transaminasas. No usar como antihelmíntico ni para el tratamiento de las litiasis biliares. Tomar máximo por 1 semana y preferiblemente en la noche.	CÁPSULA BLANDA: Extracto de boldo 350 mg (Acta 27 de 1997). ELIXIR: Extracto fluido de boldo 10 mL (Acta 54 de 1997).	Venta libre
Botón negro	*Hyptis capitata* JACQ.	Toda la planta	Coadyuvante en el tratamiento de inflamaciones cutáneas, dermatitis alérgica y psoriasis.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Únicamente de uso externo.	CREMA TÓPICA: Cada 100g de crema contiene: extracto 0.2:1 de botón negro (en alcohol del 36%) -10 mL (Acta 10 de 2009). PREPARACIONES DE USO TÓPICO: Cada 100 g contiene 10 mL de Extracto preparado al 50% en alcohol de 40° G.L. (Acta 56 de 1997)	Venta libre

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Brusca	*Cassia occidentalis* L.	Hojas, semillas tostadas	Coadyuvante en cuadros de hepatoxicidad. Antiséptico de uso externo.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Baja tension arterial. El consumo de pequeñas cantidades de semillas sin tostar causa reacciones tóxicas. Precauciones: Las semillas no tostadas o verdes son altamente tóxicas.	POLVO: Cada 100 g de polvo contiene 100 g de hojas o semillas tostadas de *Cassia occidentalis* L. (Acta 04 de 2007).	Venta libre
Cadillo	*Bidens pilosa* L.	Partes aéreas	Coadyuvante en el tratamiento de la gastritis.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Insuficiencia renal.	CÁPSULA: Polvo de planta pulverizada 400mg (Acta 24 de 2002) JARABE: Extracto fluido 8,9g en etanol al 91%. (Acta 36 de 2003) JARABE: Cada 100mL contiene 25mL de extracto fluido 1:1 (Acta 28 de 2005)	Venta libre
Café	*Coffea arabica* L.	Semillas	Coadyuvante para el tratamiento de estados de agotamiento físico o mental y astenia.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Cardiopatía y úlcera péptica. Hipertensión arterial. A dosis elevadas puede producir taquicardia, insomnio, irritabilidad, reflujo gastroesofágico, úlcera péptica. El uso prolongado produce adicción. Interacciones: No se debe asociar a otros estimulantes del sistema nervioso central. El etinilestradiol y el mestranol pueden potenciar el efecto de la cafeína.	Infusión	Venta libre
Calaguala	*Phlebodium pseudoaureum* (Cav.) *Lellinger/Phlebodium decumanum* (Willd.) J. Sm.; *sinónimo: Polypodium leucotomos* L.,*Phlebodium aureum*	Hojas	Coadyuvante en fotoprotección dérmica.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Gastritis, úlcera gastroduodenal, diabetes, tratamiento con heterósidos cardiotónicos. Interacciones: Se ha descrito un efecto potencializador de los digitálicos. Precauciones: Por la inducción de ligeras hiperglucemias se recomienda realización de glucometría periodica en pacientes diabéticos.	CÁPSULA: Cada cápsula contiene 240 mg de extracto de hojas secas de Calaguala (*Polypodium leucotomos*) (Acta 11 de 2009). CÁPSULA:Cada cápsula contiene 240 mg de Calaguala (*Polypodium leucotomos*) y excipientes. (Acta 08 de 2010)	Venta libre

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Caléndula (Vía oral)	*Calendula officinalis* L	Flores	Coadyuvante en el tratamiento de alteraciones inflamatorias bucofaríngeas.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Interacciones: Puede potenciar el efecto de fármacos sedantes, hipoglicemiantes e hipocolesterolemiantes. Debido a la presencia de mucílagos puede existir el riesgo de retrasar o disminuir la absorción oral de algunos principios activos.	TABLETA: Flores de *Caléndula* L.- Flores) 539 mg. (Acta 33 de 1998) EXTRACTO: Cada mL contiene el equivalente a 0,2 g de Caléndula flores (Acta 33 de 1998/ Acta 01 de 1999) POLVO: Caléndula flores 100% (Acta 34 de 1998) TABLETA: Caléndula flores 500mg. (Acta 01 de 1999) ELIXIR: Cada 100 mL contiene Extracto equivalente a 2.5 g de flores de caléndula (Acta 05 de 1999) CÁPSULA: Caléndula flores 300 mg. (Acta 15 de 2003). SOLUCIÓN ORAL: Extracto seco de flores de Caléndula (equivalente a 62.5 mg de flavonoides) 2,5%. (Acta 27 de 2004). ELIXIR: Cada 100 mL contiene extracto equivalente a 5 g de flores pulverizadas de caléndula (Acta 27 de 2004) CÁPSULA: Polvo de flores de Caléndula 500 mg. (Acta 04 de 2005). JARABE: Cada 100mL contiene extracto 1:1 de flores de caléndula en alcohol de 36% 10 mL. (Acta 14 de 2005). SOLUCIÓN: Cada 1mL de Solución contiene 0.025 g de flores pulverizadas de Caléndula. (Acta 23 de 2005). JARABE: Cada 100mL contiene 25 mL de extracto fluido de flores de caléndula en etanol de 36% v/v. (Acta 37 de 2005) JARABE: Cada 100 mL contiene Extracto 1:1 de flores de caléndula en alcohol de 36°G.L. 16 mL. (Acta 22 de 2006) JARABE: Cada 100 mL: Extracto fluido de flores de caléndula (*Caléndula officinalis*) (1:1.2) 25mL. (Acta 04 de 2007) Cada 100 mL contiene 20 mL de extracto fluido de flores de caléndula (1:1 en etanol de 20 G.L.) (Acta 06 de 2010) Cada cápsula contiene: extracto 1:1 de flores de caléndula (*Calendula officinalis* L.) en alcohol al 36% 1,5 mL. (Acta 07 de 2011)	Venta libre
Caléndula (Vía Tópica)	*Calendula officinalis* L.	Flores	Antiinflamatorio, cicatrizante de uso externo.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la planta. Irritación. Únicamente de uso externo.	PREPARACIONES DE USO TÓPICO:Tintura de caléndula 10% (2g de material vegetal) (Acta 22 de 1997). Cada 100mL contiene extracto 0.2:1 de flores de caléndula en alcohol de 36°, 20mL. (Acta 32 de 2004). Aceite de caléndula 20 %. (Acta 35 de 2004). SOLUCIÓN PERORAL: Extracto 0.2:1 de flores de caléndula en alcohol del 36% 10mL/100mL. (Acta 35 de 2004). SHAMPOO: Extracto flores de caléndula 10%. (Acta 39 de 2004) POLVO TÓPICO: Cada 100 g de polvo contiene: Flores secas y micropulverizadas de Caléndula (*Calendula officinalis*) 20 g (Acta 03 de 2011)	Venta libre

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Canela	*Cinnamomum zeylanicum* Blume Sin: *CInnamomum verum* J. Presl.	Corteza	Coadyuvante en el tratamiento de trastornos digestivos producidos por espasticidad. Coadyuvante en el tratamiento de dispepsias.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. El aceite esencial contraindicado en embarazo, lactancia, menores de 12 años y en pacientes con gastritis, úlceras gastroduodenales, sindrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, transtornos hepáticos, epilepsia, Parkinson u otros enfermedades neurológicas. Reacciones alérgica (broncoespasmo). No sobrepasar las dosis recomendadas para el aceite y la corteza. Precauciones: El aceite esencial a dosis elevadas es irritante de las mucosas, puede resultar neurotóxico y producir náuseas, vómito y posible lesión renal.	SOLUCIÓN ORAL: Cada 100 mL contienen extracto de astillas pulverizadas de canela equivalente a 20g de canela. (Acta 23 de 2005)	Venta libre
Canelo de monte o Canelo	*Drimys winteri* J.R. Forst. & G. Forst.	Corteza Hojas	Analgésico. Coadyuvante en procesos inflamatorios y alérgicos.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a sus componentes. Embarazo y lactancia.	Infusión de hojas y corteza	Venta libre
Cardamomo	*Elettaria cardamomum* (L.) Matton	Semillas	Halitosis, antiflatulento, estimulante del apetito.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Niños menores de 6 años. Alergias respiratorias.	Cápsulas de cardamomo en polvo, extracto de cardamomo, Tintura, Infusión.	Venta libre
Cardo mariano	*Silybum marianum* L.	Frutos (semillas)	Coadyuvante en cuadros de hepatotoxicidad e insuficiencia hepatobiliar.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Colestasis. Hipertensión arterial. Interacciones: Inhibidores de la MAO.	CÁPSULA DURA: Cada cápsula dura contiene: extracto seco de frutos de cardo mariano 300 mg (Acta 11 de 2009). CÁPSULA BLANDA: Cada cápsula blanda contiene 167 mg de extracto estandarizado de cardo mariano al 80% de silimarina, parte de la planta utilizada: semillas (Acta 12 de 2010). CÁPSULA: Cardo mariano 250 mg (Acta 18 de 2003). CÁPSULA: Cardo mariano 349,65 mg (Acta 09 de 2004). CÁPSULA: pulverizado de cardo mariano 300 mg (Acta 09 de 2004). CÁPSULA: Cardo mariano 300 mg, estandarizado 80% de silimarina CÁPSULA: Cardo mariano estandarizado con 150 mg de silimarina 168 mg (Acta 29 de 2004). CÁPSULA: Semillas de Cardo mariano 200 mg contienen 160 mg de silimarina (Acta 29 de 2004).	Venta libre

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Carragaen	*Chondrus crispus* (L.) Stackhouse	Alga entera	Coadyuvante en el tratamiento del estreñimiento crónico.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes del alga. Embarazo y lactancia. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo. Apendicitis. Obstrucción biliar. Hipertiroidismo. Consumir los medicamentos, alimentos, vitaminas y/o minerales 2 horas antes o después de su administración. Ingerir con abundante agua. Interacciones: No administrar concomitantemente con medicamentos, alimentos, vitaminas y minerales debido a que puede disminuir su absorción.	Decocción.	Venta libre
Cáscara sagrada	*Rhamnus purshianus* DC.	Corteza	Laxante. Tratamiento del estreñimiento ocasional y afecciones en las cuales se requiera una fácil evacuación intestinal con heces blandas.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo. Apendicitis. Obstrucción biliar. Enfermedades del colon, ictericia grave. Niños menores de 12 años. Por utilización frecuente o prolongada se puede presentar aumento de la pérdida de agua y sales, particularmente de potasio, desequilibrio electrolítico, dolor abdominal, pigmentación de la orina y vómito. En pacientes ancianos puede presentarse debilidad, falta de coordinación e hipotensión ortostática. Estreñimiento crónico. Tomar máximo por 1 semana y preferiblemente en la noche Interacciones: Heterosidos cardiotónicos como los digitálicos, diuréticos y antiulcerosos. Puede presentase disminución de absorción fármacos.	TABLETA: Cada tableta contiene corteza seca en polvo 250 mg equivalente a 17,5 mg de derivados antracénicos (Acta 04 de 2008 / Acta 03 de 2009). CÁPSULA: Cada cápsula contiene 500 mg de cáscara sagrada (Acta 09 de 2009). TABLETA: Cada tableta contiene: Cáscara Sagrada (*Rhamnus purshiana*) con mínimo 9,35% de derivados hidroxiantracénicos equivalentes a 28 mg de derivados hidroxiantracénicos 300 mg (Acta 14 de 2009). Cada 1 mL contiene 200 mg de Cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana*) (Acta 15 de 2010). CÁPSULA: Extracto seco de corteza de cáscara sagrada 400 mg (Acta 17 de 1998). CÁPSULA: Corteza de cáscara sagrada 400 mg (Acta 17 de 1998 / Acta 14 de 2005). CÁPSULA: Corteza de cáscara sagrada 300 mg (Acta 06 de 2004). CÁPSULA: Corteza de cáscara sagrada 200 mg (Acta 29 de 2004 / Acta 14 de 2005). SOLUCIÓN ORAL: Cáscara sagrada (corteza pulverizada) 0.18g/mL (Acta 27 de 2004) TABLETA: Polvo seco de corteza de cáscara sagrada equivalente a 28 mg de derivados antracénicos 350 mg (Acta 27 de 2004). SOLUCIÓN ORAL: Cada 1mL contiene 250 mg de corteza seca y pulverizada (Acta 14 de 2005). CÁPSULA: 450 mg de extracto de cáscara sagrada (con un contenido de derivados antracénicos 10% y cascarósidos tipo A 50%) (Acta octubre 2006) CÁPSULA: Cada cápsula contiene: Cáscara sagrada (corteza) (*Rhamnus purshiana*) 390 mg (Acta 06 de 2010)	Con fórmula médica

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Castaño de indias (uso externo)	*Aesculus hippocastanum* L.	Semillas	Coadyuvante de uso externo en procesos inflamatorios.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. No se recomienda su uso en niños. Únicamente de uso externo.	GEL: 100g contiene: 5,0g de extracto seco estandarizado de castaño de indias (*Aesculus hippocastanum*) (Acta 01 de 2008) GEL TÓPICO: Cada 100 g contiene 54g de extracto seco estandarizado (Acta 01 de 2009) GEL: Extracto de castaño de indias 15 %. (Acta 25 de 2003). GEL: Tintura de castaño de indias (en etanol al 90%) 17,5% (Acta 12 de 2004) UNGÜENTO: Castaño de indias al 5% (Acta 21 de 2004).	Venta libre
Castaño de indias (uso interno)	*Aesculus hippocastanum* L.	Semillas	Coadyuvante en el tratamiento sintomático de venas varicosas, insuficiencia venosa crónica de las extremidades inferiores y hemorroides.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. No se recomienda su uso en niños. Hipertensión arterial. Insuficiencia renal. Se han presentado casos de irritación gastrointestinal, náuseas y vómito por sobredosis del extracto de las semillas. Interacciones: Puede potenciar el efecto de anticoagulantes, acción concomitante con medicamentos, suplementos o plantas que disminuyen los niveles de glucosa en sangre.	CÁPSULA: Microgránulos contiene: extracto de castaña de indias 50mg (Acta 01 de 2008) CÁPSULA: Cada cápsula contiene: Extracto seco de semillas (5:1) Equivalente a glicosidos de triterpeno calculados como escina 50 mg) 290 mg (Acta 05 de 2009) Cada 1 mL contiene: 200 mg de semillas secas en polvo de castaño de indias (*Aesculus hippocastanum*) en alcohol al 33% (Acta 14 de 2010) GRAGEA: Extracto seco de semilla de castaño de indias (Con un contenido de aescina equivalente a 20mg) 150mg (Acta 61 de 1997). TABLETA: Castaño de indias equivalente a 55,5mg de aescina 300mg (Acta 34 de 1999) CÁPSULA: Extracto seco de castaño de indias 250mg equivalente a b-escina 50mg. (Acta 32 de 2002) SOLUCIÓN ORAL: Semillas de castaño de indias 250mg. (Acta 03 de 2004/Acta 29 de 2004) CÁPSULA. Castaño de indias 500mg. (Acta 06 de 2004) CÁPSULA: polvo seco de semillas de castaño de indias 300mg con un contenido máximo de 3% de aescina. (Acta 09 de 2004/Acta 30 de 2004) CÁPSULA RETARD: Extracto de castaño de indias como microgránulos 530.312mg equivalente a aescina 5mg. (Acta 03 de 2005) CÁPSULA: 75mg de Castaño de Indias extracto seco al 20%. (Acta 34 de 2005).	Venta libre
Cebolla	*Allium cepa* L.	Bulbo	Estimulante de procesos cicatrizantes.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Únicamente de uso externo.	GEL: Cada 100 g contiene: Extracto en propilenglicol de bulbo de cebolla (*Allium cepa*) 10 mL (Acta 07 de 2009)	Venta libre

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Centella asiática. Gotu Kola	*Centella asiatica* (L.) Urban.	Partes aéreas	Coadyuvante de uso interno en el tratamiento sintomático de venas varicosas, insuficiencia venosa crónica de las extremidades inferiores y de úlceras estomacales y duodenales.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Interacciones: El consumo de preparaciones de Centella asiatica en dosis elevadas puede alterar la actividad de hipoglicemiantes e hipocolesterolemiantes, razón por la cual se recomienda evitar su uso concomitante.	CÁPSULA: *Centella asiática* 400 mg (Acta 02 de 2005) CÁPSULA BLANDA: Cada cápsula blanda contiene 400 mg de extracto en polvo de *Centella asiatica* (partes aéreas) al 20% en triterpenos totales. (Acta 15 de 2010)	Venta libre
Chaparro	*Curatella americana* L.	Corteza, hojas	Coadyuvante de uso interno en procesos inflamatorios.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia.	Polvo de la planta deshidratada para reconstituir. Infusión.	Venta libre
Chilca (uso extreno)	*Baccharis latifolia* (Ruiz & Pav.) Pers	Partes aéreas	Coadyuvante de uso externo en procesos inflamatorios.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Únicamente de uso externo.	Cataplasma.	Venta libre
Chilca (uso interno)	*Baccharis latifolia* (Ruiz & Pav.) Pers	Partes aéreas	Coadyuvante de uso interno en procesos inflamatorios.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia.	Infusión.	Venta libre
Chisacá	*Acmella oppositifolia* (Lam.) R.K. Jansen	Partes aéreas	Coadyuvante en el tratamiento de aftas bucales.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Únicamente de uso externo.	Ungüento, gel y loción con extracto de la planta.	Venta libre
Chuchuhuaza	*Maytenus laevis* Reissek	Corteza	Coadyuvante de uso interno en procesos inflamatorios.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. A dosis altas se han presentado convulsiones ligeras y depresión acompañada de somnolencia.	Infusión y decocción de la corteza	Venta libre
Cidrón	*Aloysia triphylla* (L'He'r.) Britton sinónimo: *Lippia citriodora* (Lam.) Kunth	Hojas	Coadyuvante en el tratamiento de dispepsias y espasmos gastrointestinales. Sedante, coadyuvante en el tratamiento de la ansiedad y transtornos del sueño de origen nervioso.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Precaución con su uso simultáneo con alcohol y otros depresores del SNC y en personas que requieran estar en estado de alerta. Contraindicado en menores de 3 años. Interacciones: Puede potenciar el efecto del alcohol y otros depresores del SNC.	JARABE: Cada 100 mL contiene Extracto 1:1 de hojas de cidron (*Lippia citriodora*) 10 mL (Acta 01 de 2008) SOLUCIÓN ORAL: Cada mL contiene: cidrón (*Lippia citriodora* Lam kunth hojas) 0.2 g (Acta 15 de 2009) SOLUCIÓN ORAL: Extracto hidroalcohólico 40% (equivalente a aprox. 56 mg de Citral) (Acta 09 de 2004)	Venta libre

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Cimicifuga	*Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.	Rizoma	Coadyuvante en el tratamiento de alteraciones del climaterio y síndrome premenstrual.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. No usar más de seis meses consecutivos. La sobredosis puede provocar náuseas, vómito, mareo, alteraciones visuales y del sistema nervioso, reducción en el pulso e incremento de la transpiración. Interacciones: Debe administrarse con precaución en pacientes que sigan terapias de reemplazo hormonal o que consuman antihipertensivos, antiagragantes plaquetarios, salicilatos, hipoglicemiantes e insulina.	COMPRIMIDO: Extracto seco de rizoma de *Cimicifuga racemosa* 1.66 – 2.86 mg equivalente a 20 mg del material vegetal (Acta 29 de 2002). Con fórmula médica	Venta libre
Col	*Brassica oleracea* L.	Hojas	Coadyuvante en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Hipotiroidismo. Puede inducir bocio, por inhibición de la absorción de yodo.Tratamiento con anticoagulantes.	CÁPSULA: 430 mg de col (Acta 23 de 2005)	Venta libre
Cola de caballo	*Equisetum bogotense* Kunth	Partes aéreas	Estados en los que se requiere un aumento de la diuresis.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Utilizar con precaución en caso de hipertensión o cardiopatía.	Polvo de la droga para reconstituir. Infusión y decocción. Tintura 1:8.	Venta libre
Cola de caballo (uso externo)	*Equisetum giganteum* L.	Partes aéreas	Antiséptico de uso externo.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Únicamente de uso externo.	Decocción.	Venta libre
Cola de caballo (uso interno)	*Equisetum giganteum* L.	Partes aéreas	Estados en los que se requiere un aumento de la diuresis.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Utilizar con precaución en caso de hipertensión o cardiopatía.	Polvo de la planta deshidratada para reconstituir. Infusión.. Tintura 1:8.	Venta libre
Culantro	*Eryngium foetidum* L.	Partes aéreas	Coadyuvante de uso interno en procesos inflamatorios.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Menores de 3 años.	Infusión	Venta libre
Curuba	*Passiflora mollissima* (Kunth) L.H Bailey	Hojas	Sedante e hipnótico, coadyuvante en el tratamiento de la ansiedad y trastornos del sueño de origen nervioso.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Debe tenerse precaución con su uso simultáneo con alcohol y otros depresores del SNC y en personas que requieran ánimo vigilante. Interacciones: Se puede presentar sinergismo con depresores del SNC.	JARABE: Cada 100 mL contiene extracto de hojas de pasiflora 10 mL (Acta 55 de 1997). ELIXIR: Hojas de pasiflora (*Passiflora mollisima*) 2 y 5% (Acta 18 de 1998). CÁPSULA: Extracto 0.2:1 de *Passiflora mollisima* en concentración del 36%. (Acta 33 de 2003).	Con fórmula médica

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Diente de león	*Taraxacum officinale* Web.	Hojas Raíz	Estados en los que se requiere un aumento de la diuresis. Coadyuvante en el tratamiento de alteraciones de la secreción biliar.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Menores de 12 años y pacientes con desequilibrio hidroelectrolítico. Obstrucción de las vías biliares. Utilizar con precaución en caso de hipertensión o cardiopatía. El uso prolongado puede inducir la formación de oxalatos, no se recomienda el uso por periodos mayores a 30 días. Interacciones: Precaución en pacientes medicados con ciprofloxacina, insulina, litio, digoxina o corticosteroides; supervisión médica en pacientes tratados con anticoagulantes, antiplaquetarios o AINES. Puede disminuir el efecto de los medicamentos para tratar la úlcera péptica. Puede aumentar los efectos secundarios de la niacina y acido nicotinico.	SOLUCIÓN ORAL: Extracto de diente de león 20 mL/100 mL. (Acta 27 de 2004) SOLUCIÓN ORAL: Extracto de Diente de León 20 mL/100 mL (Acta 38 de 2004) CÁPSULA: Hojas pulverizadas 400 mg (Acta 07 de 2005) Cada 100 mL de tintura contiene 20,0 g de diente de león (T*araxacum officinale*) (Acta 03 de 2007) SOLUCIÓN ORAL: cada 1 mL contiene: Extracto 1:1 en alcohol del 48% de hojas y raíces frescas de diente de león (T*araxacum oficcinale*) 1 mL (ya que usa 0,5 mL de alcohol al 96%.) (Acta 05 de 2009) SOLUCIÓN ORAL: Cada 100 mL contiene: extracto fluido de hojas y raíces de diente de león (*Taraxacum officinale Weber*)-20 g. (Acta 10 de 2009). CÁPSULA: Cada cápsula contiene polvo de hojas de diente de león *Taraxacum officinale Weber* 400 mg. (Acta 02 de 2010) TABLETA:Cada tableta contiene: Hojas y raíces secas de diente de león (Taraxacum officinale) 500 mg. (Acta 07 de 2008) CÁPSULA: Cada cápsula contiene: Extracto 0,2:1 de hojas y raíces de diente de león (T*araxacum officinale Weber*) en etanol del 36% 1 mL. (Acta 07 de 2011)	Venta libre
Eneldo	*Anethum graveolens* L.	Fruto		Coadyuvante en el tratamiento de la flatulencia. Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Puede producir fotosensibilización. El aceite esencial a dosis elevadas o prolongadas puede producir efectos convulsivantes. El aceite esencial está contraindicado en embarazo, lactancia, menores de 12 años o en pacientes con gastritis, úlceras gastroduodenales, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, transtornos hepáticos, epilepsia, Parkinson u otros enfermedades neurológicas y en pacientes que requieren dieta baja en sodio.	Infusión. Aceite esencial.	Venta libre

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Equinacea Echinacea	*Echinacea purpurea* L.	Partes aéreas y raíz	Coadyuvante en el tratamiento y profilaxis de infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior y tracto urogenital.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. No utilizar en pacientes con enfermedades auto inmunes, con historia de alergia a esta planta o similares, con historia de atopia, asma bronquial, enfermedades de tipo alérgico, esclerosis múltiple, tuberculosis y VIH. Transtornos hepáticos. No usar por más de una semana. Interacciones: Por su efecto inmunomodulador, la equinacea puede interferir con los efectos de los medicamentos inmunosupresores, corticosteroides y anticuerpos monoclonales. Puede además, presentar interacciones con fexofenadina, itraconazol, ketoconazol, etoposido, paclitaxel, vinblastina, lovastatina, midazolam y anticonceptivos orales.	CÁPSULA: *Equinacea purpurea* 250mg extracto seco al 10 % (*Equinacea purpurea* L.) parte empleada raíz (Acta 02 de 2008). JARABE: Cada 100 mL contiene: Extracto seco estandarizado de partes aéreas y raíz de Equinacea (Equinacea purpurea) (contenido no menor al 4% de fenoles totales calculados como ácido caftárico, ácido chicorico, ácido clorogénico y equinacosido y un contenido no menor de 0,025% de isobutilamidas del ácido dodecatetranoico) 2,5g. (Acta 08 de 2009) TABLETA EFEVESCENTE: 250 mg de extracto en polvo de *Equinacea purpurea* al 4%: en polifenoles, parte utilizada: partes aéreas (hojas y flores) (Acta 16 de 2009). Cada 100 g contiene 1,67 g de extracto pulverizado de raíz Equinacea (*Echinacea purpurea* L.) Cada sobre de 15 g contiene 250 mg de extracto pulverizado de Equinacea (*Echinacea purpurea* L.) (Acta 12 de 2010) CÁPSULA: Cada cápsula contiene: Extracto de raíz de Echinacea 4:1-Echinacea purpurea L-65 mg, Polvo de Raíz de Echinacea - *Echinacea purpurea* L.-265 mg. (Acta 03 de 2011) CÁPSULA BLANDA:Polvo de raíz de Equinacea (Equinacea purpurea L.) (Acta 04 de 2011) CÁPSULA: Extracto estandarizado con un contenido de fenoles 4%, alkilamidas 0,025%, polisacaridos 0,9%) 250 mg (Acta 37 de 2004). CÁPSULA: Cada cápsula contiene: extracto seco estandarizado (*Echinacea purpurea*) 250 mg (Acta 08 de 2009)	Con fórmula médicae
Eucalipto	*Eucalyptus globulus* Labill.	Hojas	Expectorante. Coadyuvante en el tratamiento de la tos.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Inflamaciones del tracto gastrointestinal o de las vías biliares. Insuficiencia hepática. Esta especie contiene eucaliptol el cual puede inducir convulsiones, por lo tanto debe evitarse su uso prolongado y en dosis altas. El aceite esencial está contraindicado en embarazo, lactancia, menores de 12 años o en pacientes con gastritis, úlceras gastroduodenales, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, transtornos hepáticos, epilepsia, parkinson u otros enfermedades neurológicas.	Interacciones: Evitar consumir concomitantemente con ansiolitios. SOLUCIÓN ORAL: Cada mL contiene extracto hidroalcoholico (1:3) de hojas de *Eucaliptus globulus* en etanol del 48 65,0 mL (Acta 01 de 2007) EXTRACTO: Hojas de Eucalipto 2% (Acta 05 de 1999) EXTRACTO: Polvo de hojas de eucalipto 25 %. (Acta 03 de 2002).	Venta libre

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Fenogreco, alholva	*Trigonella foenum-graecum* L.	Semilla	Coadyuvante para el manejo de la diabetes mellitus.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Precauciones: El uso en pacientes diabéticos que toman agentes antihiperglicémicos o insulina debe ser bajo supervisión médica.	Decocción, cataplasmas.	Con fórmula médica
Frijol blanco	*Phaseolus vulgaris* L.	Semillas	Coadyuvante en el control glucémico.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la semilla de Phaseolus vulgaris. Embarazo y lactancia. En personas diabéticas, el médico deberá controlar la glucemia periódicamente para ajustar, si es necesario, la dosis de insulina o de los hipoglicemiantes orales.	Cada tableta contiene extracto seco de *Phaseolus vulgaris* 500 mg equivalente a phaseolamina al 0.5%. (Acta 05 de 2012)	Con fórmula médica
Genciana	*Gentiana lutea* L.	Raíz	Estimulante del apetito. Coadyuvante en el tratamiento de dispepsias.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Hipertensión arterial. En individuos sensibles puede ocasionar cefalea e irritación estomacal. Por sobredosis puede ocasionar náuseas y vómito.	CÁPSULA: Raíz de genciana 250 mg (Acta 39 de 2002)	Venta libre
Geranio	*Pelargonium sidoides* DC.	Raíz	Inmunomodulador. Coadyuvante para el tratamiento de las infecciones agudas y crónicas de las vías respiratorias.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo, lactancia. Pacientes con enfermedades autoinmunes o enfermedades alérgicas. Enfermedades graves hepáticas o renales, ya que no hay suficiente experiencia en este sentido. No usar por más de una semana. Pueden presentarse los siguientes efectos adversos: desórdenes gastrointestinales, y del sistema nervioso central, molestias respiratorias, desórdenes del oído, diarrea, exantema, urticaria, cefalea, erupciones, petequias, malestar y náuseas. Interacciones: No debe administrarse conjuntamente en pacientes que estén recibiendo anticoagulantes, por el riesgo de tendencia hemorrágica aumentada.	COMPRIMIDOS RECUBIERTOS: Cada comprimido recubierto contiene extracto líquido desecado de raíces de *Pelargonium sidoides* (1:8-10) (EPs®7630) 20 mg (Acta 02 de 2011) SOLUCIÓN: cada 100 mL contiene extracto etanólico de la raíz de *Pelargonium sidoides* 80 mL (Acta 30 de 2004). SOLUCION ORAL: Extracto (1:10) de raíces de *Pelargonium sidoides* en etanol al 12 % 800 mg/mL (Acta 18 de 2005) TABLETA RECUBIERTA: Cada tableta recubierta contiene: 20 mg y 30 mg de *Pelargonium sidoides* EPs 7630. (Acta 04 de 2012)	Con fórmula médica

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Ginkgo biloba	*Ginkgo biloba* L	Hojas	Coadyuvante en el tratamiento sintomático de patologías que cursen con vasoconstricción periférica: úlceras varicosas, angiopatías diabéticas, flebitis y hemorroides, entre otras.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. No utilizarse cuando las arterias presentan alto grado de arteriosclerosis y hayan perdido su capacidad de respuesta. Interacciones La administración concomitante con anticoagulantes puede aumentar el riesgo de sangrado. Puede interferir en el metabolismo hepático y los niveles plasmáticos de fármacos como beta-bloqueadores, haloperidol y teofilina. Puede potenciar la acción de benzodiazepinas.	CÁPSULA/TABLETA:Extracto de *Ginkgo biloba* L. (Equivalente a 9,6mg de glucósidos flavónicos) 40 mg. CÁPSULA/TABLETA: Extracto de *Ginkgo biloba* L. (Equivalente a 19,2 mg de glucósidos flavónicos) 80 mg SOLUCIÓN ORAL:Cada mL contiene Extracto de *Ginkgo biloba* L. (Equivalente a 9,6mg de glucósidos flavónicos) 40 mg. TABLETA/CÁPSULA BLANDA/CÁPSULA: 60mg de Extracto estandarizado de polvo de hojas secas de *Ginkgo biloba* L. (con un contenido de 24% de flavonoides expresados como glucósidos flavónicos equivalente a 14.4 mg) (Acta 24 de 2004) CÁPSULA: Extracto seco de *Ginkgo biloba* L. (con un contenido de 24% de flavonoides totales expresados como glucósidos flavónicos) 80 mg (Acta 27 de 2004) CÁPSULA: Hojas de *Ginkgo biloba* L. 500 mg (Acta 01 de 2007) Cada 100 mL contiene: Extracto estandarizado de Ginkgo (*Ginkgo biloba* L.) (equivalente a 960 mg de ginkgoflavonoides) 4,0 g. (Acta 10 de 2008)	Con fórmula médica
Ginseng	*Panax ginseng* C.C. Meyer	Raíz	Coadyuvante en el tratamiento de estados de agotamiento físico, agotamiento mental y astenia.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Hipertensión, taquicardia, ansiedad y estados febriles. No debe ingerirse en casos de hipertiroidismo. Evitar el uso prolongado del ginseng, ya que puede ocasionar, hipertensión arterial, insomnio, urticaria, diarrea matutina y se han descrito casos de hiperestrogenismo (ginecomastia, galactorrea). Interacciones: Anticoagulantes, hipoglicemiantes orales, insulina, cafeína, medicamentos hormonales, inhibidores de MAO, bloqueadores de los canales de calcio, etionamida, fenotiazinas, espironolactona, antidepresivos y alimentos sazonados con especias. Recomendaciones: Se recomienda un tratamiento continuo de máximo 6 semanas, con periodo de descanso de 2 o 3 meses.	CÁPSULA: Extracto estandarizado de ginseng G115 (estandarizado a 4% de ginsenósidos) 100mg (Acta 04 de 1997) SOLUCIÓN ORAL: Extracto estandarizado de *PANAX GINSENG* G-115 al 10%, con un contenido de saponinas equivalentes al 27 a 30% expresados como gingenósidos Rg1.(Acta 23 de 1998) SOLUCION ORAL: Extracto de raíz de *Panax ginseng* 2,5% (Acta 31 de 1998) SUSPENSIÓN ORAL: Extracto estandarizado de *Panax ginseng* con un contenido entre 27 y 30% de saponinas expresados como gingenósidos Rg1, concentración por vial de 200mg/mL.(Acta 08 de 2000). ELIXIR: Cada 100 mL contienen Extracto estandarizado G115 933.3mg (Acta 37 de 2000) POLVO: Raíz de ginseng 100% (Acta 34 de 2001) CAPSULA: Raíz de ginseng 300mg (Acta 34 de 2001) TABLETA: Raíz de ginseng 400mg (Acta 14 de 2002) CAPSULA: Extracto de ginseng 390mg (Acta 06 de 2003) POLVO: Raíz deshidratada 3%/SACHET (Acta 15 de 2003) GRANULADO: Extracto de ginseng 25% (Acta 27 de 2003) CÁPSULA: 250mg de polvo estandarizado de raíz de ginseng koreano 4% (Acta 27 de 2003) CAPSULA: Ginseng con una concentración de 7% de ginsenósidos 200mg (Acta 06 de 2004) TABLETA: Polvo de raíz de Ginseng 100mg (Acta 22 de 2006). CÁPSULA: Cada cápsula blanda de 250mg contienen: extracto de ginseng rojo (7,5% de Ginsenósides R1)- 250 mg. (Acta 10 de 2009) Extracto hidroalcohólico (50:50) de *Panax ginseng* con un contenido de ginsenósidos entre 7.mg/ml y 10 mg/mL, fabricado a partir de una materia prima con un contenido de ginsenósidos del 3.6%. (Acta 16 de 2009) Cada mL contiene: Extracto de raíces secas y pulverizadas de ginseng en alcohol al 70% (*Panax ginseng*) equivalente a 3,6% de ginsenósidos 100 mg. (Acta 07 de 2011)	Venta libre

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Guaba	Phytolacca bogotensis Kunth.	Raíz	Coadyuvante de uso externo en procesos inflamatorios locales.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Únicamente de uso externo	SOLUCIÓN TÓPICA: Cada 100 mL contiene extracto de guaba (1/1 en alcohol de 36° G.L.) 16.7 mL (Acta 24 de 1997) SOLUCIÓN TÓPICA: Cada 100 mL contiene extracto 1:1 de guaba en alcohol al 36% 20 mL (Acta 29 de 2004) CREMA: Extracto 1:1 10% en etanol del 48%. (Acta 21 de 2003)	Venta libre
Gualanday	*Jacaranda caucana* Pittier	Hojas	Coadyuvante en el tratamiento de infecciones leves de la piel. Cicatrizante.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Únicamente de uso externo	LOCIÓN: Cada 100 mL contiene 15g de Extracto Glicólico de Gualanday 1:1 (Acta 23 de 2005) LOCIÓN: Extracto 0,2:1 de hojas deshidratadas de gualanday (*Jacaranda caucana Pittier*) en alcohol del 36% 15mL. (Acta 01 de 2007) POLVO TÓPICO: Cada 100 g contiene: Polvo de hojas de gualanday deshidratadas 10 g (Acta 01 de 2007) Crema: Cada 100 g contiene: Extracto 1:1 de Gualanday (*Jacaranda caucana* Pittier - hojas) en alcohol al 36% 10g (Acta 10 de 2009) Ungüento Cada 100 g contiene: Extracto hidroglicólico de Gualanday 1:1 (*Jacaranda Caucana* Pittier) hojas 15 g. (Acta 14 de 2009) Cada 100 mL contiene: Extracto 1:1 en alcohol al 42% de polvo de hojas de gualanday (*Jacaranda caucana Pittier*) 19,72 g. (Acta 06 de 2010)	Venta libre
Guaraná	*Paullinia cupana* Kunth	Semillas	Coadyuvante para el tratamiento de estados de agotamiento físico o mental y astenia.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Cardiopatía. Hipertensión. Arritmias. Hipertiroidismo. Úlcera péptica. Reflujo gastroesofágico. Colon irritable, insomnio, ansiedad, irritabilidad. Personas sensibles a la cafeína. El consumo en exceso puede producir vómito y alteraciones del SNC. Interacciones: No debe ser consumido concomitantemente con otras bebidas que contengan cafeína u otros estimulantes del Sistema Nervioso Central.	Cápsula: Cada cápsula dura contiene: Extracto seco de semillas de guaraná (*Paullinia cupana* L.) con un contenido de 22,0-26,0% de cafeína 400 mg. (Acta 05 de 2009)	Venta libre
Guayaba	*Psidium guajava* L.	Hojas	Coadyuvante en el tratamiento de la diarrea aguda de origen no bacteriano.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Obstrucción intestinal, deposiciones con sangre, diarrea persistente por más de tres días, menores de 12 años. En caso de deshidratación es recomendable la rehidratación oral.	TABLETA:Cada tableta de 300 mg contiene: Extracto seco estandarizado de hojas de *Psidium guajava* L. (Equivalente a quercetina 1mg) - 166, 60 mg. (Acta 4 de 2011)	Con fórmula médica

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Guayusa	*Ilex guayusa* Loes	Hojas	Coadyuvante para el tratamiento de estados de agotamiento físico o mental y astenia.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Embarazo. Cardiopatía. Hipertensión. Hipertiroidismo. Ulcera péptica. Colon irritable. A dosis elevadas puede producir arritmias, insomnio, irritabilidad, reflujo gastroesofágico. El consumo en exceso puede producir vómito y alteraciones del SNC. El uso prolongado produce adicción. Interacciones: No se debe asociar a otros estimulantes del sistema nervioso central. El etinilestradiol y el mestranol pueden potenciar el efecto de la cafeína.	Infusión	Venta libre
Hamamelis	*Hammamelis virginiana* L.	Hojas	Astringente. Coadyuvante en el tratamiento de hemorroides y lesiones cutáneas leves.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Únicamente de uso externo.	Ungüentos y compresas	Venta libre
Harpagofito, garra del diablo, raíz de Windhoeck	*Harpagophytum precumbens* DC.	Raíces secundarias.	Coadyuvante en el tratamiento sintomático de la artritis y osteoartritis reumatoidea, tendinitis y lumbalgias.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Úlcera gástrica y duodenal. Obstrucción de vías biliares. Colon irritable.	TABLETA: Extracto seco de raíz secundaria de Harpagofitum 480mg (Acta 01 de 2008) TABLETA: Cada tableta recubierta contiene extracto seco de raíces secundarias 480 mg equivalentes a 5,76 mg de harpagosido (Acta 12 de 2009)	Con fórmula médica
Hiedra	*Hedera helix L.*	Hojas	Expectorante. Coadyuvante en el tratamiento de la tos.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Precauciones y advertencias: No superar la dosis recomendada, debido a que la hederina puede provocar vómitos, dolor tipo cólico y trastornos nerviosos.	JARABE: Extracto de hojas de hiedra desecada (5-7,5:1) 0.7% (Acta 28 de 2000 / Acta 39 de 2004). TABLETA EFERVESCENTE: 65 mg de extracto seco de hoja de hiedra (Acta 25 de 2006) JARABE: Cada 100 mL contiene extracto 0,2:1 de Hiedra en alcohol del 36% (10mL contiene 2 g de hojas de *Hedera helix* L.) 10 mL. (Acta 01 de 2007) TABLETA MASTICABLE: Concentración 36.45 mg de extracto seco estandarizado de *Hedera helix* L. (Acta 06 de 2008) SOLUCIÓN ORAL: Cada 100 mL de : Extracto de hiedra -*Hedera helix* L. - parte usada hojas-0,7 g (Acta 15 de 2010) JARABE: Cada 100 mL contiene 0,79 g de extracto de *Hedera helix* L. al 12,7% equivalente a un contenido de 100 mg de Hederacosido C.(Acta 02 de 2011) CÁPSULA BLANDA: Extracto seco de *Hedera helix* L. 65 mg. (Acta 03 de 2012) SOLUCIÓN ORAL: Cada 100 mL contiene: Extracto seco de hiedra (4,8:1) 0,7g. (Acta 04 de 2012)	Con fórmula médica

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Hierba de San Juan	*Hypericum perforatum* L.	Sumidades floridas	Coadyuvante en el tratamiento de la depresión leve a moderada.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. No se recomienda su uso en menores de 18 años. Precauciones: La iniciación de la acción antidepresiva es de instauración lenta, por lo cual se debe realizar estricto control médico. Se debe prevenir la posible fototoxicidad con medidas que protejan la piel de la luz solar y de los rayos UV. Las reacciones fototóxicas se deben tratar sintomáticamente. Interacciones: Antidepresivos, digoxina, teofilina, antirretrovirales, inmunosupresoresa, anticoagulantes y anticonceptivos orales. Debido a su alto potencial de interacción con medicamentos, se debe consultar con el médico antes de su consumo.	SOLUCIÓN ORAL: cada mL contiene sumidades floridas 300 mg equivalente a 0,9 mg de hipericina (Acta 03 de 2009) CÁPSULA: 300mg de extracto seco estandarizado (0,3% de hipericina) de Hierba de San Juan (Acta 34 de 2005)	Con fórmula médica
Higuerilla	*Ricinus communis* L.	Semilla (aceite)	Laxante para preparaciones de exámenes diagnósticos.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Obstrucciones del tracto biliar y otros trastornos biliares.	Aceite de ricino	Venta libre
Higuerilla	*Ricinus communis* L.	Semilla	Emoliente.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Únicamente de uso externo.	Crema con extracto etanólico de semillas de higuerilla 1:1.	Venta libre
Hinojo	*Foeniculum vulgare* Miller	Raíz y fruto (semilla)	Coadyuvante en el tratamiento de la flatulencia. Tratamiento de dispepsias y trastornos espásticos del tracto gastrointestinal	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo. Hipertiroidismo. Hiperestrogenismo. Fotosensibilizante. El aceite esencial no debe emplearse en menores de 12 años. A dosis altas el aceite esencial es neurotóxico (convulsiones y alucinaciones). Interacciones: Ciprofloxacina.	SOLUCIÓN ORAL: Cada 1mL contiene: Hinojo (*Foeniculum vulgare*) raíz y frutos deshidratadas y pulverizadas 0,2 g (Acta 14 de 2009) CÁPSULA: Raíz y frutos de hinojo en polvo (Acta 33 de 2003)	Venta libre
Hisopo	*Hyssopus officinalis* L.	Sumidades floridas	Expectorante. Coadyuvante en el tratamiento de la tos.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo, lactancia y menores de 12 años. El aceite esencial está contraindicado en pacientes con gastritis, úlceras gastroduodenales, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, transtornos hepáticos, epilepsia, Parkinson u otros enfermedades neurológicas. El aceite esencial puede provocar dermatitis de contacto y reacciones alérgicas (broncoespasmo). A dosis altas tiene un efecto convulsivante, acompañado de trastornos psíquicos y sensoriales	Polvo para infusión. Aceite esencial. Tintura 1:5. Extracto fluido 1:1.	Venta libre

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Ispágula	*Plantago ovata* Forsk	Semillas, testa (cáscara de la semilla)	Coadyuvante en el tratamiento del estreñimiento crónico.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo. Apendicitis. Obstrucción biliar. La inhalación del polvo de las semillas puede desencadenar reacciones alérgicas. Consumir los medicamentos, alimentos, vitaminas y/o minerales 2 horas antes o después de su administración. En pacientes diabéticos se debe controlar los niveles de glicemia, ya que pueden verse afectados. Ingerir con abundante agua. Interacciones: No administrar concomitantemente con medicamentos, alimentos, vitaminas y minerales debido a que puede disminuir su absorción. No consumir concomitantemente con antidepresivos triciclicos, digitálicos, derivados cumarinicos. El consumo con alcohol y soluciones electrolíticas disminuye su efecto laxante.	Gránulos en sobre con 3.5 g; polvo,sobres con 5 g.	Venta libre
Jengibre	*Zingiber officinale* Roscoe	Rizoma	Tratamiento de la cinetosis. Coadyuvante en el tratamiento de problemas asociados a dispepsias. Coadyuvante en el tratamiento de la tos.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Niños menores de 2 años, úlcera peptica y gastritis. Las personas con cálculos biliares deben consultar con su médico antes de proceder al consumo de preparados que contengan jengibre al igual que los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios, ya que puede incrementarse el riesgo de hemorragias.	SOLUCIÓN ORAL: Cada mL contiene 0,15 g de raíz pulverizada de jengibre (*Zingiber Oficcinale* Roscoe) (Acta 03 de 2007) CÁPSULA: Rizomas de Jengibre 500 mg (Acta 06 de 2004) TABLETA: Polvo de rizomas de jengibre 150 mg (Acta 15 de 2004) SOLUCIÓN ORAL: Cada 100 mL contiene: Extracto de los rizomas de jengibre (equivalente a mínimo 0.3 % de aceites esenciales expresados como citral y resorcinol) 20 g (Acta 23 de 2005) JARABE: Cada 100 mL contiene: Extracto de Jengibre (Rizomas *Zingiber officinale*) 0,5:1 En Alcohol al 25% 20 mL. (Acta 15 de 2009). JARABE: Cada 100 g contiene: Jugo puro de jengibre al 0,97% (*Zingiber officinale* Roscoe) 23,91 g. (Acta 06 de 2011)	Venta libre
Lechuga	*Lactuca sativa* L.	Hojas de la planta con botones florales (yemas)	Coadyuvante en el tratamiento del insomnio.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Menores de 3 años. No prolongar su uso por más de dos meses. En dosis muy elevadas pueden producir letargia y provocar efectos graves como paro cardiaco. Precaución con su uso simultáneo con alcohol y otros depresores del SNC y en personas que requieran estar en estado de alerta. Interacciones: Puede potenciar el efecto del alcohol y otros depresores del SNC.	Solución oral : Cada 100 mL de extracto contienen hojas dehidratadas de lechuga (*Lactuca sativa* L.) 24g. (Acta 01 de 2007)	Venta libre

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Levadura de cerveza	*Sacharomyces cerevisiae*	Polvo	Antiflatulento	Hipersensibilidad a los componentes del producto. Embarazo y lactancia. Hiperuricemia por su contenido proteico.	POLVO: LEVADURA DE CERVEZA 16.66 % (Acta 24 de 1997). TABLETA: 500mg de levadura de cerveza (Acta 14 de 2005)	Venta libre
Limoncillo	*Cymbopogom citratus* (D.C. ex Nees) Stapf.	Hojas	Tratamiento de dispepsias y distensión abdominal por gases.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Niños menores de 2 años.	Tintura. Infusión. Decocción.	Venta libre
Lino o Linaza	*Linum usitatissimum* L.	Semillas	Coadyuvante en el tratamiento del estreñimiento crónico, colon irritable y gastritis.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Ileo paralitico o dolor abdominal agudo de cualquier origen. Estenosis esofágica, pilórica o intestinal (ileo), abdomen agudo. Consumir los medicamentos, alimentos, vitaminas y/o minerales 2 horas antes o después de su administración. Consumir con abundante agua. Precaución: Controlar la glicemia si se administra a pacientes diabéticos. Interacciones: No administrar concomitantemente con medicamentos, alimentos, vitaminas y minerales debido a que puede disminuir su absorción. Puede potenciar la acción de los medicamentos hipolipemiantes. Las terapias de reemplazo hormonal pueden verse afectadas con la administración concomitante de linaza. Anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios.	SOLUCIÓN ORAL: Cada 100 mL contiene Extracto de semillas de Linaza 41,65 mL (Acta 08 de 2006)	Venta libre
Liquen de Islandia	*Cetraria islandica* L.	Líquen entero	Tratamiento de irritaciones de las vías respiratorias altas y de la tos. Coadyuvante en el tratamiento de dispepsias.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo.	Liquen entero. Infusión. Decocción. Gel.	Venta libre
Llantén	*Plantago major* L.	Hojas y partes aéreas	Cicatrizante. Coadyuvante de uso externo en el tratamiento de afecciones inflamatorias de la piel.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Únicamente de uso externo.	Extracto seco. Extracto fluido	Venta libre
Lúpulo	HUMULUS LUPULUS L.	Estróbilos o conos femeninos.	Sedante, coadyuvante en el tratamiento de la ansiedad y trastornos del sueño de origen nervioso.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Hiperestrogenia. A dosis elevadas puede producir náuseas y vómito. Precauciones: Debe tenerse precaución con su uso simultáneo con alcohol y otros depresores del SNC y en personas que requieran ánimo vigilante. Puede producir efecto estrogénico. Interacciones: Puede disminuir los niveles plamáticos de fármacos que se metabolizan por citocromo P450. Puede presentar sinergismo con depresores del SNC. Anticolinergicos, antihistamínicos, ansiolítiocos, antidrepresivos y antipsicóticos.	Polvo para infusión. Extracto 1:1. Tintura 1:5.	Con fórmula médica

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Malva	*Malva sylvestris* L.	Flores y hojas	Expectorante. Coadyuvante en el tratamiento de la tos.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia.	JARABE: Cada 100 mL contiene 10 mL de extracto 1:1 de Malva en alcohol del 36% (Acta 14 de 2005)	Venta libre
Manzanilla	*Matricaria chamomilla* L. sinónimo: *Matricaria recutita* L.	Flores	Uso interno: Coadyuvante en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos Uso externo: Coadyuvante en el tratamiento de inflamaciones e irritaciones en la piel y mucosas	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la planta. Embarazo y lactancia . Interacciones: Puede potenciar el efecto de los anticoagulantes.	CÁPSULA:Flores de manzanilla 400 mg (Acta 18 de 2002) SOLUCIÓN ORAL:Cada 100 mL de extracto contiene: extracto de *Matricaria chamomilla* L. 10 mL equivalentes a 2 g de material vegetal (Acta 01 de 2007) CÁPSULA: Flores pulverizadas de *Matricaria chamomilla* L. (manzanilla) 250 mg. (Acta 01 de 2007) Supensión: Cada 100 mL contiene extracto seco (1:1) de flores en etanol de 96% 20 g (Acta 01 de 2009) Solucion oral: Cada 1 mL contiene: manzanilla (*Matricaria chamomilla* L.- flores deshidratadas en polvo)-200mg. (Acta 09 de 2009) Cada 1 mL. contiene extracto seco 1:1 de manzanilla flores (*Matricaria chamomilla* L.) 1 g. (Acta 02 de 2010)	Venta libre
Manzanilla amarga o Manzanilla Criolla	*Tanacetum parthenium* (L.) Sch. Bip.	Partes aéreas	Coadyuvante en el tratamiento de la migraña.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Interacciones: No debe ser usada en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la migraña, ácido acetilsalicílico u otros anticoagulantes. Puede alterar el metabolismo hepático de ciertos fármacos.	Cápsulas y tabletas con polvo de las partes áereas de la planta. Infusión.	Venta libre
Marañón	*Anacardium occidentale* L.	Corteza	Coadyuvante en el control de la glicemia. Antiinflamatorio de uso interno	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. El consumo en dosis elevadas de la decocción de la corteza y otras partes de la planta puede ser tóxico a nivel del SNC, dado su contenido en catequina.	Decocción de la corteza picada o molida.	Con fórmula médica
Marrubio blanco	*Marrubium vulgare* L.	Hojas y flores	Expectorante. Coadyuvante en el tratamiento de la tos.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Pacientes con problemas cardíacos o renales. Dispepsias hipersecretoras. Interacciones: No administar concomitantemente con agentes que potencian la liberación de serotonina como antiarrítmicos. Los medicamentos hipoglicemiantes pueden aumentar su efecto por administración concomitante de marrubio.	SOLUCIÓN ORAL: Cada mL contiene 0,20 g de hojas y flores pulverizadas (Acta 08 de 2005)	Venta libre

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Mastranto	*Salvia scutellarioides* Kunth	Partes aéreas	Coadyuvante en el tratamiento de la hipertensión arterial.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Interacciones: Con fármacos diuréticos se puede exacerbar la hipopotasemia. Se puede aumentar el riesgo de arrítmias asociadas al consumo concomitante con digoxina.	Extracto de mastranto. Infusión	Venta libre
Matarratón	*Gliricidia sepium* (Jacq.) Kunth	Hojas	Estados en los que se requiere un aumento de la diuresis.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Utilizar con precaución en caso de hipertensión o cardiopatía.	Infusión. Decocción.	Venta libre
Mejorana	*Origanum majorana* L.	Hojas y flores	Coadyuvante en el tratamiento del espasmo del músculo liso intestinal.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Ileoparalitico. No se debe sobrepasar la dosis del aceite esencial. El aceite esencial contraindicado en embarazo, lactancia, menores de 12 años o en pacientes con gastritis, úlceras gastroduodenales, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, transtornos hepáticos, epilepsia, Parkinson u otros enfermedades neurológicas. Puede producir broncoespasmo. Evitar su uso prolongado.	SOLUCIÓN ORAL:Cada mL contiene: Extracto 02:1 en alcohol del 36% de hojas y flores pulverizadas de mejorana (*Origanum majorana*) 1mL (Acta 09 de 2009) CÁPSULA: Mejorana polvo de hojas y flores 250 mg.(Acta 09 de 2003) SOLUCION ORAL: Cada 100 mL de extracto contiene hojas de mejorana 20 g (Acta 34 de 2005)	Venta libre
Menta	*Mentha piperita var.* citrata (Ehrh.) Briq.	Tallos y hojas	Trastornos espásticos del tracto gastrointestinal. Coadyuvante en el tratamiento de la flatulencia.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Latidos cardiacos lentos temblores musculares. transtornos hepáticos. El consumo de Mentha piperita (mentona) puede producir convulsiones, latidos cardiacos lentos, temblores musculares. Las inhalaciones pueden producir irritación, laringoconstricción y broncoespasmo. Niños menores de 2 años. Dosis altas pueden causar daño renal. El aceite esencial contraindicado en embarazo, lactancia, menores de 12 años o en pacientes con gastritis, úlceras gastroduodenales, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, epilepsia, Parkinson u otros enfermedades neurológicas. Interacciones: Antiácidos y medicamentos que reducen el pH del estómago, como inhibidores de la bomba de protones.	Tintura 1:5 en alcohol de 45 %. Aceite esencial.	Venta libre

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Milenrama	*Achillea millefolium* L.	Sumidades floridas.	Coadyuvante de uso interno en procesos inflamatorios. Trastornos espásticos del tracto gastrointestinal. Estimulante del apetito. Coadyuvante en el tratamiento de trastornos digestivos.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo, lactancia, dispepsias hipersecretoras. Fotosensibilización. Interacciones: Anticoagulantes, antihipertensivos y depresores del SNC. Precauciones: Se recomienda para tratamientos de máximo dos semanas.	TABLETAS: Cada tableta contine 100 mg de milenrama extracto seco 5:1 flores *Achillea millefollium* (Acta 01 de 2010) CÁPSULA: Cada cápsula contiene Milenrama flores Extracto 1:1 (*Achillea millefolium*) en alcohol al 36% 1 mL (Acta 03 de 2011) CÁPSULA: Cada cápsula contiene: 350 mg de *Achillea millefolium* flores pulverizadas (Acta 02 de 2008)	Venta libre
Nogal blanco	*Juglans cinerea* L.	Hojas	Coadyuvante en el tratamiento de diarrea no infecciosa.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Enfermedad hepática.	CÁPSULA: Hojas de nogal blanco 250mg (Acta 39 de 2002)	Con fórmula médica
Onagra	*Oenothera biennis* L.	Semilla	Coadyuvante en el tratamiento de síndrome premenstrual y de la mastalgia cíclica y no cíclica.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Interacciones: Evitar el uso concomitante con fenotiazinas y anticoagulantes.	CÁPSULA: Aceite de onagra 500 mg (Acta 11 de 2005)	Con fórmula médica
Oregano	*Origanum vulgare* L.	Hojas y sumidades floridas	Coadyuvante de uso interno en procesos inflamatorios. Carminativo. Trastornos espásticos del tracto gastrointestinal.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. El aceite esencial contraindicado en embarazo, lactancia, menores de 12 años o en pacientes con gastritis, úlceras gastroduodenales, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, transtornos hepáticos, epilepsia, Parkinson u otros enfermedades neurológicas. Prurito, edema facial, disfagia, dificultad respiratoria y disfonía. Interacción: Puede reducir la absorcion del hierro.	CÁPSULA: Orégano 250 mg (Acta 09 de 2003) SOLUCIÓN ORAL: Cada mL contiene: Hojas y Flores (*Origanum vulgare*) 0,2 g. en alcohol al 36% (Acta 14 de 2009)	Venta libre
Ortiga mayor (Vía oral)	*Urtica dioica* L.	Hojas	Coadyuvante en el tratamiento de afecciones urinarias de naturaleza inflamatoria que requieran diuresis.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo, lactancia y desequilibrio hidroelectrolítico. Utilizar con precaución en caso de hipertensión o cardiopatía.	TABLETA: Polvo de hojas de ortiga 500 mg (Acta 10 de 1998) SOLUCIÓN ORAL: Hojas de Ortiga 0,2 g/mL (Acta 33 de 1998)	Venta libre
Ortiga mayor (Vía Tópica)	*Urtica dioica* L.	Hojas	Rubefaciente	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Sólo para uso externo	LOCIÓN: Cada 100 mL de loción contiene: extracto 0.2:1 en alcohol etílico del 36% de ortiga (*Urtica dioica*) hojas deshidratadas - 20 mL. (Acta 15 de 2009)	Venta libre

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Ortiga Menor (Via oral)	*Urtica urens* L.	Hojas	Coadyuvante en el tratamiento de afecciones urinarias de naturaleza inflamatoria que requieran diuresis.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo, lactancia y desequilibrio hidroelectrolítico. Utilizar con precaución en caso de hipertensión o cardiopatía.	POLVO:Polvo de hojas de ortiga menor 100% (Acta 06 de 2002) SOLUCIÓN ORAL: Hojas de ortiga 0,1g /mL (Acta 07 de 2004) SOLUCIÓN ORAL: Hojas de ortiga pulverizada 1g/mL (Acta 08 de 2005). CÁPSULA: 500mg de hojas de ortiga (*Urtica urens* L.) (Acta 01 de 2007)	Venta libre
Ortiga menor (Vía Tópica)	*Urtica urens* L.	Hojas	Rubefaciente	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Sólo para uso externo	Compresas.	Venta libre
Pam pajarito	*Sedum acre* L.	Hojas	Cicatrizante.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Únicamente de uso externo.	Cataplasmas preparadas con las hojas de las plantas.	Venta libre
Pasiflora	*Passiflora incarnata* L.	Hojas	Sedante, coadyuvante en el tratamiento de la ansiedad y trastornos del sueño de origen nervioso.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Personas que requieran ánimo vigilante. Interacciones: Evitar el uso concomitante con anticolinérgicos, alcohol y otros depresores del SNC.	Cápsulas y jarabe con extracto de hojas. Grageas. Extracto hidroalcohólico de flores y frutos. Tintura 1:8 en alcohol de 45%. Infusión	Con fórmula médica
Pate-vaca o Casco de Vaca	*Bauhinia variegata* L.	Hojas.	Coadyuvante en el control de la glicemia.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia.	Infusión , decocción con las hojas o las partes áereas.	Con fórmula médica
Pate-vaca o Casco de Vaca	*Bauhinia variegata* L.	Partes aéreas	Antidiarréico.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia.	Infusión , decocción con las hojas o las partes áereas.	Venta libre
Pensamiento	Viola *tricolor* L.	Hojas, flores	Coadyuvante en el tratamiento de la tos.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Niños menores de 2 años. Pacientes con asma.	Solución oral. Cápsulas y jarabe con extracto seco. Extracto fluido 1.1. Tintura 1:5.	Venta libre
Perejil	*Petroselinum crispum* (Mill) Nyman ex A.W.Hill	Raíz	Trastornos espásticos del tracto gastrointestinal. Coadyuvante en el tratamiento de la flatulencia.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Insuficiencia renal y cardiaca. Puede presentarse arrítmias, dermatitis o fotosesibilización por contacto. El uso excesivo de la planta puede presentar daños hepáticos, renales y hemorragia gastrointestinal, neuritis, entre otros. Interacciones: Puede potenciar efectos hipotensores de los antihipertensivos. La administración concomitante con antidepresivos puede ocasionar síndrome serotoninérgico.	JARABE: Cada 100 mL contiene extracto de perejil (1:1 en alcohol de 36°G.L.) 40 mL (Acta 56 de 1997) CAPSULA: Raíz de perejil 250 mg (Acta 26 de 2004) SOLUCIÓN ORAL: Cada 1 mL contiene 0.2g de raiz de perejil deshidratada y pulverizada (Acta 34 de 2005).	Venta libre

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Pigeum. Cereza africana. Almendra amarga.	*Prunus africana* L.	Corteza	Coadyuvante en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, trastornos urinarios postadenomectomia.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Puede producir ligeras molestias gástricas.Este producto contiene beta-sitosterol que durante el embarazo, la lactancia y para niños menores de 12 años puede causar efectos sobre el metabolismo de andrógenos y estrógenos.	Extracto lipídico de la corteza	Con fórmula médica
Pino marítimo	*Pinus Pinaster* Sol.	Corteza	Coadyuvante en el tratamiento sintomático de várices.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Insuficiencia renal. Interacciones: Medicamentos que reducen la presión arterial y anticoagulantes orales.	CÁPSULA/TABLETA: Extracto normalizado de corteza de Pino marítimo (43.2 mg de Antocianidinas) 60 mg (Acta 05 de 2000/Acta 22 de 2006). CÁPSULA/TABLETA: Extracto normalizado de corteza de Pino Marítimo (28.8 mg de Antocianidinas) 40mg (Acta 05 de 2000/Acta 22 de 2006).	Venta libre
Prontoalivio (uso externo)	*Lippia alba* (Mill). N.E.Br	Partes aéreas. Hojas	Antiséptico de uso externo.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Únicamente de uso externo	Decocción e infusión de las hojas de la planta.	Venta libre
Prontoalivio	*Lippia alba* (Mill). N.E.Br	Partes aéreas Hojas	Sedante, coadyuvante en el tratamiento de la ansiedad de origen nervioso.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Menores de 3 años. No prolongar su uso por más de dos meses. Precaución con su uso simultáneo con alcohol y otros depresores del SNC y en personas que requieran estar en estado de alerta. Puede potenciar el efecto de otros depresores del SNC. Interacciones: Depresores del SNC y alcohol.	Decocción e infusión de las hojas de la planta.	Venta libre
Psyllium	*Plantago psyllium* L.	Semillas	Coadyuvante en el tratamiento del estreñimiento crónico.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo. Apendicitis. Obstrucción biliar. Se debe monitorizar al paciente cuando aparece reacciones alérgicas (dermatitis, erupciones cutáneas). En pacientes diabéticos se debe controlar los niveles de glicemia, ya que pueden verse afectados. Consumir los medicamentos, alimentos, vitaminas y/o minerales 2 horas antes o después de su administración. Ingerir con abundante agua. Interacciones: No administrar concomitantemente con medicamentos, alimentos, vitaminas y minerales debido a que puede disminuir su absorción. Puede potenciar el efecto de medicamentos cardioactivos (Betabloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, digitalicos). No consumir concomitantemente con litio y carbamazepina.	POLVO: Psyllium 100% (Acta 06 de 2004) POLVO: Semilla de psyllium 85,92% (Acta 18 de 2004) POLVO: Cascarilla de epidermis de semilla de psyllium 90.66% (Acta 32 de 2004) POLVO: Cada 100g contiene 59.3g de psyllium polvo al 98% (Acta 14 de 2005) POLVO: Cada 100g contiene 80g de Psyllium (Acta 05 de 2006) POLVO: Cada 100g contiene 70g de Psyllium polvo (Acta 05 de 2006).	Venta libre

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Quina	*Cinchona pubescens Vahl*	Corteza	Coadyuvante en el tratamiento de la malaria.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Gastritis, úlceras gastroduodenales. El consumo de altas cantidades de la droga puede ocasionar cinconismo que se manifiesta por dolor de cabeza severo, dolor abdominal, disturbios auditivos y visuales. Se han presentado casos de anemia hemolítica. Ocasionalmente han aparecido reacciones alérgicas cutáneas o fiebre.	Tintura 1:5. Decocción. Polvo para reconstituir.	Con fórmula médica
Rábano	*Rhapanus sativus* L.	Raíz	Estimulante del apetito. Coadyuvante en el tratamiento de dispepsias.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Gastritis, úlcera gastroduodenal, hipotiroidismo, colelitiasis, el rábano contiene concentraciones altas de glucocinolato, sustancia que actúa sobre la glándula tiroides, presentando un efecto antitiroideo inductor de bocio. El isotiocianato puede resultar irritante gástrico.	SOLUCIÓN ORAL: Extracto equivalente a Polvo de raíz de rábano 0,2g/mL (Acta 38 de 2001)	Venta libre
Romero	*Rosmarinus officinalis* L.	Hojas y flores	Trastornos espásticos del tracto gastrointestinal. Coadyuvante en el tratamiento de la flatulencia.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Gastritis, obstrucción biliar. El aceite esencial está contraindicado en embarazo, lactancia, menores de 12 años o en pacientes con gastritis, úlceras gastroduodenales, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, transtornos hepáticos, epilepsia, Parkinson u otros enfermedades neurológicas y daño renal.	CÁPSULA: Hojas de romero 250 mg (Acta 39 de 2002) JARABE: Cada 100mL contienen extracto 0.2:1 de romero en alcohol del 36% (Acta 28 de 2006).	Venta libre
Ruda	*Ruta graveolens* L.	Parte aérea	Emenagogo	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Insuficiencia cardiaca, arritmias. Produce fotosensibilización. Intoxicación: gastroenteritis, tumefacción de la lengua y faringe, como sialorrea, excitación seguida de abatimiento, vértigos, confusión mental, temblores, convulsiones, metrorragias, nefritis, lesiones hepáticas y del intestino delgado e incluso la muerte por la depresión cardiorespiratoria. Interacciones: Medicamentos antihipertensivos, digoxina, dobutamina y agentes anticonceptivos.	SOLUCIÓN ORAL: Cada 1 mL contiene parte aérea de ruda deshidratada y pulverizada, 0.2g (Acta 34 de 2005).	Venta libre

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Ruibarbo	*Rheum officinale* H.Bn. *Rheum palmatum* L.	Raíz	Laxante. Tratamiento del estreñimiento ocasional y afecciones en las cuales se requiera una fácil evacuación intestinal con heces blandas.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Estados inflamatorios y obstructivos del tracto digestivo. Úlcera gastroduodenal. Hemorroides. Estreñimiento crónico. Obstrucción biliar. Apendicitis. Menstruación. Cistitis. Insuficiencia renal o cardiaca. El ruibarbo puede producir dolor abdominal y espasmos en pacientes con colon irritable, en estos casos se debe suspender el tratamiento. El uso crónico de preparaciones a base de ruibarbo puede producir diarrea intensa que conduce a desbalance electrolítico, lo cual ocasiona desórdenes cardiacos y astenia muscular, puede ocasionar también albuminuria, hematuria, pigmentación de la mucosa intestinal o de la orina. Se recomienda el consumo máximo por una semana y preferiblemente en la noche. Por la abundancia de oxalatos, se puede facilitar el desarrollo de litiasis oxálicas. Interacciones: Con glicósidos cardiotónicos, antiarrítmicos, medicamentos que induzcan prolongación de la onda QT, diuréticos o corticosteroides.	SOLUCION ORAL: Cada 1 mL contiene 250mg de raíz de Ruibarbo (*Rheum palmatum*). (Acta 03 de 2007). SOLUCIÓN ORAL: Cada 1 mL contiene: Raíces deshidratadas en polvo de ruibarbo (*Rheum officinale Baill.*) 200 mg. (Acta 15 de 2009) SOLUCIÓN ORAL: Cada 1 mL contiene: raíces secas y molidas de ruibarbo (*Rheum officinale*) 200mg (Acta 14 de 2009)	Con fórmula médica
Sábila (Vía oral)	*Aloe vera* L.	Hojas: Jugo (Látex, obtenido por incisión de la hoja)	Laxante. Tratamiento del estreñimiento ocasional y afecciones en las cuales se requiera una fácil evacuación intestinal con heces blandas.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo, lactancia. Niños menores de 12 años. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo. Estreñimiento crónico. Apendicitis. Obstrucción biliar. Daño renal. El jugo se debe tomar máximo por 1 semana y preferiblemente en la noche. Interacciones: Antiarrítmicos, diuréticos, glucósidos cardiotónicos, esteroides y agentes que disminuyen los niveles de potasio.	CÁPSULA: Jugo y mucílago de sábila 300mg (Acta 31 de 2000) SOLUCIÓN ORAL: Cada 100 mL contiene sábila (Aloe vera L. - jugo y mucílago) 20mg (Acta 03 de 2002)	Con fórmula médica

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Sábila (Vía oral)	*Aloe vera* L.	Hojas: Mucílago (gel o pulpa)	Expectorante. Coadyuvante en el tratamiento de la tos.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo, lactancia. Niños menores de 12 años. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo. Estreñimiento crónico. Apendicitis. Obstrucción biliar. Daño renal. Se debe tomar máximo por 1 semana y preferiblemente en la noche. Interacciones: Antiarrítmicos, diuréticos, glucósidos cardiotónicos, esteroides y agentes que disminuyen los niveles de potasio.	JARABE: Cada 100 mL contiene 0,3g de jugo de sábila (Acta 23 de 2005). CÁPSULA BLANDA: 125 mg de concentrado 200:1 de jugo de Aloe vera con una concentración de 25 mg de aloína (Acta 22 de 2006). JARABE: Cada 100 mL contiene Extracto de hojas enteras frescas de sábila (*Aloe vera*) 1:1 en alcohol al 36% 40 mL (Acta 01 de 2007) CÁPSULA: Aloe vera extracto seco (hojas) 1,2 mg; *Aloe vera polvo* (hojas) 308mg (equivalente a mínimo 0,7 mg de aloína) (Acta 03 de 2007) SOLUCIÓN ORAL: Cada 100 mL: 40,0 mL de extracto al 50% (p/p) de jugo y mucílago de hojas de sábila (Aloe vera) (Acta 01 de 2008) Cada 1 mL contiene: Hojas frescas de sábila molida (*Aloe vera* L.) - 1g. (Acta 14 de 2010)	Venta libre
Sábila (Vía Tópica)	*Aloe vera* L.	Hojas: Mucílago (gel o pulpa)	Cicatrizante.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la planta. Únicamente de uso externo.	PREPARACIONES DE USO TÓPICO: Cada 100 mL de solución contiene mucílago de sábila 30 mL. (Acta 33 de 2003)	Venta libre
Salvia (Uso externo)	*Salvia officinalis* L.	Hojas	Higiene bucal. Coadyuvante en el tratamiento de infecciones e inflamaciones de la mucosas bucofaríngeas.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Niños menores de seis años. Únicamente de uso externo.	Cápsulas con hojas de salvia en polvo. Tintura. Extracto fluido. Aceite esencial.	Venta libre
Salvia (Uso interno)	*Salvia officinalis* L.	Hojas	Antiflatulento, coadyuvante en el tratamiento de dispepsias.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Niños menores de seis años de edad. Insuficiencia renal. Tumores mamarios estrógeno-dependientes. Hiperfoliculinemia. Interacciones: Puede presentar interacción con medicamentos que contengan estrógenos.	SOLUCIÓN ORAL: Cada mL contiene: Hojas deshidratadas y pulverizadas de salvia (*Salvia officinalis*) 1 g (Acta 04 de 2008) SOLUCIÓN ORAL: Cada 100 mL contiene: Extracto 0,2:1 de hojas de salvia (*Salvia officinalis*) en alcohol al 36% 10 mL (Acta 14 de 2009) Salvia (*Salvia officinalis* L. - parte utilizada Hojas) 330,0 mg. (Acta 06 de 2010) CÁPSULA: Hojas de salvia en polvo 250 mg (Acta 33 de 2002)	Venta libre

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Sangre de Drago (uso externo)	*Croton lechleri* Müll. Arg.	Látex	Cicatrizante.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. No usar indiscriminadamente ni en heridas grandes. Niños menores de 3 años.	Extracto atomizado de la planta. Crema de sangre de drago. Solución tópica.	Venta libre
Sangre de Drago (uso interno)	*Croton lechleri* Müll. Arg.	Látex	Coadyuvante en el tratamiento de úlceras gastroduodenales y otras enfermedades inflamatorias del tubo digestivo.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Niños menores de 3 años. Precauciones: No consumir con el estómago vacio.	Latex de sangre de drago.	Venta libre
Sauce	*Salix humboldtiana*Willd.	Corteza, hojas	Analgésico menor y antipirético.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta y a los salicilatos. Embarazo y lactancia. Debe administrarse con precaución a pacientes con úlcera péptica, diabetes o desórdenes hepáticos o renales y a personas alérgicas a los AINES. Se han presentado casos de alergia (Exantema y prurito) y problemas gastrointestinales.	Extracto fluido 1:1 (g/mL): 1-2 mL Jarabe con un contenido del 10% de extracto fluido sauce 1:1 (g/mL) Extracto seco, 5:1 cápsula x 500 mg	Venta libre
Sauco	*Sambucus nigra* L.	Flores, frutos maduros, hojas secas. Flores y frutos maduros:	Expectorante. Hojas: Laxante y coadyuvante en el tratamiento de estreñimiento.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo. Apendicitis. Obstrucción biliar. Interacciones: Uso concomitante con laxantes, hipoglicemiantes orales e insulina. Diuréticos. Tratamiento antineoplásico.	SOLUCIÓN ORAL: Polvo de las hojas de saúco 25%. (Acta 53 de 1997) SOLUCIÓN ORAL: Extracto de flores y frutos de saúco (1:1 en alcohol al 25%) 20mL/100mL (Acta 30 de 1998) TABLETA: Extracto seco de hojas de saúco 520mg. (Acta 28 de 2000) SOLUCIÓN ORAL: Cada 100mL contienen extracto fluido de saúco 33.3mL equivalente a 1g de antocianinas. (Acta 41 de 2001 Para administración a niños mayores de tres años). SOLUCIÓN ORAL: Cada 100mL contienen extracto fluido de saúco 41mL equivalente a 0.5g de antocianinas. (Acta 41 de 2001 Para administración a adultos) SOLUCIÓN: 20g de hojas 100 mL (Acta 01 de 2009) JARABE: Cada 100mL contiene extracto fluido de flores y frutos 20 mL equivalente a 60g de extracto seco (Acta 05 de 2009) Solución oral Cada 100mL contiene extracto 1:1 de flores y frutos de Saúco (en alcohol del 36%), 10mL (Acta 10 de 2009)	Venta libre

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Sauco amargo	*Solanum nudum* Dunal	Partes aéreas	Coadyuvante en el tratamiento de la malaria.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia.	Infusión. Decocción.	Con fórmula médica
Sauzgatillo. Agnocasto. Ajerobo. Alfagdí.	*Vitex agnus castus* L.	Frutos	Coadyuvante en el tratamiento de irregularidades del ciclo mestrual, síndrome premestrual y mastodinia.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia, carcinoma de mama, deficit metabólico de hormona foliculoestimulante. Interacciones: No usarse concomitantemente con antagonistas dopaminérgicos, ni con tratamientos hormonales.	Extracto seco de frutos de *Agnus castus* (7-13:1) solvente de extracción: Etanol 60% (p/p) 4,0 mg. (Acta 10 de 2008) Cada cápsula blanda contiene: 4.0 mg de Extracto en Polvo de Agnocasto (*Vitex agnus castus)* al 0.50% en agnosidos. Parte utilizada frutos (Acta 13 de 2010) CÁPSULA: Cada cápsula contiene 4 mg de extracto seco de frutos de *Vitex agnus castus* L (7-13:1) (solvente de extracción: etanol al 60% p/p) (Acta 05 de 2008)	Con fórmula médica
Saw palmetto	*Serenoa repens* (Bartram) J.K.Small	Fruto	Coadyuvante en el tratamiento de las manifestaciones funcionales de la hiperplasia prostática benigna.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Cáncer de próstata. Puede causar ocasionalmente diarrea y molestias gastrointestinales menores. Este producto contiene beta-sitosterol que durante el embarazo, la lactancia y para niños menores de 12 años puede causar efectos sobre el metabolismo de andrógenos y estrógenos. Cada cápsula blanda contiene: extracto estandarizado de serenoa repens (saw palmetto -fruto)-160 mg. (Acta 11 de 2008)	CÁPSULA: Cada cápsula contiene: extracto estandarizado del fruto (85%-95%)-320 mg (Acta 09 de 2009) CÁPSULA: Cada cápsula contiene 320mg de extracto estandarizado de *Serenoa repens* (no menos de 22% de ácido laurico y no más de 34% de la cantidad declarada de extracto) (Acta 10 de 2009) Extracto en polvo estandarizado de Saw palmetto (*Serenoa repens* L.) al 45% de ácidos grasos con un contenido mínimo de 0.5% de ß-sitosterol, 320 mg (Acta 11 de 2011)	Con fórmula médica
Sen, Sen de Tinnevelly Sen de Alejandría, Sen de la India	*Cassia angustifolia* Vahl. *Cassia senna* L. sinónimo: *Cassia acutifolia* Delile.	Fruto Hojas	Laxante. Tratamiento del estreñimiento ocasional y afecciones en las cuales se requiera una fácil evacuación intestinal con heces blandas.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Niños menores de 12 años. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo. Colitis ulcerosa. Colon catártico. Hemorroides. Estreñimiento crónico. Apendicitis. Obstrucción biliar. Cistitis. Estados inflamatorios uterinos. Insuficiencia hepática, renal y cardiaca. Por utilización frecuente o prolongada se puede presentar aumento de la pérdida de agua y sales, particularmente de potasio, desequilibrio electrolítico, dolor abdominal, pigmentación de la orina, diarrea, nauseas, vómito e hipopotasemia.	POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN ORAL: Cada 100 g contiene: Extracto acuoso seco de frutos de sen de Tinnevelly (*Cassia angustifolia*) y Alejandría (Cassia acutifolia) (normalizado a 3,07mg de glucósidos hidroxiantracénicos, calculados como senósido B por 100mg de polvo de té para infusión) (Acta 01 de 2007) POLVO: Cada bolsita contiene 1.5 g de hojas de Cassia angustifolia Vahl (equivalente a 37.5mg de senósidos B) (Acta 15 de 2004) JALEA: Cada 100 g de jalea contienen hojas de *Cassia angustifolia* Vahl 4.40 g, frutos de Sen de Alejandría 4.2g (Acta 15 de 2004) TABLETA: Hojas de *Cassia angustifolia* Vahl. (equivalente a 12 mg de senósido B); frutos de sen de alejandría (equivalentes a 30mg de senósidos B) 89,88mg. (Acta 29 de 2004) SOLUCIÓN ORAL: Cada 100 mL contiene 20 g de Hojas de Sen (*Cassia angustifolia* Vahl) (Acta 08 de 2005)	Con fórmula médica

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Sen, Sen de Tinnevelly Sen de Alejandría, Sen de la India	*Cassia angustifolia* Vahl. *Cassia senna* L. sinónimo: *Cassia acutifolia* Delile.	Fruto Hojas	Laxante. Tratamiento del estreñimiento ocasional y afecciones en las cuales se requiera una fácil evacuación intestinal con heces blandas.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Niños menores de 12 años. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo. Colitis ulcerosa. Colon catártico. Hemorroides. Estreñimiento crónico. Apendicitis. Obstrucción biliar. Cistitis. Estados inflamatorios uterinos. Insuficiencia hepática, renal y cardiaca. Por utilización frecuente o prolongada se puede presentar aumento de la pérdida de agua y sales, particularmente de potasio, desequilibrio electrolitico, dolor abdominal, pigmentación de la orina, diarrea, nauseas, vómito e hipopotasemia.	POLVO: Cada 100 g contiene fruto de sen de tinnevelly y/o alejandría, cortado 75 g, hojas de sen de tinnevelly y/o alejandría, cortadas 25 g (Acta 02 de 2010) CÁPSULA BLANDA: Cada cápsula blanda contiene 525 mg de extracto de Sen (*Cassia angustifolia*) al 8% en senósidos B, equivalente a 42 mg de senósidos B, Parte de la planta utilizada: Hojas (Acta 01 de 2011) CÁPSULA: Cada cápsula contiene extracto de sen 88 mg equivalentes a 7,5 mg de senósidos A y B (Acta 07 de 2011)	Con fórmula médica
Soya	*Glycine max* Siebold & Zucc.	Semillas, hipocótilo	Coadyuvante en el tratamiento de disturbios de la menopausia.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Si se le ha diagnosticado tumor estrógeno dependiente, consulte su médico antes de tomar el medicamento. Interacciones: Antibióticos de amplio espectro. Teofilina, análgesicos no esteroidales, fenitoina, fluoxetina, fluvastatina, tamoxifeno, warfarina, cafeína, clozapina, ciclobenzaprina, fluvoxanina, olanzapina, propranolol, tacrina, zolmitriptan.	CÁPSULA: 175mg de extracto etanólico seco al 60% v/v de *Glycine max* (L.) hipocotilos con 9,0% al 11,0% de contenido total de Isoflavonas. (Acta 16 de 2006) CÁPSULA: Extracto alcohólico seco de *Glycine max* al 70% v/v (equivalentes a 80 mg de isoflavonas totales) 114.3 mg (Acta 01 de 2007)	Con fórmula médica
Tomate	*Solanum lycopersicum* L. sinónimo: *Lycopersicon esculentum* Mill.	Hojas	Antiséptico de uso externo.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Únicamente de uso externo.	SOLUCIÓN PERORAL: Cada 100 mL contiene: Extracto de hojas de tomate (*Solanum lycopersicum*) (1:1 en etanol al 36%) 10 mL (Acta 10 de 2009) SOLUCIÓN ORAL: Cada 100 mL contienen hojas de tomate 33,33 g (Acta 20 de 1999)	Venta libre
Toronjil	*Melissa officinalis* L.	Tallos y hojas	Sedante, coadyuvante en el tratamiento de la ansiedad y transtornos del sueño de origen nervioso.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Hipotiroidismo. Interacciones: Alcohol y otros depresores del SNC. Precauciones: Administrar con precaución en personas que requieran ánimo vigilante.	CÁPSULA: Hojas de toronjil (*Melissa officinalis* L.) 300 mg (Acta 39 de 2002) SOLUCIÓN ORAL: Cada 1 mL contiene: toronjil (tallos y hojas frescas *Melissa officinalis* L.) 1g (Acta 11 de 2009)	Con fórmula médica

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Totumo	*Crescentia cujete* L.	Fruto	Coadyuvante en el manejo de trastornos respiratorios leves.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Enfermedad ácido - péptica por ser irritante gástrico.	JARABE: Extracto de pulpa del fruto fresco de totumo (1:1 en alcohol al 36%) 20mL/100mL (Acta 27 de 2004) JARABE: Cada 100 mL contiene 21.335 g de extracto de totumo (Acta 14 de 2005) JARABE: Cada 100 mL contienen Extracto fluido (1:1 en etanol al 36%) de pulpa fresca de Totumo 35 mL (Acta 23 de 2005) JARABE: Cada 100mL contiene extracto fluido de totumo 9.375 mL (Acta 23 de 2005)	Venta libre
Trigo (Uso externo)	*Triticum aestivum* L. Sinónimo: *Triticum vulgare* Will.	Semillas	Estimulante de procesos re-epitelizantes y cicatrizantes. Coadyuvante en el manejo de alteraciones ulcerodistróficas de la piel.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Únicamente de uso externo	CREMA: Cada 100g contienen: extracto del grano entero de trigo (*Triticum vulgare*) 200mg/100ml de residuo seco) 15 g (Acta 07 de 2009) Crema tópica impregnada en gasa: Cada 100 g contiene: *Triticum aestivum* L. extracto acuoso (Residuo Seco=200 mg/100 mL) 15 g (Acta 02 de 2012)	Venta libre
Trigo (Uso interno)	*Triticum aestivum* L. Sinónimo: *Triticum vulgare* VilL.	Semillas, aceite de gérmen de trigo. Salvado	Coadyuvante en el tratamiento del estreñimiento ocasional.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo. Apendicitis. Obstrucción biliar. Contraindicado en pacientes con absorción intestinal deficiente, diarrea o dishidratación. El consumo de gluten de trigo puede causar intolerancia que se manifiesta por dolor de estómago, inflamación, diarrea y pérdida de peso. Precauciones: Durante el tratamiento con salvado, controlar los niveles glicémicos.	TABLETA: Semilla molida de trigo 500mg. (Acta 09 de 2003) CÁPSULA BLANDA: Aceite de germen de trigo 150mg (Acta 57 de 1997)	Venta libre
Trigo (Uso tópico)	*Triticum aestivum* L. Sinónimo: *Triticum vulgare* Will.	Semillas	Coadyuvante en afecciones inflamatorias o distróficas en el aparato genital femenino.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Únicamente de uso externo	CREMA VAGINAL: Cada 100 g. contienen: Extracto acuoso de T*riticum vulgare* (RS=200mg/100mL) 20 g (Acta 03 de 2012) ÓVULO: Cada óvulo contiene: Extracto acuoso de T*riticum vulgare* (residuo seco=200 mg/100 mL) 0,6 g (Acta 06 de 2012)	Con fórmula médica
Trigo sarraceno	*Fagopyrum sculentum*(L.) Moench.	Flores	Coadyuvente en el tratamiento de fragilidad capilar.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia.	Tabletas. Infusión.	Venta libre

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Uña de gato	*Uncaria tomentosa* (Willd. Ex Roem & Schult.) DC.	Corteza	Coadyuvante en procesos inflamatorios.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia, niños menores de 3 años.	Tintura 1:1 en alcohol de 70%. Cápsulas y tabletas con polvo de la corteza. Decocción	Venta libre
Valeriana	*Valeriana officinalis* L.	Raíz Rizomas	Sedante, coadyuvante en el tratamiento de la ansiedad y transtornos del sueño de origen nervioso.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Menores de 3 años. No prolongar su uso por más de dos meses, ya que puede causar dependencia psíquica. Su uso prolongado y a dosis altas puede causar cefalea. Precauciones: Precaución con su uso simultáneo con alcohol y otros depresores del SNC y en personas que requieran estar en estado de alerta. Interacciones: Puede aumentar el mareo que causan algunos fármacos como benzodiacepinas, barbitúricos, algunos analgésicos derivados de opioides, algunos antidepresivos y el alcohol.	SOLUCIÓN ORAL: Extracto fluido de raíz de valeriana 50mL/100mL (Acta 24 de 1997) SOLUCIÓN ORAL: Extracto fluido de valeriana 6,66 mL (Acta 35 de 1997) SOLUCIÓN ORAL: Cada 100mL del extracto contiene: Valeriana (*Valeriana officinalis* L.) raíz 10 g (Acta 01 de 2007) CÁPSULA BLANDA: Extracto de Valeriana -*Valeriana officinalis* L. (con un contenido de 0.8% de ácido valerénico) 1,6mg (Acta 43 de 2003) CÁPSULA: Extracto de valeriana (*Valeriana officinalis* L. - raíz) con un contenido de 0.8% de ácido valerénico 300 mg (Acta 15 de 2004) TINTURA: Cada 100mL contiene 2 g de extracto seco de raíces de *Valeriana officinalis* L. (Acta 14 de 2005) GRAGEA: Extracto seco de raiz de valeriana (4:1) (*Valeriana officinalis* L) 140mg (Acta 23 de 2005) CÁPSULA: Valeriana extracto 4:1 (Valeriana officinalis L.) 52 mg, polvo de raíz de valeriana (Valeriana officinalis L.) 313 mg (Acta 01 de 2007) Cada 100mL contiene: extracto hidroglicolico 1:1 de raíz y rizomas de valeriana (*Valeriana officinalis* L.) equivalente a 20 g (Acta 11 de 2008) Cada mL contiene: Extracto hidroalcohólico 1:1 de raíz y rizomas de valeriana (*Valeriana officinalis* L.) equivalente a 0,20 g de raíz y rizomas en alcohol etílico al 96% (Acta 06 de 2010) Cada 100 mL contiene: Extracto 1:1 de raíz y rizomas de valeriana (*Valeriana officinalis* L.) en alcohol etílico al 36%. 20g (Acta 01 de 2012)	Con fórmula médica

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Valeriana	*Valeriana pavonii* Poepp.& Endl.	Rizomas, raíz y tallos	Sedante, coadyuvante en el tratamiento de la ansiedad y transtornos del sueño de origen nervioso.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Menores de 3 años. No prolongar su uso por más de dos meses, ya que puede causar dependencia psíquica. Su uso prolongado y a dosis altas puede causar cefalea. Precauciones: Precaución con su uso simultáneo con alcohol y otros depresores del SNC y en personas que requieran estar en estado de alerta. Interacciones: Puede aumentar el mareo que causan algunos fármacos como benzodiacepinas, barbitúricos, algunos analgésicos derivados de opioides, algunos antidepresivos y el alcohol.	SOLUCION ORAL: Extracto de valeriana (*Valeriana pavonii* Poepp) 25% equivalente a 7.5 g de material vegetal (rizomas y raíz) 30 mL en 100 mL (Acta 30 de 1998) Solución oral Cada 1 mL contiene: Valeriana (*Valeriana pavonii* - rizomas y raíz deshidratadas y pulverizadas 0,2 g (Acta 12 de 2009) Extracto 1:1 de Valeriana (*Valeriana pavonii* - raíces y rizomas) en alcohol del 36% 1mL (Acta 11 de 2010)	Con fórmula médica
Valeriana	*Valeriana scandens* L.	Rizomas, raíz	Sedante, coadyuvante en el tratamiento de la ansiedad y transtornos del sueño de origen nervioso.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Menores de 3 años. No prolongar su uso por más de dos meses, ya que puede causar dependencia psíquica. Su uso prolongado y a dosis altas puede causar cefalea. Precauciones: Precaución con su uso simultáneo con alcohol y otros depresores del SNC y en personas que requieran estar en estado de alerta. Interacciones: Puede aumentar el mareo que causan algunos fármacos como benzodiacepinas, barbitúricos, algunos analgésicos derivados de opioides, algunos antidepresivos y el alcohol.	EXTRACTO: Valeriana (*Valeriana scandens* L- Rizomas) 0.2 g (Acta 20 de 1999) Extracto fluido de raíz de valeriana (*Valeriana scandens* L. variedad Candolleana.) 60mL/100mL (Acta 24 de 2000) TABLETA: Raíz y rizomas de valeriana en polvo (*Valeriana scandens*) 500 mg (Acta 09 de 2003) CÁPSULA: Cada cápsula contiene 500 mg de valeriana polvo (Valeriana scandens) (Acta 07 de 2012) TABLETA: Cada tableta contiene: Valerina en polvo (*Valeriana scandens*- parte usada raíz y rizoma) - 500,0 mg (Acta 07 de 2012)	Con fórmula médica
Verbena	*Verbena officinalis* L.	Sumidades floridas	Coadyuvante en el tratamiento de dispepsias.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Niños menores de 2 años. Hipotiroidismo. Debe tenerse precaución con su uso simultáneo con alcohol y otros depresores del SNC y en personas que requieran ánimo vigilante. Interacciones: Alcohol y otros depresores del SNC.	Grageas con sumidades floridas de la planta. Infusión. Tintura. Extracto 1:1.	Venta libre

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Verbena	VERBENA LITTORALIS KUNTH	Sumidades floridas, hojas	Sedante.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Niños menores de 2 años. Hipotiroidismo. Debe tenerse precaución con su uso simultáneo con alcohol y otros depresores del SNC y en personas que requieran ánimo vigilante. Interacciones: Alcohol y otros depresores del SNC.	JARABE: Cada 100 mL contiene extracto de tallos y hojas de verbena 10 mL (Acta 38 de 1997) SOLUCIÓN ORAL: Polvo de la parte aérea de verbena 21% (Acta 53 de 1997) CÁPSULA: Hojas de verbena 250 mg (Acta 39 de 2002)	Venta libre
Vid	*Vitis vinifera* L.	Hojas	Coadyuvante en el tratamiento de síntomas asociados a la insuficiencia venosa y hemorroides.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia.	SOLUCIÓN ORAL: Cada 1mL contiene 0,1g de hojas pulverizadas de uva (Acta 28 de 2005) TABLETA: Extracto acuoso de hojas de Vid (*Vitis vinifera*) {4-6:1} 360 mg (Acta 01 de 2007) CÁPSULA: Extracto seco (4-6:1) de la hoja de vid rojo 180 mg (Acta 17 de 2005 y Acta 01 de 2007) Cada cápsula contiene 350 mg de polvo de hojas criotrituradas de *Vitis vinifera* L., con un contenido superior al 4% de polifenoles totales y un mínimo de 0.2% de antocianósidos (Acta 10 de 2010) Cápsulas blandas: Cada cápsula contiene 360 mg de extracto en polvo (4:1) de hojas de vid (*Vitis vinifera*) (Acta 01 de 2011)	Venta libre
Violeta	*Viola odorata* L.	Hojas y flores	Coadyuvante en el tratamiento de la tos.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Niños menores de 2 años. Pacientes con asma. Interacciones: Efecto potenciador con laxantes.	CÁPSULA: Hojas y flores de Violeta 250 mg (Acta 06 de 2003)	Venta libre
Vira-Vira	*Achyrocline bogotensis* (Kunth) DC.	Partes aéreas.	Coadyuvante en el tratamiento de la inflamación leve de las vías urinarias bajas.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la planta. Embarazo, lactancia. Menores de 18 años.	SOLUCION ORAL: Cada 1mL contiene 1 mL de extracto 0,2:1 en alcohol del 36% de partes aéreas de vira vira pulverizada (Actas octubre de 2006). Cada 1 mL de solución oral contiene: 1 mL de extracto 0,25:1 en solución hidroalcohólica de polvo de hojas de vira-vira (*Achyrocline bogotensis*) (Acta 14 de 2010)	Venta libre
Yarumo	*Cecropia mutisiana* Mildbr.	Hojas	Coadyuvante en el tratamiento en afecciones respiratorias leves.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y Lactancia.	Tintura 1.10 en alcohol . Infusión con las hojas.	Venta libre

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas y otras preparaciones	Condición de venta
Yerbabuena	*Mentha spicata* L.	Tallos y hojas	Coadyuvante en el tratamiento de la flatulencia. Coadyuvante en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo y lactancia. Reacciones alégicas dermatitis. Latidos cardiacos lentos temblores musculares. Transtornos hepáticos. Su ingestión puede producir convulsiones. Las inhalaciones pueden producir apnea, irritación, laringoconstricción y broncoespasmo. Niños menores de 2 años. Dosis altas pueden causar daño renal. El aceite esencial contraindicado en embarazo, lactancia, menores de 12 años o en pacientes con gastritis, úlceras gastroduodenales, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, epilepsia, Parkinson u otros enfermedades neurológicas. Interacciones: Antiácidos y medicamentos que reducen el pH del estómago, como inhibidores de la bomba de protones.	ACEITE: Aceite de Yerbabuena (aceite esencial de *Mentha piperitae* L.) estandarizado con un contenido de Mentol entre el 35 y 55%, Mentona 16-22% y Metilacetato entre el 6-7%. (Acta 29 de 2000)	Venta libre
Yerbamora	*Solanum nigrum* L.	Hojas y frutos	Coadyuvante en el tratamiento de las inflamaciones cutáneas.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Únicamente de uso externo.	CREMA/PREPARACIONES DE USO TÓPICO: Extracto de hojas y frutos de yerbamora en alcohol de 36° 10 mL (Acta 20 de 1998)	Venta libre

Tabla 18.2.
ASOCIACIONES DE PLANTAS MEDICINALES APROBADAS CON FINES TERAPÉUTICOS

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas
Ají	*Capsicum annuum* L. (variedades picantes)	Frutos y semillas	Analgésico, antiinflamatorio tópico en caso de golpes y contusiones. Coadyuvante en el tratamiento de los espasmos musculares dolorosos.	**Contraindicaciones y advertencias:** Hipersensibilidad a los componentes de las plantas. No aplicar sobre heridas abiertas. Evitar el contacto sobre una misma área por más de 3 minutos. El uso prolongado puede provocar dermatitis edematosa con formación de vesículas. Únicamente de uso externo. No se recomienda para tratamientos mayores de 2 días.	SOLUCIÓN TÓPICA: Extracto fluido de flores de árnica 10g, extracto fluido de semillas y frutos de *Capsicum annuum* L. 8 g (Acta 26 de 2004). UNGUENTO: Cada 100 g de producto contiene: extracto fluido 3:1 de flores de árnica (*Arnica montana* L.) - 10 g, extracto fluido 3:1 de frutos de ají (*Capsicum annuum* L.)- 8 g, excipientes c.s.p. 100 g (Acta 03 de 2014).
Arnica	*Arnica montana* L.	Flores			
Aguacate	*Persea americana* Mill.	Fruto (aceite)	Coadyuvante en el tratamiento de la osteoartrosis	**Contraindicaciones y advertencias:** Hipersensibilidad a alguno de los componentes de las plantas. Embarazo y lactancia. Debe administrarse con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal. **Interacciones:** Tratamiento con anticoagulantes.	CÁPSULA: Insaponificables de aceite de *Persea americana* Mill. 100 mg Insaponificables de aceite de Glicina max Siebold & Zucc. 200 mg (Acta 02 de 2007).
Soya	*Glicine max Siebold & Zucc.*	Semillas			
Anís	*Pimpinella anisum L.*	Fruto y semillas	Coadyuvante en el tratamiento de la flatulencia, dispepsias y trastornos espásticos del tracto gastrointestinal.	**Contraindicaciones y advertencias**: Hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo, lactancia. Menores de 12 años. Hipertiroidismo. Hiperestrogenismo. **Interacciones**: No debe administrarse concomitantemente con estrógenos o progestágenos. Ciprofloxacina. **Precauciones**: Puede producir fotosensibilización. Evitar su uso prolongado.	CÁPSULA: Anís 200mg, Hinojo 200 mg (Acta 39 de 2002). Cada cápsula contiene raíz y fruto de hinojo en polvo (Foeniculum vulgare Miller) 200 mg, semillas de anís en polvo (Pimpinella anisum L.) 200 mg (Acta 08 de 2016).
Hinojo	*Foeniculum vulgare Miller*	Raíz y frutos			
Hiedra	*Hedera helixL.*	Hojas	Expectorante. Coadyuvante en el tratamiento de la tos.	**Contraindicaciones**: Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la planta y del propóleo. Embarazo y lactancia. **Precauciones y advertencias**: No superar la dosis recomendada, debido a que la hederina puede provocar vómitos, dolor tipo cólico y trastornos nerviosos.	JARABE: Cada 100 mL de jarabe contiene: Extracto de *Hedera helix* 5:1 0,7 g Propóleo 0,1 g (Acta 06 de 2012).
Propóleo					
Limoncillo	*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf.	Hojas	Coadyuvante en el tratamiento dispepsias, trastornos espásticos, distensión abdominal por gases y antiflatulento. Estimulante digestivo.	**Contraindicaciones y advertencias**: Hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo y lactancia. Niños menores de 3 años. Latidos cardiacos lentos y temblores musculares. Transtornos hepáticos. Dosis altas pueden causar daño renal. Las inhalaciones pueden producir irritación, laringoconstricción y broncoespasmo. El consumo de Mentha piperita (mentona) en dosis altas puede producir convulsiones, latidos cardiacos lentos, temblores musculares.	POLVO: Cada 15 g contiene limoncillo hojas 5 g, canela corteza 5g, yerbabuena hojas 5 g (Acta 17 de 1998) CÁPSULA: limoncillo 100 mg, canela 100mg, yerbabuena 100 mg (Acta 06 de 2003) CÁPSULA: Hojas de limoncillo 200 mg, corteza de canela 150 mg, hojas de yerbabuena 150 mg (Acta 39 de 2003)
Canela	*Cinnamomum verum J. Presl. (Sinónimo: Cinnamomum zeylanicum Blume)*	Corteza			

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas
Yerbabuena	*Mentha piperita* L	Hojas		Los aceites esenciales están contraindicados en embarazo, lactancia, menores de 12 años o en pacientes con gastritis, úlceras gastroduodenales, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, hepatopatías, epilepsia, parkinson u otros enfermedades neurológicas. Reacciones alérgicas (broncoespasmo). No sobrepasar las dosis recomendadas para el aceite y la corteza. El aceite esencial a dosis elevadas es irritante de las mucosas, puede resultar neurotóxico y producir náuseas, vómito, posible lesión renal. **Interacciones**: antiácidos y medicamentos que reducen el pH del estómago, como inhibidores de la bomba de protones.	Polvo efervescente para reconstituir a solución oral: Cada 2,5 g de polvo efervescente contiene: Extracto 1:1 de Hojas de limoncillo (*Cymbopogum citratos*), Extracto 1:1 de Corteza de canela (*Cinamomum zeylanicum*) equivalentes a 6 g de Corteza de canela (*Cinamomun zeylanicum*), Extracto 1:1 de Hojas de yerbabuena (*Mentha piperita*) equivalente a 6 g de yerbabuena (*Mentha piperita*). (Vehículo de extracción: Mezcla hidroalcohólica al 70%.) (Acta No. 01 de 2010)
Milenrama	*Achillea millefolium L.*	Sumidades floridas	Coadyuvante en procesos inflamatorios y en trastornos espásticos del tracto gastrointestinal.	**Contraindicaciones y advertencias**: hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo, lactancia, dispepsias hipersecretoras. Menores de 3 años. Evitar la exposición directa al sol. **Interacciones**: Antihipertensivos, depresores del SNC. Puede potenciar el efecto de los anticoagulantes. **Recomendaciones**: Se recomienda para tratamientos máximo dos semanas.	
Culantro	*Eryngium foetidum* L.	Partes aereas			
Manzanilla	*Matricaria recutita* L. Sinónimo: *M. chamomilla* L.	Flores			
Castaño de indias	*Aesculus hippocastanum* L.	Semillas	Antiinflamatorio y coadyuvante en el tratamiento de alteraciones venosas externas. Hemorroides	**Contraindicaciones y advertencias**: Hipersensibilidad a los componentes de las plantas. No se recomienda su uso en niños. Irritación. Únicamente de uso externo.	Cada 100g de Gel contiene: Extracto hidroalcohólico de castaño de indias 1:4, 10 mL Extracto hidroalcohólico de caléndula 1:4, 5 mL Extracto hidroalcohólico de hammamelis 1:4, 5 mL (Acta No. 07 de 2009)
Hammamelis	*Hammamelis virginiana* L.	Hojas			
Caléndula	*Calendula officinalis* L.	Flores			
Castaño de indias	*Aesculus hippocastanum* L.	Semillas	Coadyuvante en el tratamiento de insuficiencia venosa de extremidades inferiores-várices.	**Contraindicaciones y advertencias**: hipersensibilidad a algunos de sus componentes de las plantas. No se recomienda su uso en niños, mujeres embarazadas o lactantes. Hipertensión arterial. Insuficiencia renal. Se han presentado casos de irritación gastrointestinal, náuseas y vómito por sobredosis del extracto de las semillas del castaño de indias. **Interacciones**: Puede potenciar el efecto de anticoagulantes orales, acción concomitante con medicamentos, suplementos o plantas que disminuyen los niveles de glucosa en sangre. Las preparaciones de Centella asiática en dosis elevadas puede alterar la actividad de hipoglicemiantes e hipocolesterolemiantes, razón por la cual se recomienda evitar su uso concomitante.	
Vid	*Vitis vinifera* L.	Hojas			
Centella asiática/Gotu Kola	*Centella asiatica* (L.) *Urban*	Partes aéreas			

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas
Diente de león	*Taraxacum campylodes G.E.Haglund* (Sinónimo: *Taraxacum officinale* Web.)	Hojas, raiz	Coadyuvante en el tratamiento de estados que requieran un aumento de la diuresis y en estados inflamatorios de las vías urinarias.	**Contraindicaciones y advertencias**: hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo, lactancia. Menores de 12 años y pacientes con desequilibrio hidroelectrolitico. Obstrucción de las vias biliares. Utilizar con precaución en caso de hipertensión o cardiopatía. El uso prolongado puede inducir la formación de oxalatos, no se recomienda el uso por periodos mayores a 30 días. **Interacciones**: precaución en pacientes medicados con ciprofloxacina, insulina, litio, digoxina o corticosteroides; Puede disminuir el efecto de los medicamentos para tratar la úlcera péptica. Puede aumentar los efectos secundarios de la niacina y ácido nicotínico. Puede potenciar el efecto de los anticoagulantes. **Precauciones**: supervisión médica en pacientes sometidos a anticoagulantes, antiplaquetarios o AINEs.	JARABE: Extracto fluido de Diente de León 3%, Extracto fluido de Manzanilla 2% (Acta 41 de 2000).
Manzanilla	*Matricaria chamomilla* L. (*Sinónimo: Matricaria recutita L.*)	Flores			
Caléndula	*Calendula officinalis* L.	Flores	Cicatrizante, antiinflamatorio de uso tópico.	**Contraindicaciones y advertencias**: hipersensibilidad a alguno de los componentes de la planta. Irritación. Únicamente de uso externo.	PREPARACIONES DE USO TÓPICO: Flores de Caléndula 1%, hojas de llantén 2 % (Acta 21 de 1999). GEL TÓPICO: Cada 100 g contiene: Extracto hidroalcohólico de Caléndula 1:5 *Calendula officinalis* equivalente a 1 g de Flores secas – 5 mL, Extracto hidroalcohólico de llantén (*Plantago major*) 1:5 equivalente a 2 g de hojas secas–10 mL. (Acta 03 de 2014).
Llantén	*Plantago mayor* L.	Hojas			
Caléndula	*Calendula officinalis* L.	Flores	Cicatrizante, antiinflamatorio de uso tópico.	**Contraindicaciones y advertencias**: hipersensibilidad a alguno de los componentes de las plantas. Irritación. Únicamente de uso externo.	POLVO: Cada 100 g contienen Extracto hidroalcohólico de flores de caléndula 10 mL, extracto hidroalcohólico de hojas de gualanday 10 mL, extracto fluido de hojas hammamelis 5 mL (Acta 03 de 2004)
Gualanday	*Jacaranda caucana Pittier.*	Hojas			
Hamamelis	*Hammamelis virginiana* L.	Hojas			
Caléndula	*Calendula officinalis* L.	Flores	Cicatrizante, antiinflamatorio de uso tópico.	**Contraindicaciones y advertencias**: hipersensibilidad a alguno de los componentes de las plantas. Irritación. Únicamente de uso externo.	PREPARACIONES DE USO TÓPICO: Flores de Caléndula 2%, hojas de hamamelis 2% , Hojas de llantén 2 % (Acta 12 de 2000) PREPARACIONES DE USO TÓPICO: Tintura de flores de caléndula al 90% 10 mL, extracto fluido hojas de hamamelis al 93% 2.5mL, tintura de hojas de llantén al 90% 5mL. (Acta 39 de 2003). GEL: Cada 100 g contiene: extracto glicólico 1:1 de *Caléndula officinalis* 10g, Extracto glicólico 1:1 de *Plantago mayor* 5g. Extracto glicólico 1:1 de *Hamamelis virginiana* 2,5 g. (Acta 01 de 2007).
Hamamelis	*Hammamelis virginiana* L.	Hojas			

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas
Llantén	*Plantago L. mayor*	Hojas			GEL PARA USO TOPICO: Cada 100 g contiene extracto glicólico 1:1 de (*Calendula officinalis* L.) 10 g, Extracto glicólico 1:1 de (*Plantago mayor* L.) 5 g, Extracto glicólico 1:1 de (*Hammamelis virginiana* L.) 2,5 g (Acta 08 de 2016).
Eucalipto	*Eucaliptus globulus Labill.*	Hojas	Expectorante. Coadyuvante en el tratamiento de la tos y otros trastornos respiratorios leves.	**Contraindicaciones y advertencias**: hipersensibilidad a los componentes de las plantas y del propóleo. Embarazo y lactancia. Inflamaciones del tracto gastrointestinal o de las vias biliares. Insuficiencia hepática. Enfermedad ácido - péptica por ser irritante gástrico. El aceite esencial de eucalipto está contraindicado en embarazo, lactancia, menores de 12 años o en pacientes con gastritis, úlceras gastroduodenales, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, transtornos hepáticos, epilepsia, Parkinson u otros enfermedades neurológicas. **Interacciones**: evitar consumir concomitantemente con medicaciones en general.	JARABE: Aceite esencial de eucalipto 0.12 mL, Extracto hidroalcohólico de pulpa de frutos de totumo 24%, Propóleo 2%. (Acta 28 de 2001)
Totumo	*Crescentia cujete L.*	Fruto			
Propóleo					
Eucalipto	*Eucalyptus globulus Labill.*	Hojas	Expectorante. Coadyuvante en el tratamiento de la tos y otros trastornos respiratorios leves.	**Contraindicaciones y advertencias**: Hipersensibilidad a los componentes de las plantas y del propóleo. Embarazo y lactancia. Inflamaciones del tracto gastrointestinal o de las vías biliares. Obstrucción biliar. Insuficiencia hepática. Apendicitis. Enfermedad ácido - péptica por ser irritante gástrico. No utilizar hojas frescas, frutos verdes ni tallos del sauco. El aceite de eucalipto presenta toxicidad en dosis mayores de 3 mL, dosis entre 4 y 5 mL han resultado fatales.	JALEA: Hojas de Eucalipto 0,375%, flores de Saúco 0.75%, pulpa de fruto de Totumo 1.5%, Propóleo 0,075% (Acta 39 de 2002). Cada 100 mL de solución contiene: Aceite de Eucalipto (*Eucalyptus globulus* L.) 0,120 mL Vehículo de extracción: Mezcla hidroalcohólica al 30% Extracto 1:1 de flores de Saúco (*Sambucus nigra* L.) 0,750 mL Vehículo de extracción: Mezcla hidroalcohólica al 30% Extracto 1:1 de pulpa de Totumo (*Crescentia cujete*) 10,000 mL Vehículo de extracción: Mezcla hidroalcohólica al 30% Extracto 1:1 de propóleo 0,075 mL Vehículo de extracción: Mezcla hidroalcohólica al 70% (Acta 06 de 2008 y Acta 06 de 2010). SOLUCIÓN ORAL: Cada 100 mL contiene: Extracto fluido de pulpa de fruto de totumo - *Crescentia cujete* 1.5 g. Extracto fluido de pulpa de flores y frutos de sauco - *Sambucus nigra* L. 0.75 g, Extracto fluido de hojas de eucalipto - *Eucalyptus globulus* L. 0.375 g, Propóleo liquido 0,075 g (Acta No. 13 de 2010). SOLUCIÓN ORAL: Cada 100 mL contiene extracto 1:1 de pulpa de totumo en alcohol al 36 % *Crescentia cujete* L, 25 mL; Extracto 1:1 de flores frescas de sauco en alcohol etílico al 36% *Sambucus nigra* L, 2,5 mL; Aceite de eucalipto *Eucaliptus globulus* L. 0,12 mL. 3g de propóleo (Acta 02 de 2015).
Saúco	*Sambuculus nigra L.*	Flores			
Totumo	*Crescentia cujete L.*	Pulpa de fruto			

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas
Propóleo				El aceite esencial de eucalipto está contraindicado en embarazo, lactancia, menores de 12 años o en pacientes con gastritis, úlceras gastroduodenales, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, transtornos hepáticos, epilepsia, Parkinson u otros enfermedades neurológicas. **Interacciones**: Evitar consumir concomitantemente con medicaciones en general.	SOLUCIÓN ORAL (JARABE): Cada 100 mL contiene: extracto de totumo (1:1 de pulpa fresca de totumo en alcohol al 36%) (*Crescentia cujete* L.)- 26,67 mL, extracto de sauco (1:1 de flores frescas de sauco en alcohol al 36%) (Sambucus nigra L.)- 2,67 mL, aceite de eucalipto (*Eucalyptus globulus* L.)- 0,12 mL, propóleo líquido - 2,00g (Acta 09 de 2015). JARABE: Cada 100 mL contiene: extracto 1:1 de pulpa de totumo en alcohol al 36% *Crescentia cujete* L, 25 mL, extracto 1:1 de flores frescas de sauco en alcohol etílico al 36 % Sambucus nigra L. 2,5 mL, aceite de eucalipto *Eucaliptus globulus* Labill., 0,12 mL, 3 g de propóleo (Acta 11 de 2015). SOLUCION ORAL: Cada 100 ml contiene extracto fluido de pulpa de fruto de totumo (*Crescentia cujete* L.) 1,5 g, extracto fluido de flores y frutos de sauco (*Sambucus nigra* L.) 0,75 g, extracto fluido de hojas de eucalipto (*Eucalyptus globulus* Labill.) 0,375 g, Propóleo líquido 0,075 g (Acta 06 de 2016). SOLUCION ORAL (JARABE): Cada 100 ml contiene extracto de totumo 1:1 de pulpa fresca de totumo en alcohol al 36% (*Crescentia cujete* L.) 26,67 ml, extracto de sauco 1:1 de flores frescas de sauco en alcohol al 36% (*Sambucus nigra* L.) 2,67 ml, aceite de eucalipto (*Eucalyptus globulus* Labill.) 0,12ml, Propóleo líquido 2 g (Acta 06 de 2016).
Totumo	*Crescentia cujete L.*	Pulpa de fruto	Expectorante. Coadyuvante en el tratamiento de la tos y otros trastornos respiratorios leves.	**Contraindicaciones y advertencias:** Hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo y lactancia. Inflamaciones del tracto gastrointestinal o de las vías biliares. Obstrucción biliar. Insuficiencia hepática. Apendicitis. Enfermedad ácido - péptica por ser irritante gástrico. No utilizar hojas frescas, frutos verdes ni tallos del sauco. El aceite de eucalipto presenta toxicidad en dosis mayores de 3 mL, dosis entre 4 y 5 mL han resultado fatales. El aceite esencial de eucalipto está contraindicado en embarazo, lactancia, menores de 12 años o en pacientes con gastritis, úlceras gastroduodenales, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, transtornos hepáticos, epilepsia, Parkinson u otros enfermedades neurológicas. **Interacciones**: Evitar consumir concomitantemente con medicaciones en general.	JARABE: Cada 100 mL: Extracto de totumo (2:5) 26,670 mL, Extracto de sauco (1:5) 2,670 mL, Aceite de eucalipto 0,120 g (Acta 01 de 2007) Cada 100 mL contiene: Extracto 1:1 de pulpa fresca de totumo (*Crescentia cujete* L.) en alcohol etílico al 36% 26,67 mL; Extracto 1:1 de flores frescas de sauco (*Sambucus nigra* L.) en alcohol etílico al 36%; aceite de eucalipto (*Eucaliptus globulus* L.) 0,12mL. (Acta 10 de 2010). SOLUCIÓN ORAL: Cada 100 mL contiene: extracto fluido de pulpa del fruto de totumo (*Crescentia cujete* L.) 1,5 g, extracto fluido de flores y frutos de Sauco (*Sambucus nigra* L.) 0,75 g, extracto fluido de hojas de eucalipto (*Eucaliptus globulus* Labill.) 0,375 g. (Acta 09 de 2015).JALEA: Cada 100 g contiene extracto fluido de pulpa de fruto de totumo (*Crescentia cujete* L.) 1,5 g, extracto fluido de flores y frutos de sauco (Sambucus nigra L.) 0,75 g, extracto fluido de hojas de eucalipto (*Eucaliptus globulus* Labill.) 0,37 g. (Acta 09 de 2015).JARABE: Cada 100 mL contiene: extracto 1:1 de pulpa fresca de totumo en alcohol al 36%-*Crescentia cujete* L. 25 mL, extracto 1:1 de hojas frescas de sauco en alcohol al 36% -*Sambucus nigra* L. 2,5 mL, aceite de eucalipto- *Eucaliptus globulus* Labill. 0,12 mL. (Acta 09 de 2015).
Sauco	*Sambucus nigra L.*	Flores			
Eucalipto	*Eucaliptus globulus Labill.*	Hojas			

Nombre común	Nombre científico	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas
Manzanilla	*Matricaria chamomilla* L (*Sinónimo: Matricaria recutita* L.)	Flores	Coadyuvante del tratamiento local de las inflamaciones de la mucosa bucal y de las encías.	**Contraindicaciones y advertencias**: hipersensibilidad a alguno de los componentes de las plantas. Embarazo y lactancia. Niños menores de 6 años.	PREPARACIONES DE ADMINISTRACIÓN TÓPICA: Extracto fluido de manzanilla (1:1) Tintura de mirra (1: 4.5 – 4.9) (Acta 01 de 2007). UNGÜENTO TOPICO: Cada 100 g contiene extracto fluido 1:1 de flores de manzanilla (*Chamomilla recutita* L.) 10 g, tintura 1:5 de resina de corteza de mirra (*Commiphora molmol* (Engl.)*Engl.* exTschirch) 1 g (Acta 10 de 2016).
Mirra	*Commiphora myrrha* (Nees) Engl. (Sinónimo: Commiphora molmol (Engl.). ex Tschirch)	Resina (exudado de la corteza)			
Pígeum	*Prunus africana* (Hook f.) *Kalkm.* Sinónimo: Pygeum africanum Hook	Corteza	Coadyuvante en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata.	**Contraindicaciones y advertencias**: hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo, lactancia y niños menores de 12 años. Desequilibrio hidroelectrolítico. Puede producir ligeras molestias gástricas. En caso de alergias conocidas a plantas de las familias Rosaceae y Urticacea. Este producto contiene beta-sitosterol que puede causar efectos sobre el metabolismo de andrógenos y estrógenos.	Cápsula blanda: extracto PY 102 de *Pygeum africanum* 25 mg, Extracto UR 102 de Ortiga (extracto de ortiga nativa 210.00 mg) 300 mg (Acta 13 de 2009)
Ortiga	*Urtica dioica* L.	Raíz			
Avena	*Avena sativa* L.	Sumidades floridas, hojas y semillas	Coadyuvante en el tratamiento del estreñimiento crónico. Coadyuvante en la reducción de los niveles de colesterol.	**Contraindicaciones y advertencias**: hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo o pacientes con síntomas de disminución de la motilidad intestinal. Distensión abdominal, flatulencia, irritación perineal. Apendicitis. Obstrucción biliar. Embarazo y lactancia. La inhalación del polvo de las semillas de Psyllium puede desencadenar reacciones alérgicas. Hipersensibilidad al gluten de la avena. Se debe monitorizar al paciente cuando aparece reacciones alérgicas (dermatitis, erupciones cutáneas). En pacientes diabéticos se debe controlar los niveles de glicemia, ya que pueden verse afectados. Consumir los medicamentos, vitaminas y/o minerales 2 horas antes o después de su administración. Ingerir con abundante agua. **Interacciones**: no administrar concomitantemente con medicamentos, alimentos, vitaminas y minerales debido a que puede disminuir su absorción. Pueden potenciar el efecto de medicamentos cardioactivos (Betabloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, digitálicos) e hipoglicemiantes. No consumir concomitantemente con litio y carbamazepina. No consumir concomitantemente con antidepresivos tricíclicos.	GRANULADO: Cascarilla de la epidermis de la semilla de psyllium 40%, avena 50%. (Acta 05 de 2004) POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIO}ÓN ORAL: Cada 100g contiene polvo de semillas de psyllium 50g; hojuelas de avena 50g (Acta 28 de 2006)
Psyllium	*Plantago psyllium* L.	Semillas (Cáscara)			

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas
Cáscara sagrada	*Frangula purshiana* Cooper (Sinónimo: *Rhamnus purshiana* DC.)	Corteza	Laxante. Tratamiento del estreñimiento ocasional y afecciones en las cuales se requiera una fácil evacuación intestinal con heces blandas.	**Contraindicaciones y advertencias**: Hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo y lactancia. Niños menores de 12 años. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo. Úlcera gastroduodenal. Enfermedades del colon. Hemorroides. Estreñimiento crónico. Apendicitis. Obstrucción biliar. Ictericia grave. Menstruación. Cistitis. Insuficiencia hepática, renal o cardiaca. La asociación puede producir dolor abdominal y espasmos en pacientes con colon irritable, en estos casos debe suspenderse el tratamiento. La utilización frecuente o prolongada puede ocasionar desbalance electrolítico con pérdida particularmente de potasio, lo cual ocasiona desórdenes cardíacos y astenia muscular, albuminuria, hematuria, vómito y pigmentación de la mucosa intestinal o de la orina. Por la abundancia de oxalatos, se puede facilitar el desarrollo de litiasis oxálicas. En algunas ocasiones pueden presentarse casos de alergias (rinitis y asma especialmente) causado por la corteza de la cáscara sagrada. **Interacciones:** heterósidos cardiotónicos, diuréticos, antiulcerosos. antiarrítmicos, medicamentos que induzcan prolongación de la onda QT y corticosteroides. **Precauciones**: Usar con precaución en pacientes ancianos debido a que pueden presentarse estados de debilidad, hipotensión ortostática e incoordinación psicomotriz. Usar con precaución debido al riesgo de hepatotoxicidad. **Recomendaciones**: Tomar máximo por 1 semana y preferiblemente en la noche. Los ancianos deben comenzar el tratamiento con la mitad de la dosis normal.	CÁPSULA: Corteza de cáscara sagrada 150mg, hojas de sen 130mg, raíz de ruibarbo 120mg. CÁPSULA: Cada cápsula contiene: Cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana* - corteza en polvo) - 60mg., Ruibarbo (*Rheum officinale* polvo) - 60mg., Sen (*Cassia spp.* - hojas en polvo) - 105mg. (Acta 06 de 2012)
Ruibarbo	R*heum officinale* H.Bn. *Rheum palmatum* L.	Raices			
Sen	*Senna alexandrina* Mill. (Sinónimos: Cassia *angustifolia Vahl.*, *Cassia senna* L., *Cassia acutifolia* Delile.)	Frutos, hojas			
Cáscara sagrada	*Frangula purshiana Cooper* (Sinónimo: Rhamnus purshiana DC.)	Corteza	Laxante. Colagogo. Tratamiento del estreñimiento ocasional y afecciones en las cuales se requiera una fácil evacuación intestinal con heces blandas.	**Contraindicaciones y advertencias**: hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo y lactancia. Niños menores de 12 años. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo. Úlcera gastroduodenal. Enfermedades del colon. Hemorroides. Estreñimiento crónico. Apendicitis. Obstrucción biliar. Ictericia grave. Menstruación. Cistitis. Insuficiencia hepática, renal o cardiaca. La asociación puede producir dolor abdominal y espasmos en pacientes con colon irritable, en estos casos debe suspenderse el tratamiento. La utilización frecuente o prolongada puede ocasionar desbalance electrolítico con pérdida particularmente de potasio, lo cual ocasiona desórdenes cardíacos y astenia muscular, albuminuria, hematuria, vómito y pigmentación de la mucosa intestinal o de la orina.	Cada tableta contiene: Polvo de corteza de cascara sagrada (*Rhamnus pursiana* L.) 150 mg, polvo de hojas de boldo (*Peumus boldus Molina* L.) 125 mg, polvo de hojas de sen (*Cassia* spp L.) 125 mg, polvo de raiz de ruibarbo (*Rheum officinale* L.) 100 mg (Acta 03 de 2012). TABLETA: Cada tableta contiene hojas pulverizadas de boldo (*Peumus boldus*) 120,0 mg, corteza de cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana*) 100,0 mg, hojas pulverizadas de ruibarbo (R*heum officinale*) 80,0 mg, hojas pulverizadas de sen (*Cassia angustifolia*) 50,0 mg (Acta 06 de 2016).
Boldo	*Peumus boldus Molina* L.	Hojas			

Nombre común	Nombre científico	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas
Sen	*Senna alexandrina* Mill. (Sinónimos: *Cassia angustifolia* Vahl., *Cassia senna* L., *Cassia acutifolia* Delile.)	Hojas y frutos		Por la abundancia de oxalatos, se puede facilitar el desarrollo de litiasis oxálicas. No usar como antihelmíntico ni para el tratamiento de las litiasis biliares. El extracto alcohólico de la hoja de boldo y la boldina producen cambios en los niveles plasmáticos de colesterol, bilirrubina, glucosa, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa . En algunas ocasiones pueden presentarse casos de alergias (rinitis y asma especialmente) causado por la corteza de la cáscara sagrada. **Interacciones**: Heterósidos cardiotónicos, diuréticos, antiulcerosos. antiarrítmicos, medicamentos que induzcan prolongación de la onda QT y corticosteroides. **Precauciones**: Usar con precaución en pacientes ancianos debido a que pueden presentarse estados de debilidad, hipotensión ortostática e incoordinación psicomotriz. Usar con precaución debido al riesgo de hepatotoxicidad. **Recomendaciones**: Tomar máximo por 1 semana y preferiblemente en la noche. Los ancianos deben comenzar el tratamiento con la mitad de la dosis normal.	
Ruibarbo	*Rheum officinale* H.Bn. *Rheum palmatum* L.	Raices			
Psyllium	*Plantago indica* L. (Sinónimos: *Plantago psyllium* L.)	Semillas (Cáscara)	Laxante. Tratamiento del estreñimiento ocasional y afecciones en las cuales se requiera una fácil evacuación intestinal con heces blandas. Coadyuvante en la reducción de los niveles de colesterol	**Contraindicaciones y advertencias**: Hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo y lactancia. Niños menores de 12 años. Obstrucción biliar. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo. Colon catártico. Colitis ulcerosa. Hemorroides. Estreñimiento crónico. Apendicitis. Cistitis. Estados inflamatorios uterinos. Insuficiencia hepática, renal y cardiaca. Por utilización frecuente o prolongada se puede presentar aumento de la pérdida de agua y sales, particularmente de potasio, desequilibrio electrolítico, dolor abdominal, pigmentación de la orina, diarrea, nauseas, vómito e hipopotasemia. En pacientes diabéticos se debe controlar los niveles de glicemia, ya que pueden verse afectados. Se debe monitorizar al paciente cuando aparece reacciones alérgicas (dermatitis, erupciones cutáneas) La inhalación del polvo de las semillas de Ispágula puede desencadenar reacciones alérgicas. Consumir los medicamentos, vitaminas y/o minerales 2 horas antes o después de su administración. Ingerir con abundante agua. **Interacciones**: No administrar concomitantemente con medicamentos, alimentos, vitaminas y minerales debido a que puede disminuir su absorción. Pueden potenciar el efecto de medicamentos cardioactivos (Betabloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, digitálicos) e hipoglicemiantes. No consumir concomitantemente con litio, carbamazepina y con antidepresivos tricíclicos. La administración concomitante con los diuréticos de asa, tiazídicos y corticoides puede exacerbar la deficiencia de potasio. **Precauciones**: Usar con precaución en pacientes ancianos debido a que pueden presentarse estados de debilidad, hipotensión ortostática e incoordinación psicomotriz. Usar con precaución debido al riesgo de hepatotoxicidad. **Recomendaciones**: Tomar máximo por 1 semana y preferiblemente en la noche. Los ancianos deben comenzar el tratamiento con la mitad de la dosis normal.	GRANULADO: Semillas de psyllium 52%; Cáscara de ispagula 2,2%; Frutos de sen 12,4% (Acta 60 de 1997)
Ispagula	*Plantago ovata Forssk*	Semillas (Cáscara)			
Sen	Senna alexandrina Mill. (Sinónimos: *Cassia angustifolia* Vahl., *Cassia senna* L., *Cassia acutifolia* Delile.)	Frutos y hojas			

Nombre común	Nombre científico	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas
Alcachofa	*Cynara scolymus* L.	Hojas	Colerético, colagogo. Coadyuvante en el tratamiento de dispepsias y disfunciones hepatobiliares menores.	**Contraindicaciones y advertencias:** Hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo y lactancia. Niños menores de 12 años. Obstrucción biliar. Estenosis u obstrucción del tracto digestivo, oclusión intestinal posible o existente, síntomas de apendicitis y demás estados dolorosos e inflamatorios del aparato digestivo. No usar como antihelmíntico ni para el tratamiento de las litiasis biliares. El extracto alcohólico de la hoja de boldo y la boldina producen cambios en los niveles plasmáticos de colesterol, bilirrubina, glucosa, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa. Utilizar con precaución en caso de hipertensión o cardiopatía No consumir con lácteos. **Recomendaciones:** Tomar máximo por 1 semana y preferiblemente en la noche.	CÁPSULA: Alcachofa 200mg, Boldo 100mg (Acta 33 de 1998). TABLETA: Alcachofa 250mg, Boldo 100mg (Acta 05 de 1999). CÁPSULA: Extracto de hojas de alcachofa 200mg, extracto de hojas de boldo 200mg (Acta 02 de 1999). SOLUCIÓN ORAL: Boldo 15%, Alcachofa 5%. (Acta 27 de 2004). SOLUCIÓN ORAL: Cada 100mL contiene:15g de Boldo, 5g de Alcachofa (Acta 08 de 2005). CÁPSULA: Extracto seco de Alcachofa 1:1 en almidón de maíz 250 mg, extracto seco de Boldo 0.2:1 en almidón de maíz 250mg (Acta 14 de 2005). JARABE: Cada 100 mL contiene: Extracto 1:1 de hojas de alcachofa (*Cynara scolymus* L.) en alcohol etílico del 48%- 5,0 g, Extracto 1:1 de hojas de boldo (*Peumus boldus Molina*) en alcohol etílico del 48%-5,0 g. (Acta 05 de 2012). CÁPSULA: Cada cápsula contiene: Extracto seco 5:1 de hojas de alcachofa-(*Cynara scolymus* L - 50 mg, Extracto seco 5:1 de hojas de boldo-(*Peumus boldus Molina*) -50 mg (Acta 12 de 2012). CÁPSULA: Cada cápsula contiene: Extracto seco 1:1 de hojas de alcachofa-*Cynara scolymus* L. - 250 mg, Extracto seco 1:1 de hojas de boldo -*Peumus boldus Molina* - 250 mg (Acta 03 de 2013). TABLETA: Alcachofa 250 mg, Boldo 100 mg (Acta 13 de 2014). TABLETA: Alcachofa 250 mg, Boldo 250 mg (Acta 13 de 2014). SOLUCION ORAL: Cada 100 ml contiene extracto 1:5 de hojas de boldo (*Peumus boldus Molina*) 15 ml, extracto 1:7,5 de hojas de alcachofa (*Cynara scolymus* L.) 5 ml (Acta 08 de 2016). SOLUCION ORAL: Cada 100 ml contiene extracto de boldo 1:5 de polvo de hojas en alcohol al 36% (*Peumus boldus Molina*) 15 ml, extracto de alcachofa 1:7,5 de polvo de hojas en alcohol al 36% (*Cynara scolymus* L.) 5 ml (Acta 08 de 2016). SOLUCION ORAL: Cada100 ml contiene extracto 1:1 de hojas de alcachofa (*Cynara scolymus* L.) en alcohol etílico del 48% 5 g, extracto 1:1 de hojas de boldo (P*eumus boldus Molina*) en alcohol etilico del 48% 5 g (Acta 08 de 2016). CÁPSULA: Cada cápsula contiene hojas pulverizadas de boldo (*Peumus boldus Molina*) 125 mg, hojas pulverizadas de alcachofa (*Cynara scolymus* L.) 125 mg (Acta 08 de 2016). CÁPSULA: Cada cápsula contiene polvo de hojas pulverizadas de alcachofa (*Cynara scolymus* L.) 200 mg, polvo de hojas pulverizadas de boldo (*Peumus boldus Molina*) 100 mg (Acta 08 de 2016).
Boldo	*Peumus boldus Molina*	Hojas			
Alcachofa	*Cynara scolymus* L.	Hojas	Laxante. Tratamiento del estreñimiento ocasional y afecciones en las cuales se requiera una fácil evacuación intestinal con heces blandas	**Contraindicaciones y advertencias:** Hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo y lactancia. Niños menores de 12 años. Obstrucción biliar. Estenosis u obstrucción del tracto digestivo, oclusión intestinal posible o existente, síntomas de apendicitis y demás estados dolorosos e inflamatorios del aparato digestivo. Úlcera gastroduodenal.	Cada mL contiene: extracto hidroalcohólico de alcachofa (*Cynara scolymus* L.) 1:5 -0,30 mL, Extracto hidroalcohólico de boldo (*Peumus boldus*) 1:5-0,30 mL, extracto hidroalcohólico de ruibarbo

Nombre común	Nombre científico	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas
Boldo	*Peumus boldus Molina*	Hojas	Colerético. Colagogo. Coadyuvante en el tratamiento de dispepsias y disfunciones hepatobiliares menores.	Hemorroides. Estreñimiento crónico. Cistitis. Menstruación. Insuficiencia renal o cardiaca. La asociación puede producir dolor abdominal y espasmos en pacientes con colon irritable, en estos casos debe suspenderse el tratamiento. El uso crónico de preparaciones a base de ruibarbo puede producir diarrea intensa que conduce a desbalance electrolítico, lo cual ocasiona desordenes cardíacos y astenia muscular, puede ocasionar también albuminuria, hematuria, pigmentación de la mucosa intestinal o de la orina. Por la abundancia de oxalatos, se puede facilitar el desarrollo de litiasis oxálicas. No usar como antihelmíntico ni para el tratamiento de las litiasis biliares. El extracto alcohólico de la hoja de boldo y la boldina producen cambios en los niveles plasmáticos de colesterol, bilirrubina, glucosa, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa. Utilizar con precaución en caso de hipertensión o cardiopatía. No consumir con lácteos. **Interacciones**: Heterósidos cardiotónicos, diuréticos, antiulcerosos, antiarrítmicos, medicamentos que induzcan prolongación de la onda QT y corticosteroides. **Recomendaciones**: Tomar máximo por 1 semana y preferiblemente en la noche.	
Ruibarbo	*Rheum officinale* H.Bn. *Rheum palmatum* L.	Raíz			
Alcachofa	*Cynara scolymus* L.	Hojas	Laxante. Tratamiento del estreñimiento ocasional y afecciones en las cuales se requiera una fácil evacuación intestinal con heces blandas. Colerético, colagogo. Coadyuvante en el tratamiento de dispepsias y disfunciones hepatobiliares menores.	**Contraindicaciones y advertencias**: Hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo y lactancia. Niños menores de 12 años. Obstrucción biliar. Estenosis u obstrucción del tracto digestivo. Enfermedades del colon. Oclusión intestinal posible o existente, síntomas de apendicitis y demás estados dolorosos e inflamatorios del aparato digestivo. Estreñimiento crónico. Ictericia grave. Por utilización frecuente o prolongada se puede presentar aumento de la pérdida de agua y sales, particularmente de potasio, desequilibrio electrolítico, dolor abdominal, pigmentación de la orina, diarrea, nauseas, vómito e hipopotasemia. No usar como antihelmíntico ni para el tratamiento de las litiasis biliares. El extracto alcohólico de la hoja de boldo y la boldina producen cambios en los niveles plasmáticos de colesterol, bilirrubina, glucosa, alanina aminotranferasa y aspartato aminotranferasa. En algunas ocasiones pueden presentarse casos de alergias (rinitis y asma especialmente) causado por la corteza de la cáscara sagrada.	JARABE: Alcachofa hojas 2%, Boldo hojas secas 0.5%, Cáscara sagrada corteza 0.25% (Acta 05 de 2002)
Boldo	*Peumus boldus Molina*	Hojas			

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas
Cáscara sagrada	*Frangula purshiana Cooper* (Sinónimo: *Rhamnus purshiana* DC.)	Corteza		Utilizar con precaución en caso de hipertensión o cardiopatía. No consumir con lácteos. **Interacciones**: Heterósidos cardiotónicos, diuréticos y antiulcerosos. **Precauciones:** En pacientes ancianos puede presentarse debilidad, falta de coordinación e hipotensión ortostática. **Recomendaciones:** Tomar máximo por 1 semana y preferiblemente en la noche.	
Alcachofa	*Cynara scolymus* L.	Hojas	Laxante. Tratamiento del estreñimiento ocasional y afecciones en las cuales se requiera una fácil evacuación intestinal con heces blandas. Colerético. Colagogo. Coadyuvante en el tratamiento de dispepsias y disfunciones hepatobiliares menores.	**Contraindicaciones y advertencias**: Hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo y lactancia. Niños menores de 12 años. Obstrucción biliar. Estenosis u obstrucción del tracto digestivo. Enfermedades del colon. Oclusión intestinal posible o existente, síntomas de apendicitis y demás estados dolorosos e inflamatorios del aparato digestivo. Hemorroides. Estreñimiento crónico. Ictericia grave. Cistitis. Insuficiencia hepática, renal y cardiaca. Por utilización frecuente o prolongada se puede presentar aumento de la pérdida de agua y sales, particularmente de potasio, desequilibrio electrolítico, dolor abdominal, pigmentación de la orina, diarrea, nauseas, vómito e hipopotasemia. No usar como antihelmíntico ni para el tratamiento de las litiasis biliares. El extracto alcohólico de la hoja boldo y la boldina producen cambios en los niveles plasmáticos de colesterol, bilirrubina, glucosa, alanina aminotransferasa y aspartato aminotranferasa. En algunas ocasiones pueden presentarse casos de alergias (rinitis y asma especialmente) causado por la corteza de la cáscara sagrada. Utilizar con precaución en caso de hipertensión o cardiopatía. No consumir con lácteos. **Interacciones**: Heterósidos cardiotónicos y antiulcerosos. La administración concomitante con los diuréticos de asa, tiazídicos y corticoides puede exacerbar la deficiencia de potasio. **Precauciones:** Usar con precaución en pacientes ancianos debido a que pueden presentarse estados de debilidad, hipotensión ortostática e incoordinación psicomotriz. Usar con precaución debido al riesgo de hepatotoxicidad. **Recomendaciones**: Tomar máximo por 1 semana y preferiblemente en la noche. Los ancianos deben comenzar el tratamiento con la mitad de la dosis normal.	SOLUCIÓN ORAL: Alcachofa hojas 2%, boldo hojas 0.5g, sen (*Cassia Spp*) hojas 0.5g, cáscara sagrada corteza 0.25g. (Acta 44 de 2003) SOLUCIÓN ORAL: Cada 100mL contienen extracto Hidroglicólico al 13.33% de polvo de hojas de boldo 2.5g, extracto Hidroglicólico al 13.33% de polvo de hojas de alcachofa 10g, extracto Hidroglicólico al 13.33% de polvo de hojas de cáscara sagrada 2.5g, extracto Hidroglicólico al 13.33% de polvo de hojas de sen 2.5g (Acta 05 de 2006). SOLUCIÓN ORAL: (*Cynara scolymus*) equivalente a 2g de hojas de alcachofa 4g; extracto etanólico al 50% de hojas de boldo (*Peumus boldus*) equivalente a 0,5g de hojas de boldo 1g; extracto etanólico al 50% de hojas de sen (*Cassia spp*) equivalente a 0,5 de hojas de sen 1g; extracto etanólico al 50% de corteza de cascara sagrada (*Rhamnus purshiana*) equivalente a 0,25g de corteza de cáscara sagrada (Acta 02 de 2008)
Boldo	*Peumus boldus Molina*	Hojas			
Cáscara sagrada	*Frangula purshiana Cooper* (Sinónimo: *Rhamnus purshiana* DC.)	Corteza			
Sen	*Senna alexandrina Mill.* (Sinónimos: *Cassia angustifolia Vahl., Cassia senna L., Cassia acutifolia Delile.*)	Frutos, hojas			

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas
Cáscara sagrada	*Frangula purshiana Cooper* (Sinónimo: *Rhamnus purshiana* DC.)	Corteza	Laxante. Tratamiento del estreñimiento ocasional y afecciones en las cuales se requiera una fácil evacuación intestinal con heces blandas.	**Contraindicaciones y advertencias:** Hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo y lactancia. Niños menores de 12 años. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo. Enfermedades del colon. Hemorroides. Estreñimiento crónico. Apendicitis. Obstrucción biliar. Ictericia grave. Cistitis. Insuficiencia hepática, renal y cardiaca. Por utilización frecuente o prolongada se puede presentar aumento de la pérdida de agua y sales, particularmente de potasio, desequilibrio electrolítico, dolor abdominal, pigmentación de la orina, diarrea, nauseas, vómito e hipopotasemia. En algunas ocasiones pueden presentarse casos de alergias (rinitis y asma especialmente) causado por la corteza de la cáscara sagrada. **Interacciones:** Heterósidos cardiotónicos, diuréticos y antiulcerosos. Precauciones: Usar con precaución en pacientes ancianos debido a que pueden presentarse estados de debilidad, hipotensión ortostática e incoordinación psicomotriz. Usar con precaución debido al riesgo de hepatotoxicidad. **Recomendaciones:** Tomar máximo por 1 semana y preferiblemente en la noche. Los ancianos deben comenzar el tratamiento con la mitad de la dosis normal.	CAPSULA: Corteza de cáscara sagrada 200mg; hojas de sen 100mg (Cassia acutifolia). (Acta 06 de 2004)
Sen	*Senna alexandrina Mill.* (Sinónimos: *Cassia angustifolia Vahl., Cassia senna L., Cassia acutifolia Delile*).				
Boldo	*Peumus boldus Molina*	Hojas	Laxante. Tratamiento del estreñimiento ocasional y afecciones en las cuales se requiera una fácil evacuación intestinal con heces blandas. Colerético.	**Contraindicaciones y advertencias**: Hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo y lactancia. Niños menores de 12 años. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo. Enfermedades del colon. Hemorroides. Estreñimiento crónico. Apendicitis. Obstrucción biliar. Ictericia grave. Cistitis. Insuficiencia hepática, renal y cardiaca. Por utilización frecuente o prolongada se puede presentar aumento de la pérdida de agua y sales, particularmente de potasio, desequilibrio electrolítico, dolor abdominal, pigmentación de la orina, diarrea, nauseas, vómito e hipopotasemia. No usar como antihelmíntico ni para el tratamiento de las litiasis biliares. El extracto alcohólico de la hoja de boldo y la boldina producen cambios en los niveles plasmáticos de colesterol, bilirrubina, glucosa, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa. En algunas ocasiones pueden presentarse casos de alergias (rinitis y asma especialmente) causado por la corteza de la cáscara sagrada.	TABLETA: Extracto fluido de boldo 166mg, extracto de fluido de cáscara sagrada 166mg, extracto fluido de sen 166mg (Acta 27 de 2004) CÁPSULA: Cada cápsula contiene: polvo de hojas de boldo (Peumus boldus Molina), polvo de hojas de sen (Cassia spp), polvo de cáscara sagrada (Rhamnus purshiana L.) 150 mg cada una. (Acta 03 de 2008 y Acta 08 de 2009). Tableta cubierta: Cada tableta cubierta contiene: Polvo de hojas de boldo (Peumus boldus Molina) 200,0 mg, polvo de hojas de sen (Cassia spp) 150,0 mg, polvo de corteza de cáscara sagrada (Rhamnus purshiana L.) 150,0 mg. (Acta 05 de 2011). SOLUCIÓN ORAL: Cada 100 ml contiene extracto fluido de hojas de boldo (Peumus boldus Molina) 8ml, extracto fluido de corteza de cáscara sagrada (Rhamnus pursiana DC.) 8 ml, extracto fluido de hojas de sen (Cassia senna L.) 8 ml (Acta 08 de 2016).
Cáscara sagrada	*Frangula purshiana* Cooper (Sinónimo: *Rhamnus purshiana* DC.)	Corteza			

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas
Sen	*Senna alexandrina Mill. (Sinónimos: Cassia angustifolia Vahl., Cassia senna L., Cassia acutifolia Delile).*			**Interacciones:** Heterósidos cardiotónicos, diuréticos y antiulcerosos. Precauciones: Usar con precaución en pacientes ancianos debido a que pueden presentarse estados de debilidad, hipotensión ortostática e incoordinación psicomotriz. Usar con precaución debido al riesgo de hepatotoxicidad. Recomendaciones: Tomar máximo por 1 semana y preferiblemente en la noche. Los ancianos deben comenzar el tratamiento con la mitad de la dosis normal.	CÁPSULA: Cada cápsula contiene polvo de hojas de Boldo (Peumus boldus Molina) 150mg, Polvo de hojas de Sen (Cassia senna L.) 150mg, Polvo de corteza de cáscara sagrada (Rhamnus purshiana L.) 50mg (Acta 14 de 2016).
Boldo	*Peumus boldus Molina*	Hojas	Laxante. Tratamiento del estreñimiento ocasional y afecciones en las cuales se requiera una fácil evacuación intestinal con heces blandas. Colerético. Colagogo. Coadyuvante en la reducción de los niveles de colesterol	**Contraindicaciones y advertencias:** Hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo y lactancia. Niños menores de 12 años. Obstrucción biliar. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo. Hemorroides. Estreñimiento crónico. Apendicitis. Enfermedades del colon, ictericia grave. Cistitis. Estados inflamatorios uterinos. Insuficiencia hepática, renal y cardiaca. Por utilización frecuente o prolongada se puede presentar aumento de la pérdida de agua y sales, particularmente de potasio, desequilibrio electrolítico, dolor abdominal, pigmentación de la orina, diarrea, nauseas, vómito e hipopotasemia. No usar como antihelmíntico ni para el tratamiento de las litiasis biliares. El extracto alcohólico de la hoja de boldo y la boldina producen cambios en los niveles plasmáticos de colesterol, bilirrubina, glucosa, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.	POLVO: Polvo de hojas de Boldo 0,36%, corteza de Cáscara sagrada 0.18%, semillas de Psyllium 3.50%, hojas de Sen 5.30 % (Acta 34 de 2001) TABLETA: Polvo de hojas de boldo 100mg, polvo de corteza de cáscara sagrada 150mg, polvo de semillas de Psyllium 200mg, polvo de hojas de sen (Cassia spp) 50mg. (Acta 23 de 2005) TABLETA: 150mg de Boldo; 150mg de corteza de cáscara sagrada; 100mg de semillas de Plantago psyllium; 50mg de Sen (Cassia angustifolia) (Acta 23 de 2005).
Cáscara sagrada	*Frangula purshiana Cooper (Sinónimo: Rhamnus purshiana DC.)*	Corteza			

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas
Psyllium	*Plantago indica L. (Sinónimo: Plantago psyllium L.)*	Semillas		En algunas ocasiones pueden presentarse casos de alergias (rinitis y asma especialmente) causado por la corteza de la cáscara sagrada En pacientes diabéticos se debe controlar los niveles de glicemia, ya que pueden verse afectados. Se debe monitorizar al paciente cuando aparece reacciones alérgicas (dermatitis, erupciones cutáneas) Consumir los medicamentos, vitaminas y/o minerales 2 horas antes o después de su administración. Ingerir con abundante agua. Interacciones: No administrar concomitantemente con medicamentos, alimentos, vitaminas y minerales debido a que puede disminuir su absorción. Diuréticos, antiulcerosos. Pueden potenciar el efecto de medicamentos cardioactivos (Betabloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, digitálicos) e hipoglicemiantes. No consumir concomitantemente con litio, carbamazepina y con antidepresivos tricíclicos. La administración concomitante con los diuréticos de asa, tiazidicos y corticoides puede exacerbar la deficiencia de potasio. **Precauciones**: Usar con precaución en pacientes ancianos debido a que pueden presentarse estados de debilidad, hipotensión ortostática e incoordinación psicomotriz. Usar con precaución debido al riesgo de hepatotoxicidad. **Recomendaciones**: Tomar máximo por 1 semana y preferiblemente en la noche. Los ancianos deben comenzar el tratamiento con la mitad de la dosis normal.	CÁPSULA: Cada cápsula contiene: Boldo (Peumus boldus) extracto seco hojas (1:1) 0,1g, sen (Cassia angustifolia) extracto seco hojas (1,1), cascara sagrada (Rhamnus purshiana) extracto seco corteza 0,1 g, psyllium (Plantago psyllium) polvo semillas 0,1g. (Acta 01 de 2007). CÁPSULA: Cada cápsula contiene: hojas de boldo (Peumus boldus Molina) polvo 150 mg, hojas de cáscara sagrada (Rhamnus purshiana) polvo 150,0 mg, semillas de psyllium (Plantago psyllium) polvo 100,0 mg., hojas de sen (Cassia angustifolia) polvo 50 mg. (Acta 09 de 2015).
Sen	*Senna alexandrina Mill. (Sinónimos: Cassia angustifolia Vahl., Cassia senna L., Cassia acutifolia Delile.)*	Frutos, hojas			
Boldo	*Peumus boldus Molina*	Hojas		**Contraindicaciones y advertencias**: Hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo y lactancia. Menores de 12 años. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo. Úlcera gastroduodenal. Enfermedades del colon. Hemorroides. Estreñimiento crónico. Apendicitis. Obstrucción biliar. Ictericia grave. Menstruación. Cistitis. Insuficiencia renal o cardiaca.	JARABE: Extracto fluido de cáscara sagrada 10%, Extracto fluido del Boldo 6%, Extracto fluido de Ruibarbo 2%. (Acta 14 de 1996). POLVO: Cada sobre por 2g contiene Cáscara sagrada extracto seco 60mg, Boldo extracto seco 20mg, Ruibarbo extracto seco 20mg. (Acta 14 de 1996)

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas
Cáscara sagrada	Frangula purshiana Cooper (Sinónimo: Rhamnus purshiana DC.)	Corteza	Laxante. Tratamiento del estreñimiento ocasional y afecciones en las cuales se requiera una fácil evacuación intestinal con heces blandas. Colerético. Colagogo.	Apendicitis. Obstrucción biliar. Ictericia grave. Menstruación. Cistitis. Insuficiencia renal o cardiaca. La asociación puede producir dolor abdominal y espasmos en pacientes con colon irritable, en estos casos debe suspenderse el tratamiento. La utilización frecuente o prolongada puede ocasionar desbalance electrolítico con pérdida particularmente de potasio, lo cual ocasiona desórdenes cardíacos y astenia muscular, albuminuria, hematuria, vómito y pigmentación de la mucosa intestinal o de la orina. Por la abundancia de oxalatos, se puede facilitar el desarrollo de litiasis oxálicas. No usar como antihelmíntico ni para el tratamiento de las litiasis biliares. El extracto alcohólico de la hoja de boldo y la boldina producen cambios en los niveles plasmáticos de colesterol, bilirrubina, glucosa, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa. En algunas ocasiones pueden presentarse casos de alergias (rinitis y asma especialmente) causado por la corteza de la cáscara sagrada. Interacciones: Heterósidos cardiotónicos, diuréticos, antiulcerosos. antiarrítmicos, medicamentos que induzcan prolongación de la onda QT y corticosteroides. **Precauciones**: Usar con precaución en pacientes ancianos debido a que pueden presentarse estados de debilidad, hipotensión ortostática e incoordinación psicomotriz. Recomendaciones: Tomar máximo por 1 semana y preferiblemente en la noche.	JARABE: Extracto fluido del Boldo 5%, Extracto fluido de cáscara sagrada 9%, Extracto fluido de Ruibarbo 2%.(Acta 14 de 1996). JARABE: Extracto fluido de boldo 6g (equivalente a 1,5g extracto blando de boldo), extracto fluido de cáscara sagrada 8 g (equivalente a 2,18g extracto de cáscara sagrada), extracto fluido de ruibarbo 1,5g (equivalente a 0,39g extracto blando de ruibarbo). (Acta 29 de 2003) SOLUCIÓN ORAL: Extracto de boldo 1 g/5mL, extracto de cáscara 1 g/5mL, extracto de ruibarbo 1g/5mL. (Acta 19 de 2004) GRAGEA: 20mg de extracto blando de hojas de boldo; 20mg de extracto blando de cáscara sagrada; 20mg de extracto blando de ruibarbo (Acta 28 de 2006) SOLUCIÓN ORAL:Cada 100mL contienen: extracto de corteza de cáscara sagrada (Rhamnus purshiana 0.2g/mL), 38mL, extracto de hojas de boldo (Peumus boldus 0.2g/mL), 30mL y extracto de rizomas de ruibarbo (Rheum palmatum 0.2g/mL), 6mL. (Acta 10 de 2009) JARABE: Cada 100 mL: Extracto de boldo (1:5) 13,33 mL, Extracto de ruibarbo (1:5) 6,667 mL, Extracto de cáscara sagrada (1:5) 1,333 mL (Acta 01 de 2007). TABLETA: Cada tableta contiene: extracto seco 3:1 Hidroalcóholico de corteza de cáscara sagrada (Rhamunus purshiana de Candole L.)-20 mg, extracto seco de hojas de boldo 3:1 hidroalcohólico (Peumus boldus Molina L.) - 20,0 mg, extracto seco de raíz de ruibarbo 3:1 hidroalcóholico (Rheum officinale L.) - 20,0 mg (Acta 11 de 2013). SOLUCIÓN ORAL: Cada 100 mL contiene: extracto fluido de cáscara sagrada 1:1 en alcohol 36% (Rhamnus purshiana de Candolle-corteza) 10,0 g, extracto de boldo 1:1 en alcohol 36% (Peumus boldus Molina - hojas) 6,0 g, extracto fluido de ruibarbo 1:1 en alcohol 36% (Rheum officinale - raiz) 2,0 g. (Acta 09 de 2015). SOLUCIÓN ORAL: Cada 100 ml contiene: extracto fluido de corteza de cáscara sagrada (Rhamnus purshiana DC.) 10g, extracto fluido de hojas de boldo (Peumus boldus Molina) 6g, extracto fluido de raíz de ruibarbo (Rheum officinale Baill.) 2 g (Acta 06 de 2016). SOLUCION ORAL (JARABE): Cada 100 mL contiene extracto fluido 1:1 de corteza en polvo de cáscara sagrada (Rhamnus purshiana DC) 10 g, extracto fluido 1:1 de hojas en polvo de boldo (Peumus boldus Molina) 6 g, extracto fluido 1:1 de raíz en polvo de ruibarbo(Rheum officinale Baill.) 2 g (Acta 06 de 2016). SOLUCIÓN ORAL: Cada 100 mL contiene extracto fluido de corteza de cáscara sagrada (Rhamnus purshiana DC.) 10 g extracto fluido de hojas de boldo (Peumus boldus Molina) 6g extracto fluido de raíz de ruibarbo (Rheum officinale Baill.) 2 g (Acta 06 de 2016). SOLUCION ORAL (JARABE): Cada 100ml contiene extracto fluido de cáscara sagrada 1:1 en alcohol al 36% (Rhamnus pursiana DC.) corteza 10 g, extracto fluido de boldo 1:1 en alcohol al 36% (Peumus boldus Molina) hojas 6 g, extracto fluido de ruibarbo (1:1 en alcohol al 36%) (Rheum officinale Baill) raíz 2 g (Acta 06 de 2016). GRAGEA: Cada gragea contiene extracto blando de hojas de boldo (Peumus boldus Molina) 3:1 al 20% en etanol 20 mg, extracto blando de corteza de cáscara sagrada (Rhamnus purshiana DC.) 3:1 al 20% en etanol 20 mg, extracto blando de raíz de ruibarbo (Rheum officinale Baill.) 3:1 al 20% en etanol 20 mg (Acta 06 de 2016).SOLUCION ORAL (JARABE): Cada 100 ml contiene extracto fluido 1:1 de corteza de cáscara sagrada (Rhamnus purshiana DC.) solvente agua/ alcohol 96% 10 g, extracto fluido 1:1 de ruibarbo (Rheum officinale Baill) solvente agua/alcohol 96% 2 g, extracto fluido 1:1 de hojas de boldo (Peumus boldus Molina) solvente agua/alcohol 96% 6 g (Acta 06 de 2016). SOLUCION ORAL: Cada 100 ml contienen extracto fluido de hojas de boldo (Peumus boldus Molina) 1:1 en alcohol etílico al 70% 6 g, extracto fluido de corteza de cáscara sagrada (Rhamnus purshiana DC.) 1:1 en alcohol etílico al 70% 8 g, extracto fluido de raíces de ruibarbo (Rheum officinale) 1:1 en alcohol etílico al 70% 1,5 g (Acta 06 de 2016). SOLUCION ORAL: Cada 100 ml contiene extracto fluido de corteza cáscara sagrada (Rhamnus purshiana) 8 ml, extracto fluido de raíz de ruibarbo (Rheum palmatum L.) 1,5 ml, extracto fluido de hojas de boldo (Peumus boldus Molina) 6 ml (Acta 06 de 2016). SOLUCION ORAL (JARABE): Cada por cada 100 ml de solución contiene extracto fluido de corteza de cáscara sagrada (Rhamnus purshiana DC.) 8 g, extracto fluido de raíz de ruibarbo (Rheum officinale Baill.) 1,5 g, extracto fluido de hojas de boldo (Peumus boldus Molina.) 6 g (Acta 06 de 2016). SOLUCION ORAL (JARABE): Cada 100ml contiene extracto fluido de hojas de boldo (Peumus boldus Molina) 6 g, extracto fluido de raíz de ruibarbo (Rheum officinale Baill.) 2 g, extracto fluido de corteza de cáscara sagrada (Rhamnus purshiana DC.) 10 g (Acta 06 de 2016).
Ruibarbo	*Rheum officinale H.Bn. Rheum palmatum L.*	Raiz			

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas
Boldo	*Peumus boldus Molina*	Hojas	Laxante. Tratamiento del estreñimiento ocasional y afecciones en las cuales se requiera una fácil evacuación intestinal con heces blandas. Colerético. Colagogo. Coadyuvante en la reducción de los niveles de colesterol.	Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo y lactancia. Menores de 12 años. Obstrucción biliar. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo. Úlcera gastroduodenal. Enfermedades del colon. Hemorroides. Estreñimiento crónico. Apendicitis. Ictericia grave. Cistitis. Menstruación. Insuficiencia renal o cardiaca. La asociación puede producir dolor abdominal y espasmos en pacientes con colon irritable, en estos casos debe suspenderse el tratamiento. La utilización frecuente o prolongada puede ocasionar desbalance electrolítico con pérdida particularmente de potasio, lo cual ocasiona desórdenes cardíacos y astenia muscular, albuminuria, hematuria, vómito y pigmentación de la mucosa intestinal o de la orina. Por la abundancia de oxalatos, se puede facilitar el desarrollo de litiasis oxálicas. No usar como antihelmíntico ni para el tratamiento de las litiasis biliares. El extracto alcohólico de la hoja de boldo y la boldina producen cambios en los niveles plasmáticos de colesterol, bilirrubina, glucosa, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa. En algunas ocasiones pueden presentarse casos de alergias (rinitis y asma especialmente) causado por la corteza de la cáscara sagrada. En pacientes diabéticos se debe controlar los niveles de glicemia, ya que pueden verse afectados. Se debe monitorizar al paciente cuando aparece reacciones alérgicas (dermatitis, erupciones cutáneas) Consumir los medicamentos, vitaminas y/o minerales 2 horas antes o después de su administración. Ingerir con abundante agua. Interacciones: No administrar concomitantemente con medicamentos, alimentos, vitaminas y minerales debido a que puede disminuir su absorción. Diuréticos, antiulcerosos. antiarrítmicos, medicamentos que induzcan prolongación de la onda QT y corticosteroides.	POLVO: Hojas de Boldo 10%, corteza de Cáscara sagrada 25%, semilla de Psyllium 40%, raíz de Ruibarbo 25%. (Acta 03 de 2002). POLVO PARA RECONSTITUIR: Cada 100 g de polvo contiene: Polvo de semillas de Psyllium (Plantago ovata L.) - 50g., Polvo de hojas de Boldo (Peumus boldus Molina) - 5g., Polvo de raíz de Ruibarbo (Rheum officinale L.) -3 g, Polvo de corteza de Cáscara sagrada (Rhamnus purshiana de Candole) - 2g. Excipientes fibra de manzana (Acta 04 de 2013).
Cáscara sagrada	Frangula purshiana *Cooper (Sinónimo: Rhamnus purshiana DC.)*	Corteza			
Psyllium	*Plantago indica L. (Sinónimo: Plantago psyllium L.)*	Semillas			

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas
Ruibarbo	*Rheum officinale H.Bn. Rheum palmatum L.*	Raíz		Pueden potenciar el efecto de medicamentos cardioactivos (Betabloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, digitálicos) e hipoglicemiantes. No consumir concomitantemente con litio, carbamazepina y con antidepresivos tricíclicos. **Precauciones**: Usar con precaución en pacientes ancianos debido a que pueden presentarse estados de debilidad, hipotensión ortostática e incoordinación psicomotriz. **Recomendaciones**: Tomar máximo por 1 semana y preferiblemente en la noche.	
Boldo	*Peumus boldus Molina*	Hojas	Laxante. Tratamiento del estreñimiento ocasional y afecciones en las cuales se requiera una fácil evacuación intestinal con heces blandas. Colerético. Colagogo	**Contraindicaciones y advertencias**: Hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo y lactancia. Niños menores de 12 años. Obstrucción biliar. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo. Colon catártico. Hemorroides. Estreñimiento crónico. Apendicitis. Cistitis. Estados inflamatorios uterinos. Insuficiencia hepática, renal y cardiaca. Por utilización frecuente o prolongada se puede presentar aumento de la pérdida de agua y sales, particularmente de potasio, desequilibrio electrolítico, dolor abdominal, pigmentación de la orina, diarrea, nauseas, vómito e hipopotasemia. No usar como antihelmíntico ni para el tratamiento de las litiasis biliares. El extracto alcohólico de la hoja de boldo y la boldina producen cambios en los niveles plasmáticos de colesterol, bilirrubina, glucosa, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa. Interacciones: La administración concomitante con los diuréticos de asa, tiazídicos y corticoides puede exacerbar la deficiencia de potasio. En caso de uso crónico puede potenciar el efecto de glucósidos cardiotónicos. La manzanilla puede potenciar el efecto de los anticoagulantes. **Precauciones**: Usar con precaución en pacientes ancianos debido a que pueden presentarse estados de debilidad, hipotensión ortostática e incoordinación psicomotriz. Usar con precaución debido al riesgo de hepatotoxicidad. **Recomendaciones**: Tomar máximo por 1 semana y preferiblemente en la noche. Los ancianos deben comenzar el tratamiento con la mitad de la dosis normal.	TABLETA: Polvo de hojas Boldo 125mg; flores de Manzanilla 180mg; hojas de sen 125mg (Acta 34 de 2001). TABLETA: Cada tableta contiene hojas secas de sen en polvo (Cassia acutifolia Delile) (equivalentes a 3,125 mg de senósidos) 153 mg, hojas secas de boldo en polvo (Peumus boldus Molina) 153mg, flores secas de manzanilla en polvo (Matricaria chamomilla L.) 220mg. (Acta 08 de 2016).
Manzanilla	*Matricaria chamomilla L. (Sinónimo: Matricaria recutita L.)*	Flores			
Sen	*Senna alexandrina Mill. (Sinónimos: Cassia angustifolia Vahl., Cassia senna L., Cassia acutifolia Delile.)*	Frutos, hojas			

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas
Boldo	*Peumus boldus Molina*	Hojas	Laxante. Tratamiento del estreñimiento ocasional y afecciones en las cuales se requiera una fácil evacuación intestinal con heces blandas. Colerético. Colagogo.	**Contraindicaciones y advertencias**: Hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo y lactancia. Niños menores de 12 años. Obstrucción biliar. Estenosis u obstrucción del tracto digestivo, oclusión intestinal posible o existente, síntomas de apendicitis y demás estados dolorosos e inflamatorios del aparato digestivo. Colitis ulcerosa, colon catártico Hemorroides. Estreñimiento crónico. Cistitis. Insuficiencia hepática, renal y cardiaca. Por utilización frecuente o prolongada se puede presentar aumento de la pérdida de agua y sales, particularmente de potasio, desequilibrio electrolítico, dolor abdominal, pigmentación de la orina, diarrea, nauseas, vómito e hipopotasemia. No usar como antihelmíntico ni para el tratamiento de las litiasis biliares. El extracto alcohólico de la hoja de boldo y la boldina producen cambios en los niveles plasmáticos de colesterol, bilirrubina, glucosa, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa. Utilizar con precaución en caso de hipertensión o cardiopatía. No consumir con lácteos. Interacciones: Heterósidos cardiotónicos y antiulcerosos. La administración concomitante con los diuréticos de asa, tiazídicos y corticoides puede exacerbar la deficiencia de potasio. Precauciones: Usar con precaución en pacientes ancianos debido a que pueden presentarse estados de debilidad, hipotensión ortostática e incoordinación psicomotriz. Usar con precaución debido al riesgo de hepatotoxicidad. **Recomendaciones**: Tomar máximo por 1 semana y preferiblemente en la noche. Los ancianos deben comenzar el tratamiento con la mitad de la dosis normal.	Cada 100 g contienen: Extracto fluido de hojas de alcachofa (Cynara scolymus) 4 g, Extracto fluido de hojas de boldo (Peumus boldus Molina) 2 g, Extracto fluido de hojas de sen (Cassia spp) 2 g. (Acta 03 de 2012)
Sen	*Senna alexandrina Mill. (Sinónimos: Cassia angustifolia Vahl., Cassia senna L., Cassia acutifolia Delile.)*	Frutos, hojas			
Alcachofa	*Cynara scolymus L.*	Hojas			
Cáscara sagrada	*Frangula purshiana Cooper (Sinónimo: Rhamnus purshiana DC.)*	Corteza	Laxante. Tratamiento del estreñimiento ocasional y afecciones en las cuales se requiera una fácil evacuación intestinal con heces blandas.	**Contraindicaciones y advertencias**: Hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo y lactancia. Niños menores de 12 años. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo. Úlcera gastroduodenal. Abdomen agudo. Enfermedades del colon. Hemorroides. Estreñimiento crónico. Apendicitis. Obstrucción biliar. Ictericia grave. Menstruación. Cistitis. Insuficiencia renal o cardiaca. La asociación puede producir dolor abdominal y espasmos en pacientes con colon irritable, en estos casos debe suspenderse el tratamiento. La utilización frecuente o prolongada puede ocasionar desbalance electrolítico con pérdida particularmente de potasio, lo cual ocasiona desórdenes cardíacos y astenia muscular, albuminuria, hematuria, vómito y pigmentación de la mucosa intestinal o de la orina. Por la abundancia de oxalatos, se puede facilitar el desarrollo de litiasis oxálicas. En algunas ocasiones pueden presentarse casos de alergias (rinitis y asma especialmente) causado por la corteza de la cáscara sagrada. Interacciones: Heterósidos cardiotónicos, diuréticos, antiulcerosos. antiarrítmicos, medicamentos que induzcan prolongación de la onda QT y corticosteroides. **Precauciones**: Usar con precaución en pacientes ancianos debido a que pueden presentarse estados de debilidad, hipotensión ortostática e incoordinación psicomotriz. **Recomendaciones**: Tomar máximo por 1 semana y preferiblemente en la noche.	CÁPSULA: Cáscara sagrada corteza en polvo 300mg, Ruibarbo raíz en polvo 125mg. (Acta 34 de 2005). TABLETA: Cada tableta contiene: Cáscara sagrada 400 mg (Aporta 109,3 mg de Aloína), Ruibarbo 70 mg (aporta 30,8 mg de Aloína) (Acta 04 de 2013).
Ruibarbo	*Rheum officinale H.Bn. Rheum palmatum L.*	Raíz			

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas
Cáscara sagrada	*Frangula purshiana Cooper (Sinónimo: Rhamnus purshiana DC.)*	Corteza	Laxante. Tratamiento del estreñimiento ocasional y afecciones en las cuales se requiera una fácil evacuación intestinal con heces blandas.	**Contraindicaciones y advertencias**: Hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo y lactancia. Niños menores de 12 años. Obstrucción biliar. Estados inflamatorios u obstructivos del tracto digestivo. Úlcera gastroduodenal. Enfermedades del colon. Hemorroides. Estreñimiento crónico. Apendicitis. Ictericia grave. Cistitis. Menstruación. Estados inflamatorios uterinos. Insuficiencia hepática, renal o cardiaca. La asociación puede producir dolor abdominal y espasmos en pacientes con colon irritable, en estos casos debe suspenderse el tratamiento. La utilización frecuente o prolongada puede ocasionar desbalance electrolítico con pérdida particularmente de potasio, lo cual ocasiona desórdenes cardiacos y astenia muscular, albuminuria, hematuria, vómito y pigmentación de la mucosa intestinal o de la orina. Por la abundancia de oxalatos, se puede facilitar el desarrollo de litiasis oxálicas. En algunas ocasiones pueden presentarse casos de alergias (rinitis y asma especialmente) causado por la corteza de la cáscara sagrada. En pacientes diabéticos se debe controlar los niveles de glicemia, ya que pueden verse afectados. La inhalación del polvo de las semillas de Ispágula puede desencadenar reacciones alérgicas. Consumir los medicamentos, vitaminas y/o minerales 2 horas antes o después de su administración. Ingerir con abundante agua. Interacciones: No administrar concomitantemente con medicamentos, alimentos, vitaminas y minerales debido a que puede disminuir su absorción. Diuréticos, antiulcerosos. antiarrítmicos, medicamentos que induzcan prolongación de la onda QT y corticosteroides. La administración concomitante con los diuréticos de asa, tiazídicos y corticoides puede exacerbar la deficiencia de potasio. En caso de uso crónico puede potenciar el efecto de glucósidos cardiotónicos. No consumir concomitantemente con antidepresivos triciclicos. **Precauciones**: Usar con precaución en pacientes ancianos debido a que pueden presentarse estados de debilidad, hipotensión ortostática e incoordinación psicomotriz. Usar con precaución debido al riesgo de hepatotoxicidad. **Recomendaciones**: Tomar máximo por 1 semana y preferiblemente en la noche. Los ancianos deben comenzar el tratamiento con la mitad de la dosis normal.	CÁPSULA: Polvo de corteza de cáscara sagrada 80mg; polvo de ispágula 240mg; polvo de raíz de ruibarbo 80mg; polvo de hojas de sen 100mg (Acta 20 de 2004). CÁPSULA: Extracto seco de cáscara sagrada 50mg; polvo de ispágula 150mg; polvo de raiz de ruibarbo 30mg; polvo de hojas de sen 60mg (Acta 23 de 2005)
Ispagula	*Plantago ovata Forssk*	Semillas, cascarilla (testa y cutícula) de las semillas.			
Ruibarbo	*Rheum officinale H.Bn. Rheum palmatum L.*	Raíz			
Sen	*Senna alexandrina Mill. (Sinónimos: Cassia angustifolia Vahl., Cassia senna L., Cassia acutifolia Delile.)*	Frutos, hojas			

Nombre común	Nombre científico	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas
Valeriana	Valeriana officinalis L./Valeriana laurifolia Kunth (Sinónimo: Valeriana pavonii Poepp.& Endl.)/ Valeriana scandens L.	Rizomas y raíz	Sedante, coadyuvante en el tratamiento de la ansiedad y transtornos del sueño de origen nervioso.	**Contraindicaciones y advertencias**: Hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo, lactancia, menores de 3 años y cuando se requiera estado de alerta. No prolongar su uso por más de dos meses, ya que puede causar dependencia psiquica. Su uso prolongado y a dosis altas puede causar cefalea, letargia y provocar efectos graves como paro cardiaco. **Interacciones:** Puede aumentar el mareo que causan algunos fármacos como benzodiacepinas, barbitúricos, algunos analgésicos derivados de opioides, algunos antidepresivos y el alcohol. Se pueden presentar sinergismo con depresores del SNC	JARABE: Tintura de raíces de valeriana 5 mL/ 100 mL; Tintura de hojas de lechuga 5 mL/ 100 mL. (Acta 14 de 2002). SOLUCIÓN ORAL: Cada 100 ml contiene extracto 1:1 de valeriana en alcohol del 36% parte usada rizomas y raíces de (Valeriana pavonii Poepp. & Endl.) 5 ml, extracto 1:1 de lechuga en alcohol del 36% parte usada hojas de (Lactuca sativa L.) 5ml (Acta 08 de 2016).
Lechuga	*Lactuca sativa L.*	Hojas de la planta con botones (yemas) florales			
Valeriana	*Valeriana Officinalis l./ Valeriana Laurifolia kunth (sinónimo: valeriana pavonii poepp.& Endl.)/ Valeriana scandens l.*	Rizomas y raíz	Sedante, coadyuvante en el tratamiento de la ansiedad y transtornos del sueño de origen nervioso.	**Contraindicaciones y advertencias**: Hipersensibilidad a los componentes de la planta. Embarazo, lactancia, menores de 3 años y cuando se requiera estado de alerta. Hiperestrogenia. No prolongar su uso por más de dos meses, ya que puede causar dependencia psíquica. Su uso prolongado y a dosis altas puede causar cefalea, náuseas y vértigo Interacciones: Puede aumentar el mareo que causan algunos fármacos como benzodiacepinas, barbitúricos, algunos analgésicos derivados de opioides, algunos antidepresivos y el alcohol. Se pueden presentar sinergismo con depresores del SNC, anticolinérgicos y antihistamínicos. Puede disminuir los niveles plamáticos de fármacos que se metabolizan por citocromo P450.	GRAGEA: Extracto seco de raíz de valeriana 250mg, Extracto seco de espigas de lúpulo 60mg (Acta 03 de 2000). TABLETAS RECUBIERTAS: Cada tableta recubierta contiene: 500 mg de Extracto seco hidroalcohólico de raíz de Valeriana Porcentaje de Extracción de la Droga DER Extracción 4-6:1, en metanol 45% p/p, correspondiente a 374 mg de extracto nativo de Valeriana.120 mg de Extracto seco de flores de Humulus lupulus, Porcentaje de Extracción de la Droga DER Extracción 5-7:1, en metanol 45% p/p, Correspondiente a 84 mg de extracto nativo de Humulus lupulus (Acta 09 de 2013 modificada por el Acta 08 de 2014).
Lúpulo	*Humulus lupulus L.*	Estróbilos o conos femeninos			
Valeriana	*Valeriana officinalis L. /Valeriana laurifolia Kunth (Sinónimo: Valeriana pavonii Poepp.& Endl.)/ Valeriana scandens L.*	Rizoma y raíz	Sedante, coadyuvante en el tratamiento de la ansiedad y transtornos del sueño de origen nervioso.	**Contraindicaciones y advertencias**: Hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo, lactancia, menores de 3 años y cuando se requiera estado de alerta. Hipotiroidismo. No prolongar su uso por más de dos meses, ya que puede causar dependencia psíquica. Su uso prolongado y a dosis altas puede causar cefalea.	SSOLUCIÓN: Raíces de valeriana 4%, hojas de lechuga 3%, hojas de toronjil 3% (Acta 01 de 2001) CÁPSULA: Polvo de raíces de valeriana 150mg, polvo de hojas de lechuga 200mg, polvo de hojas de toronjil 150mg (Acta 21 de 2003) SOLUCIÓN ORAL: Cada 100 ml contiene extracto 1:2 de hojas de lechuga (Lactuca sativa L.) en alcohol etílico al 48% 6 g; extracto 1:2 de hojas de toronjil (Melissa officinalis L.) en alcohol etílico al 48% 6 g; extracto 1:2 de raíces de valeriana (Valeriana officinalis L.) en alcohol etílico al 36% 8 g (Acta 08 de 2016).

Nombre común	*Nombre científico*	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas
Valeriana	*Valeriana officinalis L./Valeriana laurifolia Kunth (Sinónimo: Valeriana pavonii Poepp.& Endl.)/ Valeriana scandens L.*	Rizomas y raíz	Sedante, coadyuvante en el tratamiento de la ansiedad y transtornos del sueño de origen nervioso.	**Contraindicaciones y advertencias**: Hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo, lactancia, menores de 3 años y cuando se requiera estado de alerta. Hipotiroidismo. No prolongar su uso por más de dos meses, ya que puede causar dependencia psíquica. Su uso prolongado y a dosis altas puede causar cefalea. **Interacciones**: Puede aumentar el mareo que causan algunos fármacos como benzodiacepinas, barbitúricos, algunos analgésicos derivados de opioides, algunos antidepresivos y el alcohol. Se pueden presentar sinergismo con depresores del SNC, anticolinérgicos y antihistamínicos.	GRAGEA: Extracto seco de raíces de Valeriana (equivalente a 0.48mg de Ácido Valerénico) 160mg, extracto estandarizado de hojas de Pasiflora (equivalente a 0.6mg de Vitexin) 200mg, extracto de hojas de Toronjil (equivalente a 3.2mg de Ácido Rosmarínico) 80mg. (Acta 05 de 2006). Extracto estandarizado de raíz (*Valeriana officinalis* L.) Equivalente a 0,375 mg de ácidos sesquiterpénicos calculados como ácido valerénico, relación 4 : 1 (1 g de extracto equivale a 4 g de planta seca), cada cápsula contiene: 0,125 g Extracto estandarizado de hojas (*Melissa officinalis* L.) Equivalente a 3,375 mg de derivados hidroxicinámicos calculados como ácido rosmarínico, relación 5:1 (1 g del extracto equivalente a 5 g de planta seca), cada cápsula contiene 0,1125 g Extracto estandarizado de partes aéreas (*Passiflora incarnata* L.) Equivalente a 3,20 mg de flavonoides calculados como vitexina. Relación 3:1 (1 g de extracto equivale a 3 g de planta seca), cada cápsula contiene 0,080 g. (Acta 01 de 2010) Cada mL de solución oral contiene: *Valeriana scandens* 0.0835g Melissa oficinales 0.075g *Passiflora mollisima* 0.0535g (Acta 14 de 2010) Suspensión oral:Cada 1 mL contiene: Valeriana en polvo (*Valeriana scandens*) rizomas 83,5 mg, Toronjil en polvo (Melissa officinalis) tallos y hojas 75,0 mg, Pasiflora hojas (*Passiflora mollisima*) 53,5 mg. (Acta 05 de 2011) CÁPSULA: Cada cápsula contiene extracto estandarizado 4:1 de raíz de valeriana (*Valeriana officinalis* L.) con un contenido de ácidos sesquiterpénicos de 0,375 mg calculados como ácido valerénico 125 mg, extracto estandarizado 5:1 de hojas melisa (*Melissa officinalis* L.) con un contenido de derivados hidroxicinámicos de 3,375 mg calculados como ácido rosmarínico 112,5 mg, extracto estandarizado 3:1 de partes aéreas de pasiflora (*Passiflora incarnata* L.) con un contenido de flavonoides de 3,2 mg calculados como vitexina 80 mg (Acta 08 de 2016). CÁPSULA: Cada cápsula contiene extracto seco 5:1 de hojas de passiflora (*Passiflora incarnata* L.) 200 mg, extracto seco 7:1 de raíces de valeriana (*Valeriana officinalis* L.) 160 mg, extracto seco 5:1 de hojas de toronjil (*Melissa officinalis* L.) 80 mg (Acta 08 de 2016). SOLUCION ORAL (GOTAS): Cada 100 ml contiene extracto 1:1 de raíces de valeriana (*Valeriana officinalis* L.) 8,35 g, extracto 1:1 de hojas de pasiflora (Passiflora incarnata L.) 5,35 g, extracto 1:1 de hojas de toronjil (*Melissa officinalis* L.) 7,5 g (Acta 08 de 2016). POLVO GRANULADO PARA SOLUCIÓN ORAL: Cada sobre de 3 g contiene extracto de valeriana, raíces y rizomas (*Valeriana officinalis* L.) 160 mg, extracto de pasiflora, hojas (*Passiflora incarnata* L.) 200 mg, extracto de toronjil, tallos y hojas (*Melissa officinalis* L.) 80 mg. (Acta 02 de 2017).
Pasiflora	*Passiflora mollisima (Kunth) L.H Bailey / Passiflora incarnata L*	Hojas y partes aéreas			
Toronjil	*Melissa officinalis L*	Tallos y hojas			

Nombre común	Nombres científicos	Droga	Uso aprobado	Contraindicaciones y advertencias	Formas farmacéuticas
Valeriana	*Valeriana officinalis* L./*Valeriana laurifolia Kunth* (Sinónimo:*Valeriana pavonii* Poepp.& Endl.)/*Valeriana scandens* L.	Rizomas y raíz	Sedante, coadyuvante en el tratamiento de la ansiedad y transtornos del sueño de origen nervioso.	**Contraindicaciones y advertencias**: Hipersensibilidad a los componentes de las plantas. Embarazo, lactancia, menores de 3 años y cuando se requiera estado de alerta. Hipotiroidismo. No prolongar su uso por más de dos meses, ya que puede causar dependencia psíquica. Su uso prolongado y a dosis altas puede causar cefalea, letargia y provocar efectos graves como paro cardiaco. **Interacciones**: Puede aumentar el mareo que causan algunos fármacos como benzodiacepinas, barbitúricos, algunos analgésicos derivados de opioides, algunos antidepresivos y el alcohol. Se pueden presentar sinergismo con depresores del SNC	SOLUCIÓN: Raíces de valeriana 4%, hojas de lechuga 3%, hojas de toronjil 3% (Acta 01 de 2001) CÁPSULA: Polvo de raíces de valeriana 150mg, polvo de hojas de lechuga 200mg, polvo de hojas de toronjil 150mg (Acta 21 de 2003) SOLUCIÓN ORAL: Cada 100 ml contiene extracto 1:2 de hojas de lechuga (*Lactuca sativa* L.) en alcohol etílico al 48% 6 g; extracto 1:2 de hojas de toronjil (*Melissa officinalis* L.) en alcohol etílico al 48% 6 g; extracto 1:2 de raíces de valeriana (*Valeriana officinalis* L.) en alcohol etílico al 36% 8 g (Acta 08 de 2016). CÁPSULA DURA: Cada cápsula dura contiene polvo de raíz de valeriana (*Valeriana officinalis* L.) 50 mg, polvo de hojas de lechuga (Lactuca sativa L.) 200 mg, polvo de hojas de toronjil (*Melissa officinales* L.) 150 mg (Acta 08 de 2016).
Lechuga	*Lactuca sativa* L.	Hojas de la planta con botones (yemas florales)			
Toronjil	*Melissa officinalis* L	Hojas			

BIBLIOGRAFÍA

Agbabiaka TB, Wider B, Watson LK, Goodman C. Concurrent Use of Prescription Drugs and Herbal Medicinal Products in Older Adults: A Systematic Review. Drugs Aging. 2017; 34(12):891-905.

Awortwe C, Makiwane M, Reuter H, Muller C, Louw J, Rosenkranz B. Critical evaluation of causality assessment of herb-drug interactions in patients. Br J Clin Pharmacol. 2018; 84(4):679-693.

Bar-Lev Schleider L, Abuhasira R, Novack V. Medical cannabis: aligning use to evidence-based medicine approach. Br J Clin Pharmacol. 2018; 84(11):2458-2462.

Benzie F F, Wachtel-Galor S (ed). Herbal Medicine, Biomolecular and Clinical Aspects 2nd ed. Boca Raton (FL):CRC Press; 2011.

Bernal, H.Y.; García, M.H. y **Quevedo, S.F.** 2011. Pautas para el conocimiento, conservación y uso sostenible de las plantas medicinales nativas en Colombia: Estrategia nacional para la conservación de plantas. Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial e Instituto de Investigación de Recursos Biológicos Alexander von Humboldt. Bogotá, D. C., Colombia.

Bonomo Y, Souza JDS, Jackson A, Crippa JAS, Solowij N. Clinical issues in cannabis use. Br J Clin Pharmacol. 2018; 84(11):2495-2498.

Bruno LO, Simoes RS, de Jesus Simoes M, Girão MJBC, Grundmann O. Pregnancy and herbal medicines: An unnecessary risk for women's health-A narrative review. Phytother Res. 2018; 32(5):796-810.

Bueno JG, Isaza G, Pérez JE. Estudio Etnofarmacológico de Plantas Usadas Empíricamente por Posibles Efectos Inmunoestimulantes. *Rev. Med. Risaralda.* 2001; 7:7-11.

Cadena-González AL, Sørensen M, Theilade I. Use and valuation of native and introduced medicinal plant species in Campo Hermoso and Zetaquira, Boyaca, Colombia. J Ethnobiol Ethnomed. 2013; 9(1):23.

Carvalho ACB, Lana TN, Perfeito JPS, Silveira D. The Brazilian market of herbal medicinal products and the impacts of the new legislation on traditional medicines. J Ethnopharmacol. 2018; 212:29-35.

Chan K, Zhang H, Lin ZX. An overview on adverse drug reactions to traditional Chinese medicines. Br J Clin Pharmacol. 2015; 80(4):834-43.

Cho HJ, Yoon IS. Pharmacokinetic interactions of herbs with cytochrome p450 and p-glycoprotein. Evid Based Complement Alternat Med. 2015; 2015:736431.

Chugh NA, Bali S, Koul A. Integration of botanicals in contemporary medicine: road blocks, checkpoints and go-ahead signals. Integr Med Res. 2018 Jun; 7(2):109-125.

Cohall DH, Griffiths A, Scantlebury-Manning T, Fraser HS, Carrington CM Drug-herb interaction: database of medicinal plants of the Caribbean, their indications, toxicities and possible interactions with conventional medication. West Indian Med J. 2010 ;59(5):503-8.

Cohen PA, Ernst E. Safety of herbal supplements: a guide for cardiologists. Cardiovasc Ther. 2010; 28(4):246-53.

Colalto C: Herbal interactions on absorption of drugs: mechanisms of action and clinical risk assessment. Pharmacol Res. 2010; 62:207-227.

Consolini AE, Ragone MI. Patterns of self-medication with medicinal plants and related adverse events a South American survey. Curr Drug Saf. 2010; 5(4):333-41.

Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, Kitzmiller JP, Pepi M, Tremoli E, Baldassarre D. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood Rev. 2017; 31(4):193-203.

Docampo, P; Cabrerizo, S; Paladino, N; Parreño, L; Ruffolo, V; Mutti, O. Eritrodermia secundaria a planta productora de látex (synadenium grantii). Arch. Argent. Pediatr; 2010; 108(6):556-556.

Dong Y, Wang P, Feng X, Li B, Wang Z, Li H. The Role of Chinese Herbal Medicines and Bioactive Ingredients Targeting Myocardial KCa and KATP Channels in Cardiovascular Diseases. Curr Pharm Des. 2017; 23(7):1070-1076.

Duan L, Guo L, Wang L, Yin Q, Zhang CM, Zheng YG, Liu EH. Application of metabolomics in toxicity evaluation of traditional Chinese medicines. Chin Med. 2018;13:60.

EMA. European Medicines Agency. Human Medicines. Herbal Medicinal Products. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-medicinal-products. Noviembre 14, 2018.

Estupiñan GA, Jiménez EN. Uso de las plantas por grupos campesinos en la franja tropical del Parque Nacional Natural Paramillo (Córdoba, Colombia). Caldasia. 2010; 32:21-32.

Fonnegra R, Jimenez SL. Plantas medicinales aprobadas en Colombia. 2ª.ed. Universidad de Antioquia. Medellín. 2007.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry on Complementary and Alternative Medicine Products and Their Regulation by the Food and Drug Administration. December 2006. https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm144657.htm.

Gomes J, Magalhães A, Michel V, Amado IF, Aranha P, Ovesen RG, Hansen HC, Gärtner F, Reis CA, Touati E. *Pteridium aquilinum* and its ptaquiloside toxin induce DNA damage response in gastric epithelial cells, a link with gastric carcinogenesis. Toxicol Sci. 2012; 126(1):60-71.

Gomez H, Díaz F, Franco L, Mercado J, Guzmán J, Medina J, Gaitán R. Folk medicine in the northern coast of Colombia: an overview. J Ethnobiol Ethnomed. 2011; 7:27.

Gupta MP (ed). 270 plantas medicinales iberoamericanas; CYTED: Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el desarrollo; Presencia Ltda, Santafé de Bogotá 1995.

booksmedicos.org

Gupta MP (ed). 160 plantas medicinales de Latinoamérica, Convenio Andrés Bello, Especies Promisorias de los Países del Convenio Andrés Bello, Ministerio de Educación y Ciencia de España. Corporación Andina de Fomento. Volumen 1-12, Santafé de Bogotá 1995.

Hermann R, von Richter O. Clinical evidence of herbal drugs as perpetrators of pharmacokinetic drug interactions. Planta Med. 2012; 78(13):1458-77.

INVIMA. Ministerio de Salud y de la Protección Social de Colombia (ed). Normas Farmacológicas de la República de Colombia. 6ª ed. 2010.

INVIMA. Ministerio de Salud y de la Protección Social de Colombia (ed). Listado de plantas medicinales aceptadas con fines terapéuticos. 2018 (https://www.invima.gov.co/images/pdf/salas-especializadas/productos-naturales/2018/LISTADO-DE-PLANTAS-DICIEMBRE-2018-dic.pdf).

Isaza CA. Reflexiones sobre la prescripción de productos naturales; Cápsulas, Boletín bimestral de la Sección de Farmacología, Facultad de Medicina, UTP; No.6:1993.

Izzo AA. Interactions between Herbs and Conventional Drugs: Overview of the Clinical Data. Med Princ Pract. 2012; 21:404-428.

Jiménez-González FJ, Veloza LA, Sepúlveda-Arias JC. Anti-infectious activity in plants of the genus Tabebuia. Universitas Scientiarum. 2013 18 (3), 257-267

Kennedy DA, Seely D. Clinically based evidence of drug-herb interactions: a systematic review. Expert Opin Drug Saf. 2010; 9:79-124.

Minghetti P, Franzè S, Zaccara V, Raso F, Morazzoni P. Innovation in Phytotherapy: Is a New Regulation the Feasible Perspective in Europe?. Planta Med. 2016; 82(7):591-595.

Ministerio de la Protección Social. República de Colombia (ed). Vademecum Colombiano de Plantas Medicinales. Bogotá DC. 2008.

Ministerio de Salud y Protección Social. República de Colombia. Decreto No. 1156 de 2018.

Ministerio de Salud y Protección Social. República de Colombia Resolución 2986 de 2018.

Ministerios de Justicia, Ministerio de Agricultura, Ministerio de Salud y Protección Social. República de Colombia. Resolución 579 de 2017.

Ministerio de Salud y Protección Social. República de Colombia. Resolución 2892 de 2017.

Ministerio de la Protección Social. República de Colombia. Decreto 3863 de 2008.

Ministerio de la Protección Social. República de Colombia. Resolución 3096 del 2007.

Ministerio de la Salud. República de Colombia. Decreto No. 337 de 1998.

Moltó J, Valle M, Miranda C, Cedeño S, Negredo E, Barbanoj MJ, Clotet B. Herb-drug interaction between *Echinacea purpurea* and darunavir-ritonavir in HIV-infected patients. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55:326–330.

Mouly S, Lloret-Linares C, Sellier PO, Sene D, Bergmann JF. Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John's Wort?. Pharmacol Res. 2017; 118:82-92.

Amadi CN, Mgbahurike AA. Selected Food/Herb-Drug Interactions: Mechanisms and Clinical Relevance. Am J Ther. 2018; 25(4):e423-e433.

Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. J Nat Prod. 2016;79(3):629-61.

Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. Br J Clin Pharmacol. 2013; 75(3):603-18.

Posadzki P, Watson LK, Ernst E. Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews. Clin Med. 2013; 13(1):7-12.

Rivera, BA. Orientaciones de política para la implementación de una estrategia de conservación de plantas medicinales en Colombia. Presentación en el IX Congreso Latinoamericano de Botánica. Santo Domingo-República Dominicana, 24 de junio de 2006.

Robinson, M M, Zhang, X. The world medicines situation 2011. Traditional medicines: global situation, issues and challenges. Classifications, Terminology and Standards, WHO, Geneva Traditional Medicines, WHO, Geneva 2011.

Sala Especializada de Productos Naturales (SEPN), INVIMA. Ministerio de Salud y de la Protección Social de Colombia. Actas 2008 a 2013.

Sepulveda-Arias JC, Veloza LA, Mantilla-Muriel LE. Anti-Toxoplasma activity of natural products: a review. Recent Pat Antiinfect Drug Discov. 2014; 9(3):186-94.

Shi S, Klotz U. Drug interactions with herbal medicines. Clin Pharmacokinet. 2012; 51(2):77-104.

Stolbach A, Paziana K, Heverling H, Pham P. A Review of the Toxicity of HIV Medications II: Interactions with Drugs and Complementary and Alternative Medicine Products. J Med Toxicol. 2015; 11(3):326-41.

WHO. Guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines. Geneva, World Health Organization, 2007. Disponible en: http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js14215e/

WHO. National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines. Report of a WHO global survey. Disponible en: http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js7916e/

Wiesner J, Knöss W. Future visions for traditional and herbal medicinal products--a global practice for evaluation and regulation? J Ethnopharmacol. 2014; 158 Pt B:516-518.

Yang B, Xie Y, Guo M, Rosner MH, Yang H, Ronco C. Nephrotoxicity and Chinese Herbal Medicine. Clin J Am Soc Nephrol. 2018; 13(10):1605-1611.

Zha W. Transporter-mediated natural product-drug interactions for the treatment of cardiovascular diseases. J Food Drug Anal. 2018; 26(2S):S32-S44.

Zhang Q. Global situation and WHO strategy on traditional medicine. Traditional Medicine and Modern Medicine. 2018; 1(1): 11-13.

booksmedicos.org

ANEXO

MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES

El concepto de "enfermedades raras", llamadas así por su baja incidencia, se ha venido aplicando desde hace ya varios años e incluye enfermedades que, además de su rareza, son generalmente severas y pueden comprometer tanto calidad como cantidad de vida. En Estados Unidos una enfermedad se clasifica como rara cuando afecta a menos de doscientas mil personas, lo que corresponde a un caso por cada 1200 personas, mientras que en Europa es de 5 por 10000 y en el Japón de 4 por 10000. Según la OMS existen unas 5000 enfermedades catalogadas como raras, de las cuales unas 4000 son por anormalidad genética, entre ellas los llamados errores innatos o congénitos del metabolismo.

Es para este tipo de enfermedades que se ha creado un grupo de medicamentos conocidos como "huérfanos" (Orphans Drugs) que, como su nombre lo indica, corresponden a agentes que no son de interés comercial para la industria farmacéutica, dada su baja frecuencia de uso, y que por lo tanto deben ser subsidiados por otras entidades, incluyendo gubernamentales, tanto en su investigación como en su disponibilidad para los pacientes que los requieran, lo cual se hace más difícil y complejo en los países en desarrollo.

En Colombia se estableció una reglamentación para lo que se denominó "medicamento vital no disponible" (decreto 481/2004), definido como: "medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes, que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes". Este decreto además establece que la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del INVIMA es la encargada de definir y actualizar el listado de los medicamentos vitales no disponibles, función que cumple con cierta periodicidad.

Otros aspectos importantes del decreto en mención son los criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible:

- Que no se encuentre en fase de investigación clínica.
- Que no se encuentre comercializado o si lo está, las cantidades no sean suficientes.
- Que no cuente con sustitutos en el mercado.

Adicionalmente, decide que la importación de estos medicamentos las puede realizar el mismo paciente, o personas naturales o jurídicas.

Para acceder al listado actualizado de los medicamentos vitales no disponibles en Colombia, el interesado puede entrar a la siguiente página del INVIMA: http://www.invima.com.co/medicamentos-vitales-no-disponibles.html

booksmedicos.org

3-Keto-desogestrel, 375
5-Fluorouracilo, 619
Abacavir (ABC), 526, 535
Abaloparatide, 367
Abamune trio, 535
Abarax, 547
Abatacept, 270
Abciximab, 153, 431, 583
Abilify, 303
Abipren, 303
Abiraterona, 389
Absorción, 8
Acarbosa, 357
Accolate, 175
Acdol, 258
Acebutolol, 81
Aceclofenac, 252
Aceite de ricino, 223, 224
Aceite mineral, 223
Acemetacina, 253
Acepran, 313, 328
Acetaminofen, 219, 259, 261
Acetazolamida, 118, 120, 327
Acetilcolina, 85
Achillea millefolium L., 663
Achiote, 640
Achyrocline Bogotensis (Kunth) DC., 675
Acibath, 616
Aci-biogel, 210
Aciclovir, 510, 514, 623
Acid Mantle, 613
Ácido acetilsalicílico (asa), 252, 426
algínico, 206
azelaico, 616
clavulánico, 462
fólico, 597, 602
fusídico, 610, 623
ibandrónico, 371
mefenámico, 253, 258
nalidíxico, 480, 481
nicotínico, 148, 153
paraaminosalicílico (PAS), 494
pipemídico, 480
retinoico, 617
salicílico, 616
tartárico, 223
tartárico, 223
tiaprofénico, 253
tolfenámico, 253
tranexámico, 421
ursodesoxicólico, 220
valproico (valproato), 322, 329
zoledrónico, 372
grasos omega-3, 148, 151
Ácidos omega-3, 151
Acidrine, 196
Acilibre, 210
Acitretina, 617
Aclasta, 372
Acmella oppositifolia (LAM.) R.K. Jansen, 650
Acnetick, 616
Acotol, 384
Actemra, 272
Actilyse, 435
Activadores de incretinas, 353
Actonel, 371
Actos, 353
Acular LS, 258
Acupril, 109
Acuvail, 258
Adalat, 401
Adalat oros, 110
Adalimumab, 231, 266
Adapalene, 617
Adcetris, 582
Adefovir, 518
Adella, 383
Adempas, 185
Adenocor, 141
Adenosina, 139, 141
Adorem, 261
Adorlan, 251
Adrenalina, 75
ADS Myoritmo, 127
Advantán, 614
Advil, 258
Aerius, 197
Aerovial, 170
Aesculus hippocastanum L., 649, 678
Aestivum L. , 672
Afatinib, 570, 573
Aflarex, 622
Aflibercept, 575
Aflux, 180
Afrezza, 347
Agar, 222
Agar–agar, 640
Agarol, 225
Agglad, 624
Aggrenox, 433
Agiolax, 225
Aglucobay, 357
Agna, 328
Agnocasto, 670
Agomelatina, 312
Agonistas glp-1, 360
Agrastat, 433
Aguacate, 677
Ainetone, 259
Ainex, 259
Airbron, 175
Aircys, 175
Airflusal forspiro, 171
Airmax, 170
Airomed, 175
Ajerobo. 670
Ají, 677
Ajo, 641
Akatinol, 157
Akineton, 333
Alacir, 320
Alactin, 396
Alafenamida, 527
Alantoina, 619
ALAP, 198, 622
Albahaca, 641
Albavir, 535
Albendazol, 537, 541
Alcachofa, 642, 686, 687, 688, 693
Alcaftadina, 192
Alconcilox, 623
Aldactone, 119
Aldara, 613
Aldazida, 119
Aldomet, 110
Aldoquin, 616, 617
Aldoquin antisolar, 615
Alefacept, 618
Aleglitazar, 358
Alemtuzumab, 578
Alendronato, 368, 371
Alercare, 198
Alercet, 196
Alerclar, 198
Alerfast, 197
Alergex, 196
Alergus, 197
Alernit, 198
Alerviden, 196
Alerxy, 176, 196
Alevian duo, 219
Alfacalcidol, 368
Alfagdí, 670
Alfametildopa, 110
Alfentanil, 242
Alfuzosina, 80
Alga rodofícea, 642
Algarrobo, 642
Algifen, 257
Algimide, 248
Alginato de sodio, 206
Alholva, 654
Aliar, 158
Alirocumab, 150, 586
Aliskireno, 103, 121
Aliviex lua fast, 211
Alizaprida, 214, 215
Allegra, 197
Allium cepa L., 649
Allium sativum L., 641
Allo, 282
Almax NX, 219
Almendra amarga, 665
Almotriptan, 278
Aloe vera L., 66, 668
Alomida, 622
Alond, 329
Alondra, 383
Alopexin, 620
Alopurinol, 134, 280, 282
Alosetrón, 230
Aloysia triphylla (L'HE'R) Britton, 650
Alpex, 197
Alpex colestir, 151
Alpex racetril, 228
Alpha D3, 371
Alphagan, 624
Alprazolam, 308, 313

booksmedicos.org

Alquinsol, 615
Alquitrán de hulla, 619
Alsucral, 211
Altargo, 610
Alteplasa, 433
Altex, 616
Altracine A, 489
Aluminio acetato, 613
Alveofact, 183
Alvesco, 170
Amansaguapos, 643
Amansatoros, 643
Amantadina, 333, 515, 516
Amaryl, 352
Amaryl M, 350
Ambigel, 457
Ambigran, 484
Ambisome, 508
Ambramicina, 471
Ambrisentan, 184
Ambroxol, 179, 180
Ambucaina (benoxinato), 241
Ambucaina, 241, 622
Amelor, 196
Amenide, 547
Amestral, 383
Amevive, 618
Amikacina, 46, 46, 495
Amikin, 495
Amiloride, 116
Aminociclitoles, 486
Aminofilina, 169
Amiodarona, 136, 141
Amiorit, 141
Amiorit (E), 141
Amisulprida, 299
Amitriptilina, 315, 319
Amlodipina, 105, 110
Amnipin, 110
Amorolfina, 507
Amoxicilina, 451, 457
Amoxidal, 457
Ampholip, 508
Ampicilina, 451, 457, 462
Anacardium occidentale L., 661
Anacetrapib, 150
Anafranil, 320
Anakinra, 270
Análogos GLP-1, 353
Analper plus, 219
Anamú, 643
Anastrozole, 391
Ancobon, 508
Ancotil, 508
Andexanet, 422
Andexanet alfa, 422
Androcur, 388
Androgel, 374, 386
Andrógeno, 384
Anemidox, 596, 602
Anethum graveolens L., 652
Anfotericina B, 50, 507
Angiomax, 412
Angiovan, 15, 433
Angoral, 110
Anidulafungina, 504
Animaxen, 320
Anís, 643, 677
Anisum L., 643
Anoro ellipta, 171
Anovulatorio, 383
Anoxom, 157
Anqeliq, 382
Ansilan, 320
Ansiosel, 313
Antagon, 395
Antiácidos, 206
Antialdos, 119
Antibil, 225
Anticavity fluoride rins, 372
Anticolinérgicos, 89, 168
Antiflu, 516
Antileucotrienos, 173
Antimicóticos, 611, 621
Antimuscarínicos, 89
Antinime, 231
Antiss, 198
Antitrombina III, 418
Antralina, 619
Antrofi, 382
Antyl, 228
Apidra, 349
Apio, 643
Apiprax, 303
Apium, 643
Apixaban, 416
Apracal, 303
Apraclonidina, 107, 624
Apremilast, 619
Aprepitant, 214
Aprix, 180, 248
Apronax, 258
Aprotinina, 423
Aprovel,109
Aptivus, 537
Ara, 102, 121
Aralen, 267, 554
Arándano, 644
Arava, 267
Arcoxia, 259
Aredia, 372
Argatroban, 411
Arimidex, 391
Aripiprazol, 299
Aritaprevir, 520
Arixtra, 412
Arlette, 383
Armes, 261
Armodafinil, 334
Arnate, 321
Arni, 103, 123
Árnica, 644, 677
Arnica montana L., 644, 677
Aromasin, 391
Artemeter, 552
Artemeter/lumefantrina, 554
Artemisia absinthium L., 640
Artesunato, 552
Artevir, 535
Artren, 257
Artrites, 257
Artroquin, 267, 554
Arycor, 141
Arzerra, 582
Asa, 257
Asawin, 257, 433
Asenapina, 299
Asmiket, 175, 198
Asmont, 175
Asobroncol, 181
Aspartato, 347
Aspirina, 152, 257, 433
Aspromio, 169
Asthalin, 170
Asumate, 383
Asunaprevir, 521
Atacand, 109
Atapol, 198
Atapulgita, 227
Atazanavir, 531, 536
Atelit, 433
Atemperator, 329
Atenativ, 420
Atenolol, 81
Ateplax, 433
Atergit, 197
Athen jarabe, 181
Ativan, 313
Atomoxetina, 334
Atorlip, 151
Atorsyn, 151
Atorvastatina, 143, 151
Atosiban, 401
Atovaquona, 553
Atovarol, 151
Atracurio, 296
Atretin, 617
Atripla, 536
Atropina, 89, 203
Atrovent, 169
Attentho, 335
Auranofin, 265
Aurotioglucosa, 265
Aurotiomalato, 265
Avaden, 382
Avamys, 176
Avanafilo, 156
Avastin, 576
Avelox, 484, 495
Avena, 644, 683
Avena sativa L., 644, 683
Avibactam, 462
Aviral, 535
Avobenzona, 615
Axitinib, 565
Axo, 151
Ayerogen, 621
Az ofteno, 196
Azactam, 465
Azatadina, 191
Azathioprine, 267
Azatioprina, 262
Azclor NL, 196
Azel, 196, 622
Azelastina, 192, 622
Azetax, 120
Azibay, 475
Azilsartan, 102
Azitromicina, 472, 475
Azopt, 624
Aztreonam, 463, 465

Baccharis latifolia (Ruiz & Pav.) Pers, 650

booksmedicos.org

Bacitracina, 488, 610
Baclofen, 273, 276
Baclofeno, 273, 276
Bacterol, 484, 495
Bactrim, 481
Bactrim F, 481
Bactroban, 489, 610
Bactrodine, 612
Bailey/passiflora incarnata L., 696
Balandof, 249
Balsalazida, 231
Baneocin, 489
Baraclude, 522
Barnidipina, 105
Basaglar, 349
Basalog, 349
Basilicum L., 641
Basiliximab, 583
Batrixaba, 416
Batrixaban, 416
Bauhinia variegata L., 664
Baydol, 258
Baypress, 10
Bayro, 258
Bazedoxifeno, 391
B-cort bronquial, 169
B-cort nasal, 176
Becloforte, 169
Beclomar, 169, 176
Beclometasona, 169, 172, 175
Beclort, 169
Beclovent, 169
Beconase A.Q, 176
Beconase acuoso nasal, 176
Bedaquiline, 495
Bekunis, 225
Belara, 383
Belarina, 384
Belatacept, 587
Belimumab, 579
Bellaface, 384
Bemiparina, 408
Benadryl, 180, 197
Benazepril, 101
Bencetonio, 612
Bendroflumetiazida, 111
Benlysta, 582
Benserazida, 331
Benvida, 328
Benylan, 170
Benylin, 180
Benzac, 616
Benzatinica, 457
Benzetacil L-A, 457
Benzidamina, 253, 620, 621
Benzirin, 620
Benznidazol, 545
Benzo-25, 611
Benzoato de bencilo, 611
Benzocaina, 241
Benzodiazepinas, 273, 294
Benzofenonas, 615
Benzomed, 611
Bepotastina, 192
Berinin-P 1200 UI, 420
Beriplast, 424
Berodual, 169
Berodual HFA, 169
Berosynt, 170
Berotec, 170
Beta bloqueadores, 122, 138
Beta estradiol, 375
Betagan, 624
Betahistina, 196
Betametasona, 341, 622
Betametildigoxina, 125, 127
Betaserc, 196
Betaxolol, 624
Betnovate, 614
Betopti, 624
Bevacizumab, 574
Bevantolol, 81
Bextra/dyna, 259
Bezafibrato, 146, 151
Bezalip, 151
Bezalip retard, 151
Bianos, 547
Bicalutamida, 388
Bicarbonato de sodio, 207
Bidens pilosa L., 645
Bi-euglucon, 350
Bifidolac, 229
Bifonazol, 507
Biguanidas, 349
Bilastina, 191
Bilaxten, 196
Bimatoprost, 624
Biodisponibilidad, 8
Biofigran, 421
Bioflex, 276
Biogenta, 468, 623
Bio-glicol, 225
Biometasona, 176
Biosporin, 267
Biotinib, 568
Biotor, 151
Bioxentan, 185
Biperideno, 89, 332
Birtex, 196
Bisacodilo, 223, 224
Bisbacter, 211, 228
Bisfosfonatos, 368
Bismo-coat, 211
Bismuto, 208, 227
Bisolvon, 180, 181
Bisoprolol, 81, 122
Bivalirudina, 411
Bixa orellana L., 640
Blask, 328
Blasket, 198
Blef 10, 481, 623
Blinatumomab, 578
Blincyto, 582
Bloksol, 615
Blopress, 109
Bloqueadores beta, 81, 130
Bloqueantes alfa-1, 79, 106
Bloqueantes beta, 106
Blow, 175
Boceprevir, 522
Boldo, 644, 684, 686, 68, 688, 689, 689, 691, 692
Bonadoxina, 198
Bonalfa, 618
Bonarazina, 196
Bondigest, 217
Bondronat, 371
Bonefos, 371
Bonepas composite NF, 219
Bonviaje, 197
Bopindolol, 81
Borten, 576
Bortezomib, 576
Bosentan, 154, 184
Bosentas, 185
Bosutinib, 564
Bota de unna, 613, 620
Botemib, 576
Botón negro, 644
Bozib, 576
Bramitob, 468
Brassica oleracea L., 651
Bremiel, 181
Brentuximab vedotin, 581
Bricanyl, 171
Bricanyl turbuhaler, 171
Bridion, 296
Brilinta, 433
Brimonidina, 624
Brinavess, 141
Brinzolamida, 118, 624
Bristaflam, 257
Brocasmin, 169
Bromazepam, 308, 313
Bromhexina, 179
Bromocriptina, 395
Bromonidina, 107, 215, 216
Bromurex, 297
Bromuro de ipratropio, 169
Bromuro de otilonio, 219
Bromuro de pinaverio, 219
Bromux, 219
Broncochem jarabe, 181
Bronconox, 169
Broner, 176
Bronquisol, 181
Bronter, 170
Brontol, 181
Brotilon, 219
Brotizolam, 308
Bruliva, 320
Brusca, 645
Bucindolol, 81
Buclizina, 191, 196
Bucoxol, 180, 181
Budemar, 169
Budemar duo, 170
Budenofalk, 169
Budesonida, 169, 175
Budesynt, 169
Buflomedil, 153
Bumetanida, 114
Bumetin, 231
Bupirop, 241
Bupivacaina, 241
Bupivacaine, 241
Buprenorfina, 242
Bupropion, 315
Buscapina compositum NF, 219
Buscapina, 219
Buserelina, 394
Buspar, 313
Buspirona, 312, 313
Butacaina, 622

booksmedicos.org

Butiazida, 111
Butil bromuro de hioscina, 219
Butilescopolamina, 89
Butilhioscina, 89
Butoconazol, 507
Butorfano, 242
Butorfanol, 242
Butriptilina, 315
Bydureon, 354
Byetta, 354

Cabergolina, 395
Cabertrix, 396
Cac4: C14rdioaspirina, 433
Cadillo, 645
Café, 645
Caladryl, 612
Calamina, 612
Calcibon D, 372
Calcifediol, 368
Calcio, 369, 372
Calcio más vitamina D3, 372
Calcioantagonistas, 104, 131, 139
Calcipotrieno, 617
Calcitonina, 367
Calcitral, 372
Calcitral D, 372
Calcitriol, 368, 371
Caldoral, 372
Caldoral D, 372
Calendula officinalis L., 646, 678, 679
Caléndula, 646, 678, 679
Calmidol, 258
Calmigran, 279
Calmofilase, 197
Calsynar, 371
Caltrate, 372
Caltrate D, 372
Calymag, 210
Campath, 582
Canagliflozina, 356
Canakinumab, 582
Cancidas, 508
Candesartan, 102, 109
Canela, 647, 677
Canelo de monte o canelo, 647
Canervil, 134
Canesten, 621
Canesten crema, 509
Cangrelor, 430
Canrenona, 116
Caolín, 227
Caopectin, 228
Capoten, 109
Caprelsa, 569
Capreomicina, 494
Caprimida D, 372
Caproato hidroxiprogesterona, 375
Capsaicina, 260, 261
Capsicum annuum L. (Variedades picantes), 677
Capsicum spp., 640
Captopril, 101, 109
Carbacol, 85
Carbamazepina, 305, 322, 327
Carbarilo, 612
Carbenicilina, 452
Carbepil, 327
Carbetocina, 397
Carbidopa, 331
Carbocisteina, 179
Carbolit, 306
Carbonato de calcio, 206
Carbonato de calcio/vitamina D, 372
Carboprost-trometamina, 399
Carboximetilcisteina, 179
Carboxipenicilinas, 452
Cardalol SR, 134
Cardamomo, 647
Cardiomax, 151
Cardiostatina, 151
Cardo mariano, 647
Carisoprodol, 273
Carragaen, 648
Carteolol, 81
Cartilagineum (L.) Gaillon, 640
Carvedil, 110, 122
Carvedilol, 81
Carzephin, 327
Casacine, 261
Cáscara sagrada, 223, 648, 684, 688, 689, 690, 691, 693, 694
Casco de vaca, 664
Casodex, 388
Caspofungina, 504, 508.
Cassia acutifolia delile, 684, 685, 689, 690, 692, 695, 694
Cassia Angustifolia Vahl, 670
Cassia Angustifolia Vahl. Cassia Senna L., 671
Cassia occidentalis L., 645
Cassia Senna L., 392, 670, 684, 685, 689, 690, 692, 694, 695
Castaño de indias, 156, 649, 678
Catapresan, 110
Cebolla, 649
Cebrocal, 333
Cecropia Mutisiana MILDBR., 675
Cedar, 197
Cefaclor, 458
Cefadroxilo, 458, 461
Cefalexina, 458, 461
Cefalotina, 458, 461
Cefazolina, 458, 461
Cefepima, 459, 461
Cefetamet, 459
Cefinix, 259
Cefixima, 459, 461
Cefmenoxima, 459
Cefoperazona, 459
Cefoperazona-sulbactam, 461
Cefotaxima, 459, 461
Cefoxitina, 458
Cefpiroma, 459
Cefpodoxima, 459
Cefprozil, 458
Cefradina, 458, 461
Cefrakov, 461
Cefrex, 461
Ceftaroline, 459
Ceftazidima, 461, 459
Ceftibuteno, 459
Ceftobiprole, 459
Ceftriaxona, 459, 461
Cefuroxima, 458, 461
Cehaler, 198
Celance, 396
Celebrex, 259
Celecoxi, 253
Celecoxib, 253, 259
Celectan, 547
Celestoderm, 614
Celestone cronodose, 345
Celestone, 345, 622
Celiprolol, 81
Cellcept, 573
Centella asiatica (L.) Urban, 650, 678
Centella asiática. Gotu kola, 650, 678
Centrego, 185
Ceprax, 461
Cerazette, 383
Cereza africana, 665
Ceritamin, 196
Cerrokast, 175
Certican, 573
Certolizumab, 231, 268
Certolizumab pegol, 268
Certoparina, 408
Cetilistat, 360
Cetilpiridinio, 620
Cetimer, 198
Cetirax, 196
Cetirizina, 191, 196
Cetirrinol, 196
Cetraria islandica L., 660
Cetrexon, 214
Cetrine, 196
Cetrorelix, 395
Cetrotide, 395
Cetuximab, 571
Ceumid, 329
Cevimelina, 85, 203
Chaparro, 650
Chilca, 650
Chisacá, 650
Chondrus crispus (L.), 648
Choragon, 394
Chuchuhuaza, 650
Cialis, 158
Ciclesonida, 172, 175
Ciclobenzaprina, 274
Ciclobenzaprine, 276
Ciclofenilo, 393
Ciclofosfamida, 262, 267
Ciclopiroxolamina, 507
Ciclorelax, 276
Cicloserina, 494, 495
Ciclosporina, 262, 623
Ciclotiazida, 111
Cidofovir, 511
Cidrón, 650
Cigram, 484
Cilastatina, 465
Cilazapril, 101
Cilest, 383
Cilobact, 623
Cilostal, 153, 157, 430, 433
Cimaher, 573
Cimal, 320
Cimbrar SR, 276
Cimetidina, 206

booksmedicos.org

Cimicifuga, 651
Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., 651
Cimoxen, 484
Cimzia, 232, 272
Cinacalcet, 370
Cinaciguat, 127
Cinarizina, 153, 191
Cinchona Pubescens Vahl, 666
Cincordil, 134
Cinetol, 333
Cinitaprida, 215, 216
Cinnamomum Verum J. Presl, 647, 677
Cinnamomum zeylanicum blume sin., 647
Ciplabudina, 522
Ciplabutol, 170
Ciplacort, 170
Cipladuovir, 535
Ciplatropiun, 169
Ciprazidona, 299
Cipro, 484
Ciprofibrato, 146
Ciprofloxacina, 482, 484, 623
Ciproheptadina, 191, 196
Ciproterona, 375, 387
Circadin, 313
Circlet, 384
Ciruelax, 225
Cirugía, 298
Cisaprida, 215, 216
Cisticid, 541
Citalop, 320
Citalopram, 315
Citanest, 241
Citisina, 88
Citotec, 399
Citragel, 372
Citrato de sodio, 223
Citriopor, 371
Clafer, 313
Clamicil BID, 462
Claritromicina, 472, 475
Clarityne, 198
Clasina, 411
Clavulin, 462
Clavulin ES, 462
Clavulin junior, 462
Clearovac, 225
Cleboprida, 215, 216
Clebudan, 169
Clemaskov, 197
Clemastina, 191
Clemiped, 196
Clenbuterol, 73, 168, 170
Clenox, 411
Cleocin T, 610
Clexane, 411
Climara, 383
Climedisc, 383
Clindamicina, 474, 475, 553, 610
Clinomat, 382
Clinoril, 258
Clivarin, 412
Clobak, 345
Clobazam, 308, 328
Clobetasona, 622
Clobezan, 614
Clodronato, 368
Clofax, 303
Clofazimina, 498
Clomid, 394
Clomifeno, 393
Clomipramina, 315
Clonazepam, 313, 323, 328
Clonidina, 107, 110
Clonixato de lisina, 260
Clopamida, 111
Cloperastina, 177
Cloperax, 180
Clopidogrel, 152, 427, 433
Clopinar, 303
Cloranfenicol, 623
Clorfeniramina, 191, 196
Clorfam, 196
Clorhidrato, 249, 568
Cloristal, 196
Clormadinona, 375
Cloroquina, 263, 267, 549, 554
Clorotiazida, 111
Clorotrimeton, 196
Clorpromazina, 299
Clortalidona, 111, 113, 119
Clortetraciclina, 623
Cloruro de amonio, 178
Cloruro de sodio hipertónico, 223
Clotrimazol, 507, 621
Cloxacilina, 451
Cloxaquim, 313, 328
Cloxidin, 457
Clozapina, 299, 303
Coartem, 554
Cobicistat, 530
Codeidol, 180, 248
Codeina, 177, 180, 242, 248
Codergocrina, 156
Coffea arabica L., 645
Col, 651
Cola de caballo, 651
Colagenasa, 613
Colchicina, 280, 282
Colchimedio, 282
Colecalciferol, 368
Colepas, 219
Colesevelam, 149
Colestepril, 151
Colestiramina, 149
Colistimetato, 489
Colistina, 486
Colmibe, 151
Colonaid, 225
Colposec, 303
Coltrim, 231
Colypan, 231
Colyte, 225
Combantrin, 541
Combigest, 383
Combivent, 169
Combivent UDV, 169
Combivir, 535
Commiphora myrrha (NEES) ENGL., 683
Complebrez, 170
Complera, 536
Compositum, 219
Comtade, 333
Comtess, 333
Concerta, 335
Condilom, 613
Condrox, 261
Conetrin, 110
Conjuntin, 622
Conmel, 261
Constilax, 225
Contin, 181
Contumax, 225
Convulam, 329
Coquam, 313, 328
Cordarone, 141
Cordiax, 109
Corotrope, 127
Cort-dome, 614
Cortisona, 341
Cosamide, 328
Cosentyx, 588, 619
Coumadin, 420
Coversyl, 109
Cozaar, 109
Creactina, 224
Crescentia cujete L., 672, 680, 681
Crestor, 151
Crinone, 383
Cristalina, 34 70%, 349
Crizotinib, 565
Cromax, 622
Cromoglicato, 174, 622
Cromoglicato de sodio, 175
Cromolin, 175, 622
Crotamiton, 611, 612
Croton Lechleri Müll. Arg., 669
Cuait-D, 304
Cubicin, 489
Culantro, 651, 678
Cuprimine, 267
Cupripen, 267
Curam, 462
Curatella americana L., 650
Curatoderm, 618
Curosurf, 183
Curuba, 651
Cutacelan, 616
Cutamycon, 509, 621
Cutivate, 614
Cyclofem, 384
Cymbalta, 320
Cymbopogom citratus (D.C. Ex nees) Stapf., 660, 677
Cymevene, 514
Cynara scolymus L., 688, 693, 686, 687
Cynomel, 363
Cyti, 399
Cytil, 211, 399
Cytil V, 399
Cytotec, 211
Cytoxan, 267

Dabigatran, 414
Dabrafenib, 568
Daclatasvir, 520
Daclizumab, 584
Daflon, 157
Daiv, 328
Daivobet, 618

booksmedicos.org

Daivonex, 618
Daklinsa, 523
Daksol, 547
Daktarin, 509
Dalacin C, 475
Dalacin R, 475
Dalacin T, 610
Dalacin-V, 621
Dalteparina, 408
Dalvabancina, 487
Damiclin, 475
Danazol, 387
Danocrine, 387
Dantrolene, 276
Dantroleno, 274
Dantron, 223
Dapagliflozina, 356
Dapoxetina, 315
Dapsona, 498
Daptomicina, 488, 489
Daratumumab, 579
Darbepoyetina, 417
Darifenacina, 89
Darob, 141
Daronal, 141
Daronal (E), 141
Darunavir, 532, 537
Darzalex, 582
Dasabuvir, 520
Dasatinib, 564
Daxas, 183
Daxim, 127
DCI, 5
Ddavp, 396
Debridat, 231
Decadron, 345
Deca-durabolin, 374, 386
Decapeptyl, 395
Deferasirox, 596
Deferoxamina, 596
Deflacort, 345
Deflax, 345
Deflazacort, 341, 345
Degludec, 347
Delamanid, 494
Delavirdina, 530
Deltafluorene, 345
Delt-somat, 233
Denavir, 514
Denosumab, 370, 584
Dentafluor, 372
Depakene, 329
Depo medrol, 345
Depoprovera, 384
Depotrim, 384
Depralin, 320
Dermiquem, 481
Dermovate, 614
Desabela, 383
Desabela, 383
Desalex, 197
Descongel, 181
Desflurano, 289
Desinista, 197
Deslair, 197
Desler, 197
Deslodex, 197
Desloran, 197
Desloratadina, 191, 197
Deslorelina, 394
Desmaril, 321
Desmopresina, 396
Desna, 197
Desogestrel, 375
Desonida, 614
Desoxirribonucleasa, 613
Desvenlafaxina, 315
Detemir, 347
Dexametasona, 341, 468, 622
Dexapron, 320
Dexclorfeniramina, 191
Dexilant, 210
Dexio, 197
Dexlanso-prazol, 205
Dexmedetomidina, 107, 294
Dextrometorfan, 177
Dextrometorfano, 180
Dextropropoxifeno, 242
Diamicron MR, 352
Diamicron, 352
Diamox, 120, 327
Diane 35, 384, 384, 388
Diapsona 611
Diazepam, 276, 294, 308, 313, 323, 328
Diazóxido, 359
Dicasen, 251
Dicetel, 219
Diclofenaco, 252, 622
Diclorfenamida, 118
Diclotride A, 119
Dicloxacilina, 451, 457
Dicomex, 303
Dicynone, 424
Didan, 536
Didanosina, 527
Didrogesterona, 375
Diekalin, 228
Dienille, 384
Dienogest, 375
Dienomet, 383
Diente de león, 652, 679
Dietiltoluamida, 620
Dietrex, 196
Dieval, 383
Difast, 248
Difen, 198
Difenhidramina, 180, 191, 197
Difenoxilato, 227
Differin, 617
Diflucan, 508
Diflunisal, 252
Difosfen, 371
Digesta lax, 224
Digesta simeticona, 221
Digestar, 225
Digicor, 127
Digitálicos, 125
Digoxina, 125, 127
Dihidroartemisina, 552
Dihidrocodeina, 177, 180
Dihidroergotamina, 275, 277
Dihidroergotoxina, 156,
Dihidromorfinona (hidromorfona), 242
Dihidropiridinas, 105
Dihidrotaquisterol, 368
Dihidrotestosterona, 385
Dihydergot, 279
Dilatrend, 110
Diltiasyn, 110
Diltiazem, 104, 110
Dimard, 267, 554
Dimectil, 228
Dimefor, 350
Dimenhidrinato, 191
Dimenol, 197
Dimetapp, 170
Dimeticona, 220
Dimeticona (dimetilpolisiloxano), 220
Dimetilcisteína, 265
Dimetilcisteína, 265
Dimetilpolisiloxano, 220
Dinaclord, 622
Dinegal, 328
Dinitrato de isosorbide, 212
Dinoprostona, 398
Diopal, 249
Diosmectita, 227
Diosmectita, 227
Diosmina, 156
Diovan, 109
Dióxido de titanio, 615
Dip, 211
Dipiridamol, 430, 433
Dipirona, 219, 260, 261
Dipivefrina, 77, 624
Diprirex, 219
Diprivan, 293
Diprosalic, 616
Diprosone, 614
Diprospan, 345
Discole, 303
Dismigras, 151
Disoproxilo, 527
Dispagent, 623
Distensar, 276, 313
Distribución, 15
Disven, 169
Ditranol, 619
Diuréticos del asa, 114, 123
Diurex, 119
Divalproato, 322
Divalproex, 328
Dividir, 536
Dixin, 313
Dizpazil, 320
Dmards, 261
Dobesilato, 156
Dobutamina, 77, 124
Dofetilide, 141
Dogmatil, 304
Dolasetron, 213
Dolcettina, 196
Dolex, 261
Dolex noche, 180
Dolfenax, 258
Dolica, 329
Dolinof, 251
Doliren, 249
Doliun, 219
Dolni K, 372
Doloff, 249

booksmedicos.org

Dolomax, 258
Dolonime, 259
Dolotrin, 180, 219, 248
Dolquine, 267, 554
Dolutegravir, 533
Domeboro, 613
Domifeno, 620
Dominium, 321
Domperidona, 215, 217
Donapril, 109
Donepecilo, 8
Dopamina, 77, 124
Dopergin, 396
Doribax, 465
Doripenem, 464
Dorixina, 261
Dormicum, 313
Dormipron, 313
Dormirex, 313
Dornasa alfa, 182
Dornax, 248
Dorsolamida, 118
Dorzolamida, 624
Dosflem, 181
Dosis, 298
Dostein, 181
Dostinex, 396
Dovir, 249
Doxazosin, 79
Doxazosin, 106
Doxcef, 461
Doxepina, 315, 612
Doxercalciferol, 368
Doxiciclina, 469, 471, 533
Doxiclat, 119
Doxiclor, 471
Doxium, 157
Doxpen, 251
Doxu, 249
Dozic, 303
Dramamine, 197
Drenolin, 623
Drilyna, 198
Drimys winteri J.R. Forst. & G. Forst., 647
Droga, 5
Dronedarona, 138
Droniban, 371
Dropyal, 261
Drospirenona, 375
Droxia, 197
Droxidopa, 77
Drugtech, 303
Dulaglutida, 353
Dulaglutida, 353
Dulcocomfort, 224
Dulcolax, 224
Dulcolax P, 225
Duloxetina, 315
Duo decadron, 345
Duoastalin, 169
Duodol, 251
Duolip, 151
Duoviral, 535
Duphalac, 225
Duphaston, 383
Dupilumab, 585
Dupixent, 588
Duplot, 353
Duraphat 5000 plus, 372
Duraprox, 258
Duratocin, 397
Durax, 185
Durfenta, 249
Durogesic, 249
Duspatalin, 219
Dutasteride, 388
Du-two, 320
Duxetina, 320
Duxetina, 320
Dyazide, 120
Dynacirc, 110

Ebastina, 191
Ecalta, 508
Echinacea, 653
Echinacea purpurea L., 653
Eclosynt, 169
Eclosynt-nas, 176
Econazol, 507
Ecotrin, 433
Ectasil, 196
Eculizumab, 584
Edoxaban, 416
Eduxon, 321
Efalizumab, 618
Efavirenz, 528, 536
Efectine, 198
Efedrina, 71, 79
Efexor XR, 321
Efeza, 185
Effient, 433
Efudix, 619
Ejertol, 158, 185
Elbasvir, 520
Elebra, 185
Eletriptan, 278
Elettaria cardamomum (L.) Matton, 647
Elidel, 620
Eliminación, 19
Eliquis, 421
Elomva, 394
Eltrombopag, 419
Eltroxin, 363
Elvitegravir, 533
Emagreplus, 119
Emedastina, 192, 622
Emend, 215
Emend IV, 215
Emla, 240, 610
Empagliflozina, 356
Emthexate, 267
Emtricitabina (FTC), 527
Emtriva, 535
Enalapril, 10, 109
Enalaprilat, 101, 109
Enbrel, 272
Encefabol, 157
Endial, 217
Endol, 250
Endoxan, 267
Eneldo, 652
Enema solución salina, 224
Enema, 224
Enematrol oral, 225
Enematrol salino, 224
Enematrol, 225
Enetege, 134
Enflurano, 289
Enfuvirtida, 534
Enoxaparina, 408, 411
Entacapona, 332
Entecavir, 517
Enterocaps, 489
Enterogermina, 229
Enterovial, 228
Entresto, 127
Entyvio, 588
Enzimas pancreáticas, 221
Enzymed, 217
EPA+DHA + AC. Fólico: viplena, 151
Epacor, 151
Epamin, 328
Epamin XR, 328
Epibalin, 329
Epiduo, 616
Epigel, 329
Epilfarmo, 321
Epinastina, 192
Epinefrina, 124
Eplerenona, 116, 122
Epoprostenol, 154, 184, 430
Eposal, 327
Epoyet, 421
Eprosartan, 102
Eptavis, 229
Eptifibatide, 153, 432
Eptinezumab, 279
Equilid, 304
Equinacea, 653
Equisetum Bogotense Kunth, 651
Equisetum giganteum L., 651
Eravaciclina, 469
Erbitux, 573
Erdosteina, 179
Erenumab, 279
Ergoben, 279
Ergocalciferol, 368
Ergometrina, 396
Ergonovina, 397
Ergotamina, 275, 277
Ergotop, 157
Ergotrate, 398
Erilin, 158
Eritromax, 421, 602
Eritromicina, 471, 472, 475, 610, 623
Eritropoyetina, 417, 421, 602
Erlotinib, 571
Eroxim, 158
Ertapenem, 464, 465
Eryngium foetidum L., 678, 651
Escitalopram, 315, 320
Escitalopran, 320
Escopolamina, 89
Eskalit SR, 306
Eslopran, 320
Esmeron, 297
Esmolol, 81, 138
Esmya, 393
Esomeprazol, 205, 209
Esoz, 209
Esparmar, 219

booksmedicos.org

Espasmobil, 219
Espasmokov compuesto, 219
Espatabs, 313
Espectinomicina, 465
Espectinomicina MK, 486, 489
Espiramicina, 472, 475
Espirapril, 101
Espirex, 475
Espironolactona, 116, 119, 122, 389
Estatinas, 143
Estatlen, 151
Estavudina, 528
Esteine, 382
Estermax, 382
Estibogluconato, 545
Estimulantes adrenérgicos, 75
Estimulantes alfa-1, 70
Estimulantes colinérgicos, 84
Estimulantes β2, 167
Estolas, 219
Estraderm, 382
Estraderm-TTS, 382
Estradiol, 375
Estreptograminas, 485
Estreptomicina, 465, 468, 495
Estreptoquinasa, 433, 435
Estreva, 382
Estriol, 375
Estrogel, 382
Estrógenos conjugados, 375
Eszopiclona, 310
Etalpha, 371
Etambutol, 493
Etamsilato (ciclonamina), 423
Etanar, 272
Etanercept, 268
Ethrane, 289
Etidoxina, 471
Etidronato, 368
Etifoxina, 311
Etilefrina, 70
Etinilestradiol, 375
Etinodiol, 375
Etionamida, 494
Etionamida, 495
Etodolac, 253
Etodolaco, 258
Etofamida, 544
Etofenamato, 253
Etofibrato, 146
Etomidato, 293
Etonogestre, 375
Etoricoxib, 253
Etosuximida, 322
Etravir, 536
Etravirina, 529
Etrotide, 395
Eucalipto, 653, 680, 681
Eucaliptus globulus labill., 653, 680, 681
Eudina, 617
Euglucon, 352
Eugynon, 383
Eulexin, 388
Eumotrix, 231
Eumovate, 614
Eumoxin duo forte, 462
Eumoxina, 457
Eurax, 611
Euroclin, 610
Eurofer, 596
Eutarpan, 198
Euthroid, 363
Eutirox, 363
Evalax, 225
Evely, 384
Everolimus, 569
Evicel, 424
Evista, 391
Evolocumab, 150
Evorel, 383
Evra, 384
Excipiente, 5
Excreción, 19
Exemestane, 391
Exenatida, 353
Exirina, 411
Expan, 320
Expoblanch, 158
Exposetin, 151
Expotadina, 198
Exsist, 313
Eylia, 576
Ezator, 151
Ezetimiba + atorvastatina: ezator, 151
Ezetimiba + rosuvastatina: cardiomax, 151
Ezetimiba + simvastatina: duolip, 151
Ezetimiba, 147, 151
Ezetimiba, zetia, 151
Ezetrol, 151
Ezolin, 313

Facetix, 384
Facetix, 384, 388
Factores de coagulación, 423
Fagopyrum sculentum (L.) Moench, 672
Falmonox, 547
Famciclovir, 512
Famogal, 209
Famotidina, 206, 209
Fapris, 320
Faraler, 196, 622
Farmacaina, 240
Fármaco, 5
Farmalax, 224
Farmalax 3350, 225
Farmalip, 151
Fasigyn, 547
Fastfen, tolmus, 251
Fasturtec, 282
Fazol, 509
Febrifen, 258
Febuxostat, 281
Felbamato, 322, 323
Felbatol, 328
Feldene, 258
Felodipina, 105
Felonex, 573
Femara, 391
Femelin, 384
Femelle, 383
Femgar, 391
Femiane, 383
Femibion, 372
Femoston, 382
Femtriol, 382
Fenalgex, 249
Fenaten, 328
Fenbufen, 253
Fenebra, 329
Fenergan, 198
Fenilbutazona, 253, 258
Fenilefrina, 70
Fenitoína, 322, 328
Fennyn, 328
Fenobarbital, 323, 328
Fenobas, 151
Fenodid, 249
Fenofibrato + rosuvastatina: stafen, 151
Fenofibrato, 146, 151
Fenogreco, 654
Fenolftaleína, 223
Fenoprofeno, 253
Fenopron, 258
Fenoterol, 73, 168
Fenoverina, 218
Fenox, 282
Fentanex, 249
Fentanilo, 242, 249
Fentanyl, 249
Fentetramina, 70
Fenticonazol, 507
Fentora, 249
Fentradol, 197
Feranin, 601
Ferbin, 329
Ferinject, 59, 596
Ferinsol, 596
Feritrex, 541
Ferroban, 596
Ferroplus, 602
Ferroprof, 596
Fertodur, 394
Fesema, 170
Fexodina, 197
Fexofenadina, 191, 197
Fexu, 197
Fibersol, 215
Fibersol 2 (E) aglomerado, 215
Fibral, 225
Fibratos, 145
Fibrofalk, 225
Fijación, 15
Filgrastim, 418, 421
Finaspros, 389
Finasterida, 388, 620
Fingolimod, 570
Finigax, 221
Finorinex, 176
Fish oil, 151
Fitomenadiona, 422, 425
Fixamicin, 622
Flagyl, 547
Flavonoides, 156
Flavoxato, 89
Flecainida, 140
Flecainide, 141
Flemalis, 180, 181
Flextril, 261

booksmedicos.org

Flixonase susp. nasal, 176
Flixonase, 176
Flixotide, 170
Flohale, 170
Flolan, 185, 433
Flonorm, 231
Floratil, 229
Floseal, 424
Fluamar, 171
Flucitosina, 502
Fluconazol, 502, 508
Flucloxacilina, 451
Fludil, 328
Fludrocortisona, 344, 622
Flufenazina, 299
Fluidex, 328
Fluidmed, 180, 181
Fluifort, 181
Fluimucil, 180
Flumazenil, 308
Flumixol, 180
Flunarizina, 322, 328
Flunik, 328
Flunisolida, 172, 175
Flunitrazepam, 308
Fluor, 369
Fluorohidrocortisona, 344
Fluorometolona, 622
Fluorouracilo, 619
Fluoruro de sodio, 369
Fluothane, 289
Fluoxetina, 154
Fluoxetina, 315, 320
Flurbiprofeno, 253, 622
Flurinol, 197
Flutamida, 388
Fluticasona, 170, 175
Flutiform, 170
Flutimar, 170, 176
Flutin, 320
Flutox, 180
Fluvastatina, 143
Fluvoxamina, 315
Fluxal, 171
Fluxinol, 484, 495
Fluxorlacton, 119
Fluzina, 328
Foeniculum vulgare miller, 658, 677
Folical, 602
Fólico: viplena, 151
Folinato de calcio, 602
Folisol, 602
Folister, 620
Fondaparinux, 408
Foradil, 170
Forane, 289
Formestane, 391
Formoterol, 73, 168, 170
Forteo, 371
Fortzink, 229
Forxiga, 356
Fosamax plus, 371
Fosamax, 371
Fosamprenavir, 531
Fosaprepitant, 214
Foscarnet, 512, 514
Fosfato disódico, 223
Fosfomicina, 480
Fosinopril, 101
Fostren, 481
Fragmin, 411
Frangula Purshiana Cooper, 684, 688, 689, 690, 691, 693, 693, 694
Fraxiparina, 412
Fremanezumab, 279
Frenial, 303
Fresubib HP Energy, 372
Fríjol blanco, 654
Frovatriptan, 278
Fructooligosacáridos de cadena corta, 222
Fucidin, 610
Fucithalmic, 623
Fulvestrant, 391
Fungistat, 621
Fungistem, 621
Fungisterol, 509
Fungitrix, 621
Fungizone para infusion, 508
Funide, 509
Furacin, 612
Furazolidona, 543, 547
Furosemida, 114, 119
Furthas, 537
Fusafungina, 621
Fuzeon, 537
Fuzol, 508
Fybogel, 225

Gabalin, 329
Gabapentin, 322, 323, 328
Gabitril, 329
Gafen, 328
Galantamina, 86
Galcanezumab, 279
Galvus Met, 350
Galvus, 355
Gamabenceno, 611
Gamo, 210
Gamorvan, 197
Ganciclovir, 513, 514
Ganirelix, 395
Garamicina, 468, 610, 623
Gastride, 217
Gastrobil, 225
Gastrum, 209
Gazyva, 582
G-CSF, 418
Gefitinib, 571
Gelatina absorbible (gelfoam), 423
Gelfoam, 423, 424
Gelidium, 640
Gelpin, 185
Gemfibrozil, 146
Gemfibrozilo, 151
Gemifloxacina, 482
Gemtuzumab, 580
Genciana, 654
Genérico, 157
Genericos, 157, 158, 420
Gentamicina, 465, 468, 610, 623
Gentiana lutea L., 654
Geodon, 304
Geranio, 654
Geslutin, 383, 401
Gestageno, 375, 383, 401
Gestrinona, 387
Gianda, 384
Gilenya, 573
Ginger/jengibre, 682
Ginkgo biloba L, 154, 655, 682, 655, 682
Gino lotrimin, 509
Ginoderm, 382
Ginseng, 655, 682
Giotrif, 573
Glargina, 347
Glaucomed, 120, 327
Glaucoral, 120
Gleminex, 350
Glibenclamida, 351
Glicelax, 225
Glicerina supositorios, 225
Glicine max siebold & zucc., 677
Glicopirrolato, 89
Glicopirronio, 89, 168
Gliformin, 350
Glimepirida, 351
Glimerid, 352
Gliricidia sepium (JACQ.) Kunth, 662
Gliride, 352
Glivec, 568
Globistamin, 197
Globitan, 624
Glucagen, 359
Glucagón, 358
Glucaminol, 350
Glucantime, 547
Glucocorticoides, 171
Glucofuranósido, 156
Glucomannan, 222
Glucopéptidos, 486
Glucophage XR, 350
Glucophage, 350
Glucosamina, 261
Glucovance, 350
Glucox, 352
Gluicon, 352
Glulisina, 347
Glusemin, 353
Glycine max siebold & zucc., 671
Glyvenol, 157
GM-CSF, 418
Golimumab, 269
Goma guar, 222
Goma guar, 222
Gomelatina, 315
Gonacor, 394
Gonadorelina, 394
Gonadotropinas, 394
Gonal , 394
Gonapeptyl, 395
Goserelina, 394
Gotland leflux, 196
Gotu kola, 156
Goutex, 282
Gracial, 384
Gracilaria cervicornis, 642
Gramicidina, 623
Graveolens L., 643
Gravidinona, 383
Grazoprevir, 520
Griseofulvina, 506, 509

booksmedicos.org

Guaba, 656
Guaifenesina, 178
Gualanday, 656, 679
Guanfacina, 108
Guaraná, 656
Guayaba, 656
Guayacolato, 178, 181
Guayaproff, 181
Guayatussin, 181
Guayusa, 657
Gynest, 382
Gyno-daktarin, 621
Gynodian, 383
Gynodian depot, 383
Gyno-lotrimin, 621
Gynorelle, 384
Gyno-trosyd, 621
Gynovin, 383
Gynter ovulos, 508

Halfan, 555
Halofantrina, 553
Haloperidol, 299, 303
Halopidol, 303
Halotano, 288
Halothane, 289
Hamamelis, 657, 679
Hammamelis virginiana L., 657, 678, 679
Hammamelis, 678
Hapeco, 196
Harmetone, 2174
Harmonet, 383
Harpagofito, garra del diablo, 657
Harpagophytum precumbens DC., 657
Harvoni, 523
Hazmalar, 170
HB suprapain, 250
Hebermin, 611
Hedera helix L. 657, 677
Helmiflu, 541
Helmintrel, 541
Hematin Fol, 601
Hematin IV, 601
Hepamax-SB14 b10: b17 b11 b1b10:b15, 411
Heparina, 411
Heparinas, 408
Hepsera, 522
Herceptin, 573
Heroína, 242
Herrex, 596, 601
Herrex FOL 1000, 601
Hesperidina, 156
Hetval, 514
Hexetidina, 620
Hexidol, 514
Hialuronato de sodio, 261
Hialuronato, 261
Hiderax, 197
Hidralazina, 127
Hidrasec, 228
Hidroclorotiazida, 111, 113, 119
Hidrocodona, 242
Hidrocortisona, 341, 622
Hidromorfona, 249
Hidroquinona, 615
Hidrotalcita, 206
Hidroxicina, 191
Hidroxicina, 197
Hidroxicloroquina, 263
Hidroxicloroquina, 549
Hidróxido de aluminio, 210, 211
Hidróxido de magnesio, 210
Hidróxidos de Al. y mg, 206
Hidróxidos de Al, 206
Hidroxiprogesterona, 375
Hiedra, 657, 677
Hierba de San Juan, 320, 658
Hierba de San Juan (hiperico), 315
Hierro, 595
Hierro sacarato, 601
Higuerilla, 658
Hilano G-f20, 261
Hinojo, 658, 677
Hioscina, 89
Hisopo, 658
Histadrex, 197
Histivert, 196
Histrelina, 394
HMG 75, 394
Homatropina, 89
Hormona paratiroidea, 367
Humalog mix 75/25, 349
Humalog, 349
Humana, 602
Humira, 232, 272
Humulin C, 349
Humulus lupulus L., 696, 660
Hyalectina, 261
Hymenaea courbaril L., 642
Hypericum perforatum L., 658
Hypnomidato, 294
Hyptis capitata jacq., 644
Hyssopus officinalis L., 658

Ibanat, 371
Ibandromet, 371
Ibandronato, 368
Ibanic, 371
Ibone, 371
Ibopamina, 124
Ibritumomab, 581
Ibrutinib, 565
Ibuprofeno, 253, 258
Ibutilide, 141
Icaden vaginal, 509
Icaden, 509
Iclusig, 569
Idarucizumab, 414, 422, 587
Idoxuridina, 513, 623
Ieca, 101, 121
Ifaxim, 231
Ilana, 509
Ilaris, 588
Ilet B, 350
Ilex guayusa loes, 657
Ilimit, 303
Iloperidona, 299
Iloprost, 154, 184
Iloticina, 610
Iltux, 109
Imatinib, 564, 568
Imbruvica, 568
Imferon, 596
Imigran, 279
Imik crema, 523
Imipenem, 463, 465
Imipramina, 315, 320
Imiquimod, 523, 613
Imodium, 228
Imot, 624
Imovane, 313
Impavido, 547
Implanon, 384
Imuran, 267
Inamrinona, 124
Inaraq, 169
Incivek, 522
Incruse ellipta, 171
Indacaterol, 168
Indacaterol, 73
Indapamida, 111, 113
Indinavir, 533
Indoblan, 258
Indocap, 258
Indocid, 258, 401
Indolgin, 197
Indomecin, 622
Indometacin, 401
Indometacina, 25, 401, 622
Indoprofeno, 253
Indoptic, 622
Inductal, 313
Industol, 211, 399
Infasurf, 183
Inflabon, 169
Inflacor, 345, 614
Inflamide, 169
Inflaxen, 267
Infliximab, 231, 269
Infusid, 610
Inhavir, 522, 535
Inhibase, 109
Inhibidores de la DPP-4, 355
Inlyta, 568
Inmox, 320
Inmuderm, 613
Inmunokast, 175
Inosert, 321
Inovelon, 329
Insotide, 233
Inspra, 119
Insulina, 346
Insulina humana 30%, 349
Insulina aspartato, 347
Insulina degludec, 347
Insulina detemir, 347
Insulina glargina, 347
Insulina glulisina, 347
Insulina humana NPH: humulin, 349
Insulina lispro, 346
Insulina NPH, 347
Insulina regular, 347
Intal, 175
Integrex, 321
Intelence, 536
Interferon alfa 2B, 522
Interferones, 516
Intron alfa, 522
Invanz, 465
Invega trinza, 304

booksmedicos.org

Invega, 304
Invirase, 536
Invokana, 356
Inzaparina, 408
Ionil T, 616
Ipca gabata, 328
Ipca olex, 303
IPCSK9, 150
Ipilimumab, 579
Ipipral, 303
Ipramar, 169
Ipran, 319
Iprasynt, 169
Irbesartan, 102,109
Irbett, 109
Iressa, 573
Irbeprex, 109
Irtal, 185
Iruxol, 613
Isamicina, 610
Isavuconazol, 502
Isbela, 384, 388
Isentress, 537
Isepamicina, 465
Isoconazol, 507, 509
Isocord, 134
Isodine, 612, 620
Isoface, 617
Isoflurano, 289
Isoklon, 313
Isoniazida, 492
Isoptin, 110
Isordil tembids, 134
Isordil, 134
Isosorbide, 129, 134
Isotretinoina, 617
Isotrex, 617
Ispághula, 222
Ispágula, 659, 685, 693
Isperin, 304
Isradipina, 105
Istaroxime, 126
Isticol, 196
Itraconazol, 502, 508
Ivabradina, 127
Ivabradine, 131
Ivenox, 612
Ivergot, 612
Ivermectina, 539, 612
Ivertrel, 541
Ixekizumab, 586, 618

Jacaranda caucana pittier, 656, 679
Jadelle, 384
Jalra M, 350, 355
Janumet XR, 350
Januvia, 355
Jardiance duo, 350
Jardiance, 356
Jarit, 383, 401
Jaydess, 384
Jengibre, 659
Jetrea, 624
Jolian, 383
Juglans cinerea L., 663
Junicaina, 240
Justicia pectoralis JACQ., 643
Juxtapid, 151

Kafum, 508
Kaletra, 536
Kaletra pediátrico, 536
Kanamicina, 465, 468
Kaptin, 328
Kastamon, 175
Kastmar, 175
Katito, 229
Kazide, 547
Keflex, 461
Kenacort, 345
Kenacort A, 345
Kenaler, 198, 622
Kenalgesic, 622
Kepertan, 329
Keppra, 329
Keradol, 258
Kespirona, 119
Ketalar, 292
Ketamina, 291
Ketian XR, 304
Ketoconazol, 389
Ketoconazol, 507, 509
Ketofar, 198
Ketofen, 175
Ketoftal, 198
Ketoprofeno, 253, 258
Ketorolac, 253
Ketorolaco, 622
Ketotifeno, 174, 175, 191, 198, 622
Ketron, 258
Keytruda, 582
Kilox, 541, 612
Kine, 258
Kineret, 272
Kivexa, 535
Klamicina, 475
Klaricid, 475
Klean prep, 225
Klear kids, 181
Kolontil, 231
Kombiglyze XR, 350
Konakion, 425
Kopodex, 329
K-trix, 109
Kwell, 611
Kytril, 214

L.H bailey/passiflora incarnata L, 697
La heroína, 242
Labetalol, 81
Labincloz, 303
Labinpina, 219
Labinpina compuesta, 219
Lacidipina, 105
Lacipil, 110
Lacosamida, 322
Lacotem, 328
Lacteol, 229
Lactobac, 229
Lactuca sativa L., 659, 695
Lactulax, 225
Lactulosa, 223, 225
Lactunova, 225
Ladee, 383
Ladogal, 387
Lafigin DT, 329
Lafigin, 329
Lama, 89
Lamcavir, 535
Lamdotil, 228
Lamep, 329
Lametec, 329
Lamicol, 509
Lamictal, 329
Lamisil, 509
Lamivudina (3TC), 526
Lamivudina, 519, 522, 535
Lamivudina/zidovudina, 535
Lamivudina/zidovudina/nevirapina, 535
Lamogin, 329
Lamotrigina, 305, 322, 323, 329
L-amphoseven, 508
Lanexat, 309
Lanitop, 127
Lanreótido, 232
Lansopep, 210
Lansoprazol, 205, 210
Lantadin, 345
Lantus, 349
Lanzam, 303
Lanzapin, 249
Lapatinib, 572
Largactil, 303
Laringoespasmo, 298
Lasilacton, 119
Lasix, 119
Lastacaft, 196
Latanoprost, 624
Latrimed, 329
Laurifolia kunth, 695
Laxalan, 225
Laxalud, 225
Laxium, 224
Laxoberon, 225
Laxplus, 225
Lebrina, 573
Lecetir, 198
Lechuga, 659, 695, 698
Ledercort, 614
Ledipasvir, 520
Leflava, 267
Leflunomida, 263
Legabin SR, 329
Lellinger/phlebodium decumanum (Willd.) J. SM., 645
Lematin, 568
Leonin, 228
Leponex, 303
Leprit enzimático, 217
Leprit, 217
Lertus forte, 248
Lescol XL, 151
Letrozole, 391
Leucotren, 175
Leuprolide, 394
Leuprorelina (leuprolide), 394
Leuprorelina, 394
Leutrien, 175
Levacort, 170
Levadura de cerveza, 660
Levaquin, 484, 495
Levemir, 349
Levetiracetam, 322, 323, 329

booksmedicos.org

Levipil, 329
Levitra, 158
Levobunolol, 624
Levobupivacaína, 241
Levoc, 198
Levocabastina, 192, 622
Levocetirizina, 191, 198
Levodopa, 331
Levodropropizina, 177
Levofloxacina, 482, 484, 495
Levolsulpirida, 215
Levomepromazi, 303
Levomepromazina, 299
Levonorgestrel, 375
Levopantoprazol, 205
Levopraz, 198
Levopront, 180
Levore, 329
Levosalbutamol, 73, 168
Levosulpiride, 217
Levotiroxina, 363
Levotiroxina (T4), 362
Levotrex, 198
Levtec, 329
Lexapro, 320
Lexotan, 313
Lexpram, 320
Lezat, 198
Libradin, 110
Lidocaina, 140, 240, 622
Lifitegrast, 623
Limeciclina, 469
Limoncillo, 660, 677
Linagliptina, 355
Lincomicina, 474
Lindella, 383
Lindella suave, 383
Lindiol, 383
Lindormin, 313
Linestrenol, 375
Linezolide, 485
Linface, 384, 388
Lino o linaza, 660
Linopril, 109
Linum usitatissimum L., 660
Lioresal, 276
Liotironina (T3), 362
Lipegfilgrastim, 418
Lipitor, 151
Lipopéptidos, 488
Lipostan, 151
Lipostanir, 151
Lippia alba (mill). N.E.Br, 665
Liprolon, 395
Liquemine, 411
Liquen de islandia, 660
Liquifer LC, 596
Liraglutida, 353
Liraglutide, 360
Lisalgil, 261
Lisinopril, 101, 109
Lisoc, 175
Lispro, 346
Listerine, 372
Lisuride, 395
Litasina, 489
Litio, 305
Litomen, 221
Litorvas, 151
Livial, 392
Livostin, 198, 622
Lixisenatida, 353
Llantén, 660, 679, 680
Locabiosol, 621
Loceryl laca, 509
Locion sar, 616
Locorten, 614
Lodine, 258
Lodoxamida, 622
Loftyl, 157
Lolomit, 624
Lomefloxacina, 623
Lomitapida, 150
Lomotil, 228
Lonazet, 329
Loperamid, 227
Loperamida, 227, 228
Lopid, 151
Lopinavir, 531
Lopral, 210
Loracert, 198
Lorakids, 198
Loramine, 198
Loratadina, 191
Loratadina, 191, 198
Lorazepam, 308, 313, 323
Lordinex, 198
Lorex, 198
Lornicam, 259
Lornoxicam, 253
Losalen, 614
Losartan, 102
Losec, 209
Lotrimin, 509
Lovastan, 151
Lovastatina, 147, 151
Lovasterol, 151
Loxan, 484
Loxoprofeno, 253
Lubiprostone, 224
Lucentis, 623
Ludika, 185
Ludiomil, 321
Lugol, 366
Lukast, 175
Lumigan, 624
Lumiracoxib, 253
Lupron, 395
Lúpulo, 660
Lurasidona, 299
Lutecilina, 457
Luveris, 394
Luvox, 320
Lymecin, 471
Lyrica, 329
Lyxumia, 354

Mabthera, 272, 582
Macitentan, 184
Macrodantina infantil, 481
Macrodantina, 481
Macugen, 576, 623
Madifen, 276
Madopar, 333
Mafenida, 477, 611
Mailen, 197
Manitol, 118, 120
Manzanilla, 678, 679, 683, 692
Maprotilin, 315
Maprotilina, 315
Maraviroc, 534
Marcaina, 241
Marcelle, 382
Mareol, 197
Marrubium vulgare L., 661
Martesia, 329
Marvelon, 383
Masbell, 383
Mastranto, 662
Matarratón, 662
Matricaria, 661
Matricaria chamomilla L, 661, 692, 679, 683
Matricaria recutita L., 678
Maxitrol, 468, 489, 622
Maytenus Laevis Reissek, 650
Mebemint, 219
Mebendazol, 537, 541
Mebeverina, 218, 219, 229
Meclizina, 191
Meclofenamato, 253
Mecolzine, 231
Medicamento, 5
Medinhaler, 169
Medox, 372
Medrisona, 622
Medrogestona, 375
Medrol, 345
Medroxiprogesterona, 375
Meflax, 303
Mefloquina, 550
Megacal, 372
Megace, 383
Megestrol, 375
Megestron, 384
Meglitinidas, 357
Meglumina, 545
Megrelan, 279
Mejoral, 257
Mejorana, 662
Mekinist, 569
Melagenina, 616
Melatonin, 313
Melatonina, 312, 313
Melaz, 231
Melcox, 259
Meleril, 304
Melissa officinalis L, 671, 696, 697
Melizina, 231
Melocam, 259
Meloxicam, 253
Memantina, 155
Menodin, 382
Menopur, 394
Menotibol, 392
Menta, 662
Mentha piperita L, 678
Mentha piperita var. Citrata (EHRH.) Briq., 662
Mentha spicata L., 676
Meperidina, 249
Meperidina (petidina), 242
Merbromin (mercurocromo), 612
Mercilon, 383

booksmedicos.org

Merional, 394
Meronem, 465
Meropenem, 464, 465
Mertiolate, 612
Mesalazina (5-asa), 230
Mesalazina, 231
Mesax, 231
Mesigyna, 384
Mesilax, 231
Mesterolona, 386
Mesulid, 259
Metabolismo, 17
Metadona, 242
Metalyse, 435
Metamizol, 260
Metampirina, 260
Metaspray nasal, 176
Metaxalona, 275
Metforex XR, 350
Metformina, 349
Metglital, 350
Methadose, 249
Methergin, 398
Meticon, 221
Meticorten, 245
Metilcelulosa, 222
Metilclorotiazida, 111
Metildopa, 106
Metilergometrina, 397
Metilergonovina, 397
Metilfenidato, 334
Metilnaltrexona, 224, 243, 248
Metilprednisolona, 341
Metimazol, 364
Metipranolol, 624
Metirapona, 393
Metlina, 366
Metocarbamol, 275, 276
Metoclopramida, 215, 217
Metocurina, 296
Metocurina, 296
Metolazona, 111
Metoprolol, 81, 122
Metotrexate, 267
Metotrexato, 264
Metoxsaleno, 616
Metrex, 267
Metrinelle, 383
Metronidazol, 542, 547, 610, 621
Metrozin, 621
Mevacor, 151
Mevastatina, 143
Mexat, 267
Mexazolam, 308
Mezine, 321
MG, 206
Micafungina, 504
Micardis, 109
Micilan, 471
Micofenolato (ácido micofenólico), 570
Micofenolato de mofetilo, 573
Micoflavin, 573
Miconazol, 507, 621
Micostatin, 509
Micotrazol, 508
Microfemin, 383
Microgynon, 383
Microlut, 383
Micronutrientes, 600
Midasedan, 313
Midazolam, 294, 308, 313, 323
Midodrina, 70
Mifepristona, 392
Mifin, 394
Miflonide, 169
Migradorixina, 279
Migragesin, 279
Milenrama, 663, 678
Milnacipram, 315
Milpax, 211
Milrinona, 124, 127
Miltefosina, 546
Mimpara, 373
Minesse, 383
Minipil, 383
Minociclina, 469
Minocin, 471
Minogran, 471
Minot, 471
Minoxidil, 108, 110, 620
Minoxiten, 110
Minulet, 383
Miocrin, 267
Miodar, 259
Miorelax, 276
Mipomersen, 150
Mirabegron, 74, 89
Mirafen, 196
Mirafen, 622
Miragenta, 623
Mirapex ER, 333
Miravelle, 383
Miravelle suave, 383
Mirena, 384
Miroptic, 623
Mirra, 683
Mirtapax, 321
Mirtazapina, 315
Misoprostol, 208, 398
Mitosyl, 613
Mivacurio, 296
Mixato, 481
Mizolam, 313
Mobic, 259
Moclobemide, 315
Modafinil, 334
Modiur, 304
Modulex, 225
Moduretic, 119
Moexipril, 101
Moltoben, 320
Momenase, 176
Mometasona, 175
Mometasyn, 176
Monis cardalol, 134
Monis cardalol, 134
Monopril, 109
Monotan, 185
Montelukast, 173
Montemar, 175
Monuril, 481
Moperid, 217
Mopsalen, 616
Morfina, 242
Morfina clorhidrato, 250
Mosaprida, 215, 216, 217
Motretinida, 617
Motrin, 258
Moviprost, 225
Moxar, 217
Moxetin, 321
Moxifloxacina, 482, 484, 494, 495
Moxifloxacino, 623
Moxonidina, 108
Muchochem, 180
Mucinex expectorante, 181
Muciprot, 228
Mucobron, 181
Mucofan, 181
Mucolid, 180
Mucosina, 181
Mucosolvan, 180
Multaq, 141
Mupirocina (ácido pseudomónico), 610
Mupirocina, 488
Murotil, 219
Muvett, 231
Mycamine, 508
Mycocell, 573
Mycoster, 509
Myecort, 345
Myfortic, 573
Mylanta, 210
Mylanta plus, 211
Mylotarg, 582
Myonit, 134
Mysoline, 329

Na, 303
Nabila, 110
Nabumetona, 253, 259
Nabumex, 169
Naburen, 259
N-acetilcisteina, 179
Nacubactam, 462
Nadroparina, 408
Nafarelina, 394
Nafazolina, 70
Nafitromicina, 472
Nafluvent, 249
Naftifina, 507
Nakimal, 329
Nalbufina clorhidrato, 250
Nalcrom, 175
Naloxiv, 250
Naloxona, 243, 250
Naltrexona, 224, 243, 250
Nandrolona, 386
Naprosyn, 258
Naproxeno, 253, 258
Naramig, 279
Naratriptan, 278
Narcan, 250
Nasmine, 180
Nasoblas, 176
Nasonex, 176
Natalizumab, 579
Natamicina, 507, 623
Nateglinida, 357
Natrilix, 119
Naturet fibra, 225
Navegan, 197

booksmedicos.org

Navoban, 215
Nazotral, 175, 622
N-butil bromuro de hioscina, 219
Nebilet, 110
Nebivolol, 81, 122
Nedocromil, 174, 622
Nedox, 209
Nefazodona, 315
Nelfinavir, 532
Nemestran, 387
Nenegax, 221
Neo zentius, 320
Neogynon CD, 383
Neogynon, 383
Neomedrol, 614
Neomicina, 465, 468
Neo-quipenyl, 555
Neoresotyl, 335
Neostigmina, 85, 296
Neotigason, 617
Nepafenaco: 622
Nerisona, 614
Neroden, 328
Nesterona, 375
Netilmicina, 465
Netupitant, 214
Neugeron, 327
Neulastim, 421
Neumolex, 180
Neupogen, 421
Neupro, 333
Neuractin, 328, 329
Neurobasal, 157
Neurontin, 328
Nevanac, 622
Nevirapina, 529
Nevirapine, 536
Neviten, 110
Newtarpan, 197
Nexavar, 569
Nexito, 320
Nexium, 209
Niacina, 148
Niaspan, 151
Nicardipina, 105
Nicorandil, 133
Nicotina, 87
Nifedin XL, 110
Nifedipina, 105, 154, 212, 401
Nifedipino, 110
Nifurtimox, 545
Nikaperine, 228
Nilandron, 388
Nilotinib, 564
Nilutamida, 388
Nimbex, 297
Nimbium, 297
Nimesulida, 259
Nimesulide, 253
Nimodipino, 155
Nimotop, 157
Nimotuzumab, 572
Nintedanib, 566
Nipradilol, 81
Nisoldipina, 105
Nistatina, 507, 509
Nitazoxanida, 539, 543, 547
Nitexol, 320
Nitrendipina, 105
Nitrendipino, 110
Nitrifurantoina, 481
Nitrodisc, 134
Nitrofurantoina, 479
Nitrofurazona, 612
Nitroglicerina, 129, 134
Nitroglicerina spray, 134
Nitroprusiato, 110
Nitroprusiato de sodio, 108
Nivaldípina, 105
Nivecol, 151
Nivolumab, 580
Nixoran, 134
Nizatidina, 206
Niztec, 321
Noaler,175
Nodol, 248
Nofertyl, 384
Nogal blanco, 663
Noledul, 249
Nolvadex, 390
Nomante, 181
Nomare, 197
Nomegestrol, 375
Nootropil, 157
Noptic, 313
Noradrenalina, 77
Noral, 383
Noraver tos, 181
Norcuron, 297
Nordette, 383
Norelgestromina, 375
Norepinefrina, 124
Noretindrona, 375
Noretinodrel, 375
Noretinodrel, 375
Noretisterona, 375
Norfloxacina, 482, 484, 623
Norgestimato, 375
Norgestrel, 375
Noristerat, 384
Normodigest, 219
Normolip, 151
Norpilen, 321
Norplant, 384
Norprogesterona, 375
Norprolac, 396
Norsic, 304
Norspan, 248
Nortestosterona, 375
Nortricol, 151
Nortriptilina, 315
Norvas, 110
Norvir, 536
Noscapina, 177
Novadiar, 228
Noval, 384
Novalgina, 261
Novex, 170, 176
Novolin 70/30, 349
Novolin N, 349
Novolin R, 349
Novolog, 349
Novonorm, 358
Novorapid, 349
Noxafil, 508
NPH: humulin 70/30, 349
Nplate, 421
Nulojix, 587
Nulytely, 225
Nutracort, 614
Nuvaring, 384
Nuvelle, 383
Nyolol, 624

Obax, 313, 328
Obinutuzumab, 578
Ocam, 259
Ocriplasmina, 623
Octanyl, 313
Octreótido, 232
Octride, 233
Ocufen, 258
Ocufen, 622
Ocumicin, 623
Odranal, 319
Oenothera biennis L., 663
Ofatumumab, 578
Ofev, 569
Oflox, 623
Ofloxacina, 482, 623
Oftacin, 623
Oftacromax, 175
Oftalmobifan, 622
Ofteno, 624
Oftipat, 198
Ogastro, 210
Okacin, 623
Okey, 320
Olanzamax, 303
Olanzamet, 303
Olanzapina, 299
Olanzapina, 303
Olarbi, 109
Olmesartan, 102
Olmeten, 109
Olodaterol, 73, 168
Olodina, 198
Oloftal, 198
Olopat, 198
Olopatadina, 192, 198, 622
Olopharm, 198, 622
Olsalazina, 231
Olvision, 198
Olysio, 523
Omadaciclina, 469
Omalizumab, 182, 585
Ombitasvir, 520
Omeprazol, 205
Omeprazol, 209
Omifin, 394
Omnaris, 176
Omoprida, 215
Onagra, 663
Onbrize breezhaler, 170
Ondansetron, 213, 215
Ondax, modifical, 215
Onglyza, 355
Onicit, 215
Opdivo, 582
Ophtamolol, 624
Opsumit, 185
Optimure, 320
Optipranolol, 624
Optiser, 196

booksmedicos.org

Opxion, 383
Oral B, 372
Oraldine, 620
Orap, 304
Orazole, 209
Oregano, 663
Orencia, 272
Orgalutran, 395
Origanum majorana L., 662
Origanum vulgare L., 663
Oristal, 361
Oritavancina, 487
Orlistat, 360
Orlix, 219
Ortho gynest, 382
Ortiga, 683
Ortiga menor, 664
Os miacalcic, 371
Oseltamivir, 515
Oseoforte D, 372
Osficar plus, 371
Osficar, 371
Osimertinib, 571
Oslif breezhaler, 170
Osmocron, 175
Osmorin, 120
Osmotrol, 120
Osteocal, 372
Osteocal D, 372
Ostex, 371
Osticalcin, 371
Otezla, 619
Otilonio, 218
Otilonio, 89
Ovestin, 382, 621
Ovidrel, 394
Ovral, 383
Ovunil, 384
Oxacilina, 451, 457
Oxaprozin, 253
Oxazolidinonas, 485
Oxcar, 329
Oxcarbazepina, 322
Oxepine, 303
Oxibutinino, 89
Oxiclarine, 197
Oxicodal, 329
Oxicodona, 242
Oxicodona, 250
Óxido nitroso, 287
Oximetazolina, 70
Oxis, 170
Oxitetraciclina, 469, 471, 623
Oxitocina, 396
Oxitone, 170
Oxycontin, 250
Oxypor, 616
Oxyrapid, 250
Ozurdex, 622

Paba, 615
Pacex, 321
Palexis, 251
Paliperidona, 299
Palivizumab, 523, 586
Palonosetron, 213, 213
Palsex, 185
Pam pajarito, 664
Pamidronato, 368
Pamidronato, 368
Pamoato de pirantel, 539
Pamox, 541
Panax ginseng C.A. Meyer, 655, 682
Pancuronio, 296
Pandomil, 321
Pangetan NF, 228
Panitumumab, 571
Panorex, 573
Pantocal, 210
Pantoderm, 610
Pantoprazol, 205
Pantoprazol, 210
Papaverina, 218
Paracetamol, 259
Paracodina, 180
Paratohormona, 367
Parecoxib, 253
Pargeverina, 218
Pargeverina (propinox), 218
Paricalcitol, 368
Pariet, 210
Parlodel, 396
Parnate, 321
Paromomicina, 465, 544, 612
Paroxetina, 315, 321
Parsol, 615
Pas acido para-aminosalicilico, 495
Pasedol, 197
Pasiflora, 664, 696
Pasiflora, 697
Passiflora incarnata L., 664
Passiflora mollisima (Kunth) L.H, 696, 697
Passiflora mollissima (Kunth) L.H bailey, 651
Pasta de unna, 619
Pasta granúgena, 613
Pataler, 198
Patanol, 622
Pate-vaca o casco de vaca, 664
Paullinia cupana kunth, 656
Pavulon, 297
Paxan, 321
Pazopanib, 566
Pectina, 227
Peg, 223
Pegaptanib, 575, 623
Pegfilgrastim, 418
Peginterferón α-2ª, 517
Peginterferón α-2b, 517
Pegra, 329
Pelargonium sidoides DC., 654
Pembrolizumab, 580
Pen vee K, 457
Penciclovir, 512
Penicilamina, 265
Penicilina, 457
Penicilina G, 451, 457
Penicilina G sódica, 457
Penicilina V (fenoximetilpenicilina), 451
Pensamiento, 664
Pentamidina, 546
Pentasa, 231
Pentothal, 291
Pentoxifilina, 153
Peopafenona, 141
Pepred, 345
Pepsamar, 211
Perampane, 323
Perclusone, 258
Percof, 180
Perejil, 664
Pergolide, 395
Pergonal, 394
Pergoveris, 394
Periactin, 196
Peridon, 304
Perindopril, 101
Perjeta, 573
Perlutal, 384
Permanganato de potasio, 612
Permetrina, 611
Permixon, 389
Peróxido de benzoilo, 616
Persantin, 433
Persea americana mill., 677
Pertuzumab, 572
Petroselinum crispum (mill) nyman ex A.W.Hill, 664
Peumus boldus molina, 644, 686, 687, 688, 689, 691, 692
Peumus boldus molina L., 684
PGI2, 430
Phaseolus vulgaris L., 654
Phlebodium aureum, 645
Phlebodium pseudoaureum (cav.), 645
Phytolacca bogotensis kunth, 656
Picosulfato, 223
Picotamida, 153
Pígeum, 665, 683
Pilocarpina, 85, 203, 624
Pilogan, 620
Pilomax, 620
Pimecrolimus, 620
Pimpinella anisum L., 677
Pinavalt, 197
Pinaverio, 218
Pino marítimo, 665
Pinus pinaster sol., 665
Pioglitazona, 352
Piperacilina, 452, 462
Piperazina, 540, 541
Piportil l-4, 304
Pipotiazina, 299, 304
Pira, 253
Piracetam, 155
Pirantel, 541
Pirazanone, 253
Pirazinamida, 492
Pirel, 541
Piridostigmina, 85
Pirimetamina/sulfadoxina, 553, 555
Piritinol, 155
Piroxicam, 253
Piroxicam, 253, 258
Pirprofeno, 253
Pisdeno, 141
Pisdeno, 141
Pitavastatina, 143
Pitocin, 397
Pitolisant, 195
Pitressin, 396

booksmedicos.org

Pivmecilinam, 452
Pizotifeno, 279
Plamune, 169
Plantago indica L., 685, 694, 690
Plantago L. Mayor, 679, 680
Plantago major L., 660
Plantago ovata forsk, 659
Plantago ovata forssk, 685, 693
Plantago psyllium L., 665, 683
Plaquinol, 267, 554
Plasil, 217
Platisul, 481, 613
Plavix, 433
Plazomicina, 465
Plicamicina, 370
Plidan, 328
Plitican, 215
Podofilina, 613
Podofilotoxina, 613
Podox, 613
Poengatif, 484
Policarbófilo cálcico, 222
Polietilenglicol, 223, 225
Polimixina B, 471, 486
Polimixina B+, 468
Polimixinas, 486, 622
Polisacáridos solubles como glucomannan, 222
Politiazida, 111
Poliurene, 119
Ponatinib, 565
Ponderal, 198
Ponstan, 258
Porostenina, 371
Posaconazol, 502
Postday plus, 393
Postday, 383, 393
Postinor-2, 383
Pprozac, 320
Pradaxa, 421
Pragmaten, 320
Praluent, 151
Pramipexol, 332
Pramiverina, 218
Pramixal, 612
Pramlintida, 358
Pramocaina, 612
Pramokline, 320
Pramoxina, 612
Pranlukast, 173
Pranvalotin, 151
Prasugrel, 153, 428
Pratropio, 89, 168
Pravacol, 151
Pravastatina, 143, 151
Pravax, 151
Pravyl, 151
Praxbind, 425, 588
Praxocol, 433
Prazentol, 303
Praziquantel, 540
Prazosin, 79, 106, 154
Precedex, 294
Predial lex, 350
Prednisolona, 341, 622
Prednisona, 341
Pregabalina, 323
Pregalex, 329
Pregnyl, 394
Prehistam, 170
Prejotac, 573
Preludyo, 329
Premarin, 382
Premelle, 382
Prepidil, 398
Pretomanid, 494
Previasm, 175
Prexige, 259
Prezista, 537
Pricanest, 241
Priligy, 320
Priligy, 320
Prilocaina, 241
Primaquina, 554, 555
Primax, 509
Primidona, 323
Primogonyl, 394
Primolut, 383
Primolut-nor, 383
Primosiston, 383
Primostat, 383
Primperan, 217
Pristiq, 320
Proapet, 196
Probenecid, 281
Procaínica, 457
Proclor, 329
Procoralan, 134
Profasi, 394
Profenid, 258
Profilax, 175
Progendo, 383, 401
Progesterona, 375
Progestogel, 383
Proglycem, 359
Prograf, 573
Proguanilo, 553
Progyluton, 383
Progynon, 382
Progynova, 382
Prolanz, 303
Prolastat, 396
Prolia, 373, 588
Prolixin D, 303
Proluton, 383
Promegestona, 375
Promeral, 151
Promestrieno, 375
Prometazina, 177, 191, 198
Prontoalivio, 665
Propafen, 141
Propafenona, 139
Propecia, 389, 620
Propiltiouracilo, 364
Propinox, 218
Propofol, 292
Propóleo, 677, 680, 681
Propranolol, 81
Proscar, 389
Prostaglandina E2 (dinoprostona), 398
Prostaglandinas, 398
Prostin E2, 398
Protamina, 409, 421, 424
Protomax, 329
Protopic, 620
Provalnova, 328
Provera, 383
Proviron, 374, 386
Proximetacaina (proparacaina), 622
Prucaloprida, 224
Prunus africana L., 665
Prunus africana (Hook F.) Kalkm., 683
Prusyn, 611
Pseudoefedrina, 71
Psidium guajava L., 656
Psyllium, 222, 665, 683, 685, 690, 694
Pulbronc, 180
Pulmicort, 169, 176
Pulmofen, 198
Pulmozyme, 183
Puregon, 394
Pzoret, 617

Qlaira, 384
Quanox, 612
Quekline, 304
Quelicin, 298
Quercetol, 424
Questran, 151
Quetiamet, 304
Quetiapina, 299, 304
Quetiazic, 304
Quetidin XR, 304
Quetirel, 304
Quibazam, 313, 328
Quimotripsina, 613
Quimox, 623
Quina, 666
Quinagolida, 395
Quinapril, 101, 109
Quinfamida, 544
Quinina, 551
Quinupristina-dalfopristina, 485
Quitide, 304

Rábano , 666
Rabeprazol, 205, 210
Racecadotril, 227
Rafentilo, 250
Raíz de Windhoeck, 657
Raloxifeno, 390
Raltegravir, 533
Ramcor, 109
Ramelteon, 312
Ramipril, 101
Ranelato, 370
Ranelato de estroncio, 370
Ranexa, 134
Ranhipar, 209
Ranibizumab, 575, 623
Ranidin, 209
Ranitidina, 206, 209
Ranolazine, 132
Rapacuronio, 296
Rapamune, 573
Rapoxol, 210
Raptiva, 618
Rasagilina, 332
Rasburicasa, 282
Rasilez, 109
Raxibacumab, 586

booksmedicos.org

Rebetol, 522
Reboxetina, 315
Recombinante alfa, 602
Recormon, 421, 602
Recutita L., 661
Redevant, 151
Reflucil, 217
Refludan, 420
Refobacin, 468
Regaine, 620
Regorafenib, 566
Relatrac, 297
Relax, 261
Relebactam, 462
Relenza, 516
Relestat, 197
Relistor, 224
Relpax, 279
Relvar ellipta, 170
Rem, 610
Remeron soltab, 321
Remicade, 232, 272
Remifentanil, 242
Remifentanilo, 250, 295, 297
Remodulin, 185
Remsima, 232
Renilax, 197
Renitec, 109
Renobel, 620
Reopro, 433, 587
Repaglinida, 357
Repatha, 151
Rescula, 624
Resorcal, 228
Respimar, 197
Restasis, 623
Retapamulina, 610
Retard, 320
Reticrem, 617
Retigel, 617
Retisol, 617
Retrovir, 535
Reviparina, 408
Revolade, 421
Reyataz, 536
Rhamnus purshianus DC., 648
Rhapanus sativus L., 666
Rhenoff, 225
Rheum officinale H.BN, 667, 685, 687, 691, 693, 694, 695
Rheum palmatum L., 684, 687, 693, 694, 695, 667, 685, 691
Rhinocort aqua, 176
Rhonal, 257
Rialer, 219
Ribavirina, 521
Ricinus communis L., 658
Rifabutina, 491
Rifamicinas, 491
Rifampicina, 491
Rifapentina, 491
Rifax, 231
Rifaximina, 230
Rilaten, 219
Rilmenidina, 108
Rilpivirine, 528
Rimantadina, 515
Rinaid, 176
Rinax, 197
Rincetir, 196
Rinobudex, 176
Rinofluimucil, 180
Rinolast, 197
Rinoloran, 197
Rinosal, 176
Rinosona, 176
Rinotadin, 197
Riociguat, 127, 184
Ripid, 328
Risedronato, 368, 371
Risofren, 304
Risonato, 371
Risperdal, 304
Risperidona, 299
Risperimed, 304
Rispolux, 304
Ristaben, 350
Ritalina LA, 335
Ritalina, 335
Ritonavir, 530, 536
Ritonax, 536
Rituximab, 270, 577
Rivaroxaban, 415
Rivastigmina, 86
Rivotril, 313, 328
Rizatriptan, 278
Roaccutan, 617
Robaxin, 276
Robitussin, 180, 181
Rocaltrol, 371
Rocefin, 461
Rociverina, 89, 218
Rocuronio, 286, 296
Roflumilast, 182
Rohypnol, 313
Rolapitant, 214
Romero, 666
Romilar, 180
Romiplostim, 420
Ronoprin, 197
Ropinirol, 332
Ropivacaína, 241
Ropivacaína (naropín), 241
Roron, 333
Rosex, 611
Rosiglitazona, 352
Rosina, 383
Rosmarinus officinalis L., 666
Rossfel, 196
Rosucol, 151
Rosulfant, 232, 267, 481
Rosuvastatina, 143
Rosuvax E, 151
Rosuvax rosuvastatina, 151
Rosuvina E, 151
Rotigotina, 332
Rotopar, 541
Rovartal, 151
Roxicaina, 240
Roxicard, 141
Roxitromicina, 472
Ruda, 666
Rufinamida, 322
Ruflam, 484
Ruibarbo, 667, 684, 685, 687, 691, 693, 694, 695
Rupafin, 198
Ruta graveolens L., 666
Rutósido,156
Ruxolitinib, 566
Rytmonorm, 141
Ryzodeg, 349

Sábila, 667, 668
Sabril, 329
Sacharomyces cerevisiae, 660
Sacrusyt, 170
Sacubitril, 103
Sacubitril/valsartan, 123
Safebo, 185
Sakavir, 536
Salagen, 203
Salazopyrin, 267
Salbumed, 170
Salbutamol, 73, 168, 170
Sales de oro, 265
Sales de rehidratación, 226
Salix Humboldtianawilld, 669
Salmeterol, 73, 168
Salmeterol/fluticasona, 171
Salofalk, 231
Salpromio, 169
Salvado de trigo, 222
Salvia, 668
Salvia officinalis L., 668
Salvia scutellarioides kunth, 662
Sama, 89
Sambuculus nigra L., 680, 669, 681
Sandimmun, 267
Sandomigran, 279
Sandostatin, 233
Sandostatin LAR, 233
Sangre de drago, 669
Saphris, 303
Saquinavir, 533
Sargramostim, 418
Satoren, 109
Sauce, 669
Sauco amargo, 670
Sauco, 669, 680, 681
Sauzgatillo, 670
Savocel, 180
Saw palmetto, 670
Saxagliptina, 355
Saxenda, 354
Sayana, 384
Scandens L., 695
Scherisolona, 345
Scolymus L., 642
Scope, 620
Sebosedil, 389
Sebotar, 619
Secnidal, 547
Secnidazol, 542, 547
Secukinumab, 586, 618
Sedatril, 313, 328
Sedorm, 313
Sedum acre L., 664
Seebri breezhaler, 170
Segregam, 210
Segubell, 383
Segufem, 383
Selegil, 321
Selegil, 321

booksmedicos.org

Selegil, 333
Selegilina, 315, 332
Selsun, 619
Semaglutide, 360
Sen, 223, 670, 684, 685, 689, 690, 692, 694, 695
Sen de alejandría, 670
Sen de la india, 670, 671
Sen de tinnevelly, 670, 671
Senidol, 250
Senna alexandrina mill, 684, 685, 689, 690, 692, 694, 695
Sennax, 225
Sennax plus, 224
Senósidos, 223
Senósidos A y B, 223
Seramar, 170
Serecor, 171
Serenoa repens (bartram) J.K.Small, 670
Serenoa repens, 389
Seretide, 171
Seretide diskus, 171
Serevent diskus, 170
Serevent inhalador, 170
Serohale, 171
Serolux, 321
Seroquel, 304
Seroquel XR, 304
Seroxat, 321
Seroxat CR, 321
Sertaconazol, 507
Sertindol, 299
Sertralina, 315
Sertranquil, 321
Servimeta, 258
Servitamol, 170
Sesaren, 321
Setrax, 321
Sevoflurano, 290
Shade, 615
Sibelium, 328
Sibilla, 384
Sicozapina, 303
Sidres, 197
Sigilex, 327
Sildenafil, 154
Sildenafilo, 156
Siligas, 221
Silodosina, 80
Silybum marianum L., 647
Simeprevir, 520
Si-meticon, 221
Si-meticon gas relief, 221
Simeticona, 210, 220
Simipril, 109
Simpiox, 541
Simplagor, 151
Simponi, 272
Simulect, 587
Simvastatina, 143, 151
Sinalgen, 249
Sinasfix, 170
Sinemet, 333
Sinepil, 329
Singulair, 175
Sinlip, 151
Sinogan, 303
Sinoimplan, 384
Sinónimo: valeriana pavonii poepp. & Endl./Valeriana scandens L. 696
Sinónimo: cassia acutifolia delile, 670, 671
Sinónimo: cinnamomum zeylanicum blume, 677
Sinónimo: commiphora molmol (ENGL.). Ex tschirch), 683
Sinónimo: lippia citriodora (LAM.) Kunth, 650
Sinónimo: lycopersicon esculentum mill., 671
Sinónimo: M. Chamomilla L., 678
Sinónimo: matricaria recutita L., 679, 683, 692
Sinónimo: plantago psyllium L. 690, 694
Sinónimo: polypodium leucotomos L., 645
Sinónimo: pygeum africanum hook, 683
Sinónimo: rhamnus purshiana DC, 684, 688, 693, 689, 690, 691, 693, 694
Sinónimo: taraxacum officinale web., 679
Sinónimo: triticum vulgare will., 672
Sinónimo: valeriana pavonii poepp. & Endl./Valeriana scandens L., 695, 696, 697
Sinónimos: cassia angustifolia Vahl., 684, 685, 689, 690, 692, 694, 695
Sinónimos: plantago psyllium L., 685
Sirdalud, 276
Sirolimus, 569
Sisomicina, 465
Sitagliptina, 355
Sitosterol,389
Skelaxin, 276
Smecta, 228
Socian, 303
Sódica, 411, 481
Sofosbuvir, 519
Solanum lycopersicum L., 671
Solanum nigrum L., 676
Solanum nudum dunal, 670
Solganal, 267
Soliris, 588
Solitromicina, 472
Solu medrol, 345
Solucortef, 345
Somapep, 233
Somatin, 233
Somatostatina, 232, 233
Somatuline autogel, 233
Somese, 313
Sorafenib, 567
Soriderm, 619
S-oripol forte, 481
Sosser, 321
Sotacor, 141
Sotalol, 138, 141
Sotimax 80, 151
Sovaldi, 523
Soya, 671, 677
Spabolaz, 225
Spasmomen, 219
Spasmopriv, 219
Spersanicol, 623
Spidi, 196
Spiolto respimat, 170, 171
Spiriva, 171
Spiron, 304
Spiropent, 170
Sporanox, 508
Spray sublingual, 134
Sprycel, 568
St. Johns wort, 320
Stackhouse, 648
Stafen, 151
Stalevo, 333
Stan K, 424
Starlix, 358
Stat IM/IV, 259
Statin simvastan, 151
Stelara, 272, 588
Stelara, 618
Stelazine, 304
Stiemycin, 610
Stilnox, 313
Stimate, 396
Stivarga, 569
Stocrin, 536
Stolip, 151
Stomalix, 228
Stopen, 258
Strattera, 335
Streptase, 435
Streptonase, 435
Stribild, 536
Striverdi respimat, 170
Stugeron, 157, 196
Styma, 320
Sublingual, 134
Succinilcolina, 297
Sucralfato, 207
Sucralfato, 211
Sufentanilo, 242
Sugammadex, 86, 296
Sugastrin, 211
Sulbactam , 462
Sulfacetamida, 476, 481, 623
Sulfadiazina de plata, 611
Sulfadiazina, 475, 481
Sulfadoxina, 475
Sulfametizol, 475
Sulfafurazol (sulfisoxazol), 623
Sulfametoxazol , 475
Sulfamylon cream, 481
Sulfamylon, 611
Sulfaplata crema, 481
Sulfaplata, 611
Sulfasalazina, 230, 232, 265, 266, 267, 481
Sulfato, 203
Sulfato de magnesio, 223, 322
Sulfato de sodio, 223
Sulfato de zinc, 229
Sulfato ferroso, 601
Sulfisoxazol, 475
Sulfonilureas, 351
Sulfox, 616

booksmedicos.org

Sulfuro de selenio, 619
Sulindac, 253
Sulperazon, 461, 462
Sulpirida, 299
Sulprid, 217
Sultamiblas, 481
Sulter, 171
Sultopride, 299
Sulzinc, 229
Sumatriptan, 278, 279
Sumicina, 489
Sunaid, 615
Sunitinib, 574
Sunvepra, 523
Supoglix adultos y pediátrico, 225
Suprane, 289
Supravital, 372
Suprefact, 395
Surfactantes, 181
Surmontil, 321
Survanta, 183
Sustenna, 304
Sutent, 576
Sutezolid, 494
Sutrilneo, 119
Suviar, 175
Suxametonio, 297
Symbicort turbohaler, 170
Symlin, 358
Synagis, 523
Synagis, 588
Synarel, 395
Synovular, 384
Synsul, 623
Synthroid, 363
Syntocinon, 397
Synvisc, 261

T3 (triyodotironina o liotironina), 361
T4 (tiroxina o levotiroxina), 361
Tacalcitol, 618
Tace, 383
Tacrolimus, 569, 573, 620
Tadalafil, 184
Tadalafilo, 156
Tafenoquina, 554
Tafinlar, 568
Tagrisso, 573
Talcid, 211
Talidomida, 499
Taloxa, 328
Talseclin, 621
Taltz TM, 588
Taltz, 618
Tambocor, 141
Tamiflu, 516
Tamik, 279
Tamoxifeno, 390
Tamsulosina, 80
Tanacetum parthenium (L.) SCH. Bip., 661
Tanaken, 157
Tanyl, 303
Tapazol, 366
Tapectan, 462
Tapentadol, 242
Taraxacum campylodes G.E. Haglund, 679
Taraxacum officinale Web., 652
Tarceva, 573
Targin, 250
Tarka, 109
Tarofil, 185
Tartrato de sodio, 223
Tasigna, 568
Tavanic, 484, 495
Tavegyl, 196
Taxus, 390
Tazaroteno, 617
Tazepin, 321
Tazobactam, 462
Tazocin, 457, 462
Tebonin, 157
Teclozán, 544
Tecta, 210
Tedizolid, 486
Tegaserod, 230
Tegretol, 327
Teicoplanina, 486
Tejania, 383
Telaprevir, 522
Telavancina, 487
Telbivudina, 519
Telitromicina, 472
Telmisartan, 102
Telux, 175
Telzir, 536
Tempra, 261
Tenativ, 418
Tenecteplasa, 433
Tenofovir, 518, 522, 526, 535
Tenofovir-emtricitabina, 536
Tenomune, 536
Tenotalis, 250
Tenoxicam, 253, 259
Tens, 110
Tensivan, 313
Tensodox, 276
Tensyn, 109
Teofilina, 168
Terapia electroconvulsiva, 298
Terazosin, 79, 106
Terbinafina, 506, 509
Terburop, 171
Terbutalina, 73, 168, 171
Terconazol, 502, 621
Teriparatida, 367
Terod, 304
Teromar, 171
Terramicina, 623
Testosterona, 374, 384, 386
Testoviron depot, 374, 386
Tetmodis TM, 276
Tetrabenazina, 275
Tetracaina, 241, 622
Tetraciclina, 469, 471
Tetrahidrozolina, 70
Tetralysal, 471
Tevetev, 109
Theralite, 306
Thromboflux, 435
Thyrogen, 363
Tiagabina, 323
Tiamax, 304
Tiapride, 299
Tiazidas, 111, 123
Tiazolidindionas, 352
Tiazomet, 151
Tibolona, 391
Tibolona, 391
Tibonella, 392
Ticagrelor, 153
Ticagrelor, 429
Ticarcilina, 452
Ticlid, 433
Ticlodone, 433
Ticlopid, 433
Ticlopidina, 428
Ticlosyn, 433
Tienam, 465
Tigecic, 471
Tigeciclina, 469
Tigeclin, 471
Tilazem, 110
Tilcotil, 259
Tiludronato, 368
Tiludronato, 368
Timalar acuoso nasal, 176
Timalar, 169
Timat, 169
Timolol, 81, 624
Tinidazol, 542, 547
Tinox, 392
Tinver, 196
Tinzaparina, 408
Tioconazol, 507, 621
Tiomersal, 612
Tiopental, 290, 323
Tioproperazina, 299
Tioridazina, 299
Tioridazina BCN, 304
Tiosynt, 171
Tiotropio, 89, 168
Tipranavir, 532
Tirofiban, 153, 431
Tirostat, 366
Tirotropina, 363
Tirotropina alfa (RHTSH), 363
Tiroxin, 363
Tisderan, 304
Tisseel LYO, 424
Tissucol, 424
Tiva, 295
Tizanidina, 275, 276
Tobi Pofhaler, 468
Tobramicina, 465, 468, 623
Tobraoftal, 623
Tobrex, 623
Tocilizumab, 271
Tofacitinib, 271
Tolcapona, 332
Tolcapona, 332
Tolterodina, 89
Tolvaptan, 127
Tomate, 671
Tonopan, 279
Topamac, 329
Topictal, 329
Topiramato, 322, 323
Topsyn, 614
Torasemida, 114
Torcetrapib,150
Toronjil, 696, 697, 671
Totelle, 382

booksmedicos.org

680, 681
nica, 92
7
1
1
251
cetaminofen, 251
2, 251
251
68
101
24
ina, 315
, 572
a, 225
225
4
24
, 350
5
15, 321
184
17
7
a, 172, 175, 341, 622
116
96
08, 313
156
ol, 537
14
2
duo, 462
84
na, 299
513, 623
no, 672
num-graecum L., 654
lo, 89, 332
9
93
230, 231
, 375
31
96
a, 133
Trimetoprim/sulfametoxazol, 481, 478
Trimipramina, 315
Trinakort, 345
Trinovum, 384
Tripipot, 304
Tripsina, 613
Triptanes, 278
Triptorelina, 394
Tritace, 109
Triticum aestivum L., 672
Trittico A.C, 321
Trittico, 321
Triumeq, 522
Trivakavir, 535
Trivaris, 622
Trizivir, 535
Troglitazona, 352
Trombina, 423
Tromix, 475
Tropicamida, 89
Tropisetron, 213
Trospio, 89
Trulicity, 354
Trusopt, 624
Truvada, 536
Tubocurarina, 295, 296
Tucurin, 297
Tulobuterol, 73, 168
Tums, 372
Tusipriv, 181
Tygacil, 471
Tykerb, 573
Tysabri, 582
Ubrogepant, 279
Ulfadin, 209
Ulipristal, 392
Ultane, 290
Ultibro breezhaler, 170
Ultiva, 250, 295
Ultra-lama, 89
Ultralan, 614
Ulzone, 209
Umbrella, 615
Umeclidinio, 89, 168
Unasyn, 462
Uncaria tomentosa (willd. Ex roem & schult.) DC., 673
Unesia, 509
Uniclar, 176
Uniplant, 384
Unipril, 109
Uniseng, 231
Unoprostone, 624
Uña de gato, 673
Upixon, 541
Urbadan, 313, 328
Urexil, 282
Urfadyne, 481
Urocuad, 282
Ursacol, 221
Ursofalk, 221
Urtica dioica L., 664, 683
Usenta, 185
Ustekinumab, 585, 618
Utrogestan, 383, 401
Uveil 615
Uxicolin, 298
Vaborbactam, 4
Vaccinium macr
Vadiral, 514
Vaksan, 180
Valaciclovir, 51
Valcote, 328
Valcyclor, 514
Valdoxan, 319
Valeriana, 673, 6
Valeriana offici
Valeriana offici laurifolia k
Valeriana offici 695
Valeriana pavo 674
Valeriana scand
Valganciclovir,
Valium, 276, 32
Valixa, 514
Valket, 198
Valnoc, 313
Valprex, 109
Valproato, 305
Valprosid, 329
Valsartan, 102,
Valsup, 329
Valtan,109
Vancomicina, 4
Vandetanib, 56
Vangavir, 514
Vardenafilo, 15
Vareniclina, 87
Vasopresina, 39
Vasopresores, 7
Vastarel, 134
Vastorfit, 151
Vaxdil, 110
Vayaplin, 185
Vectibix, 573
Vecuronio, 296
Vedolizumab, 5
Velbienne, 383
Velcade, 576
Velgolax, 225
Vemurafenib, 5
Vencontrol D, 3
Vendep, 321
Venlafaxina, 31
Venlax, 321
Venofer, 596, 6
Venoruton-F, 1
Venostasin, 158
Venoxor, 321
Ventavis, 185
Ventide, 170
Ventilan, 170
Venuxia, 383
Verapamilo, 11
Veratad, 110
Verbena littora
Verbena offici
Verbena, 674, 6
Verelis, 158, 18
Vernakalant, 1
Veroniq, 383
Versatis, 240
Verteporfina, 6

booksmedicos.org