



FARMACOLOGÍA

HUMANA

2º CURSO GRADO ENFERMERÍA

Tema 1. Introducción a la Farmacología.



INTRODUCCIÓN

La farmacología como ciencia abarca el conocimiento de la historia, origen, y uso de los fármacos, así como sus propiedades físicas y químicas, asociaciones, efectos del fármaco sobre el organismo, y efectos del organismo sobre el fármaco.

- **Farmacología alopática**: tratamiento basado en **contrarios**.
- **Farmacología homeopática**: tratamiento basado en **similares** a **altas diluciones**.

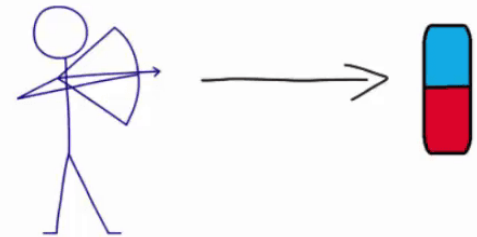


La Farmacología es una ciencia muy amplia, y se divide en **varias ramas**, entre ellas destacamos:

1. **Farmacodinamia**: ciencia que estudia el **mecanismo de acción** de los fármacos, es decir estudia como los procesos bioquímicos y fisiológicos dentro del organismo se ven afectados por la presencia del fármaco

2. **Farmacocinética**: el estudio de los **procesos físico-químicos** que sufre un fármaco cuando se administra o incorpora a un organismo. Estos procesos serían **liberación, absorción, distribución, metabolización y eliminación**. **Dosis.**

Farmacocinética



Farmacodinamia



3. **Farmacognosia:** estudia la descripción de los fármacos considerando su **origen** y **características físico-químicas**.

4. **Toxicología:** el estudio de los **efectos nocivos o tóxicos** de los fármacos

5. **Farmacología clínica:** cuando la Farmacología se dirige al estudio del comportamiento y utilización de los fármacos en el **hombre sano y enfermo**, se denomina Farmacología Clínica, teniendo como objeto de estudio el uso de los fármacos en la población general, en subgrupos específicos y en pacientes concretos (**evalúa la eficacia y la seguridad de la terapéutica por fármacos**).



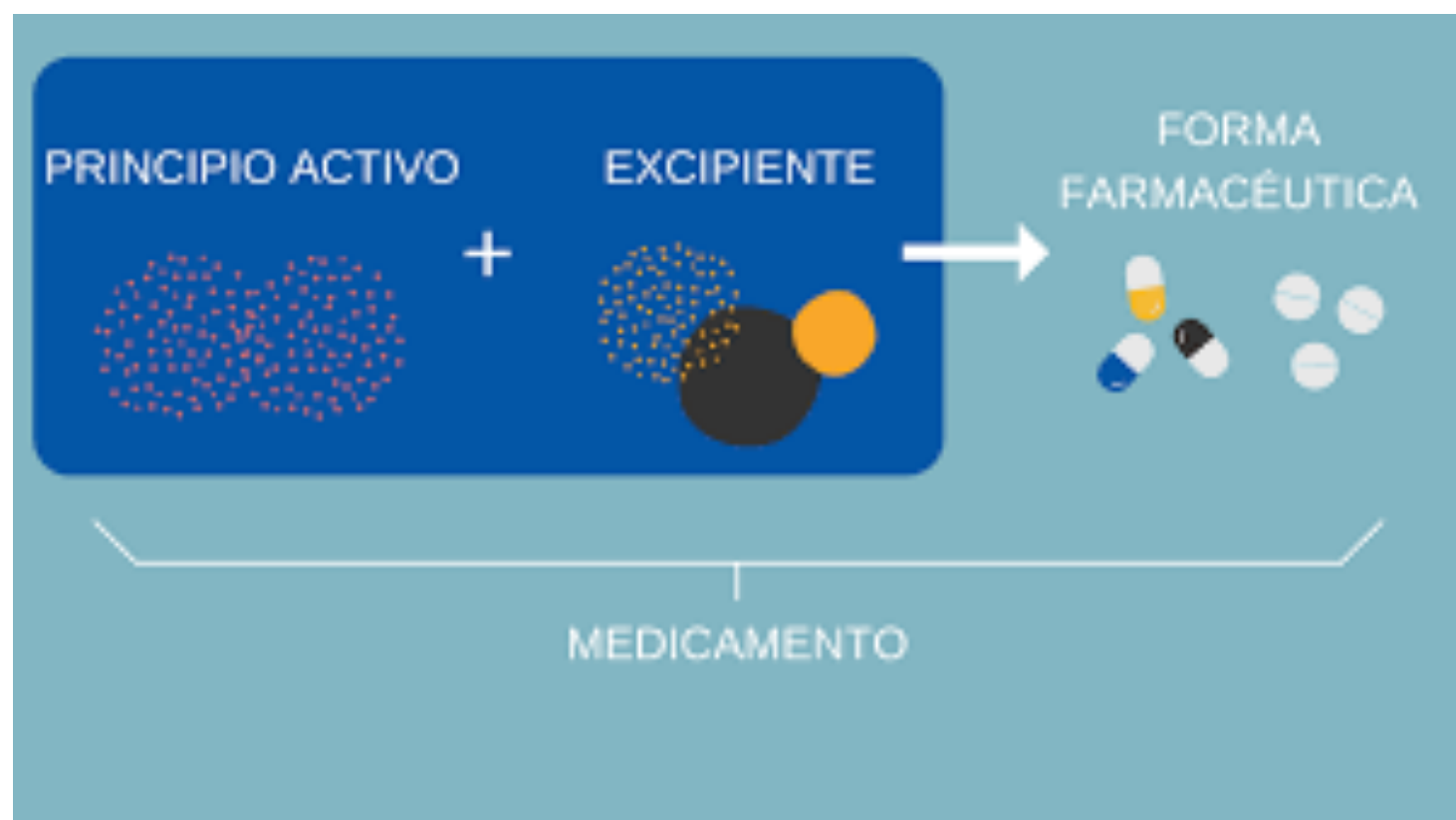
6. Farmacovigilancia: es la actividad de salud pública cuyo objetivo es la **identificación, evaluación y prevención** de los riesgos del uso de los tratamientos farmacológicos una vez **comercializados**. Por lo tanto, está orientada inevitablemente a la **toma de decisiones** que permitan mantener la **relación beneficio/riesgo** de los medicamentos en una situación favorable, o incluso suspender su uso cuando esto no sea posible.



DEFINICIÓN DE MEDICAMENTO

- *Ley 29/2006, de 26 julio, de garantías y uso racional del medicamento y productos sanitarios*
- Fco o conjunto de fcos integrados en una Forma Farmacéutica
- Destinado para su utilización en personas o animales
- Propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias o para afectar a funciones corporales o al estado mental





En primer lugar debemos tener claro la diferencia entre fármaco y medicamento:

Fármaco (principio activo): sustancias cuya administración puede modificar alguna función de los seres vivos, sustancia pura biológicamente activa, que **produce un efecto** (actividad terapéutica) para la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades.

Excipientes: los excipientes son las **sustancias auxiliares** que ayudan a que el principio activo, que es el que presenta la acción terapéutica, pueda **formularse de manera eficaz y agradable para el paciente**. Se trata pues de una o más sustancias que se incorporan al medicamento para facilitar su preparación, conservación o administración.



Fármaco vs excipiente

- **Fármaco (PA)**

- Administración => modifica alguna función de los seres vivos
- Sustancia pura biológicamente activa
- Efecto (actividad terapéutica)
- Prevención, diagnóstico o tratamiento

- **Excipientes**

- Sustancias auxiliares PA => formulación eficaz y agradable
- 1 ó más sustancias que se incorporan al M
- Facilitan preparación, conservación y/o administración

En general, se considera que los excipientes son “**inertes**”.
De hecho lo deseable es que los excipientes tengan **poca o ninguna acción farmacológica**.

Sin embargo, algunos de ellos pueden ser origen de **alergias o reacciones de intolerancia**; por ello, se contempla la obligación de detallar su composición en el **cartonaje y en el prospecto** de los medicamentos. A este tipo de excipientes se les denomina “**excipientes de declaración obligatoria**” (EDO).



En general, para todos los medicamentos, en el *etiquetado del envase externo* sólo se deben declarar los excipientes de declaración obligatoria. Si además existen en la composición otros excipientes que no deban ser declarados, se añadirá en la composición la expresión “...**y otros excipientes**”.

Esto tiene una **excepción** y es que en el caso de que se trate de un **producto inyectable**, de una **preparación tópica** (incluidos los inhaladores y cualquier medicamento que se aplique sobre la piel y mucosas oral, nasal, rectal o vaginal) o de un **colirio**, el laboratorio tendrá la obligación de detallar todos los excipientes en el envase del medicamento.



Es en el *prospecto* donde el fabricante ha de detallar de forma completa los principios activos y los excipientes que componen el medicamento.

El listado de los excipientes de declaración obligatoria viene determinado por las autoridades sanitarias y se va actualizando conforme a los avances científicos y técnicos y de acuerdo con lo que se establezca en la Unión Europea.



Medicamento: es un fármaco, o conjunto de ellos, integrado en una forma farmacéutica y destinado para su utilización en las personas o en los animales, dotado de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias o para afectar a funciones corporales o al estado mental.



ASPIRINA[®] ADULTOS 500

Comprimidos
Acido acetilsalicílico

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene: Ácido acetilsalicílico, 500 mg. Excipientes: Almidón de maíz y celulosa en polvo.

FORMA FARMACEUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos.

Envase con 20 comprimidos.

Envase con 500 comprimidos (envase clínico).

ACTIVIDAD

El ácido acetilsalicílico es eficaz para reducir el dolor y la fiebre.

NOMENCLATURA DE LOS FÁRMACOS

Hay, fundamentalmente cinco tipos de denominación:

a) Código del fabricante: identifica el fármaco, por lo general en su etapa de fabricación. Por ejemplo, el STI571 es el Imatinib.

b) Denominación común internacional (DCI): se utiliza para designar principios activos aislados, e indica el parentesco entre sustancias que pertenecen a un mismo grupo farmacológico.

Son propuestas por la **OMS** (Organización Mundial de la Salud), y es un nombre único para cada fármaco, más sencillo que el químico. Se pueden utilizar prefijos o sufijos y se muestran unos ejemplos representativos en la tabla.

-azepam	Grupo del diazepam
barb-	Derivados del ácido barbitúrico
-caína	Anestésicos locales
-ciclina	Antibióticos del grupo de la tetraciclina

c) Denominación oficial española (DOE): a cada principio activo se le atribuye una denominación oficial española por la **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. La denominación oficial española es de uso obligatorio, sin perjuicio de que además pueda expresarse en las correspondientes lenguas oficiales de las Comunidades Autónomas.

La DOE debe ser igual, o lo más aproximada posible a la (D.C.I.)

d) Nombre químico sistemático: Toda molécula orgánica se puede identificar por su nombre químico sin ambigüedad, y para ello existen unas reglas de la IUPAC. Ejemplo: N-para-aminofenol.



e) Nombre comercial: del medicamento que contiene un fármaco lo da la empresa que lo ha patentado. Un mismo medicamento puede presentarse con diferentes nombres comerciales.



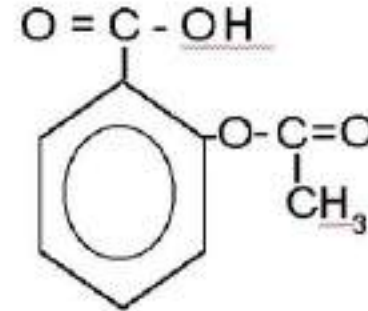
Nomenclatura de los Fármacos

Nombre Codificado

(fármacos en experimentación)

RX-27

Nombre Químico



Ac. Orto-acetil-para benzoico

Nombre genérico (DCI)



Acido acetil-salicídico

Nombre Comercial (MARCA)



ASPIRINA®

ORIGEN DE LOS MEDICAMENTOS

- **Origen vegetal:** Son innumerables los medicamentos cuyo origen primitivo son las plantas como son el opio de donde se extrae la morfina, la digitalis de donde se extrae la digoxina, el té de donde se extrae la teofilina....



- **Origen animal:** Se destacan como fuentes de medicamentos los acetites de los animales, como el aceite de hígado de bacalao usado para déficit de vitaminas y los sueros de animales, como el suero antitetánico, que en un principio se extraía del caballo, también algunas hormonas en el cual tenemos las insulinas, hormona del crecimiento.
- **Origen mineral:** Se utilizan diferentes sustancias purificadas como el azufre, magnesio, sales de aluminio para paliar la acidez del estomago...



-Origen sintético: Se toma como base sustancias que en principio, no son medicamentos, pero mediante manipulación en el laboratorio se sintetizan en fármacos. por ej. fluoroquinolonas y sulfamidas.

- Origen semisintético: Son aquellos medicamentos de origen natural que son modificados en el laboratorio para variar sus propiedades, el cual se coge el principio activo de la planta y se modifica como ejemplo: de la morfina se sintetiza de la codeína, usada como analgésico y antitusígeno.



ETAPAS DE INVESTIGACIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE FÁRMACOS

El proceso de investigación y comercialización de un fármaco es largo y costoso. Consta 2 etapas:

1. **Etapa preclínica:** se realiza en animales de experimentación (se evalúa farmacocinética, toxicidad, efecto farmacológico...)
2. **Etapa clínica:** comporta el ensayo en humanos y se subdivide en 4 fases:
 - **Fase I:** es la primera fase en humanos, se evalúa tolerabilidad y seguridad (estudios cortos en personas sanas).
 - **Fase II:** determinan eficacia del candidato al fármaco y la mejor dosis (grupo reducido de personas con la enfermedad a tratar).
 - **Fase III:** parecida a la anterior pero el tamaño muestral es mucho mayor (incidencia de efectos deseados e indeseados). Si todo va bien se pide la autorización a EMA (Agencia Europea del Medicamento).
 - **Fase IV:** el medicamento está comercializado, pero se sigue investigando para valorar efectos adversos a medio y largo plazo.



Desarrollo de medicamentos

Ensayos clínicos



CLASIFICACIÓN ATC

- *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC)*
- Clasificación jerárquica (OMS)
- Agrupar los M:
 - Órgano sobre el que actúa
 - Efecto farmacológico
 - Indicaciones terapéuticas
 - Estructura química

Clasificación ATC

1. Nivel (anatómico): Órgano o sistema en el cual actúa el fármaco.
Existen 14
2. Nivel: Subgrupo terapéutico (dos números)
3. Nivel: Subgrupo terapéutico o farmacológico (una letra del alfabeto)
4. Nivel: Subgrupo terapéutico, farmacológico o químico, (una letra)
5. Nivel: Nombre del principio activo o de la asociación farmacológica, (dos números)

Clasificación ATC

Nivel	ATC	Descripción	
1	A	Tracto alimentario y metabolismo*	Grupo anatómico principal
2	A10	Fármacos usados en diabetes*	Subgrupo terapéutico
3	A10B	Fármacos hipoglucemiantes orales*	Subgrupo farmacológico
4	A10B A	Biguanidas	Subgrupo químico
5	A10B A02	Metformina	Nombre de la sustancia farmacéutica (principio activo).

Nivel 2 Nivel 4
N02BE01

Nivel 1 Nivel 3 Nivel 5

N SISTEMA NERVIOSO

N02 ANALGÉSICOS

N02B OTROS ANALGÉSICOS Y ANTIPIRÉTICOS

N02BE Anilidas

N02BE01 Paracetamol (acetaminofeno)

SISTEMA NERVIOSO > ANALGÉSICOS > OTROS ANALGÉSICOS Y ANTIPIRÉTICOS > Anilidas > Paracetamol (acetaminofeno)

SÍMBOLOS Y LEYENDAS EN MEDICAMENTOS

Existe una gran variedad de medicamentos, para identificarlos de una forma rápida se utilizan símbolos y leyendas, que nos informan rápidamente sobre aspectos legales/administrativos y o sobre aspectos relevantes para la salud.

Símbolos y siglas que deben aparecer en el cartónaje de los medicamentos:

Sigla o símbolo	Significado	Sigla o símbolo	Significado
	Dispensación sujeta a prescripción médica.		Dispensación con receta oficial de estupefacientes de la lista I anexa a la Convención Única de 1961.
	Medicamentos que contengan sustancias psicotrópicas incluidas en el anexo I del RD 2829/1977, de 6 de octubre.		Medicamentos que contengan sustancias psicotrópicas incluidas en el anexo II del RD 2829/1977, de 6 de octubre.
	Símbolo internacional de radioactividad. Para señalización de radiaciones ionizantes.		Conservación en frigorífico.
	Medicamentos que pueden producir fotosensibilidad.		Medicamentos que pueden reducir la capacidad de conducir o manejar maquinaria peligrosa.
	Gas medicinal comburente.		Gas medicinal inflamable.
	Medicamentos con principios activos nuevos.	DH	Medicamento de diagnóstico hospitalario.
EPF	Medicamento publicitario.	EFG	Equivalente farmacéutico genérico.
ECM	Medicamento de especial control médico.	H	Medicamento de uso hospitalario.
MTP	Medicamentos tradicionales a base de plantas.	TLD	Medicamentos de dispensación renovable.
C.S.	Cantidad suficiente.	C.S.P.	Cantidad suficiente para.



Caducidad inferior a 5 años

Leyendas del etiquetado de los medicamentos:

«Medicamento no sujeto a prescripción médica».

«Medicamento sujeto a prescripción médica».

«Uso hospitalario».

«Diagnóstico hospitalario».

«Especial control médico».

«Medicamento homeopático»: en los medicamentos homeopáticos con indicación terapéutica se incluirá esta leyenda.

«Basado exclusivamente en su uso tradicional»: en los medicamentos tradicionales a base de plantas.

Símbolos y siglas que pueden aparecer en los cartones de medicamentos:

Sigla o símbolo	Significado	Sigla o símbolo	Significado
ASSS	Asistencia sanitaria de la seguridad social.	EC	Envase clínico.
ATC*	Clasificación Anatómica, terapéutica y química.	EX.O	Medicamento excluido de la oferta de la Seguridad Social.
C.N.	Código Nacional.	SIGRE	Sistema integrado de gestión y recogida de envases.
DCI	Denominación Común Internacional.	● **	Cíclero.
DDD	Dosis diarias definidas.	▲ **	Diagnóstico hospitalario.
DOE	Denominación oficial española.		SIGRE, Sistema de recogida selectiva de envase de medicamentos.

Símbolos del cartónaje de un medicamento

	Especialidades con receta médica	Receta estupefaciente	
	Receta de psicotropos (I)	Caducidad inferior a 5 años	
	Receta de psicotropos (II)	Diagnostico hospitalario	DH
	Condiciones especiales de conservación	Uso hospitalario	H
EFP	Esp. Farmac. Publicitaria	Especial control médico	ECM
EFG	EF genérica	Tratamiento de larga duración	TLD
EQ	Especialidad Bioequivalente	Cícero	



Medicamentos que pueden reducir la capacidad de conducir o manejar maquinaria peligrosa



Medicamentos que pueden producir fotosensibilidad



Material radiactivo



Gas medicinal comburente



Siglas y símbolos del cupón precinto

Asistencia Sanitaria de la Seguridad Social	A.S.S.S.
Medicamento de Especial Control Médico	ECM
Tratamiento de Larga Duración	TLD
Equivalente Farmacéutico Genérico	EFG
Diagnóstico hospitalario	DH
Financiación restringida a una determinada indicación	I
Antipsicóticos atípicos financiados con visado a mayores de 75 años	E
Medicamento de aportación reducida (el paciente aporta el 10% del PVPiva con un máximo de 4,26 €) (cíbero)	●
Diagnóstico hospitalario	▲
Cupón precinto diferenciado (CPD) (visado de inspección)	

Nombre y dirección del Titular de Autorización de Comercialización (TAC)

Símbolo SIGRE
Desechar en un punto de recogida de medicamentos

Leyendas obligatorias

Cupón precinto

Lote de fabricación y fecha de caducidad (mes + año)



● A.S.S.S. TLD
LABORATORIOS NORMON, S.A.
AMLODIPINO NORMON 5 mg
30 COMPRIMIDOS EFG
C.N. 658218



C.N 655449 EXO.



**MEDICAMENTO SUJETO A
PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

Rgdo. en la AEMPS nº 37.653

Mantener fuera del alcance
y de la vista de los niños

Leer el prospecto antes de utilizar
este medicamento





Efecto colateral



Efecto secundario

**Efecto indeseable
(RAM)**

Efecto colateral

- Una consecuencia no buscada
- Forma parte de la propia acción farmacológica de un M
- Ejemplo, la sequedad de boca en el curso de un tratamiento con anticolinérgicos.

Efecto secundario

- Manifestación no buscada que surge como consecuencia de la acción fundamental de un M
- No forma parte inherente de ella
- Ejemplo, la hipok que aparece en un tratamiento con diuréticos tiacídicos

Reacción adversa (RAM) o efecto indeseable

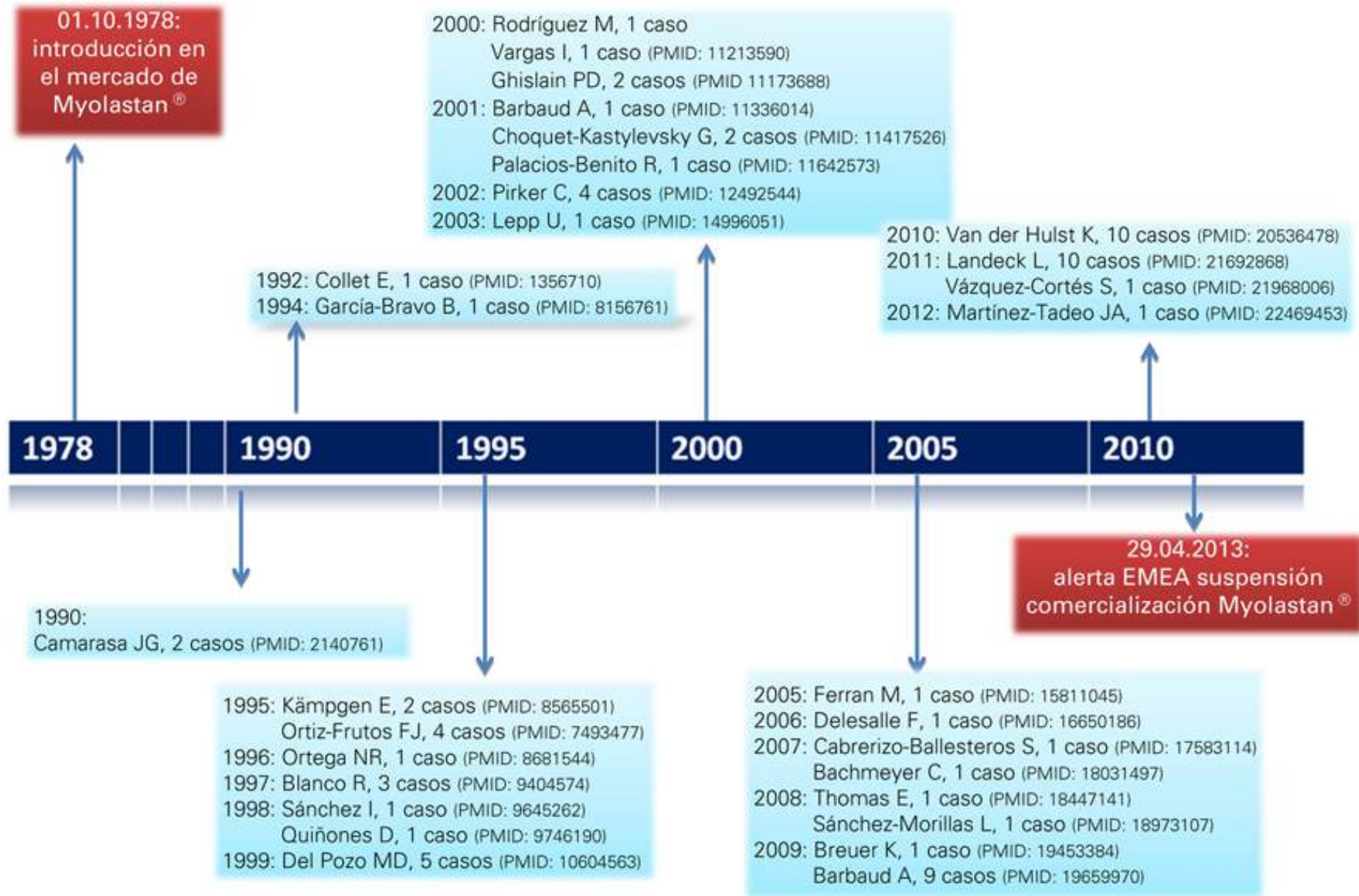
“Todo efecto nocivo y no deseado de un medicamento que ocurre a dosis habitualmente usadas para el diagnóstico, la terapéutica de una enfermedad o la modificación de una función fisiológica”

OMS

Reacción adversa o efecto indeseable

- Los efectos no buscados que, además, son perjudiciales.





Reacciones raras

- Imprevisibles, mecanismo desconocido
- No suelen depender de la dosis
- Reacciones idiosincrásicas
- Reacciones de hipersensibilidad
- Intolerancia

Aspectos a tener en cuenta de los medicamentos:

- 1. Propiedades fisicoquímicas:** entre las más importantes encontramos la solubilidad, estructura química...
- 2. Mecanismo de acción:** conjunto de procesos bioquímicos y fisiológicos que explican como se produce la respuesta. Ej: presión arterial (vasodilatación)
- 3. Efecto farmacológico:** es la respuesta observable del fármaco. Ej: laxante.
- 4. Indicaciones terapéuticas:** conjunto de situaciones (síndromes, síntomas, patologías..) en las cuales es correcto utilizar el medicamento que contiene el pp. activo.
- 5. Efectos adversos:** el fármaco provoca con frecuencia efectos no deseados, que acompañan a los farmacológicos. Beneficio-riesgo.
- 6. Contraindicaciones:** algunos medicamentos no deben administrarse a pacientes con alguna enfermedad. Ej.: diabetes-corticoides
- 7. Interacciones:** modificaciones en el efecto farmacológico como consecuencia de la administración conjunta de 2 o más medicamentos, medicamentos-alimentos o de medicamentos y otras sustancias (alcohol).





FARMACOLOGÍA HUMANA

2º CURSO GRADO ENFERMERÍA

Tema 2. Formas farmacéuticas. Vías de administración de fármacos.



FORMAS FARMACÉUTICAS

Los fármacos se elaboran en diferentes *presentaciones* para permitir su correcta administración. Estas presentaciones o formatos se denominan **formas farmacéuticas** y facilitan el suministro de los medicamentos al organismo por las *diferentes vías de administración*. Por el Farmacéutico (Fórmula Magistral) o por la Industria Farmacéutica.

Sólidos comprimidos, grageas, cápsulas, sobres

Soluciones jarabe, gotas, ampolla, vial

Suspensiones loción, gel, pomada, pasta, supositorio

Emulsiones crema

Formas especiales cartuchos presurizados, dispositivos de polvo seco, jeringas precargadas, parches, nebulizadores



Las formas farmacéuticas pueden clasificarse en función de **la vía de administración** utilizada:

- Oral:** polvos, granulados, comprimidos, cápsulas, jarabes, suspensiones, emulsiones.
- Rectal:** supositorios, enemas, cremas.
- Vaginal:** óvulos, comprimidos vaginales, dispositivos intrauterinos.
- Tópica:** pomadas, cremas, geles, pastas....
- Oftálmica y ótica:** colirios, pomadas, emulsiones, insertos oftálmicos, gotas.
- Parenteral:** inyectables para vía intravascular(intravenosa, intraarterial) o para vía extravascular (intradérmica, subcutánea, intradérmica).
- Respiratoria:** aerosoles e inhaladores.

Sólidos

- **Comprimidos.** Se fabrican mediante compresión del principio activo, que está en forma de polvo. Puede ranurarse para facilitar la administración de dosis más pequeñas y fabricarse con una cubierta entérica (para evitar la degradación por los jugos gástricos o el efecto irritante del fármaco en la mucosa) o con liberación retardada (ceden lentamente el principio activo). También se dispone de comprimidos desleíbles, masticables y efervescentes.
- **Grageas.** Son comprimidos que están envueltos con una capa, habitualmente de sacarosa. Se utilizan para enmascarar el mal sabor de algunos medicamentos o como cubierta entérica para que el fármaco se libere en el intestino delgado.
- **Cápsulas.** Se trata de cubiertas sólidas de gelatina soluble que sirven para envasar un medicamento de sabor desagradable, facilitar su deglución o para dotarlo de una cubierta entérica.
- **Sobres.** Presentación de un fármaco en forma de polvo, por lo general sólido, finamente dividido, protegido de la luz y de la humedad.



Soluciones Son mezclas homogéneas en las que un sólido o un líquido está disuelto en otro líquido. Pueden ser soluciones acuosas o no acuosas (oleosas, etc.).

- **Jarabe.** Solución concentrada de azúcares en agua. Se suele utilizar en caso de medicamentos con sabor desagradable.
- **Gotas.** Solución de un medicamento preparado para administrar en pequeñas cantidades, principalmente en las mucosas.
- **Ampolla.** Recipiente estéril de vidrio o plástico que habitualmente contiene una dosis de una solución para administrar por vía parenteral.
- **Vial.** Recipiente estéril que contiene un fármaco, habitualmente en forma de polvo seco liofilizado. Para su administración se debe preparar en solución con un líquido.



Suspensiones Se trata de un sólido, finamente dividido, que se dispersa en otro sólido, un líquido o un gas.

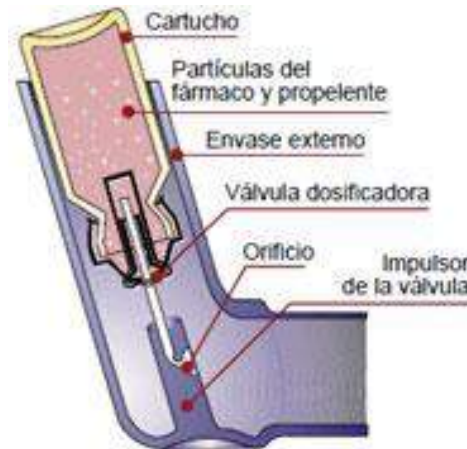
- **Loción.** Es una suspensión en forma líquida de aplicación externa.
- **Gel.** Suspensión de pequeñas partículas inorgánicas en un líquido (en reposo pueden quedar en estado semisólido y se vuelven líquidos al agitarlos) o de grandes moléculas entrelazadas en un medio líquido (en este caso son semisólidos).
- **Pomada.** Suspensión en la que los medicamentos se mezclan con una base de vaselina, lanolina u otras sustancias grasas.
- **Pasta.** Suspensión espesa y concentrada de polvos absorbentes dispersos en vaselina. Tras la aplicación, cuando se secan, se vuelven rígidas.
- **Supositorio.** Preparado sólido, habitualmente en una base de crema de cacao o gelatina. Se utilizan para la administración de medicación por vía rectal. Por vía vaginal se administran en forma de óvulos.



Emulsión Es un sistema en el que un líquido está disperso sin diluirse, como pequeñas gotitas, en otro líquido. La viscosidad aumenta añadiendo sustancias emulsificantes.

- **cremas** emulsiones líquidas viscosas o semisólidas de aceite en agua o de agua en aceite.





Inhaladores de polvo seco multidosis



Formas especiales

- **Cartuchos presurizados.** Envases metálicos en los que se encuentra el medicamento en forma líquida junto a un gas propelente, para ser administrado por vía respiratoria.
- **Dispositivos de polvo seco.** Envases diseñados para permitir inhalar el medicamento sin utilizar gases propelentes.
- **Jeringas precargadas.** La dosis habitual del medicamento se encuentra precargada en una jeringa de un solo uso.
- **Parches.** Dispositivos en forma de láminas, con adhesivo, que contienen un medicamento y que se aplican como un apósito plano adherido sobre la piel.
- **Nebulizadores.** Envases, con o sin gas propelente, en los que se encuentra un medicamento en forma líquida o semisólida para ser administrado por vía tópica o mucosa mediante pulverización.





PRECAUCIÓN: CADA FORMA FARMACÉUTICA ESTÁ DISEÑADA PARA UNA VÍA ESPECÍFICA!!

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS

La preparación y administración de medicamentos es una tarea delegada por el médico, que realiza el profesional de enfermería.

Debe realizarse de forma precisa y cumpliendo unas normas básicas comunes para asegurar una correcta administración.

Normas básicas:

1. Sin una orden médica no se permite administrar medicamentos.
2. Compruebe que las «cinco reglas» (nombre del paciente, nombre del fármaco, dosis, vía y pauta) concuerden con la prescripción dada por el médico.
3. Se deben guardar las medidas de asepsia básicas.
4. La medicación se debe administrar inmediatamente después de haberse preparado, y lo debe hacer la misma persona.

5. Asegúrese de que el usuario recibe la medicación.
6. Informe al usuario de lo que se va a realizar.
7. Realice los pasos del proceso de atención de enfermería en todo momento: valorar los datos que puedan influir en la administración de la medicación, detectar problemas y plantearlos en forma de diagnósticos de enfermería, determinar objetivos, y ejecutar y evaluar la administración de los medicamentos.
8. Además, el personal de enfermería debe conocer la acción del fármaco, sus formas correctas de administración y dosis de seguridad, y ha de controlar su efectividad, sus efectos secundarios y las respuestas adversas al fármaco.

Vías de administración de medicamentos

La vía de administración es el **lugar o la zona por donde el medicamento entra en el organismo.**

Existen distintas vías para la administración de un medicamento, y quien determina cuál es la más adecuada es el médico.

Para su elección influyen:

- ✓ situación física-mental del usuario
- ✓ edad
- ✓ efectos esperados
- ✓ propiedades físico-químicas del fármaco.

Vía enteral

- Vía oral
- Vía bucolingual
- Vía rectal

Vía respiratoria

- Inhalación
- Instilación
- Vía endotraqueal

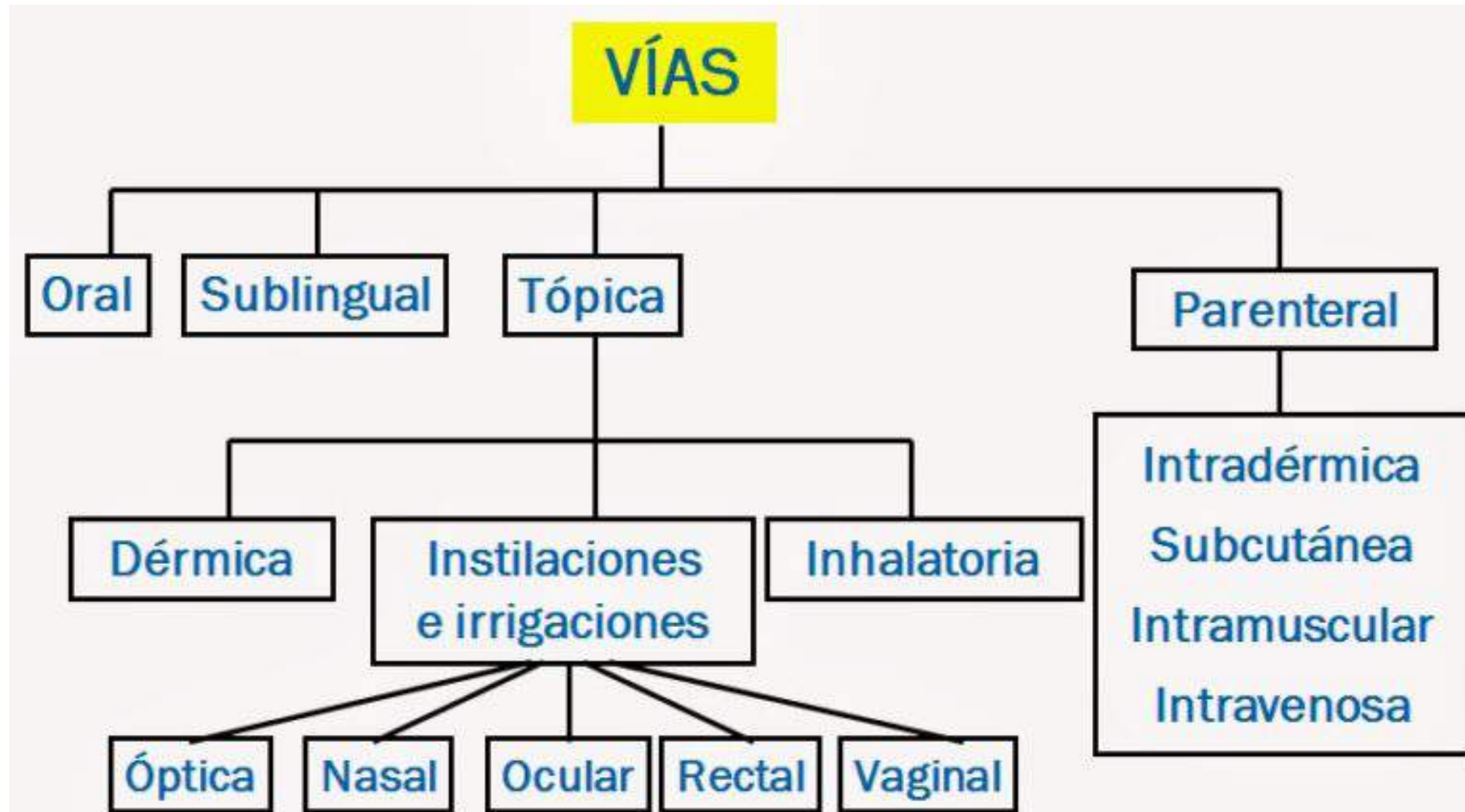
Vía tópica

- Piel
- Mucosa ocular
- Ótica



Vía parenteral

- Vía intradérmica
- Vía subcutánea
- Vía intramuscular
- Vía intravenosa
- Vía intrarraquídea
- Vía intralingual
- Vía intrarterial
- Vía intrarticular



Vía enteral

Los fármacos administrados por vía enteral discurren por el tracto gastrointestinal hasta alcanzar el torrente sanguíneo y/o eliminarse.



Vía oral

Es la administración de un fármaco por ingestión. Constituye la vía más común para la autoadministración de medicamentos.

Ventajas

- a) Es una técnica sencilla, cómoda, no dolorosa y económica que permite la autoadministración
- b) Es factible extraer por medios físicos medicamento administrado por esta vía, de modo particular mediante lavado gástrico (**segura**).

Desventajas

- a) Ciertos medicamentos provocan irritación gástrica.
- b) Algunos medicamentos son destruidos por los jugos digestivos.
- c) Metabolismo de 1º paso
- e) Efectos lento, no en casos de urgencia
- f) No se puede utilizar en pacientes con vómito o que están inconscientes.
- g) Se ve afectada por muchos factores



1. Preparación:

- a) *Deposite el medicamento en su recipiente sin tocarlo* (si es líquido, el recipiente, previamente lavado, debe de estar a la altura de los ojos; llene hasta el nivel marcado).
- b) *Fraccione la medicación, si está permitido, para* obtener la dosis prescrita o tritúrela para que pueda ser tomada por el paciente.
- c) *Si el paciente tiene colocada una sonda nasogástrica,* triture y diluya la medicación en 10-15 ml de agua, sólo en las formas farmacéuticas permitidas, nunca en las de liberación sostenida y de cubierta entérica; las cápsulas gelatinosas o blandas no se deben abrir. En estos casos se recomiendan formas líquidas.

2. Administración:

- a) *Deposite el recipiente en las manos del paciente, si lo permite su estado. Indíquele que beba un poco de agua, que coloque la medicación en la parte posterior de la lengua y que vuelva a beber un poco de agua. El paciente tragará el medicamento sin bascular la cabeza hacia atrás.*
- b) *Si el paciente no puede tomarlo por sí solo, podemos ayudarlo administrando la medicación con jeringa. Evite introducir el medicamento con presión o hacia la orofaringe. Permanezca con el paciente hasta que tome la medicación.*
- c) *Si el paciente tiene una sonda nasogástrica, se debe lavar la sonda con 20-30 ml de agua antes y después de administrar la medicación.*

3. Evaluación: *debe valorarse la respuesta del paciente a los 15-30 min de la toma.*



- **Vía bucolingual**

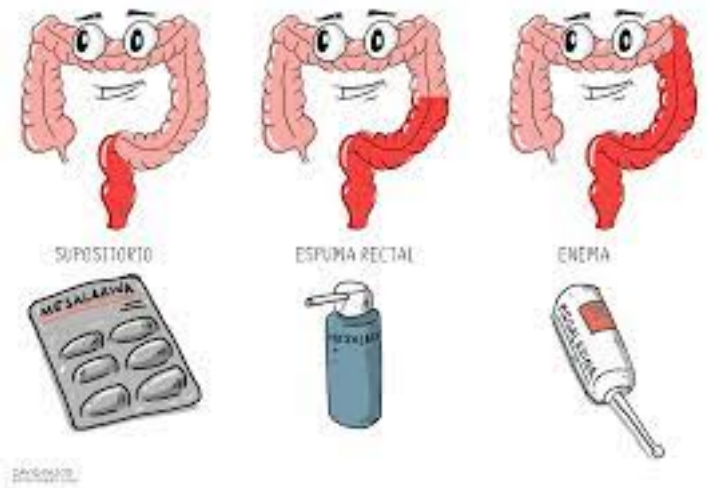
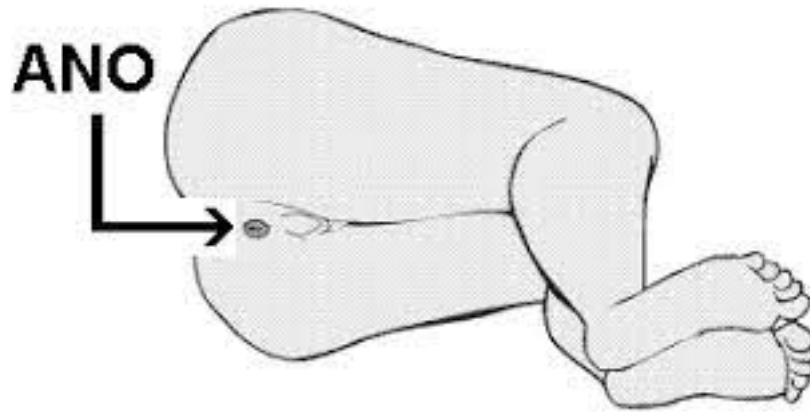
Se puede administrar de dos formas: sublingual y bucal.

Seguir los pasos de preparación y administración para la vía oral.

En la forma sublingual se coloca la medicación debajo de la lengua (si el paciente no tiene incapacidad o inconsciencia) y se facilita su absorción removiendo la medicación con frecuencia. La circulación venosa sublingual es rama de **la vena cava superior**, los fármacos administrados por esta vía llegan de manera directa a la circulación cardiovascular y de allí a la circulación sistémica sin pasar por el hígado. Acción rápida

En la forma bucal se colocará el comprimido entre la encía y la mejilla, pudiendo movilizarlo para su mejor dilución.

Durante el proceso de *evaluación debe valorarse* la respuesta del usuario a los 10 min de la toma.



- **Vía rectal**

1. Preparación:

- a) *Supositorio: manténgalo en nevera o bajo un chorro de agua fría antes de extraerlo del envoltorio, para darle consistencia.*
- b) *Pomadas o enemas: recubra con lubricante hidrosoluble el aplicador.*

2. Administración:

- a) *Coloque al paciente en decúbito lateral izquierdo.*
- b) *Separe las nalgas e indique al paciente que respire hondo e introduzca el supositorio o el aplicador hasta sobrepasar el esfínter anal interno, aproximadamente 2-3 cm hacia el interior, en dirección al ombligo.*

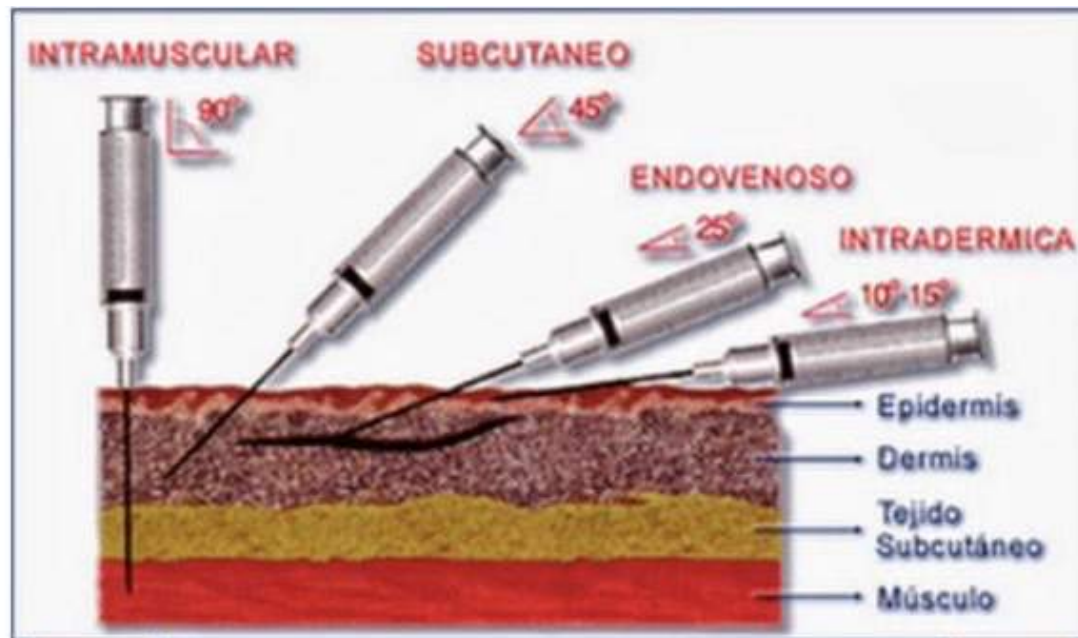
3. Evaluación: deben valorarse los resultados entre los 5 y los 30 min siguientes, según el medicamento.



El recto es una estructura muy vascularizada a través de los plexos hemorroidales superior, medio e inferior.

Vía parenteral

Es aquella en la que es necesario **atravesar la piel** para administrar la medicación y que pase, así, **al torrente sanguíneo directamente** o a **través de los diferentes tejidos** donde se administra.



1. Preparación:

- a) *Lavarse las manos, ponerse guantes, comprobar las cinco reglas y calcular la dosis prescrita.*
- b) *Cargar la medicación con una aguja distinta a la que se va a utilizar para inyectar.*
- c) *Si es una ampolla, golpee suave y rápidamente el extremo superior con el dedo para que se acumule todo el líquido en la cámara inferior de la ampolla. Sujete con una gasa el cuello de la ampolla, previamente ranurado, y rómpalo con firmeza. Coja la ampolla, introduzca la jeringa con la aguja de carga hasta el fondo de la ampolla y aspire con suave tracción del émbolo.*
- d) *Si es un vial, limpie el sello de goma con antiséptico. Tire del émbolo hacia afuera tantos centímetros cúbicos como medicación se quiera cargar (no se realizará al preparar citostáticos). Inserte la aguja de carga en el sello de goma del vial e inyecte el aire aspirado. Invierta el vial y aspire, suavemente, la medicación (la presión positiva inyectada en el vial empujará el líquido hacia la jeringa). El bisel de la aguja debe permanecer, en todo momento, bajo el nivel del líquido.*
- e) *Evite aspirar aire de los recipientes.*
- f) *Deseche la medicación que se haya cargado en exceso. Asegúrese de que no quedan burbujas.*
- g) *Deseche el material utilizado en un contenedor especial y cambie de aguja según la zona donde se vaya a practicar la inyección.*

- ***Vía intradérmica*** Se debe administrar el medicamento en el espesor de la piel. Se suele utilizar para fines diagnósticos, para realizar pruebas inmunológicas.



jeringa milimetrada de 1 cc o ml

ángulo máximo de inclinación entre 15 y 20°

aparecerá una pápula de unos 6 mm



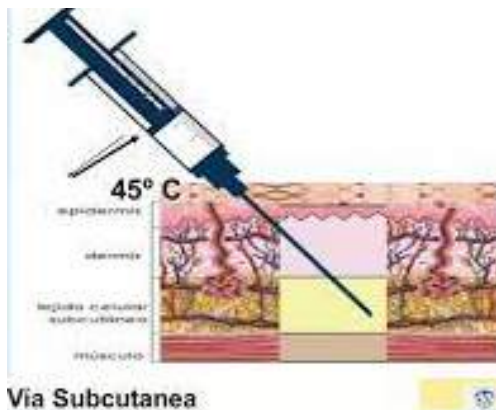
Zona de punción: antebrazo, parte superior del tórax, por debajo de la clavícula, a la altura de las escápulas, parte superior del brazo (zona posterior)



- ***Vía subcutánea*** La medicación se debe administrar bajo la dermis.

Su acción se puede percibir a partir de los 30 min, por lo que se utiliza para administrar medicamentos de absorción lenta (insulinas y heparinas)

No debe administrarse en caso de *shock*, *enfermedad* cutánea, edema, adiposidad o poca vascularización de la zona, no irritantes.



jeringa de 1-2 ml (pequeños volúmenes)

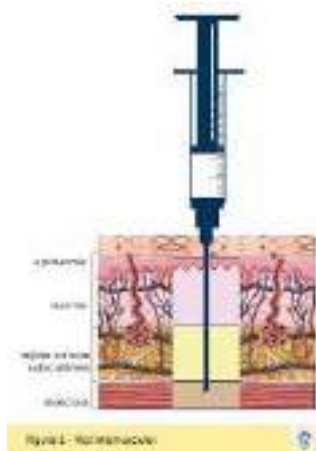
en una jeringa precargada, no purgue la burbuja de aire

ángulo de 45° o 90° (si la punción es en el abdomen)

Superficie externa de brazos y muslos, parte inferior del abdomen y porción superior de la espalda

- **Vía intramuscular** La medicación se debe administrar en el tejido muscular. Según la solución administrada, se absorberá en 10-30 min.

La absorción es más rápida que por vía subcutáneas y pueden administrarse sustancias más irritantes y volúmenes mayores de medicamentos.

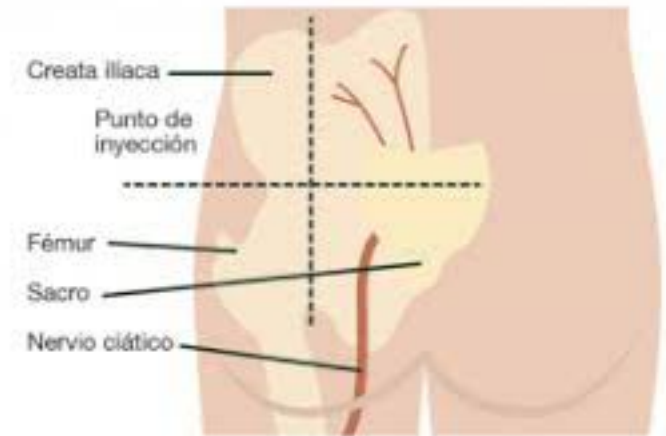


jeringa de 2-5 ml

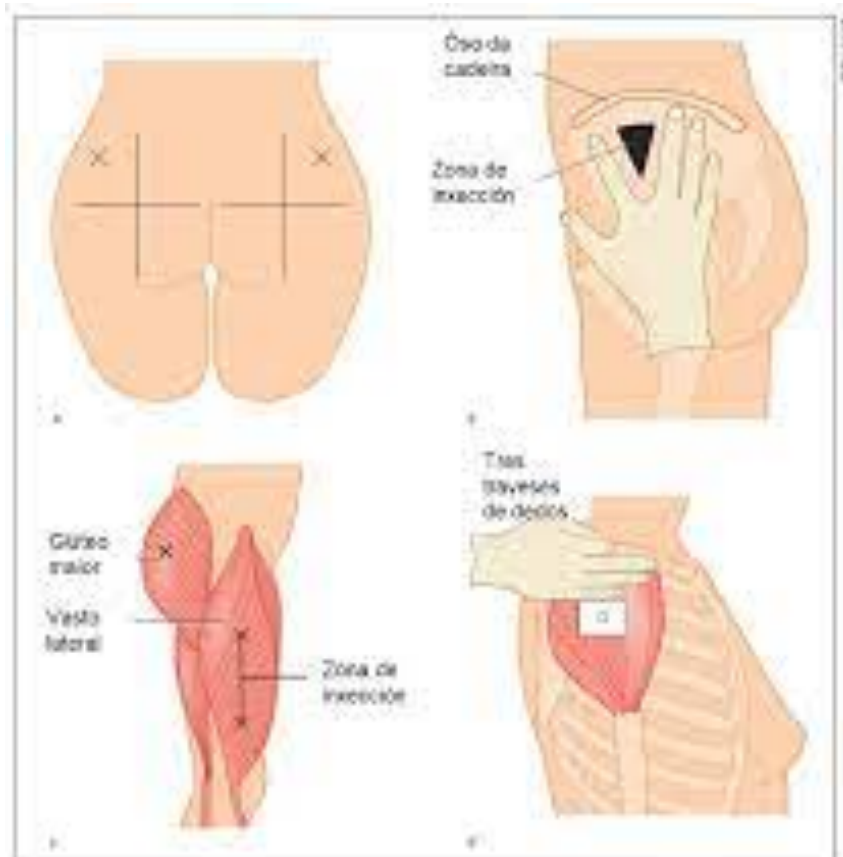
según el músculo elegido se tolerará hasta 4-5 ml

ángulo de 45° o 90°

Área dorsoglútea , Área ventroglútea, Área del vasto externo y recto femoral, Área deltoidea



La inyección en el nervio ciático puede implicar parálisis y atrofia de los músculos en el miembro inferior



SELECCIÓN SITIO DE PUNCIÓN INTRAMUSCULAR

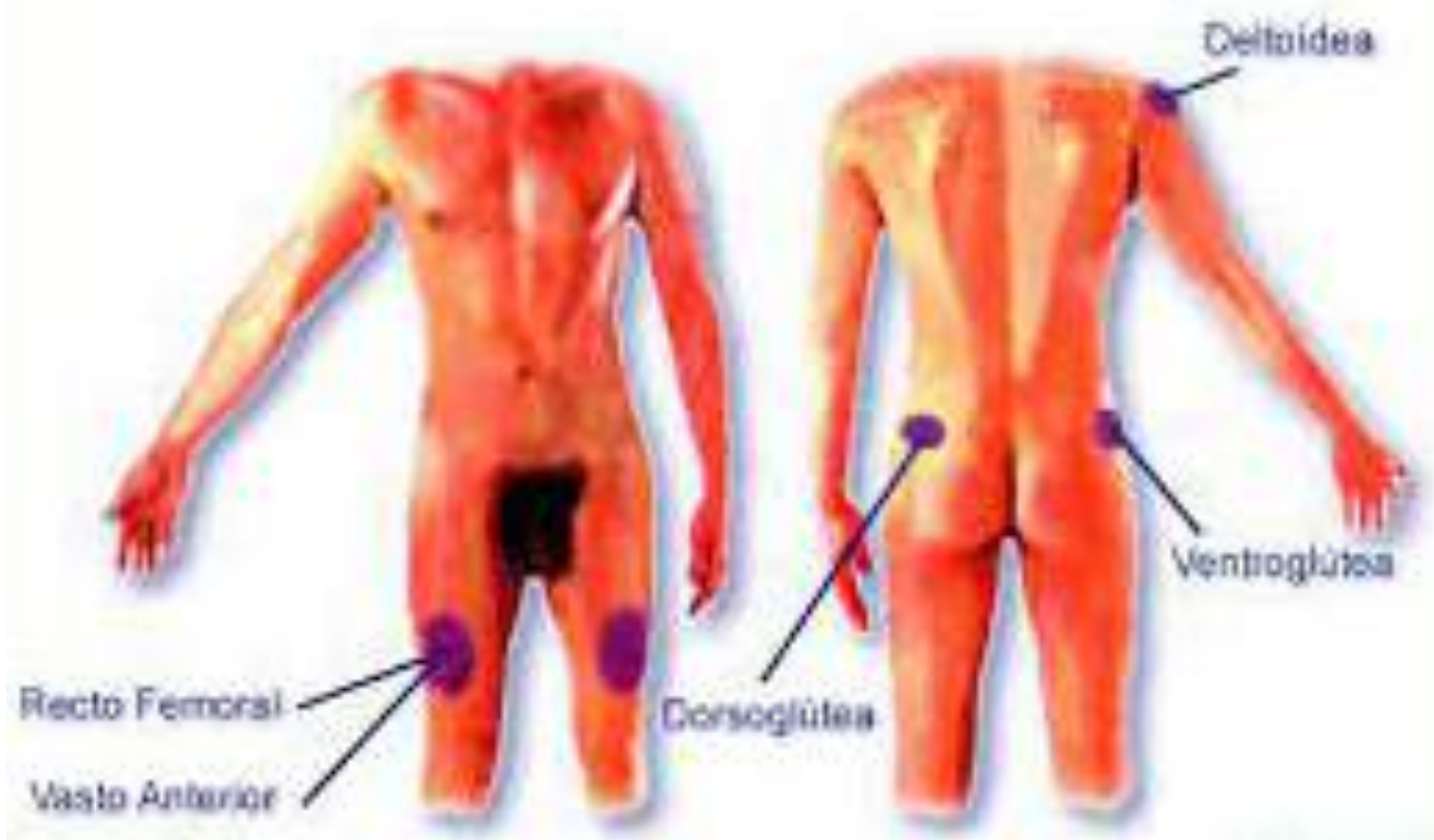


Tabla 1. Áreas para aplicar una inyección intramuscular

Área	Posición del enfermo	Volumen admitido	Precaución	Otros
Dorsoglútea	D. lateral D. prono Bipedestación	Hasta 7 ml	Nervio ciático	Evitarla en < 3 años. De elección en niños > 3 años.
Deltoidea	Prácticamente todas	Hasta 2 ml	Nervio radial	
Ventroglútea	D. lateral D. supino	Hasta 5 ml		De elección en niños > 3 años.
Cara externa del muslo	D. supino Sedestación	Hasta 5 ml		De elección en < 3 años.

**Hombro
(deltoides)**

✓

- Niños + 3 años
- Adultos

Cadera

✓

- Niños + 7 meses
- Adultos

Glúteo

✗

- Niños (< 3 años)

Muslo

✓

- Niños 0 - 3 años

- ***Vía intravenosa*** Hay tres sistemas para realizarlo: directo o en bolo, perfusión en goteo continuo y perfusión en goteo intermitente.



Ventajas

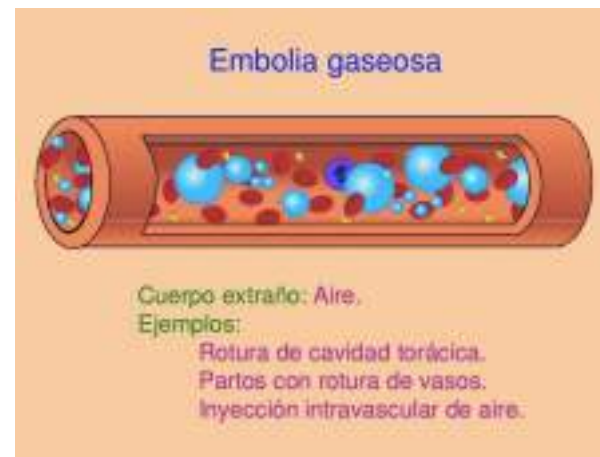
- a) Permite la **obtención de la concentración deseada del medicamento** con exactitud.
- b) Es factible aplicar **sustancias irritantes**.
- c) Permite infundir **grandes volúmenes** de líquido, lo que sería imposible mediante otras vías de administración.
- e) La **totalidad del fármaco administrado** llega a la circulación sistémica sin pasar por un proceso de absorción.

Desventajas

- a) Una vez introducido el compuesto farmacológico no se puede retirar de la circulación (**no segura**).
- b) Surgen **reacciones adversas** con mayor intensidad.

Complicaciones de la vía intravenosa

- **Extravasación:** ocurre cuando por descuido se inyecta el medicamento al tejido perivascular, pudiendo producirse inflamación o necrosis a ese nivel.
- **Sufusiones Hemorrágicas:** ocurre cuando se perfora toda la vena (pared anterior y posterior).
- **Flebitis o tromboflebitis:** es la inflamación de las paredes de la vena, originada por la acción local del medicamento
- **Embolia Gaseosa:** ocurre al inyectar aire a la circulación.
- **Transmisión de infecciones**(hepatitis b, sida, etc.):
- **Sobrecarga Circulatoria:** complicación que se observa al aplicar una venoclisis y existe una administración excesiva o demasiado rápida de la solución (sucede con más frecuencia en ancianos y lactantes).



Directo o en bolo

- Directamente en el torrente sanguíneo
- Venas del antebrazo y la fosa antecubital
- Ventajas => efecto rápido y predecible
- Inconvenientes => shock y flebitis



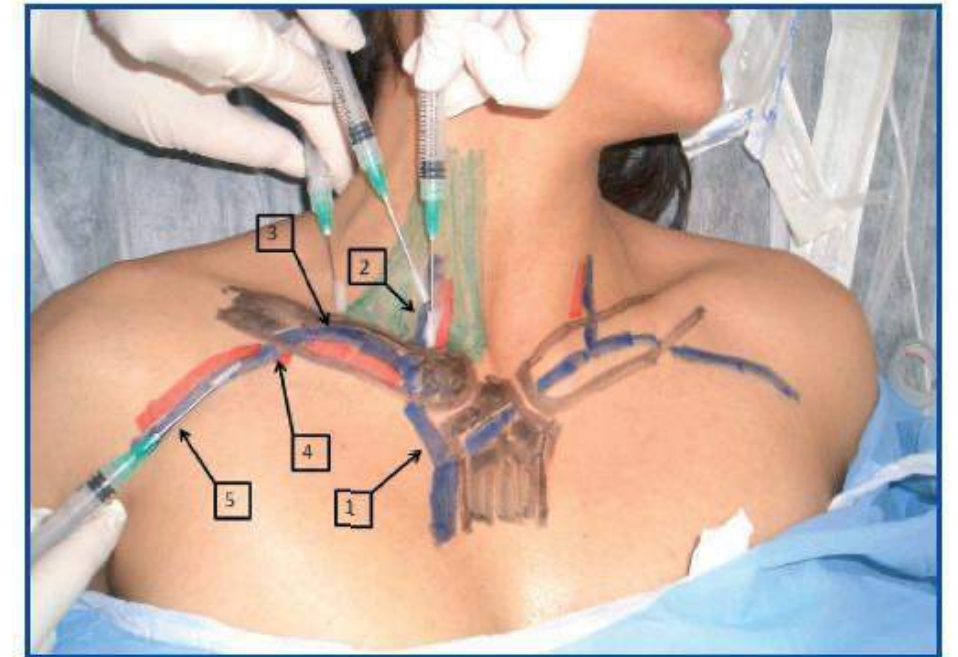
Perfusión en goteo

- Catéteres venosos periféricos o centrales
- Zona distal del antebrazo (muñeca), como la cefálica accesoria y antebraquial mediana
- Ventajas => ↓ irritación, fácil interrupción
- Inconvenientes => ritmo de flujo (ml/h o gotas/min) y estabilidad de los F

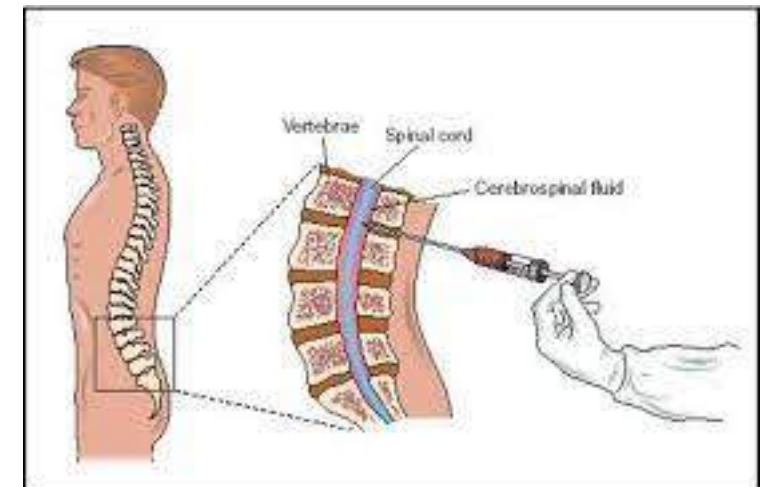
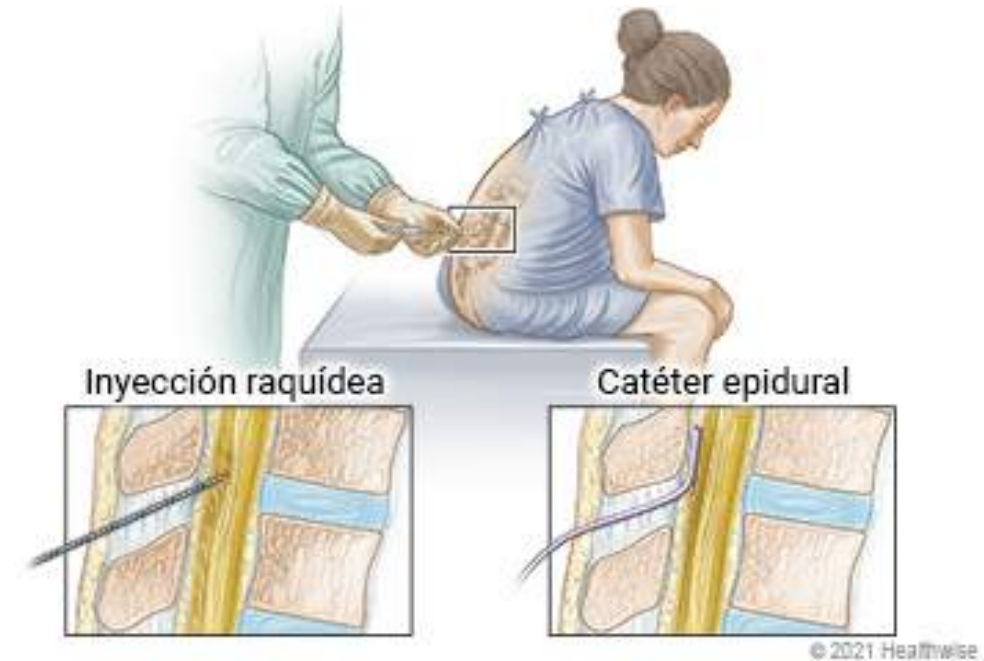


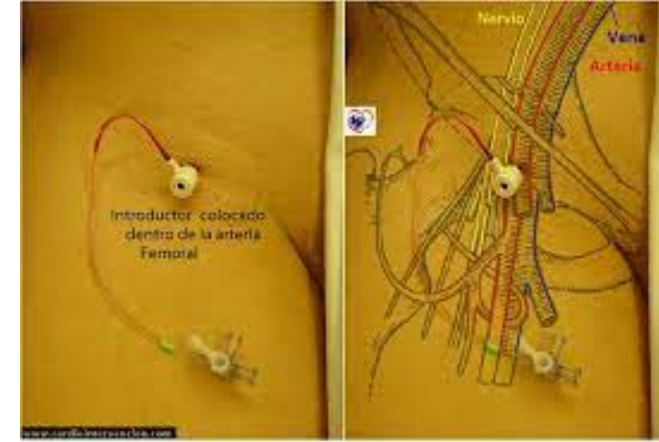
Vía intravenosa central

- Catéteres venosos centrales
- Extremo del catéter => desembocadura de la vena cava superior
- Permiten la infusión de M hiperosmolar
- Ventajas: => administración en bolus
- Inconvenientes: shock, no es reversible



- ***Vía intrarraquídea*** Consiste en practicar una punción lumbar (entre L4 y L5) el espacio epidural o el espacio subaracnoideo. Es aséptica y es imprescindible una correcta posición del paciente. La realiza el médico y se utiliza para anestesia raquídea, administración de antibióticos, corticoides, etc.



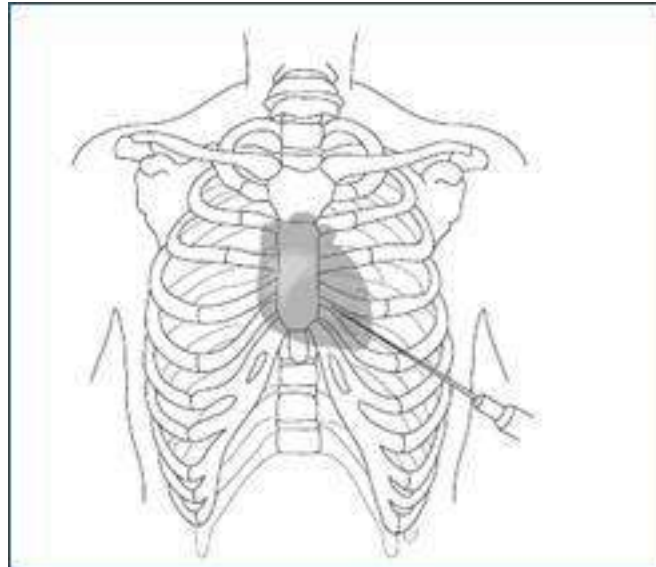


- ***Vía intralingual*** Consiste en realizar una punción en el músculo geniogloso de la lengua, en la línea de Nardi. Se utiliza en casos de *shock anafiláctico*, cuando no es posible canalizar una vía venosa, aunque está prácticamente en desuso. Es realizada por el médico, aunque en caso de urgencia la enfermera también podría hacerlo.
- ***Vía intraarterial*** Se utiliza para administrar contrastes radiológicos y/o quimioterapia antineoplásica regional.
- ***Vía intraarticular*** Se inyecta en la cavidad sinovial de una articulación. La realiza el médico.



- ***Vía intracardiaca***

Es la inyección de soluciones dentro del corazón. En el **cuarto espacio intercostal** sobre el **borde izquierdo** del esternón. Se utiliza de manera exclusiva al administrar **adrenalina** para estimular un corazón detenido.





Vía respiratoria

Los fármacos administrados por vía respiratoria son absorbidos en la mucosa nasal, senos, mucosa faríngea y alveolar, según la finalidad del medicamento utilizado.

Puede ser utilizada como vía de administración de urgencia a través de la intubación orotraqueal.

Las principales ventajas: rápido efecto y la posibilidad de que sea el paciente quien maneje la administración.

Su inconveniente más importante: requiere entrenamiento y cierta destreza para su correcta realización.



- ***Inhalación*** El fármaco entra en la vía respiratoria por la boca y los bronquios y se absorbe a nivel alveolar. Aunque su acción es local, al pasar parte al torrente sanguíneo, pueden producir efectos sistémicos no deseables.

Cómo utilizar un inhalador como el ventolin^R



1- Quita el protector de la boquilla y comprueba que no hay partículas extrañas

2- Agita bien el inhalador

3- Sujeta el inhalador de forma vertical entre los dedos

4- Echa todo el aire que puedas

5- Introduce el inhalador entre los dientes cerrando los labios sobre el aparato

6- Mientras tomas aire de forma constante por la boca, pulsa el inhalador

7- Contén la respiración de forma razonable todo lo posible.

8- Coloca el protector en la boquilla empujando firmemente

@boticonsejos

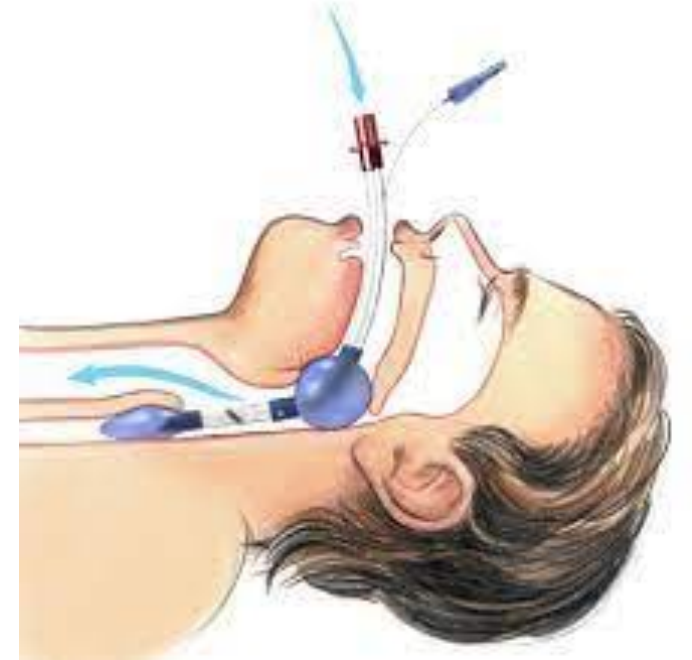
- ***Instilación*** Se el medicamento por la boca o por la nariz en forma de gotas o nebulizador. Su efecto se produce sobre la mucosa nasal o en los senos y una parte ínfima pasa al torrente sanguíneo.



- ***Vía endotraqueal*** En la reanimación cardiopulmonar, si no se dispone de una vía intravenosa, algunos medicamentos pueden administrarse por vía endotraqueal al realizar la reanimación cardiopulmonar (adrenalina, atropina, naloxona, lidocaína, etc.).

Administrar por el tubo endotraqueal dosis tres veces superiores a la dosis intravenosa, diluyéndola en al menos 10 ml de agua estéril.

Deben realizarse varias insuflaciones con la bolsa de reanimación, para distribuir el fármaco y facilitar su absorción.

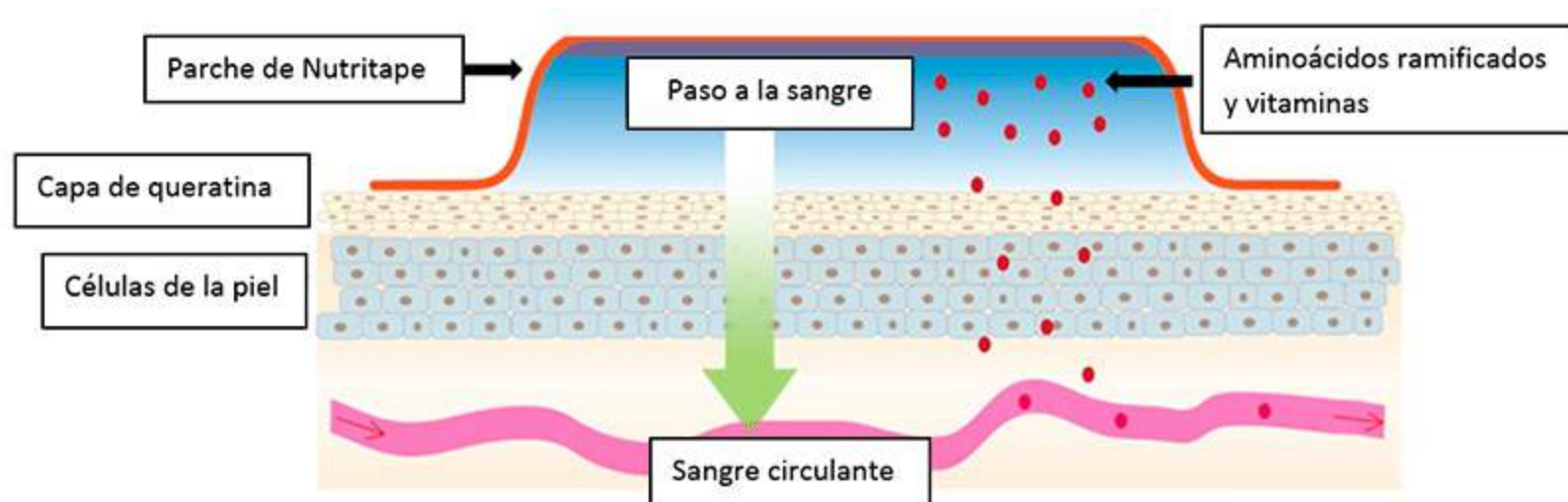


Vía tópica

Los fármacos administrados por vía tópica son los que actúan y se absorben por la piel y mucosas (óticas, oculares, etc.), produciendo efectos locales y sistémicos.



- ***Piel (vía cutánea)*** Los medicamentos de aplicación local, ya sean lociones, pomadas, pastas o parches, pueden producir reacciones sistémicas al ser absorbidos por la piel.



- ***Mucosa ocular*** La medicación oftálmica actúa a nivel local y rara vez a nivel sistémico.

Anote la fecha de apertura del frasco y su caducidad
Dolor o quemazón ocular



- **Ótica** La medicación ótica actúa a nivel del oído externo y medio.

Caliente el frasco a temperatura ambiente antes de administrarlo, para evitar vértigo.

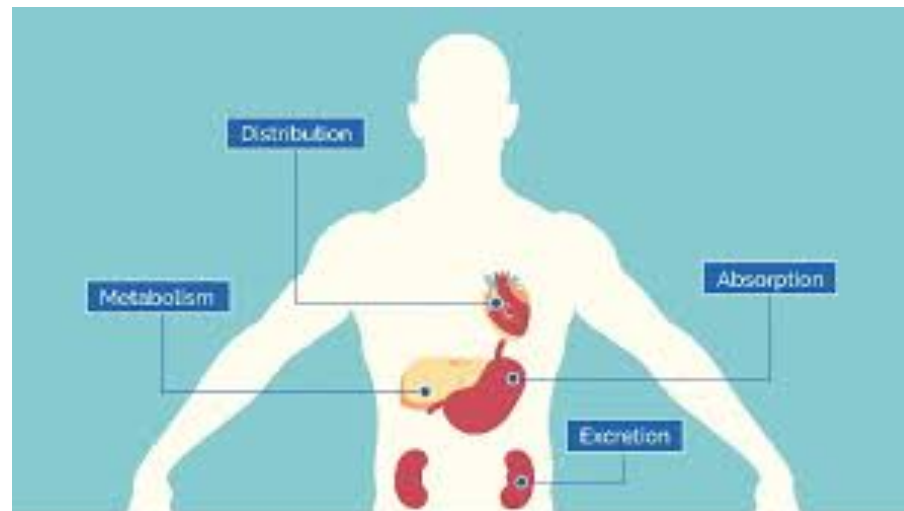




FARMACOLOGÍA HUMANA

2º CURSO GRADO ENFERMERÍA

Tema 3. Farmacocinética: Liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos.

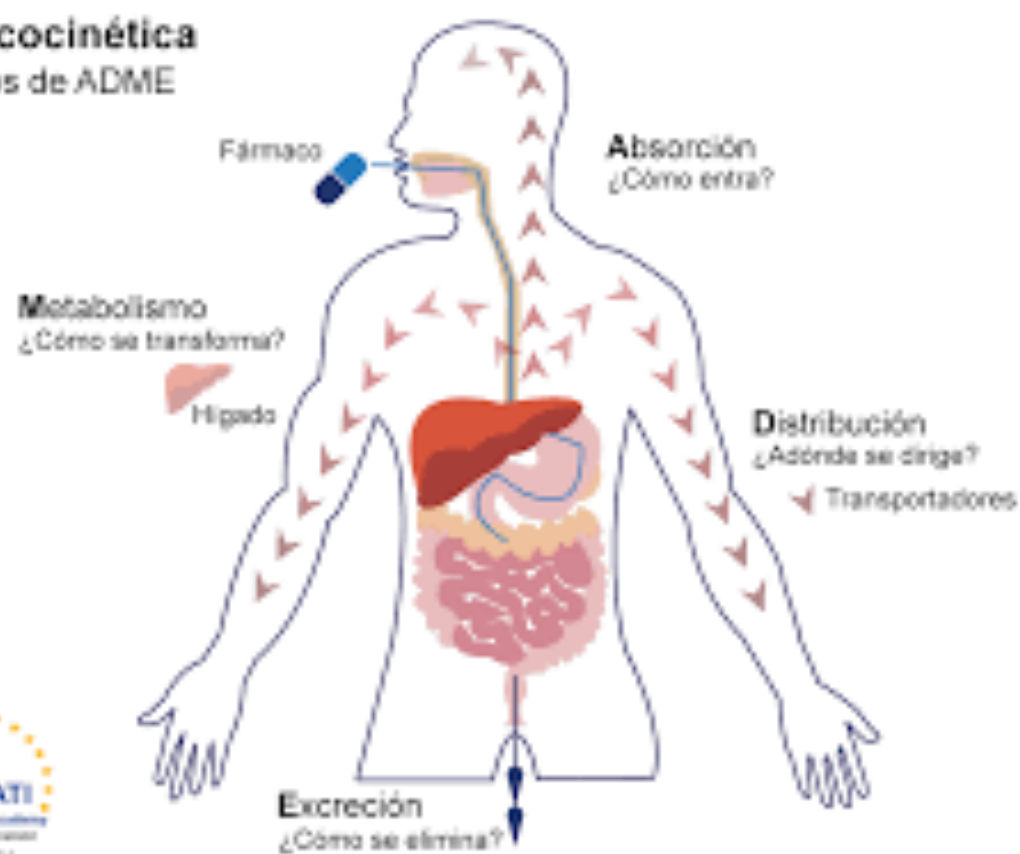


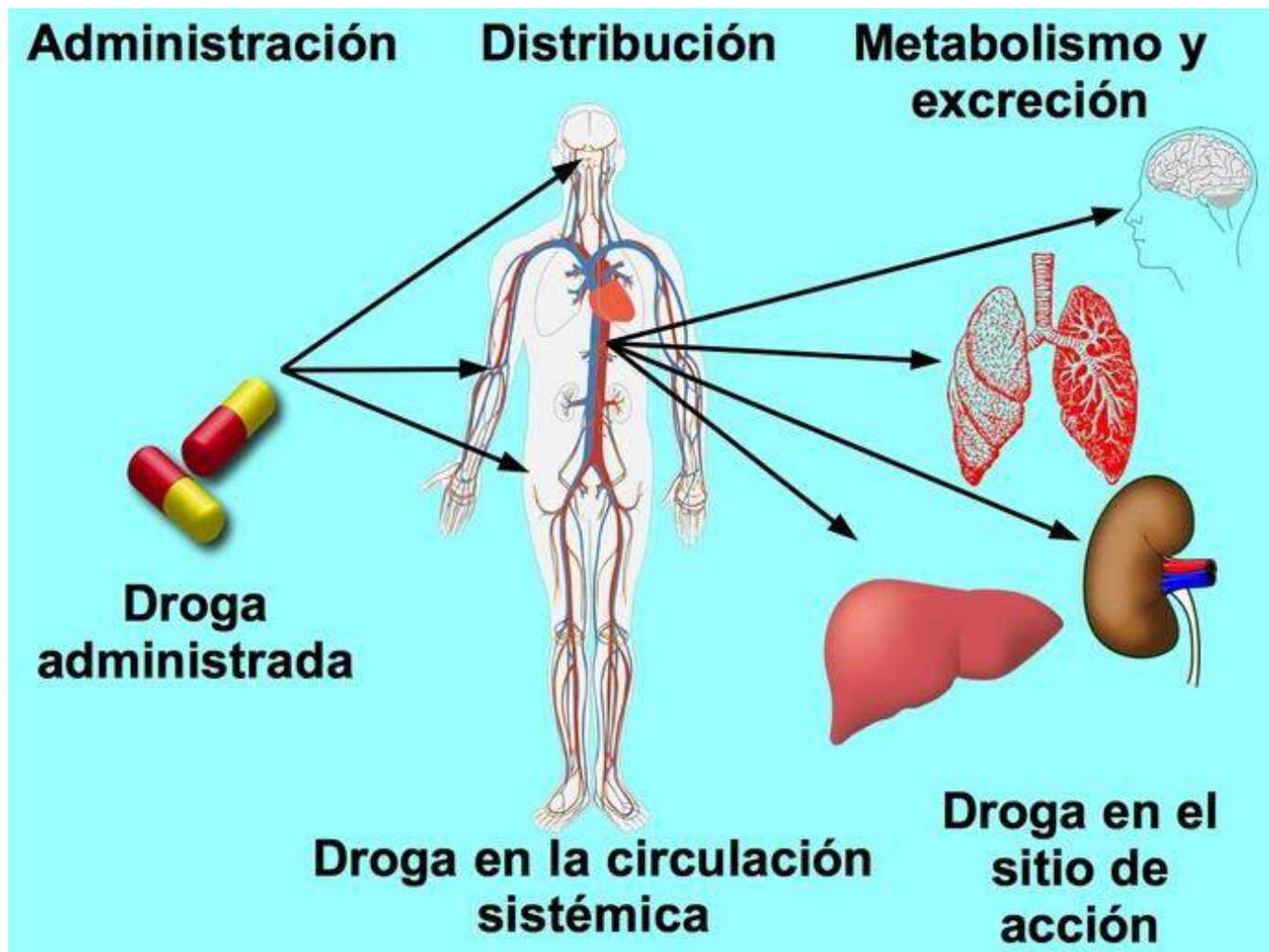
INTRODUCCIÓN

- La **acción del Fco** requiere **Conc min de fco** en el **órgano diana** (donde interacción fco-receptor).
- La **farmacinética** estudia → procesos que sufren los Fcos **LADME**:
Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Excrección.
- Para conocer:
 - dosis más adecuada
 - intervalo de admon
 - concentración en los distintos órganos
 - régimen terapéutico óptimo

Farmacocinética

Principios de ADME





Se entiende por **biofase** el sitio de acción del fármaco, destino obligado para producir un efecto.

CONCEPTOS FARMACOCINÉTICOS

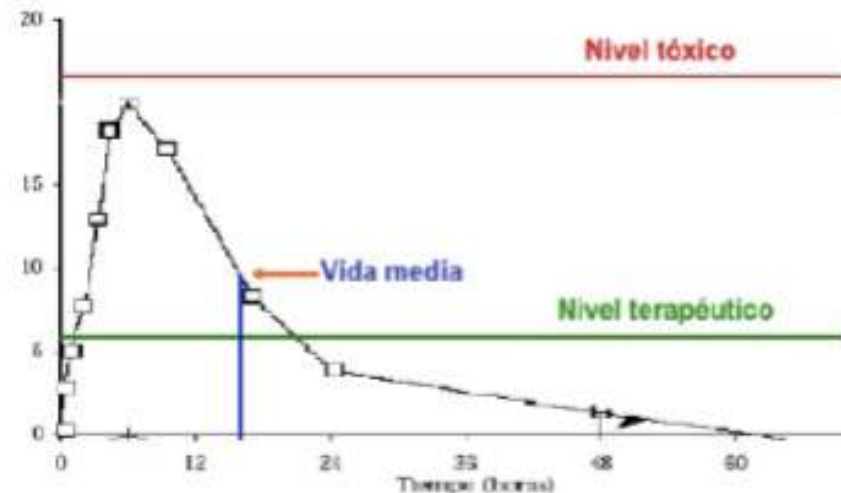
Para que un fármaco actúe --- lugar de acción --- receptores o enzimas (concentración mínima terapéutica).

Nivel terapéutico o concentración mínima eficaz (CME): concentración mínima de fármaco que tiene que existir en plasma para conseguir los efectos deseados. Toxicidad o ineficacia.

Nivel tóxico o concentración mínima tóxica (CMT): concentración mínima de fármaco que tiene que existir en plasma para que aparezcan efectos tóxicos (+ probable su aparición).

Rango terapéutico o margen de seguridad: diferencia entre los dos niveles anteriores. Interesante aquellos con un estrecho rango: monitorización, tratamiento individualizados...

Vida media o semivida: Es el tiempo que tarda la concentración de un fármaco en disminuir a la mitad de su valor inicial (dosis).

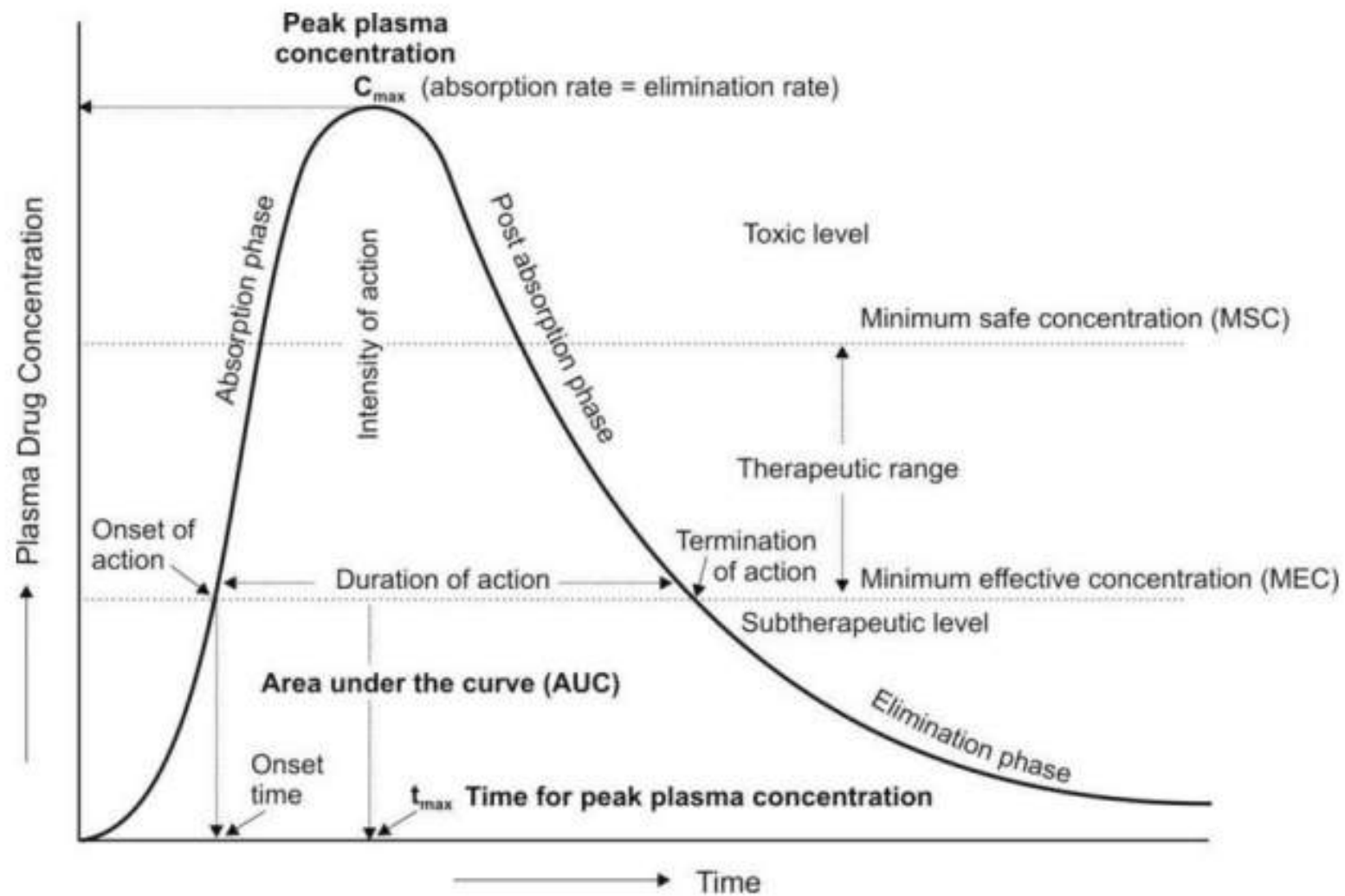


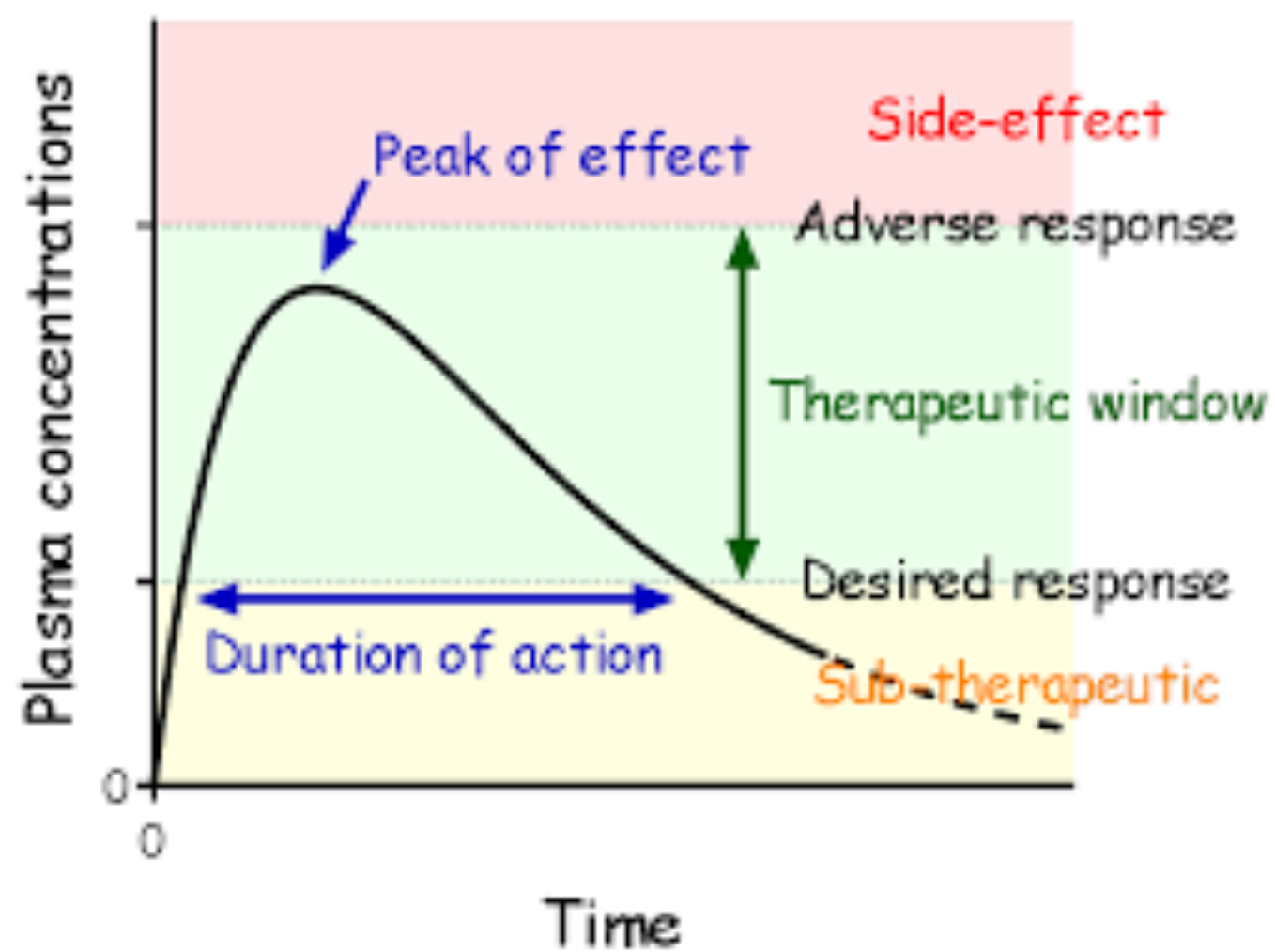
Duración del efecto farmacológico: tiempo durante el cual el fármaco se mantiene en concentraciones plasmáticas superiores a la CME.

Curva de niveles plasmáticos

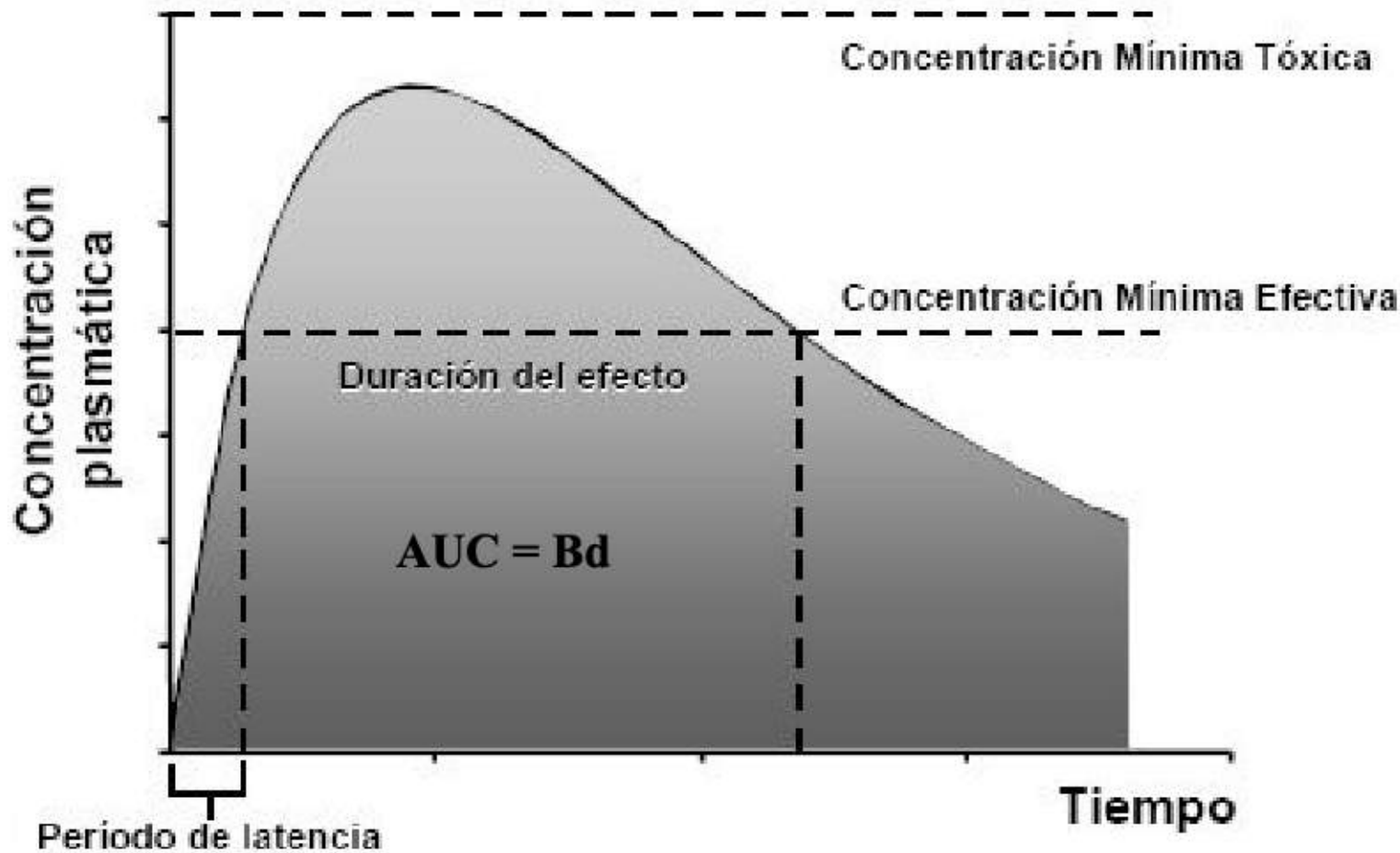


La **ventana terapéutica** es el rango en el cual se puede utilizar un **fármaco** sin provocar efectos tóxicos o letales en el organismo vivo. Se establece matemáticamente como la relación entre la dosis con la cual se produce un daño en el 50% de la población (DT50 o DL50) y la dosis con la cual se obtiene un efecto terapéutico en el 50% de la población muestra (DE50)





¿Dosis / vía administración?



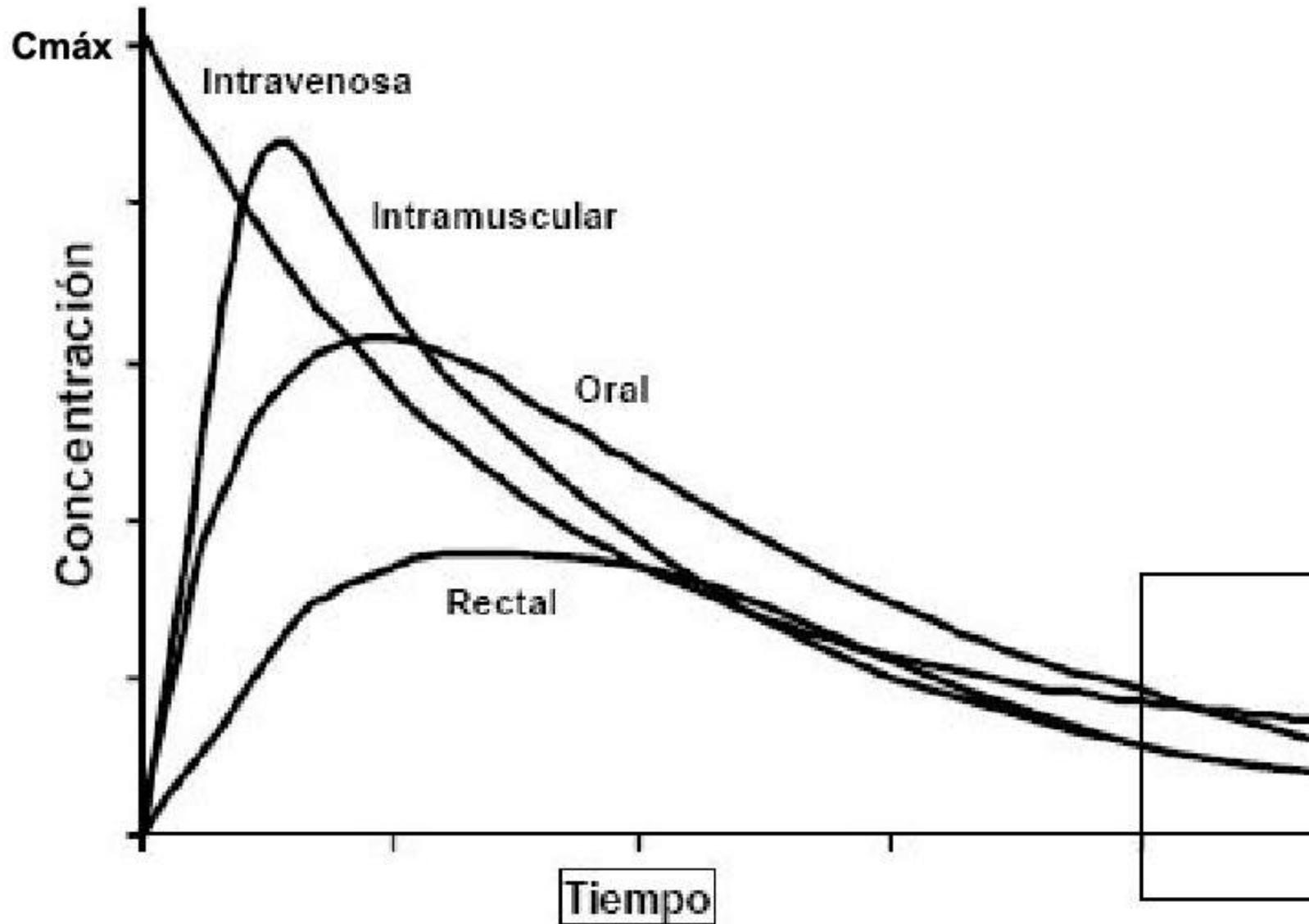
Biodisponibilidad (Bd): La biodisponibilidad puede definirse en términos de magnitud y en velocidad:

- La biodisponibilidad en magnitud es la fracción de fármaco que llega inalterada a la circulación general.
- La biodisponibilidad en velocidad es la velocidad a la que se produce el paso de fármaco a sangre.

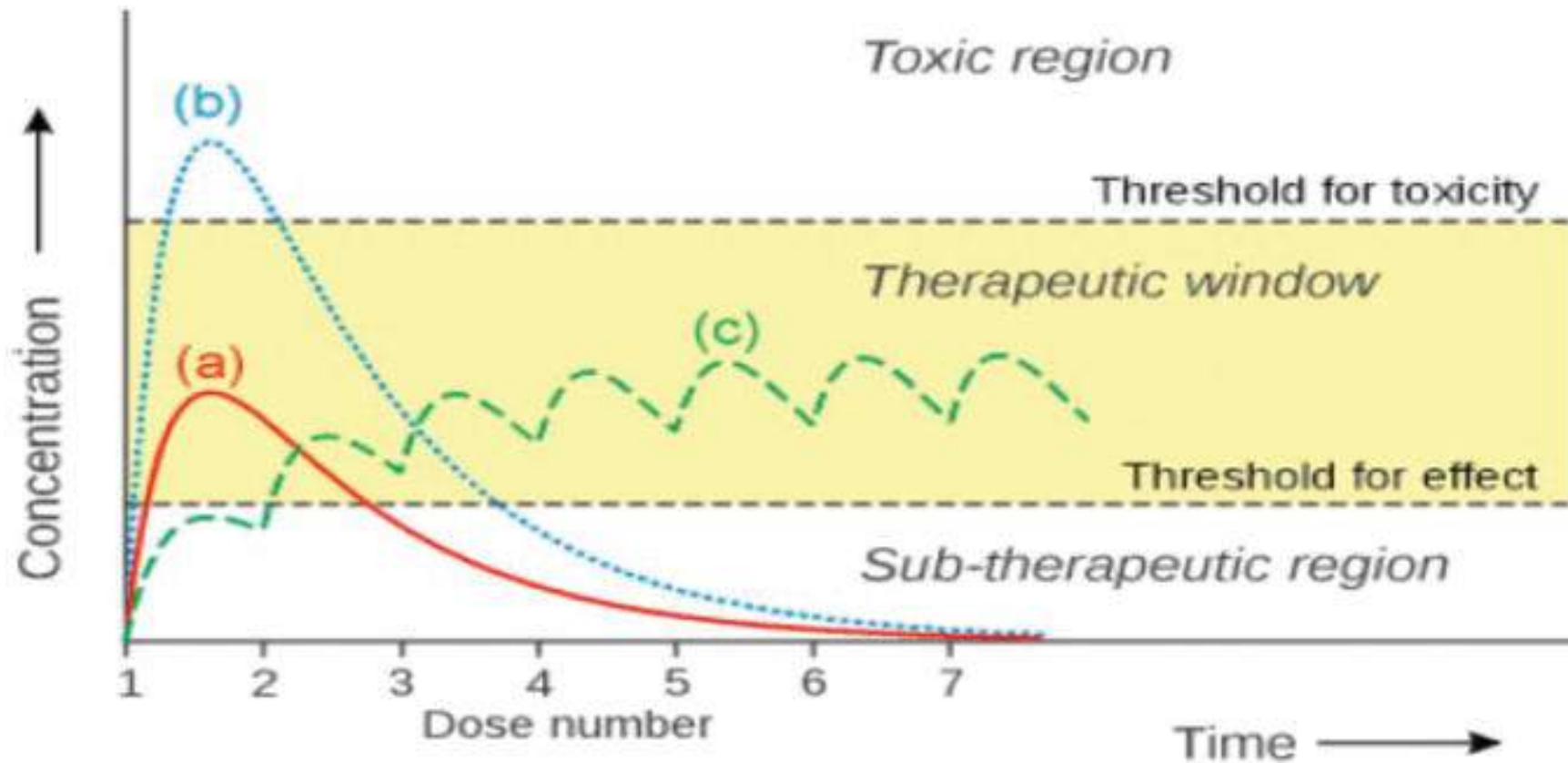
El **área bajo la curva (AUC)**: [integral](#) de la concentración de plasma de un fármaco frente a un intervalo de tiempo definido. Se utiliza para cuantificar la [absorción](#) de la sustancia hacia la [circulación sistémica](#)



Curva de niveles plasmáticos- vía administración



Curva de niveles plasmáticos



Liberación controlada temporal (sostenida)

Retard o Depot



¿Ventajas /inconvenientes?

- **Menor velocidad** de absorción
- **Mayor duración** niveles plasmáticos
- **Menores oscilaciones** de niveles plasmáticos
- **Mayor cumplimiento**

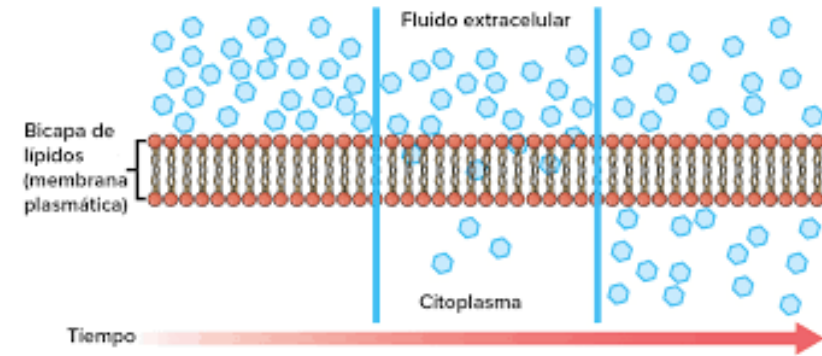
- **Mecanismos de transporte para los fármacos**

Todos estos procesos implican el paso a través de unas membranas biológicas de las células.

Las membranas están constituidas por una doble capa de fosfolípidos en las que se integran proteínas.

El paso de los Fcos a través de estas membranas puede hacerse siguiendo diferentes vías:

Procesos pasivos A favor de gradiente de concentración, sin gasto de E



Filtración a través de poros. Su nº y tamaño dependen del tipo de membrana. Sólo moléculas pequeñas o poco ionizadas. No en absorción oral. Sí para absorción IM o SC y FG.

Difusión pasiva. El más usado por los Fcos. Sigue la Ley de Fick. La v con la que los Fcos atraviesan la membrana depende de:

- tamaño* (la mayoría PM pequeño),
- liposolubilidad* (dada por el grado de ionización, menos ionizada → más liposoluble),
- grado de ionización* (que depende del pKa del fármaco y del pH del medio, la forma no ionizada difunde a través de la membrana hasta que se equilibre su concentración a ambos lados de ella, el proceso continúa hasta que la absorción es completa, ya que el Fco absorbido es retirado constantemente de la sangre). Ec. de Henderson-Hasselbach.

$$pH = pKa + \log \left(\frac{[A^-]}{[HA]} \right)$$

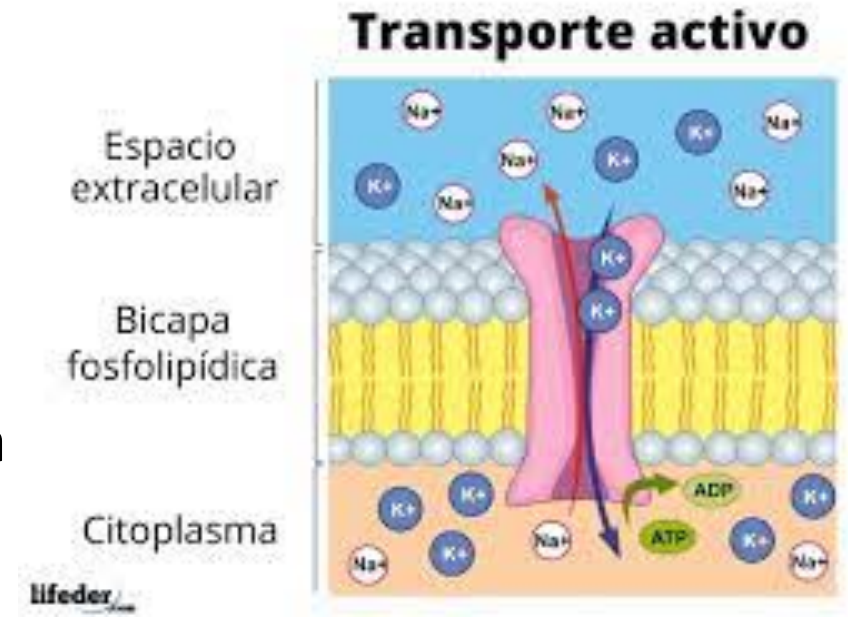
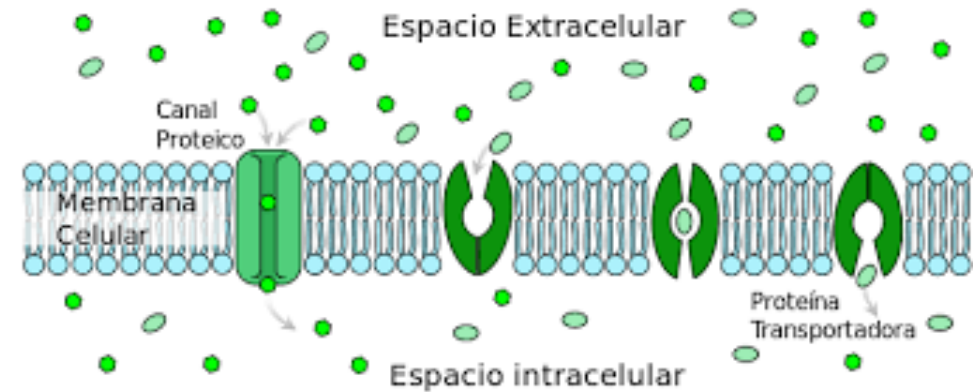
		P ^h del medio	
		Ácido	Básico
P ^{ka} del fármaco	Ácido	Fármaco no ionizado Más liposoluble Difunde a través de las membranas (favorece la absorción)	Fármaco ionizado Más hidrosoluble No difunde a través de las membranas (escasa absorción)
	Básico	Fármaco ionizado Más hidrosoluble No difunde a través de las membranas (escasa absorción)	Fármaco no ionizado Más liposoluble Difunde a través de las membranas (favorece la absorción)

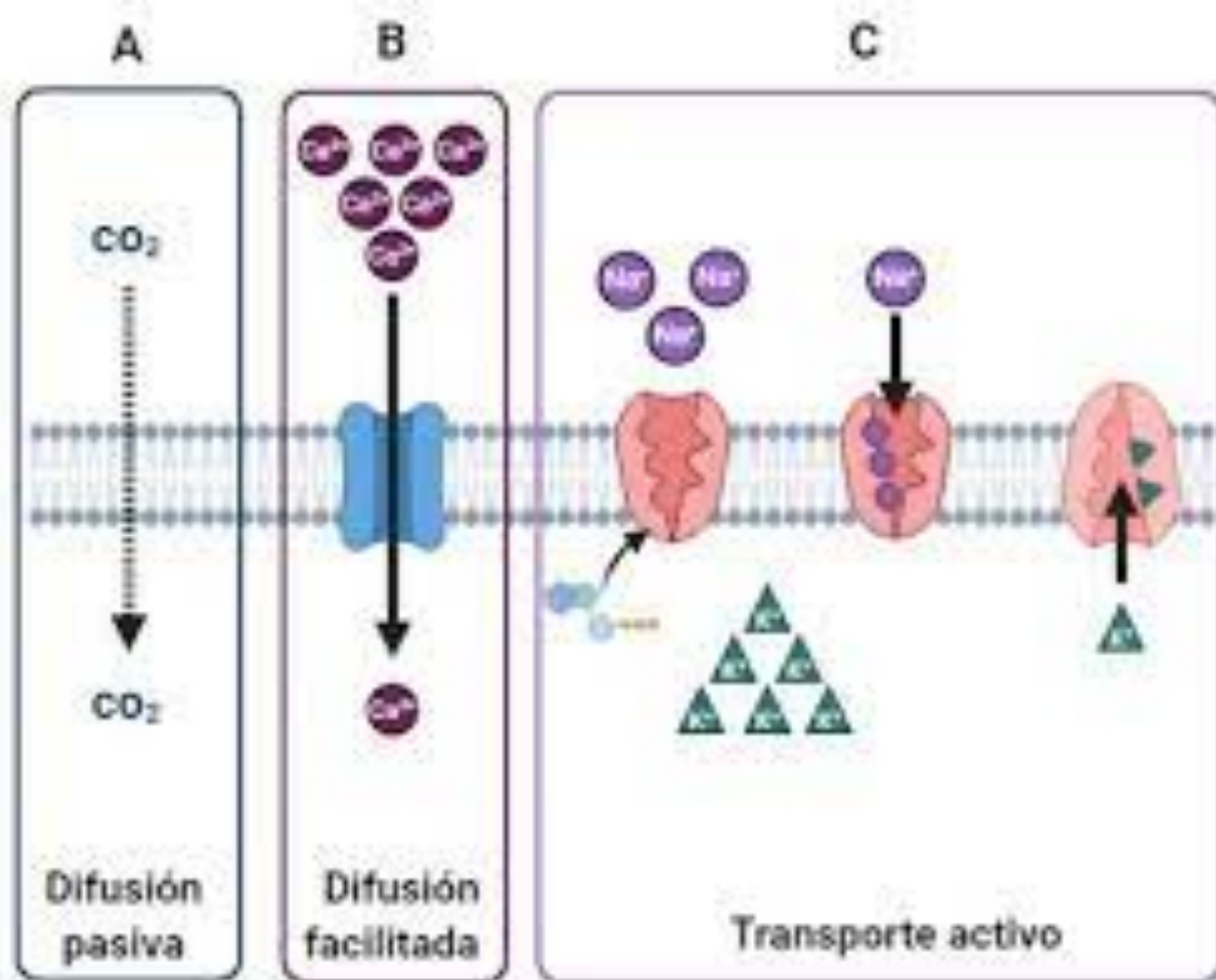
Procesos mediados por proteínas transportadoras

Es saturable y selectivo

Difusión facilitada. Igual que la pasiva pero por una proteína. A favor de gradiente de concentración, no consume E. Glúcidos o neurotransmisores.

Transporte activo. Se lleva a cabo por bombas en contra de gradiente electroquímico. Requiere E en forma de ATP. Iones de Na^+ y K^+ , utilizando la bomba de Na^+ .





Los sistemas de transporte pasivo implican movimiento desde una concentración alta hacia concentraciones más bajas del objeto que se transporta, y la energía que los impulsa es solo energía térmica aleatoria.

Transporte activo

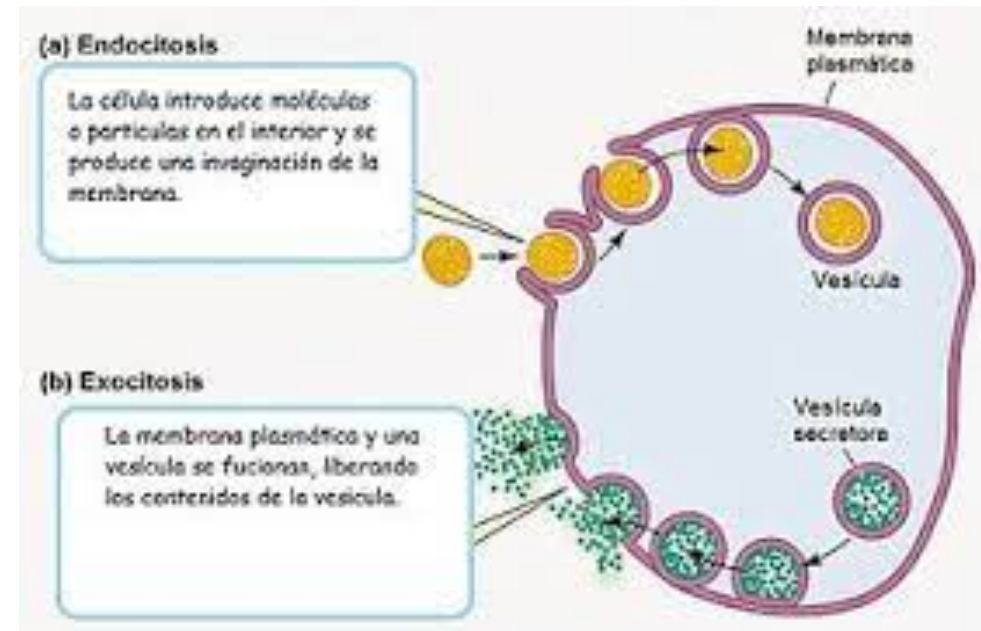


Otros sistemas de transporte

Endocitosis y exocitosis.

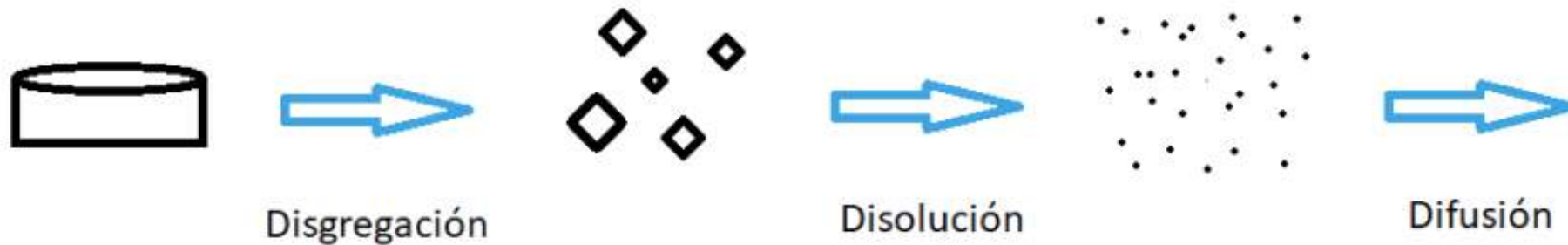
Macromoléculas (insulina). Conlleva rotura de la memb plasm, se forma invaginación, capta el Fco, forma vesícula y se libera el Fco al citosol (endocitosis, inmunoglobulinas) o hacia el ext celular (exocitosis, NT, hormonas)

etc, ...



LIBERACIÓN

- Al tomar un medicamento por vía oral, lo primero que tiene que ocurrir es que se libere de la forma farmacéutica de la que forma parte (cápsula, comprimido, solución o granulado) y se disuelva en el medio.

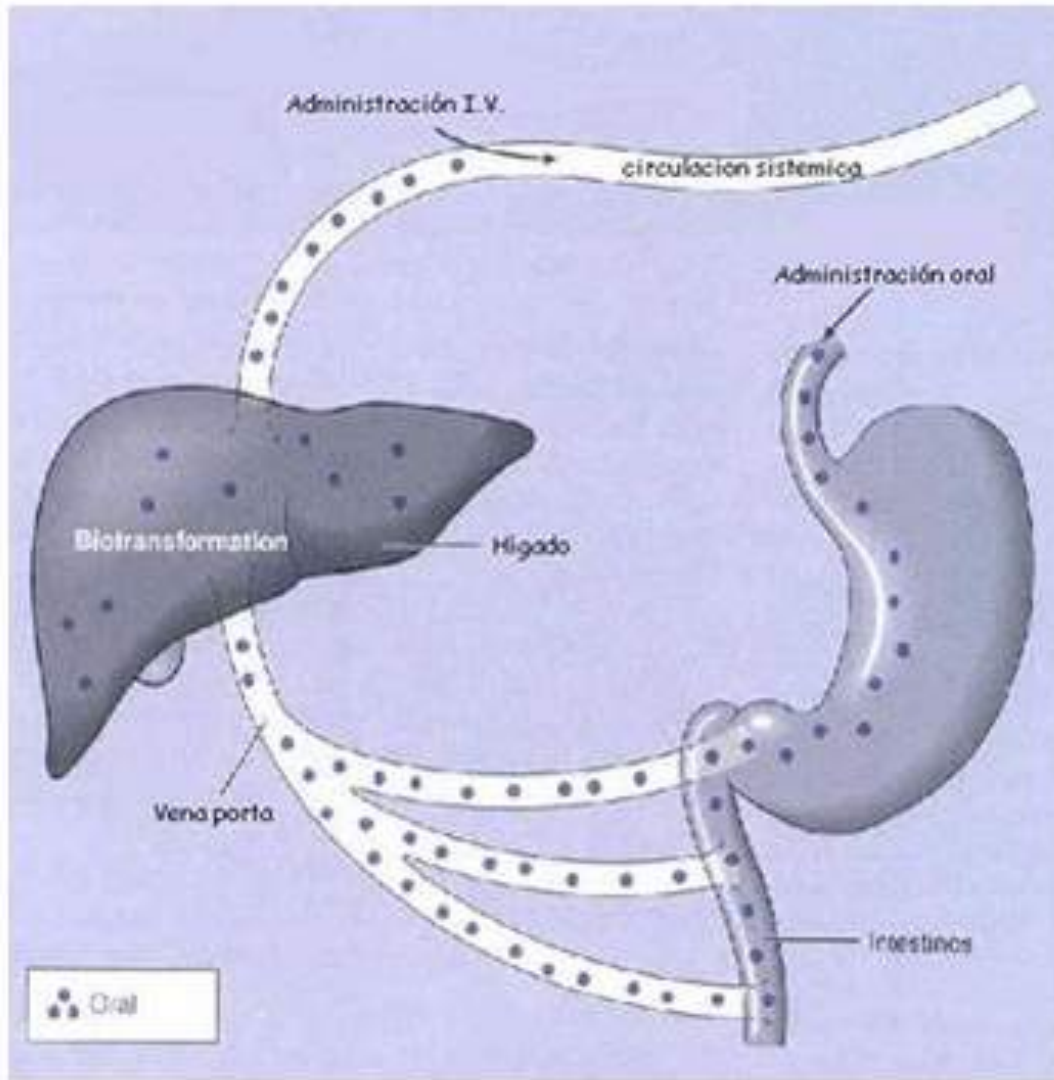


ABSORCIÓN

- Paso del fármaco desde el lugar de administración hasta el plasma.
- >fco se absorben por difusión pasiva o difusión facilitada.
- La **biodisponibilidad** indica la cantidad inalterada de fco que accede a la sangre y la velocidad a la que lo hace.



- Factores de los que depende la Absorción:
 - Caract de la preparación farmacéutica. Tamaño de partícula, formulación condicionan la velocidad de liberación de su forma farmacéutica y la disolución.
 - Gradiente de concentración. A favor de gradiente.
 - Caract FQ del fco. Grado de ionización, PM, liposolubilidad.
 - Eliminación presistémica o fenómeno de primer paso. Por cualquier vía que no sea la IV puede haber absorción incompleta pq parte del fco sea elim o destruido antes de llegar a la circulación sistémica.
 - Caract del lugar de absorción. La v y cantidad con la que el fco accede a la circulación sistémica dependen de la vía de admon.



Primer paso hepático: los fármacos absorbidos en el intestino llegarán a través de la vena porta al hígado, donde podrán ser metabolizados parcialmente antes de alcanzar la circulación sistémica. Sólo una parte de ese fármaco llegará a la Biofase y ejercerá su acción.

El Fco absorbido a nivel GI es metabolizado en el hígado antes de llegar a la circulación sistémica.

Vías de admon directas, inmediatas o parenterales

Periodo de latencia: es el tiempo que transcurre desde que se comienza a administrar el fármaco hasta que éste alcanza la CME. Para evitarlo o disminuirlo, podemos administrar el fármaco por vía intravenosa directamente a la concentración eficaz.

Vía	Absorción	Indicaciones	Precauciones
Intravenosa	Ausencia de absorción No hay efecto de primer paso hepático	Urgencias, permite conseguir concentraciones rápidas de fármacos	Mayor peligro de efectos adversos No es útil en caso de soluciones oleosas o sustancias insolubles
Subcutánea	Rápida, si utilizamos soluciones acuosas Lenta y sostenida en suspensiones insolubles	Adecuada para implantación de gránulos sólidos (<i>pellets</i>)	No es útil para administrar grandes volúmenes
Intramuscular	Rápida si se utilizan soluciones acuosas Lenta y sostenida si se utilizan en preparados de depósito	Útil para fármacos en volúmenes moderados, acuosos, vehículos oleosos y algunas sustancias irritantes	Dolor o necrosis en el lugar de la inyección No puede utilizarse esta vía en pacientes con tratamiento anticoagulante

DISTRIBUCIÓN

- Una vez el fármaco se absorbe o pasa por vía parenteral, puede ser distribuido por los líquidos intersticial y celular.



Factores que afectan a la distribución:

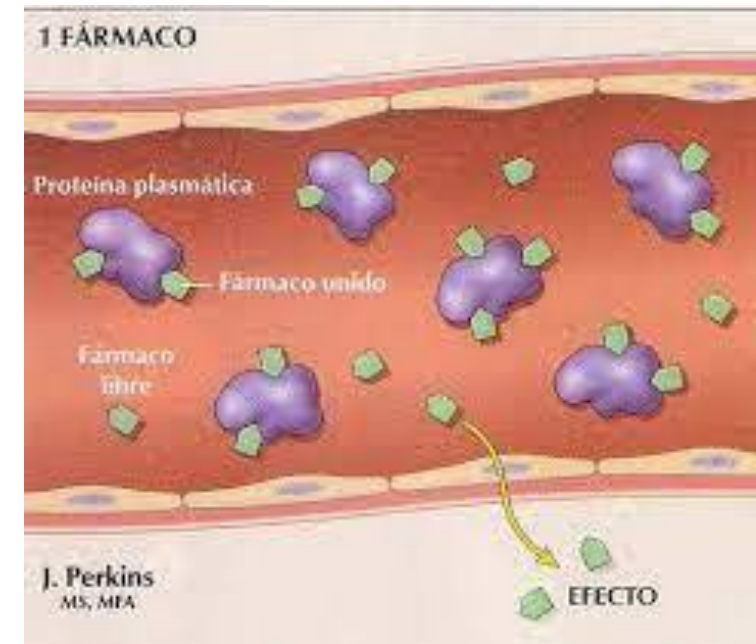
- Tamaño, peso molecular: no atraviesan los poros y permanecen en plasma.
- Liposolubilidad y pH.
- Grasa corporal.



- Unión del fco a las proteínas plasmáticas. El fco puede circular por sangre disuelto en plasma libre o unido a proteínas plasmáticas (st albúmina). El % de unión es variable para cada fco. La fracción unida es fcológicamente inactiva (reservorio) y la fracción libre se distribuye a tejidos, se elimina y ejerce su acción fcológica. El grado de unión a proteínas plasmáticas determina: periodo de latencia, intensidad y duración del efecto y Vd.

Albumina (**ácidos**), betaglobulina y glucoproteína ácida (**básicos: inespecíficos**):

- Retrasa metabolismo y eliminación de fármacos
- Interacciones farmacológicas por competencia entre fármacos.
- Enfermedades (desnutrición, insf. Hepática..). Procesos inflamatorios.

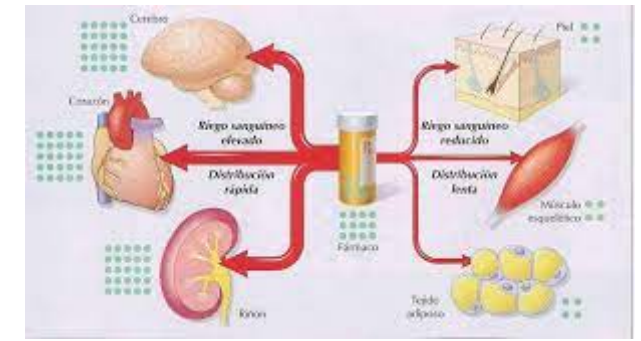


- Volumen aparente de distribución. Depende de la hidro/liposolubilidad del fco, su afinidad por las proteínas plasmáticas o tisulares por la perfusión tisular y la existencia de barreras especiales. Fcos poco liposolubles que solo están en sangre y con baja unión a proteínas plasmáticas tendrán $\downarrow V_d$ y fcos muy liposolubles con alto grado de unión a proteínas plasmáticas tendrán $\uparrow V_d$.

Volumen Aparente de Distribución
(l/kg)

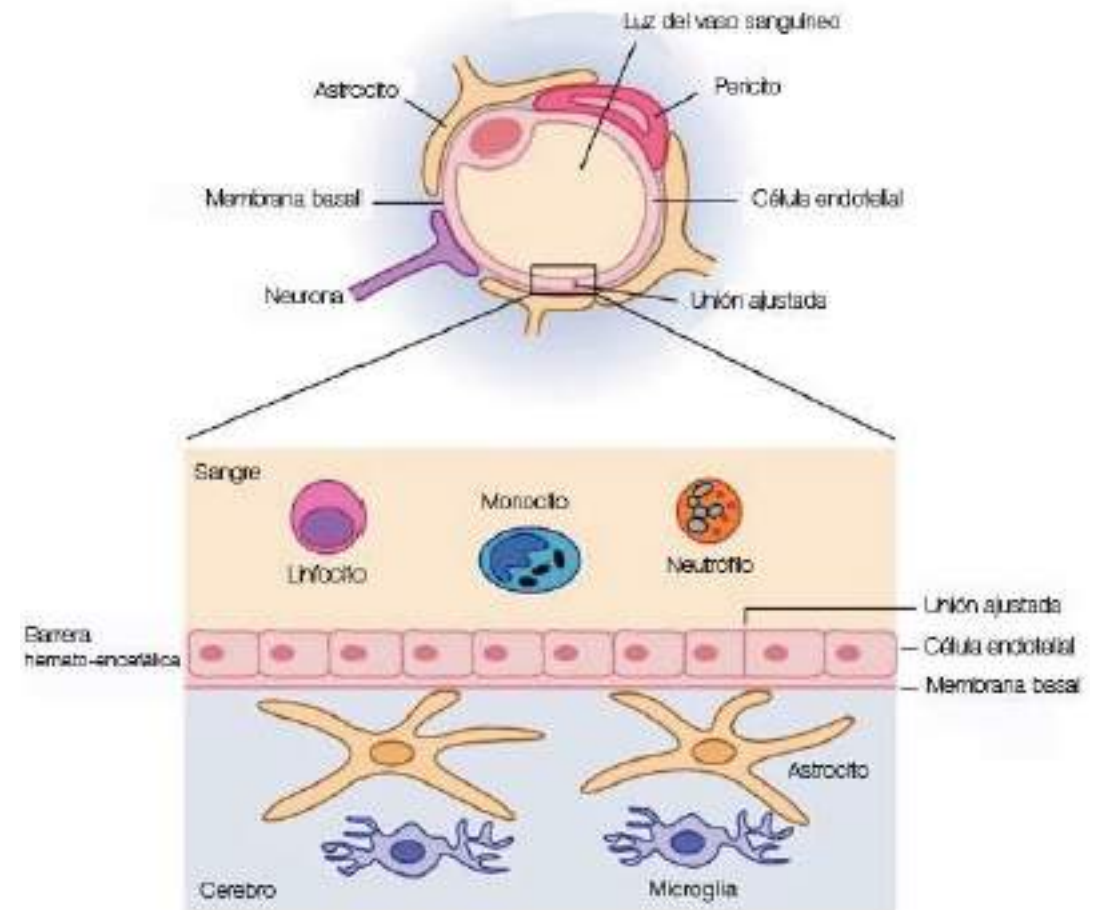
$$V_D = \frac{\text{DOSIS}}{\text{CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA}}$$

14



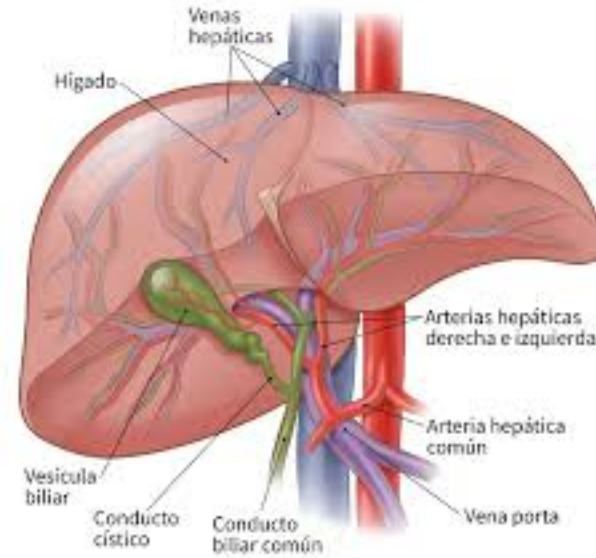
- Caract FQ del fco y flujo sanguíneo. Los órganos más vascularizados (corazón, hígado, riñones, encéfalo) reciben gran parte del fármaco en los primeros minutos tras la absorción. La llegada del fármaco a los músculos, la piel y la grasa es más lenta, por lo que necesita el transcurso de minutos u horas para alcanzar el equilibrio en los tejidos.
- Afinidad del fco por el tejido. El pH determina el grado de ionización y por ello el paso de barreras y la unión a proteínas, lípidos o ácidos nucleicos. Los fcos ácidos se acumulan en lugares donde el pH es superior a su pKa y los fcos básicos en los que el pH es inferior que su pKa.

- Barreras especiales. Sirven como protección al paso de sustancias potencialmente tóxicas. Barrera hematoencefálica BHE, barrera placentaria. BHE protege el cerebro y LCR, muy poco permeable al paso de fcos, solo atravesada por moléculas pequeñas y lipófilas.



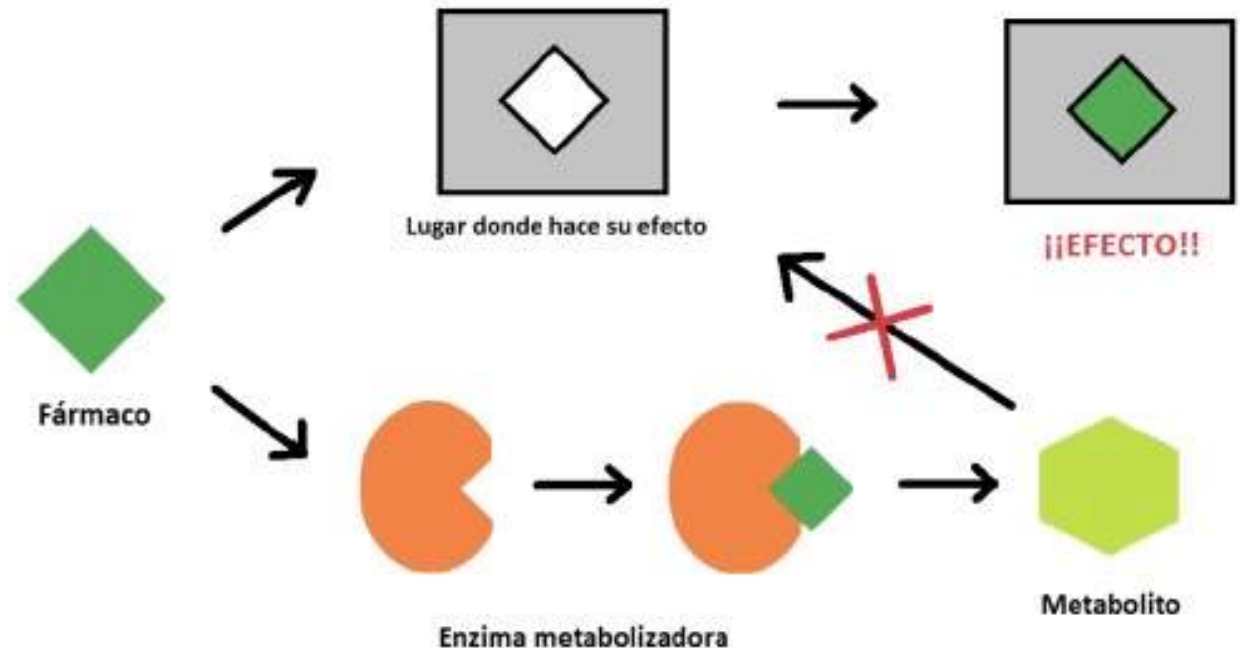
La Barrera Hemato-Encefálica

METABOLISMO



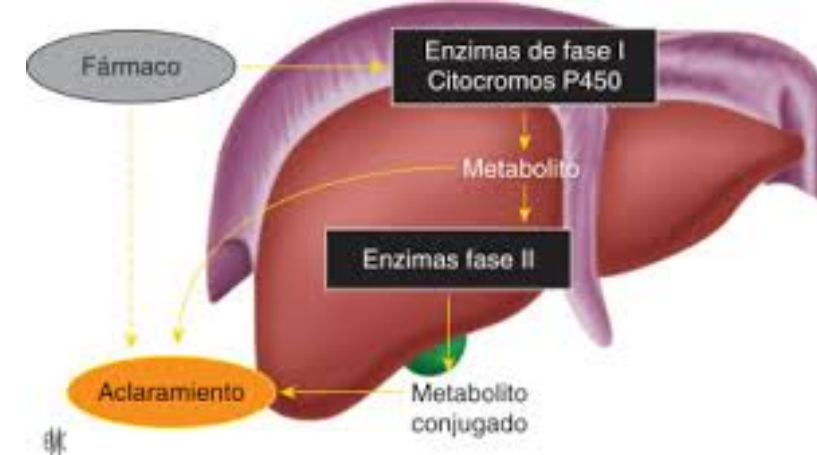
- Es el conjunto de reacciones químicas que realiza el organismo sobre los fármacos transformándolos en metabolitos (+ polares) facilitando su eliminación renal.
- Hay fármacos polares que no se metabolizan, y se eliminan tal como han sido administrados.
- Se produce sobretodo en hígado. Otros lugares son el plasma, pulmón, pared intestinal, etc...

- Como consecuencia del metabolismo los fármacos pueden:
 - cambiar la actividad farmacológica a otra diferente
 - formarse metabolitos activos con la misma actividad farmacológica, que puede estar aumentada o disminuida o permanecer igual → profármacos
 - formase un metabolito tóxico.
- Los profármacos no tienen actividad farmacológica, pero al sufrir el proceso de metabolización se obtiene un metabolito activo.



- Procesos de metabolización se dividen en dos fases:
 - *fase I*: funcionalización de la molécula, formándose una molécula más polar, que se puede eliminar, o en su preparación para la fase II
 - *fase II*: enlace covalente entre el fármaco y un compuesto endógeno.

Todos los procesos de metabolismo van dirigidos a la obtención de compuestos más polares, y así conseguir su eliminación.



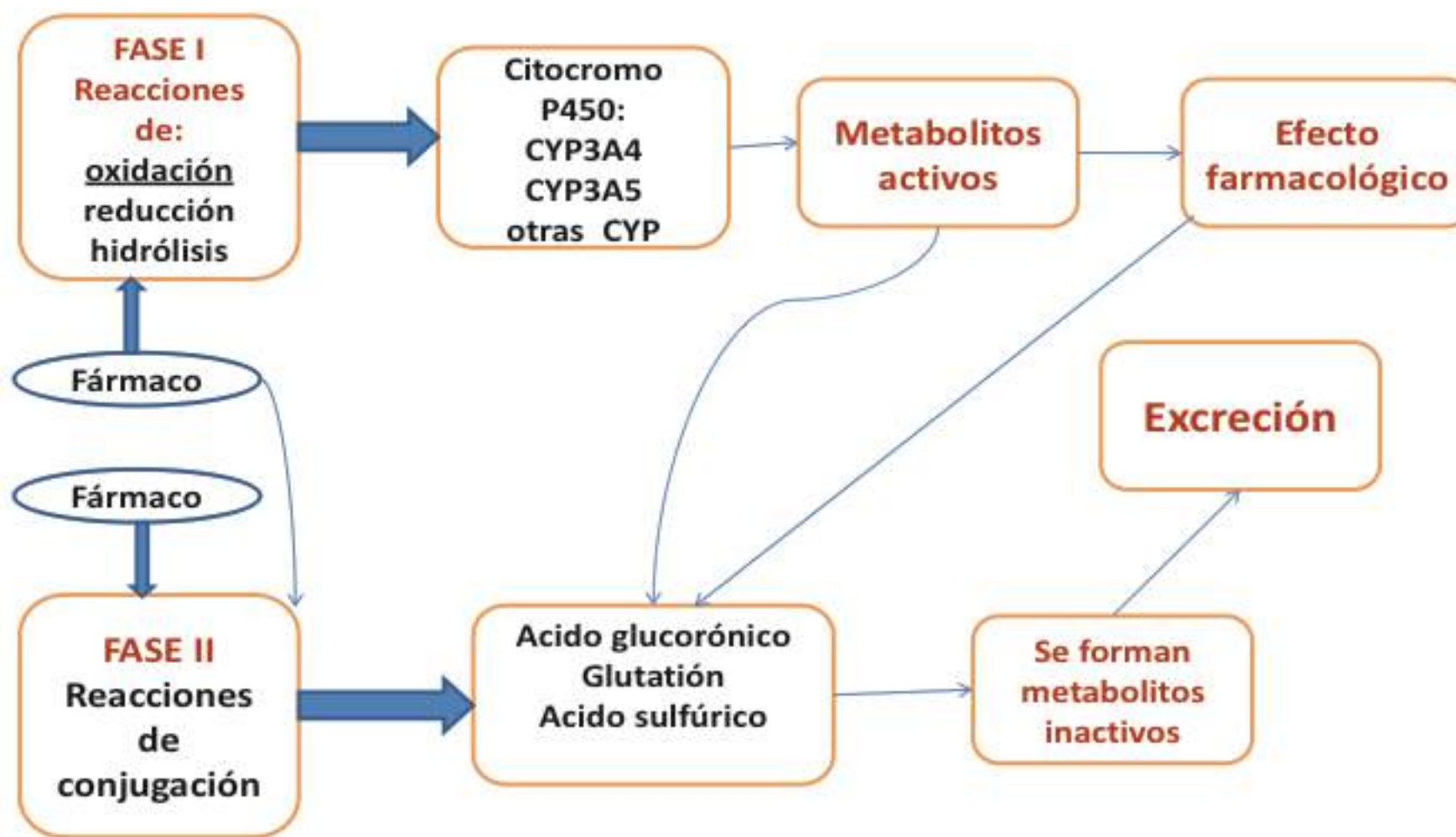
Fase I

diferentes tipos de reacciones:

- **Oxidación.** Más frecuentes. En fracción microsomial, situada en el retículo endoplasmático liso de los hepatocitos. Diferentes enzimas participan, la + imp **citocromo P450**.
- **Reducción.** En la fracción microsomial hepática, en otros tejidos y en las bacterias intestinales. Las enzimas son las **reductasas**. Menos frecuentes que las reacciones oxidativas.
- **Hidrólisis.** Reacciones espontáneas o mediadas por las **hidrolasas** en plasma y tejidos. Rompen los enlaces de los fármacos. Reacciones rápidas y llevan a inactivación de los compuestos.

Fase II (conjugación)

En diferentes tejidos del organismo. Mediada por enzimas. Unión con sustancias endógenas como el **ácido glucurónico**, **sulfato**, **glutación** y **acetato**. Aumenta la hidrosolubilidad del fármaco y facilita su eliminación del organismo (**morfina** a **morfina-6-glucurónido**).





Inductores e inhibidores del metabolismo

- **Inductores.** Son fármacos o contaminantes ambientales que aumentan la actividad metabólica de la fracción microsomial. **barbitúricos** o **rifampicina**. Algunas de estas sustancias también inducen su propio metabolismo. Los **fumadores** inducen la formación de un citocromo P450 en los pulmones y el intestino.

Consecuencias de la inducción:

si el metabolito es inactivo se produce una disminución de la actividad farmacológica

si el metabolito es activo se produce un aumento de la actividad farmacológica, que puede alcanzar concentraciones tóxicas.

- **Inhibidor.** Es la sustancia que produce una reducción del metabolismo de un fármaco. Dos fármacos compiten por una vía metabólica; uno de ellos no será metabolizado, aumentando su concentración, que puede alcanzar concentraciones tóxicas. **Zumo de pomelo** + **simvastatina** o **ergotamina**



Factores que modifican el metabolismo

- **Edad.** feto. Recién nacido (8 semanas). Ancianos. Incremento del tiempo de semivida y riesgo de toxicidad.
- **Sexo.** No tiene valor práctico. Diferente dotación hormonal → diferentes efectos.
- **Nutrición.** Las dietas pobres en calcio, potasio, ácido ascórbico y proteína → inhibición del sistema microsomial → disminuye su metabolismo → aumenta la sensibilidad a los fármacos.
- **Gestación.** ↑ progesterona, que inhibe el metabolismo de algunas enzimas microsomiales → mayor sensibilidad a los fármacos.



- **Factores genéticos.** Las diferentes razas pueden tener diferente dotación genética → el fármaco puede ser metabolizado de distinta manera.
- **Vía de administración, dosis y unión a proteínas.** Por vía oral mayor metabolización que por vía parenteral, debido a la circulación enterohepática. En la vía parenteral no hay tanta biotransformación. Cuanto mayor es la unión a proteínas, menor es la velocidad de biotransformación.
- **Factores patológicos.** El hígado metaboliza la mayor parte de los fármacos y la actividad enzimática puede modificarse por diferentes enfermedades hepáticas (insuficiencia hepática, cáncer hepático) produciéndose una inhibición de la metabolización.



ELIMINACIÓN

- Consiste en la salida del fármaco del organismo, ya sea de forma inalterada o como metabolito.
- A través de vías fisiológicas → + imp renal y biliar. También pulmonar, salival, por la leche materna o el sudor.
- Los fármacos atraviesan las membranas celulares para ser eliminados, a través de difusión pasiva o transporte activo.
- Los fármacos polares se eliminan más rápidamente que los liposolubles.

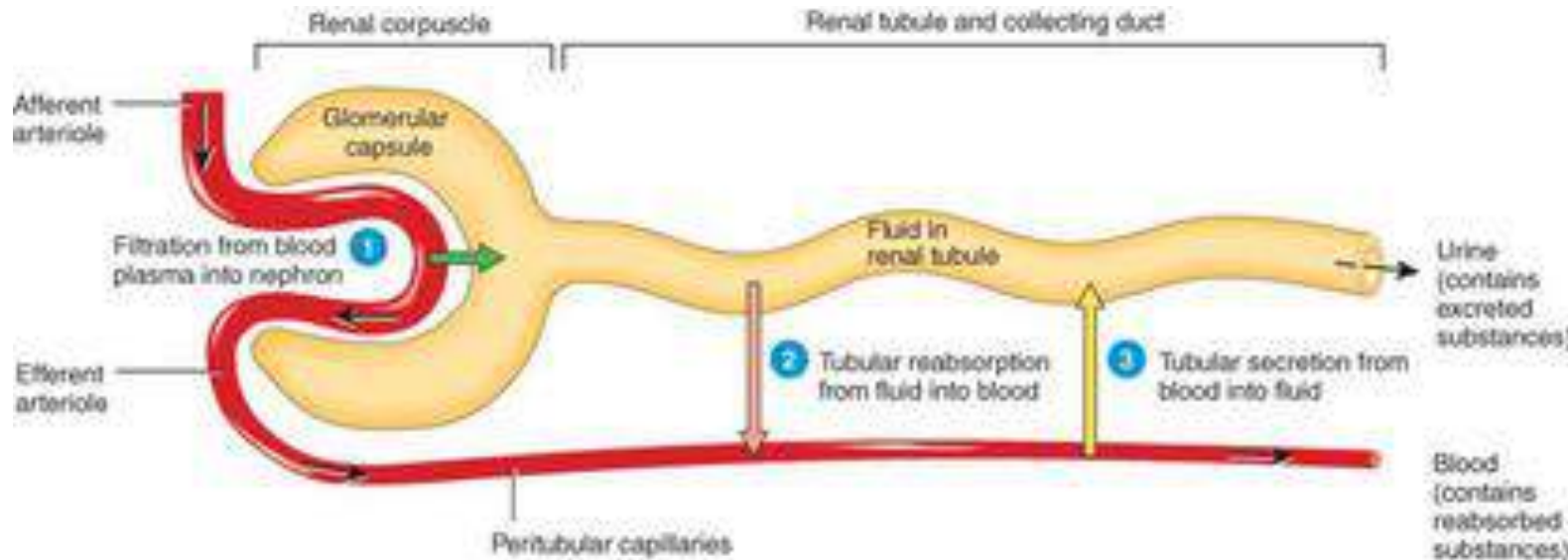
Excreción renal

Aclaramiento renal: volumen de plasma que por su paso por el riñón libera fármaco por unidad de tiempo. Este valor nos indica el estado de los procesos de filtración, reabsorción y excreción.

Filtración glomerular: todos los fármacos a favor de gradiente (no unión a proteínas plasmáticas ni $PM > 69000$ D). 20 %.

Secreción tubular: por difusión pasiva o transporte activo (ácido/base; contragradiante). Saturable (2 fármacos = transp.). Capilares tubulares (túbulo proximal).

Reabsorción tubular: túbulo distal, el fármaco puede pasar otra vez a circulación sanguínea. x difusión pasiva (no ionizado o liposoluble) o transporte activo. pH orina.



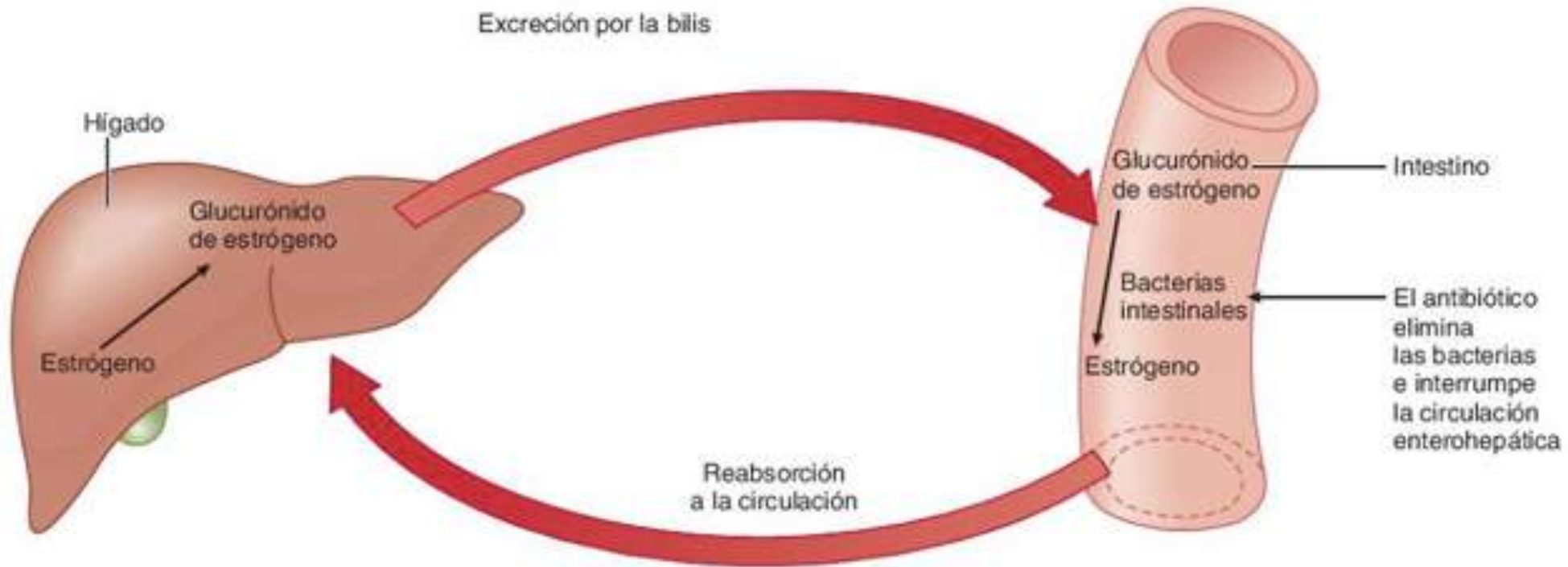
El pH de la orina influye en la reabsorción de los fármacos, ya que pueden variar la ionización de los ácidos y bases débiles.

Si se alcaliniza la orina con **bicarbonato sódico**, se incrementa el pH de la orina y aumenta la excreción de fármaco ácido como los **barbitúricos** o el **ácido acetilsalicílico**. Si se acidifica la orina con **ácido ascórbico**, disminuye el pH urinario y aumenta la excreción de fármaco básico, como la **anfetamina**.

Excreción biliar

- A través de la bilis se eliminan sustancias básicas, ácidas y neutras.
- Los fcos con $\uparrow$ PM, pueden estar conjugados, sobre todo con el **ácido glucurónico**.
- Los fcos eliminados por la bilis pasan al intestino, donde pueden reabsorberse volviendo a la circulación sanguínea; circulación enterohepática. Alarga la vida del fármaco (morfina, cloranfenicol).

CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA: ANTIBIÓTICOS-ANTICONCEPTIVOS ORALES



Los estrógenos se conjugan
Con glucurónico y sulfato en hígado
y pasan con la bilis al intestino.
Las bacterias intestinales hidrolizan los conjugados.
Los estrógenos se absorben otra vez a la circulación

Los antibióticos eliminan las bacterias intestinales.
La anticoncepción puede fracasar.



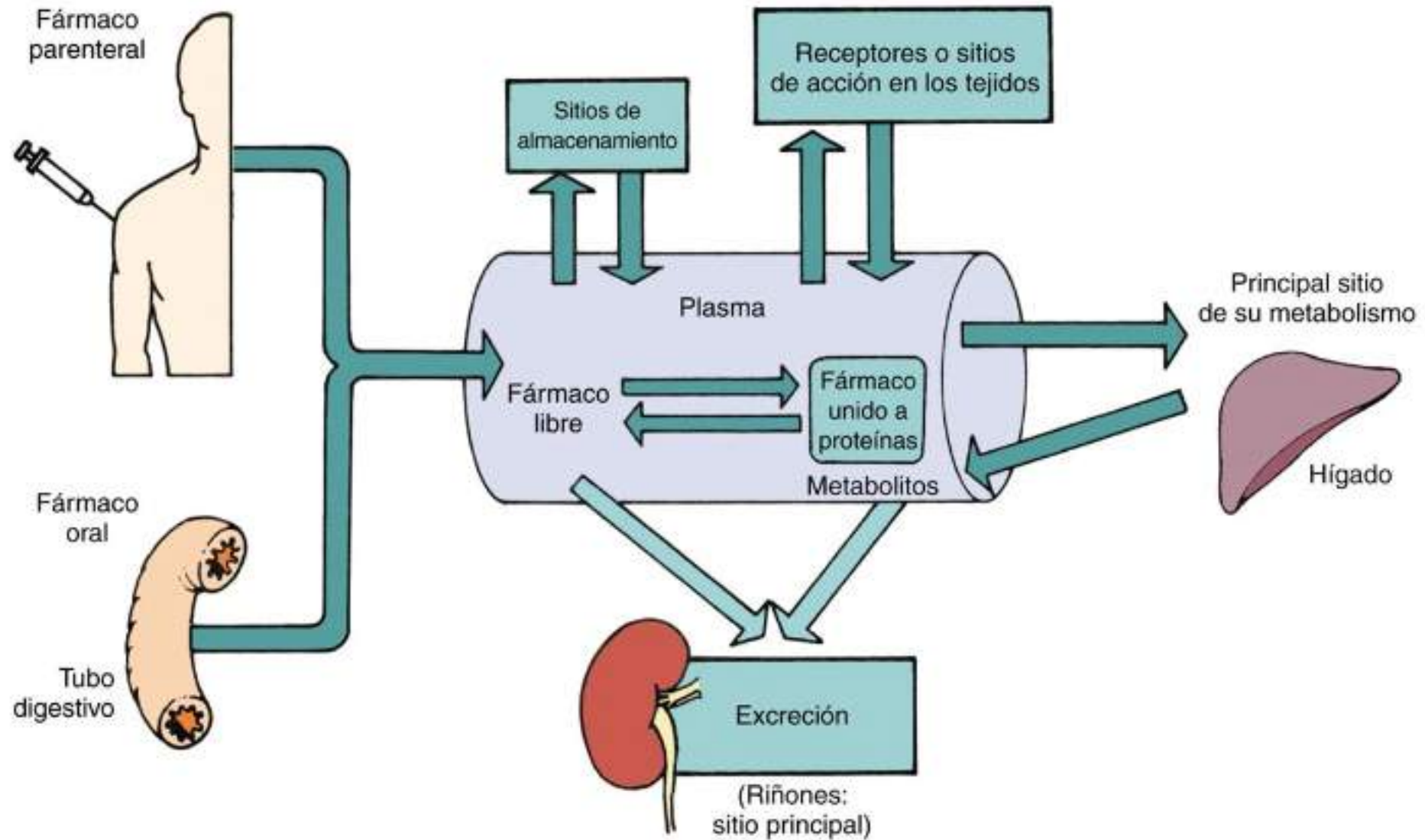
Excreción pulmonar. Elimina los anestésicos **Anestésicos volátiles** y **alcohol**. El alcohol espirado → índice de alcoholemia, método no invasivo que estima la concentración en sangre.

Excreción por leche materna. Se elimina poca cantidad de fármaco, pero puede afectar al lactante. La leche materna tiene un pH ácido y los **fármacos con carácter básico** se ionizan y se eliminan por la misma y no vuelven a la circulación. También se concentran los **fármacos liposolubles**, como la **morfina** (síndrome de dependencia en bebé).

Excreción salival. El fármaco eliminado por esta vía es reabsorbido en el tubo digestivo. Se puede usar para controlar las concentraciones del fármaco.

Excreción cutánea. Poca importancia cuantitativa, es importante detección de **metales pesados** en medicina forense.

EL VIAJE DEL FÁRMACO EN NUESTRO CUERPO





FARMACOLOGÍA HUMANA

2º CURSO GRADO ENFERMERÍA

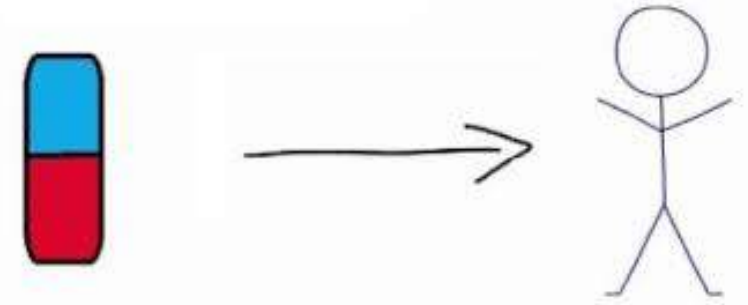
Tema 4. Farmacodinamia: mecanismo de acción de los fármacos.

Factores que modifican sus efectos.

Farmacogenética.



INTRODUCCIÓN



- **Farmacodinamia** estudia la relación entre la concentración de los fármacos en su lugar de acción y el efecto que producen al unirse a sus dianas o receptores.
- **Fármaco** sustancia que produce un cambio del funcionamiento fisiológico al interaccionar con el organismo.

Pueden actuar a nivel sistémico, tisular, celular y molecular.

- **Diana molecular** el fármaco interacciona con ella para producir el efecto.

Para la mayoría de fármacos son proteínas.

Receptores, enzimas, moléculas transportadoras, cotransportadoras y antitransportadoras, canales iónicos accionados por voltaje, dianas peculiares (iones metálicos) y ácidos nucleicos.

Dianas moleculares

- **Canales iónicos:** constituidos por proteínas que regulan el paso de iones a través de la membrana (a favor de gradiente). Activos o abiertos. Inactivos o cerrados (conformación más estable).
- **Enzimas:** normalmente los fármacos inactivan enzimas al actuar como un falso sustrato (**IECAs**).
- **Receptores de membrana:** receptores acoplados a proteínas G (muy numerosos) o receptores con actividad tirosina quinasa.
- **Receptores intranucleares o nucleares:** los ligandos de estos receptores son moléculas lipófilas que atraviesan la membrana plasmática y al unirse a sus receptores regulan la expresión de algunos genes (**corticoides, estrógenos...**).
- **Moléculas transportadoras de membrana:** los fármacos bloquean algunos de estos transportadores (**diuréticos**: Na)
- **ADN:** modifican la información genética de la célula. Ej.; **antitumorales**.

- **Fármacos con mecanismo de acción específico** primero se asocian con macromoléculas, dependiendo de su estructura y después hacen diana sobre moléculas celulares.

Fármacos de mecanismo de acción inespecífico su acción depende de sus propiedades fisicoquímicas antiácidos, anestésicos

- **Unión fármaco-moléculas celulares reversible** es lo normal

Unión fármaco-moléculas celulares irreversible unión muy intensa o modificación muy importantes como función ADN o ARN.

RECEPTORES FARMACOLÓGICOS

- **INTERACCIÓN FÁRMACO+RECEPTOR=ACCIÓN DEL FÁRMACO**
- **CONCEPTO RECEPTOR FARMACOLÓGICO** estructura macromolecular de naturaleza proteica, asociada a radicales lipídicos o hidrocarbonados, localizados en las membranas externas de las células, citoplasma y núcleo de la célula.

Son sensores en el sistema de comunicación química que coordina la función de todas las células del cuerpo.

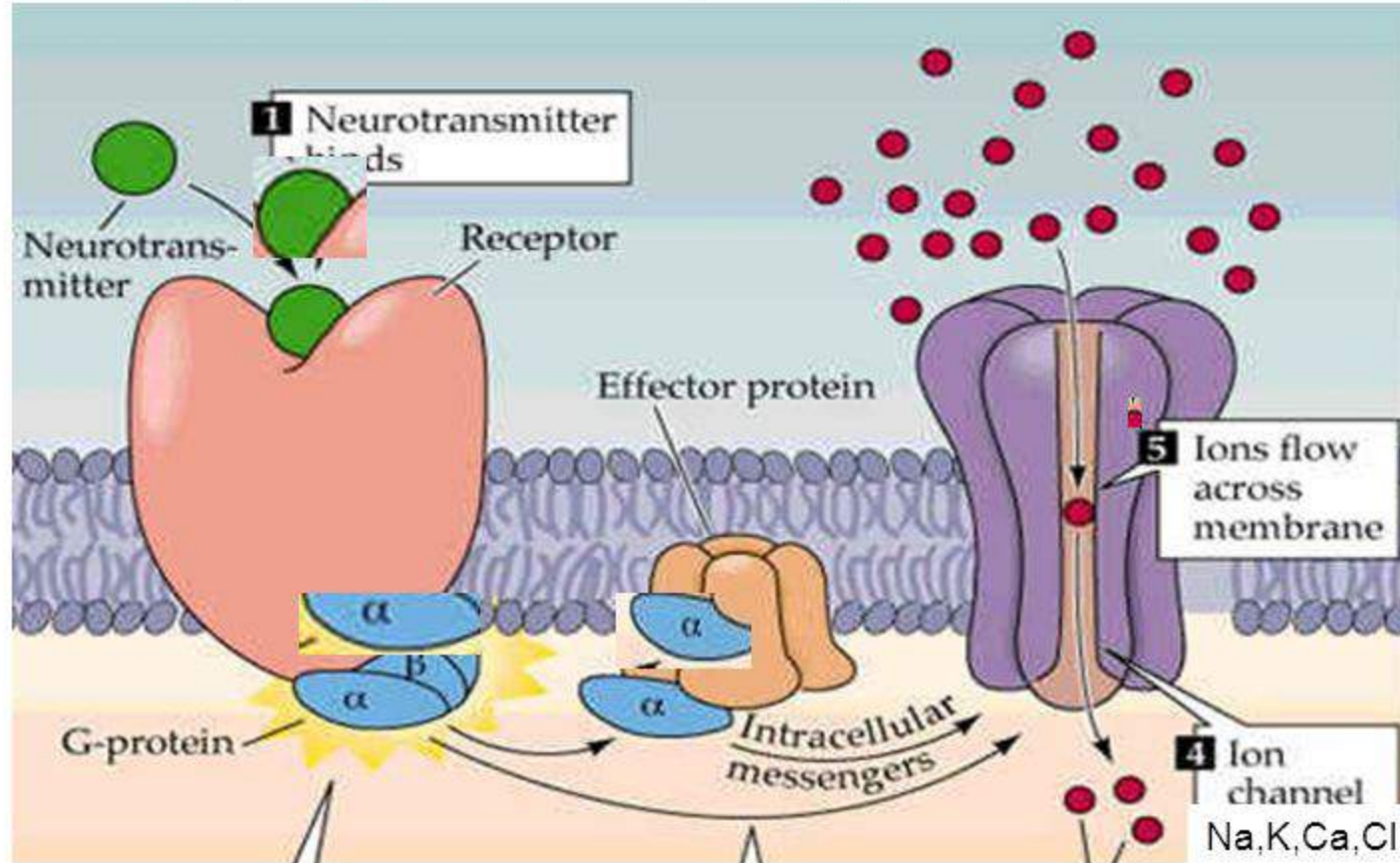
Pueden generar respuestas consecuencia de una activación por un fármaco:

- ✓ flujo de unión, o
- ✓ segundo mensajero químico (hormonas o sustancias transmisoras)

- **Dos formas de receptor activa o inactiva.** Si se une el mediador endógeno estabiliza la forma activa que pone en marcha una serie de mecanismo: respuesta funcional.
- **2 FUNCIONES BÁSICAS RECEPTOR FARMACOLÓGICO:**
 1. UNIR AL LIGANDO
 2. GENERAR RESPUESTA EFECTORA

TIPOS DE RECEPTORES

1. **Ionotrópicos** o ligados a canales iónicos (Ca, Na, K y Cl).
2. **Metabotrópicos** o **acoplados a proteína G** (GPCR): muscarinicos, adrenoR.
3. **Ligados a kinasas**
4. **Nucleares**, que regulan la transcripción génica.



La secuencia de aa da la longitud de la cadena proteica, esta se inserta en el espesor de la memb formando contorsiones con hélices q` van del interior al exterior con asas tanto extra como intrac, distinta en c/R.

- **MECANISMO DE ACCIÓN**

afinidad y especificidad requisitos básicos de un receptor

afinidad probabilidad de que una molécula de fármaco pueda interactuar con su receptor para formar el complejo fármaco-receptor, incluso a baja concentración, debido a la formación de enlaces fármaco-receptor.

especificidad capacidad para discernir una molécula de otra.

eficacia capacidad para modificar el receptor e iniciar una acción.

Alta afinidad y especificidad no implican eficacia.

actividad intrínseca medida de la efectividad biológica de un complejo fármaco-receptor. Constante de proporcionalidad que relaciona la cantidad de complejos formados con la magnitud del efecto.

Clasificación de fármacos según su acción sobre los receptores

Agonista puro: da lugar al mismo efecto y con la misma intensidad que el ligando endógeno cuando se une al receptor. Mayor afinidad por la conformación activa del receptor.

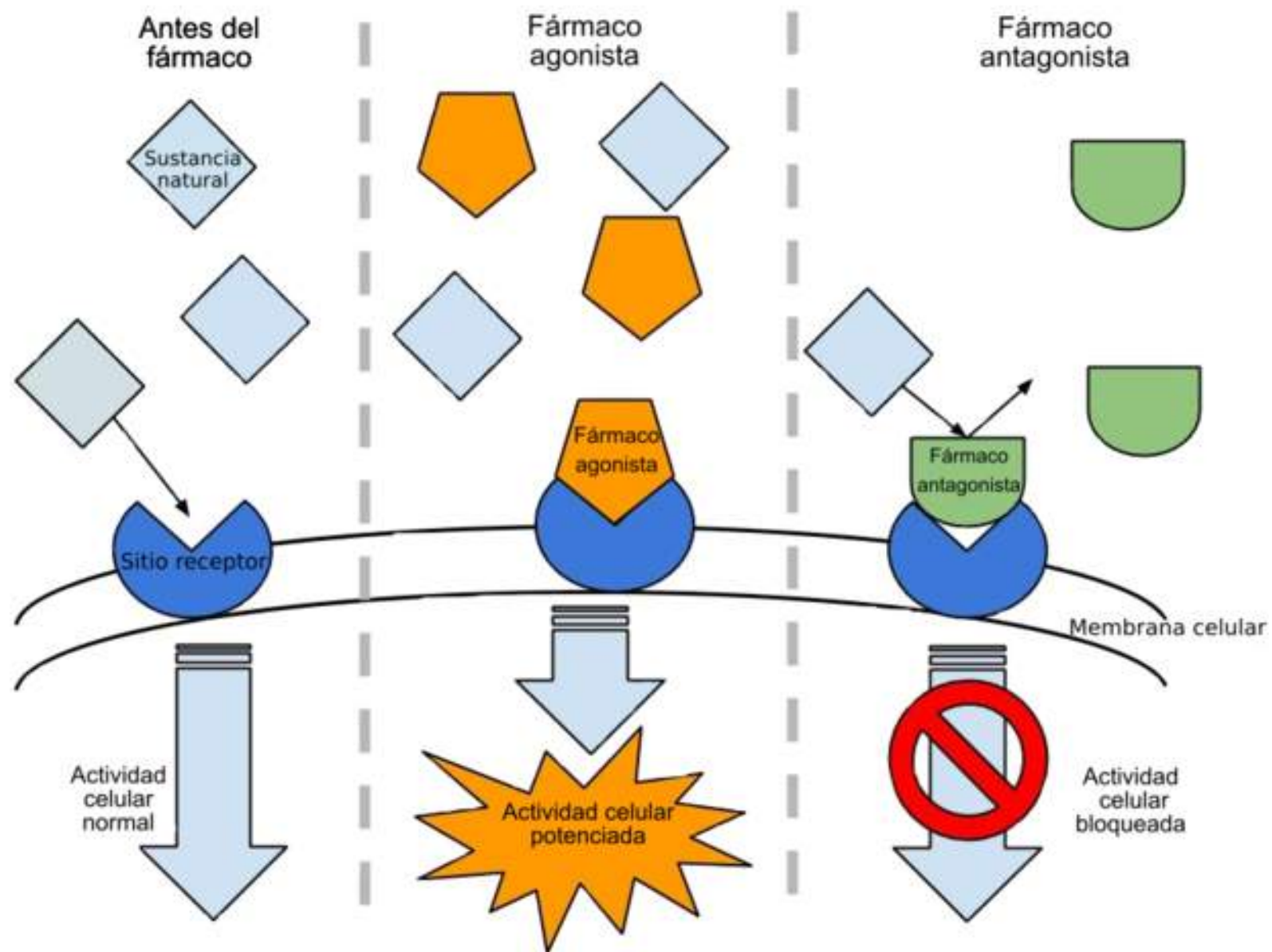
Agonistas parciales: provocan el mismo efecto que el ligando endógeno cuando se unen al receptor, pero el efecto máximo es de menor intensidad que el que se alcanzaría con un agonista puro.

Agonista inverso: da lugar a un efecto opuesto al mediador endógeno. Con afinidad por el estado inactivo del receptor.

Antagonista: no poseen actividad intrínseca pero se unen al receptor, bloqueando la unión del ligando endógeno. Tienen afinidad y especificidad, pero no AI.

Antagonistas competitivos: se unen al mismo sitio del receptor que los agonistas, disminuyendo el número de receptores que pueden ocupar.

Antagonistas no competitivos: sitio de unión al receptor diferente que el agonista por ello su efecto no puede ser revertido por un agonista.



- **EFFECTOS FARMACOLÓGICOS NO MEDIADOS POR RECEPTORES**

- **Diuréticos** actúan por cambios de osmolaridad
son filtrados por los riñones pero no reabsorbidos →
disminución de la retrodifusión de agua →
diuresis constante
- **Cloruro de amonio, bicarbonato** para cambiar el pH de líquidos corporales
- **Sustancias quelantes** en toxicología, se unen con iones de metales pesados tóxicos.

VALORACIÓN INDIVIDUAL E INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA

La variabilidad del efecto de un fármaco en un paciente se debe a:

- Diferentes concentraciones del fármaco en el lugar de acción o
- Distintas respuestas fisiológicas ante la misma concentración

FACTORES DE LA VARIABILIDAD DE LA RESPUESTA FISIOLÓGICA

- **EDAD**

 - Excreción renal

 - Metabolismo farmacológico

 - Variaciones en la sensibilidad

- **FACTORES GENÉTICOS**

 - Metabolismo farmacológico

- **REACCIONES IDIOSINCRÁSICAS**

- **EDAD**

Excreción renal **Función renal menos eficiente en niños y ancianos** → efectos más intensos y prolongados de los fármacos.

Función renal recién nacido 20% adulto y tarda hasta 7 días en igualar a la del adulto, hasta los 20 años normalizada, empieza a declinar lentamente, 25% menos a los 50 años y un 75% a los 75 años

Gentamicina vida media plasmática adulto 2h, recién nacido prematuro 18h y recién nacido a término 6h → reducimos y espaciamos las dosis en recién nacidos para evitar la toxicidad

Metabolismo farmacológico **enzimas hepáticas poco desarrolladas en niños prematuros y ancianos** → **disminución de capacidad de metabolización.**

Cloranfenicol síndrome del niño gris por la falta de conjugación en el recién nacido se acumulan grandes cantidades

Morfina contraindicada en partos porque puede transferirse al recién nacido y tiene vida media larga y puede producir depresión respiratoria

Diazepam en mayores de 70 años hasta x4 vida media plasmática respecto joven 20 años

Variaciones en la sensibilidad **misma concentración plasmática de un fármaco causa efectos diferentes en jóvenes y ancianos.**

Hipotensores mayor disminución de presión arterial en mayores, sensación de vértigo

Anfetaminas producen excitación y falta de sueño en adultos pero efectos opuestos en niños hiperactivos

- **FACTORES GENÉTICOS**

Metabolismo farmacológico gran parte de la **variabilidad individual en la vida media plasmática está genéticamente determinada**

Fenilbutazona vida media plasmática 2-22 veces menos variable en gemelos idénticos que en mellizos.

Isoniazida se elimina mediante proceso de acetilación hepático controlado por un único gen relacionado con la baja actividad de la acetiltransferasa hepática. En acetiladores rápidos produce hepatotoxicidad y en los lentos neuropatía periférica.

Propanolol diferencia racial, orientales más sensibles a los efectos cardiovasculares porque lo metabolizan mucho más rápido que la raza blanca.

- **REACCIONES IDIOSINCRÁSICAS** efecto farmacológico anormal, cualitativamente perjudicial y que se da en una pequeña proporción de individuos, en ocasiones fatales, pueden darse con dosis habituales o incluso pequeñas.

Puede tener una base genética.

Primaquina bien tolerada en mayoría de individuos pero 5-10% en varones de raza negra causa anemia grave.

LA **VARIABILIDAD DEL EFECTO DE UN FÁRMACO** ES UN GRAVE PROBLEMA QUE PUEDE PROVOCAR **FALTA DE EFICACIA Y EFECTOS SECUNDARIOS INESPERADOS.**

3 TIPOS FUNDAMENTALES DE VARIABILIDAD DEL EFECTO DE UN FÁRMACO:

- **FARMACOCINÉTICA**
- **FARMACODINÁMICA**
- **REACCIONES IDIOSINCRÁSICAS Y REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD INMUNOLÓGICA**

RELACIÓN ENTRE EFECTOS ADVERSOS Y EFECTOS BENEFICIOSOS

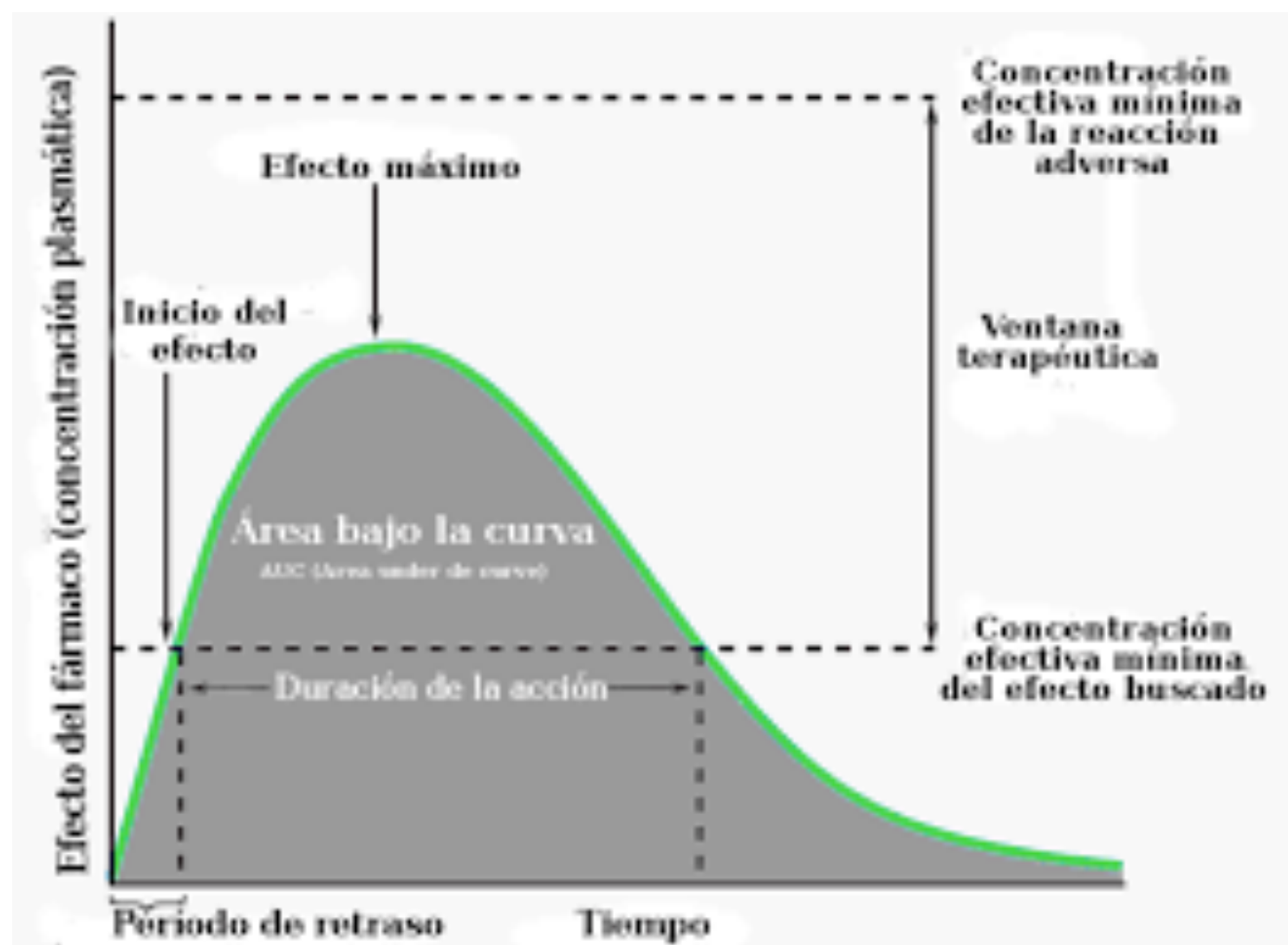
Objetivo ideal de la farmacología: utilizar fármacos que posean *eficacia* pero que no produzcan *efectos adversos*.

Se producen efectos indeseables con todos los fármacos dependiendo de la *dosis*.

Respuesta al fármaco influenciada por el fármaco, factores genéticos e inmunológicos.

Selectividad de un fármaco: grado con que un fármaco actúa en una zona determinada en relación con todos los posibles sitios de interacción.

Índice (ventana) terapéutico: margen entre la dosis que produce los efectos tóxicos y la dosis que produce los efectos terapéuticos deseados.



INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS

Interacción farmacológica modificación del efecto de un fármaco causada por la administración conjunta de otro o más fármacos, o bien por alimentos u otras sustancias.

- puede resultar beneficiosa para el paciente, o ser un efecto indeseado.

Las beneficiosas se utilizan en clínica para potenciar los efectos terapéuticos de los fármacos:

diurético + bloqueador beta tto de HA

corticoide + beta-2-agonista inhalados tto del asma.

- La importancia de una interacción farmacológica está definida por la frecuencia de su aparición y por la gravedad del efecto para el paciente:

importantes → fármacos anticoagulantes o con hipoglucemiantes, riesgo muerte

Tipos de interacciones farmacológicas

- ***Interacciones farmacocinéticas.*** Se producen en ADME, antes de que el fármaco llegue al receptor o lugar de acción, y producen variación en su concentración plasmática o tisular, aumentándola o disminuyéndola. **Antiácidos** que contienen cationes bivalentes, como el calcio o el magnesio, forman quelatos con los **tetraciclinas** reduciendo su absorción intestinal y disminuyendo su efecto antimicrobiano.
- ***Interacciones farmacodinámicas.*** Se producen a nivel del receptor y varían la respuesta del fármaco. A diferencia de las anteriores la acción del segundo fármaco se modifica en presencia del primero sin alterar su concentración plasmática o tisular. **Hipnóticos** junto con **alcohol** puede provocar una excesiva somnolencia, que puede llevar a la depresión del sistema nervioso central.
- ***Incompatibilidades farmacéuticas.*** Tienen lugar fuera del paciente, en el proceso de preparación y administración del medicamento, se deben a reacciones físico-químicas. **Fenitoína sódica**, que tiene un pH aproximado de 12, al diluirla con **suero fisiológico o glucosado al 5%** (pH ácidos) forma un precipitado.

Interacciones farmacocinéticas

En la **administración conjunta de fármacos y alimentos** puede ocurrir:

- disminución de la absorción del fármaco:

tetraciclinas de primera generación y el ciprofloxacino forman un quelato con el Ca^{2+} contenido en la leche y derivados, perdiendo eficacia.

- aumento en la absorción del fármaco. La vitamina C (ácido ascórbico) potencia la absorción del hierro.
- sin modificación de la absorción del fármaco.

Absorción

Se puede ver afectada de las siguientes formas:

a) Retardada

- fármacos que inhiben la motilidad gastrointestinal (**atropina** y **opiáceos**)
- fármacos que forman un complejo insoluble con otro fármaco (**sales de calcio** con **tetraciclinas**)
- **parafina líquida** (laxante) provoca la retención de los fármacos muy liposolubles en el intestino
- acción vasoconstrictora de **adrenalina**, junto con **anestésicos locales** en infiltraciones locales.

a) Acelerada

- al incidir en el rápido vaciado del contenido gástrico hacia el duodeno (**metoclopramida**)

Distribución

La interacción principal se produce cuando un fármaco compite con otro por la unión a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo

- Las interacciones se producen cuando dos o más fármacos utilizan las mismas reacciones de metabolización. Las interacciones metabólicas de fármacos más frecuentes tienen lugar fundamentalmente por dos fenómenos: *la inducción enzimática y la inhibición enzimática.*
 - **Zumo de pomelo** (inhibidor enzimático) inhibe la enzima CYP3A4 (citocromo P450) → potencia el efecto de muchos fármacos **ciclosporina**, **carbamazepina**, **alprazolam**, **nifedipino**.
 - **Hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*) (inductor enzimático) provoca disminución moderada del efecto anticoagulante de la **warfarina**. También afecta **digoxina**, **teofilina**, **ciclosporina**, ...

Excreción

Las interacciones principales: en el transporte por los túbulos renales o por modificación del pH.

2 formas de eliminación renal: la filtración y la secreción tubular.

- secreción tubular, se realiza a través de dos vías de transporte:

- una para cationes (de elevada afinidad)
- otra para aniones (de menor especificidad).

Todo fármaco, según el estado de ionización por acidez, puede presentar interacciones con otro, y conseguir que uno de ellos no se excrete, aumentando sus tasas en sangre. La secreción tubular de **digoxina** resulta inhibida por **quinidina**, **verapamilo** y **amiodarona**, duplicando las concentraciones plasmáticas. Un ejemplo clásico es el de la **penicilina** y el **probenecid**: la penicilina se queda y el probenecid se excreta.

- modificación del pH ácido urinario, de manera que su alcalinización facilita la excreción de fármacos ácidos. Esta es una de las bases en que se fundamenta el tratamiento de la **intoxicación barbitúrica** (fármaco ácido) al infundir **bicarbonato**.

Interacciones farmacodinámicas

Sinergismo

Si se administran dos fármacos que ejercen la misma acción farmacológica, los efectos pueden ser aditivos.

Se conocen dos tipos de sinergismo:

- aditivo o de suma, en el que el efecto total de los medicamentos administrados de forma simultánea es igual a la suma de los efectos individuales de cada uno (p. ej., la asociación de **cloranfenicol y tetraciclinas** y la de **penicilina y cefalosporinas**)
- sinergismo con potenciación, en que el efecto de la asociación es superior a la suma de los efectos individuales de cada fármaco. La potenciación puede ser favorable, como en el caso de la asociación de una **penicilina (amoxicilina)** que es bactericida con un **inhibidor de las betalactamasas (ácido clavulánico)**.

Antagonismo

- es la acción opuesta de dos fármacos actuando sobre un mismo receptor, de forma que el efecto de uno de ellos se ve afectado. Es el más relevante desde un punto de vista farmacológico.
 - Anticoagulantes y vit K. Oposición al efecto anticoagulante. Los anticoagulantes prolongan el tiempo de coagulación al inhibir los efectos de la vit k, pero si aumenta la ingestión de vit k , contrarresta los efectos de los anticoagulantes orales y el tiempo de protrombina vuelve a valores normales, anulando los efectos del anticoagulante.
 - Hipnóticos y cafeína. Oposición a la hipnosis.

FARMACOGENÉTICA

- Existe una **gran variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos**, tanto en lo referente a la efectividad como a la toxicidad, de forma que diferentes pacientes responden de forma dispar a la misma medicación.
- Esto es debido a **factores genéticos** y **no genéticos**.
- La **farmacogenética** es el estudio de la respuesta farmacológica del individuo según el **genotipo**.
- Su **objetivo** es optimizar el tratamiento a nivel individual, ir a una **terapia personalizada** más segura y eficiente que permita al clínico seleccionar el fármaco correcto, a la dosis adecuada, para el paciente indicado.

FARMACOLOGÍA HUMANA

2º CURSO GRADO ENFERMERÍA

Tema 5. Farmacología del Sistema colinérgico: agonistas y antagonistas colinérgicos. Relajantes musculares.



INTRODUCCIÓN

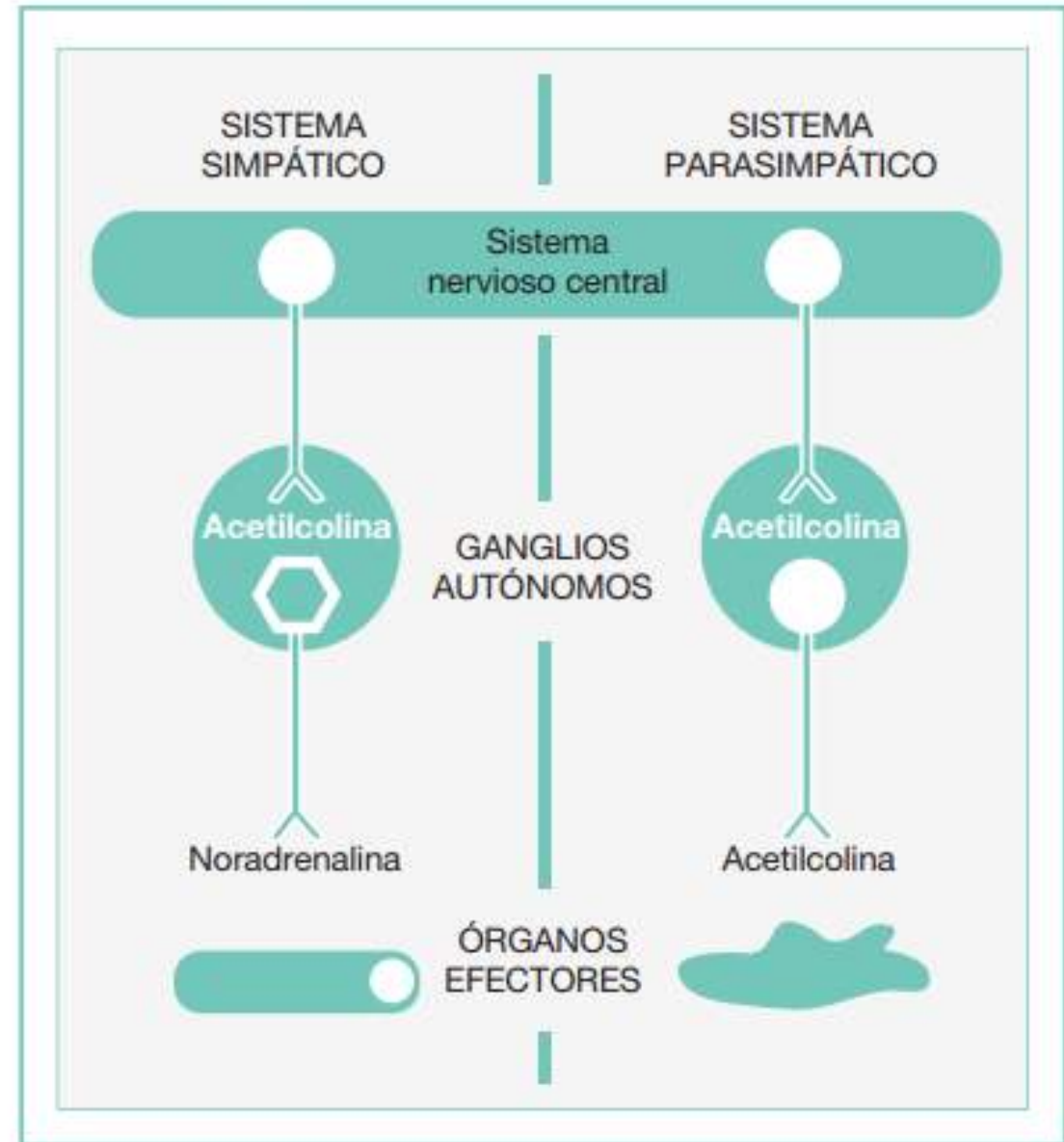
Los fármacos estimulantes colinérgicos se denominan **colinomiméticos** y pueden activar al sistema colinérgico.

Mimetizan la acción de la acetilcolina.

Pueden actuar sobre los dos tipos de **receptores colinérgicos**:

- Muscarínicos
- Nicotínicos

FIGURA 6-1. Representación del sistema nervioso autónomo según el patrón elemental de dos neuronas.

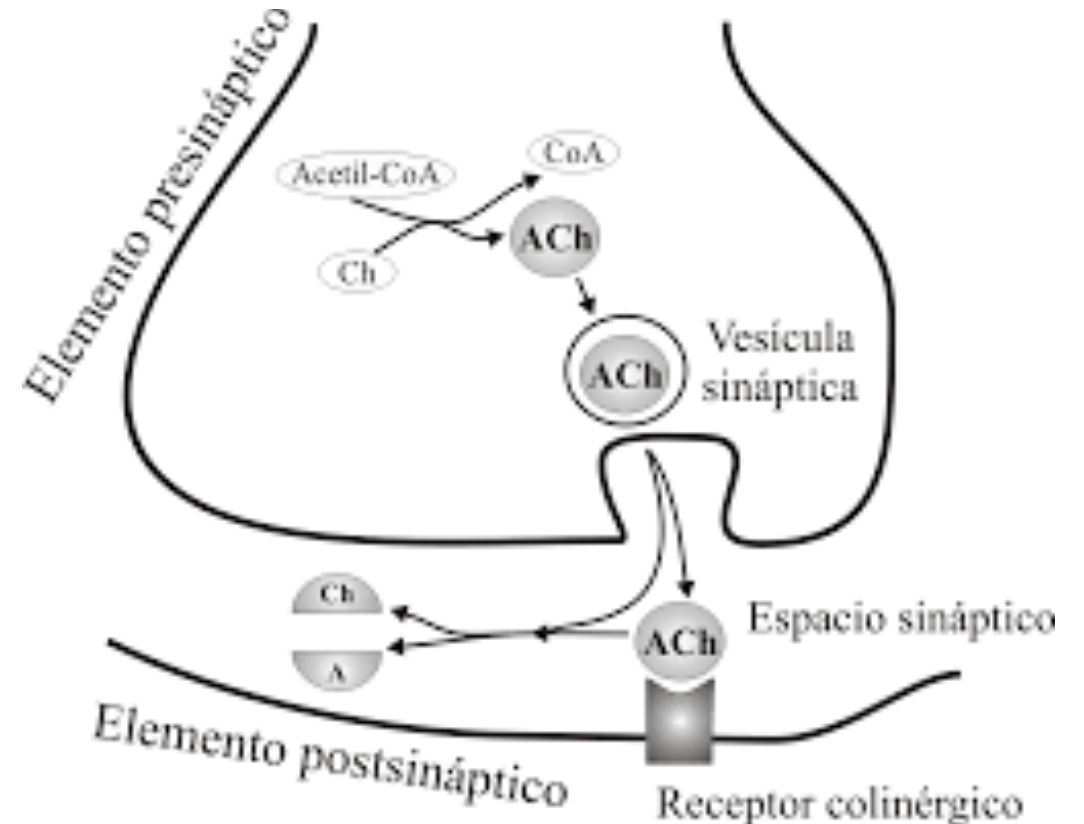


RECORDATORIO

La **acetilcolina** puede interaccionar con dos tipos de **receptores colinérgicos**:

muscarínicos y nicotínicos, de los que se han descrito varios subtipos para cada uno de ellos.

La **acetilcolina** se *inactiva* y, por tanto, finaliza su acción cuando es degradada a colina y acetato por la enzima acetilcolinesterasa, presente en la sinapsis.



FÁRMACOS ESTIMULANTES COLINÉRGICOS: CLASIFICACIÓN Y MECANISMOS DE ACCIÓN

- **Colinomiméticos de acción directa**

producen sus efectos tras su unión a los receptores colinérgicos

- **Muscarínicos** betanecol, pilocarpina
- **Nicotínicos** nicotina, vareniclina (fcos para dejar de fumar)

- **Colinomiméticos de acción indirecta o anticolinesterásicos**

producen sus efectos al inhibir la acetilcolinesterasa,
aumentando la concentración de acetilcolina en las sinapsis colinérgicas

- **Reversibles** (clínica)
- **Irreversibles** (insecticidas)

COLINOMIMÉTICOS DE ACCIÓN DIRECTA

Acciones farmacológicas

A nivel cardiovascular

- ↓ ritmo cardíaco y ↓ gasto cardíaco, debido a ↓ fuerza de contracción auricular.
- indirectamente vasodilatación generalizada. La ↓ gasto cardíaco y la vasodilatación producen un ↓ presión arterial.

A nivel del músculo liso no vascular

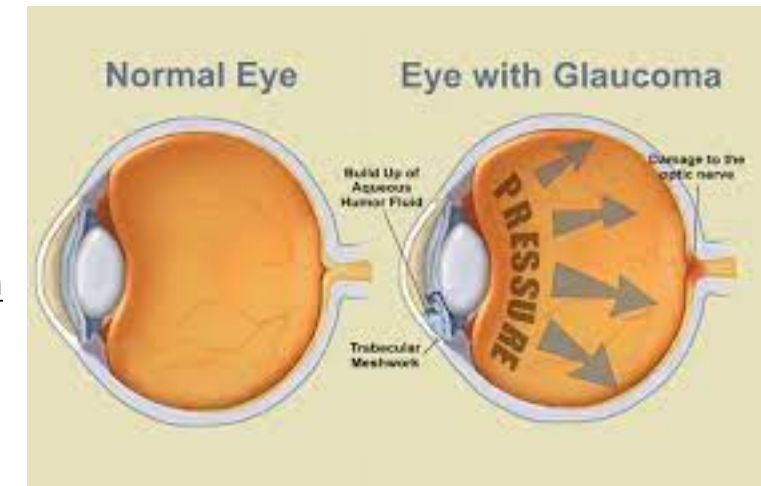
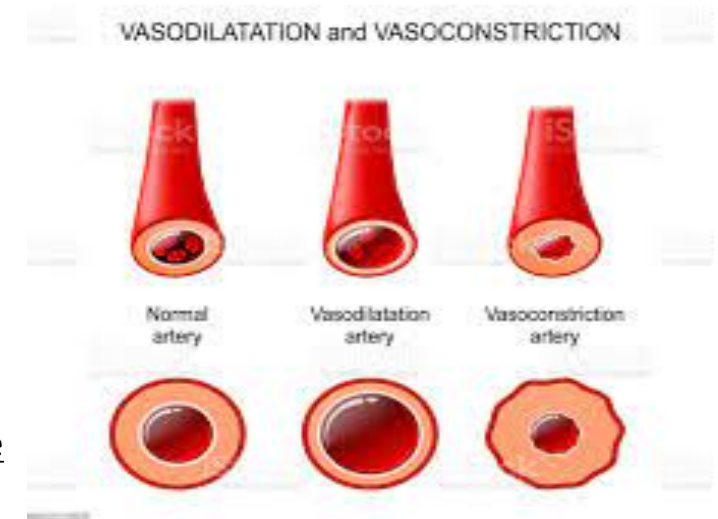
- producen contracción: ↑ peristáltismo gastrointestinal, contracción del músculo detrusor de la vejiga y broncoconstricción.

En las glándulas exocrinas

- incrementan la secreción → sudoración, lagrimeo, sialorrea y secreción bronquial (+broncoconstricción → ↓ función respiratoria)

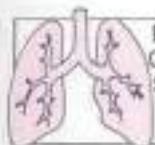
A nivel ocular

- contracción del músculo ciliar, lo que resulta en la acomodación para la visión cercana. Contracción del músculo circular del iris, que produce miosis y una disminución de la presión intraocular





Ojos:
Adaptación de cerca
Contracción
de la pupila



Bronquios:
Contracción
Secreción ↑

Salivación:
Abundante, líquida



Estóm.-int.:
Secreción ↑
Peristaltismo ↓
Tono esfínter ↓



Corazón:
Frecuencia ↓
Presión
sanguínea ↓



Vejiga urinaria:
Tono esfínter ↓
Tono músculo
de la pared ↑



TABLA 6-1. Respuestas de los órganos efectores a la estimulación del sistema nervioso simpático y parasimpático

Órgano efector	Respuesta adrenérgica	Tipo de receptor	Respuesta colinérgica	Tipo de receptor	Respuesta dominante
Corazón					
Frecuencia	Aumento	β_1	Disminución	M_2	Colinérgica
Fuerza de contracción	Aumento	β_1	Disminución	M_2	Colinérgica
Vasos sanguíneos					
Arterias (mayoría)	Vasoconstricción	α_1	—	—	Adrenérgica
Coronarias	Vasodilatación	β_2	—	—	Adrenérgica
Músculo esquelético	Vasoconstricción	α_1	—	—	Adrenérgica
Tejido eréctil	Vasoconstricción	α_2	Vasodilatación	$M_3?$	Adrenérgica
Venas	Vasodilatación	β_2	—	—	Adrenérgica
Vísceras					
Músculo traqueobronquial	Broncodilatación	β_2	Broncoconstricción	M_3	Colinérgica
Glándulas	—	—	Secreción	M_3	Colinérgica
Estómago					
Tono y motilidad	Disminución	α_2	Aumento	M_3	Colinérgica
Secreción	—	—	Aumento	M_1	Colinérgica
Intestino					
Tono y motilidad	Disminución	α_2	Aumento	M_3	Colinérgica
Esfínteres	Contracción	α_1	Dilatación	M_3	Colinérgica
Riñón					
Secreción de renina	Aumento	β_2	—	—	Adrenérgica
Vejiga					
Detrusor	Relajación	β_2	Contracción	?	Colinérgica
Trígono y esfínter	Contracción	α_1	Relajación	?	Ambas
Útero	Contracción	α_1	Variable		Adrenérgica
	Relajación	β_2			
Ojo					
Músculo radial del iris	Midriasis	α_1	—	—	Adrenérgica
Músculo circular del iris	—	—	Miosis	M_3	Colinérgica
Músculo ciliar	Relajación	β_2	Contracción (acomodación)	M_3	Colinérgica
Piel (complejo pilomotor)	Contracción	α_1	—	—	Adrenérgica
Glándulas exocrinas (secreción)	Aumento	α_1	Aumento	M_3	Colinérgica
Secreción de insulina	Disminución	α_2	—	—	Adrenérgica
Adipocitos	Aumento de la lipólisis	β_3	—	—	Adrenérgica

Farmacocinética.

- Admon **vía oral** a pesar de presentar mala absorción, porque son hidrolizados en el tubo digestivo
- glaucoma **vía tópica**.



Efectos adversos.

- **dosis excesivas → respuesta muscarínica exagerada.** El cuadro clínico es similar a intoxicación por setas venenosas del tipo *Amanita muscaria*:
náuseas, vómitos, dolor subesternal, disnea, miosis, visión borrosa, lagrimeo, sialorrea, retortijones, diarrea, etc.

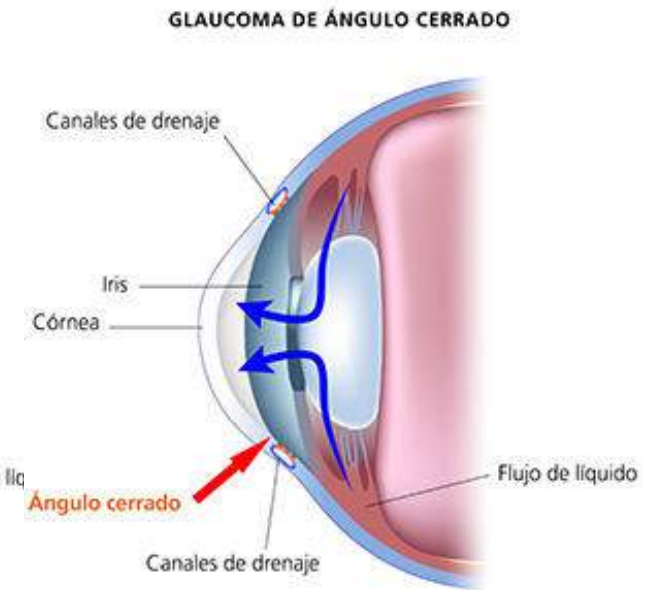
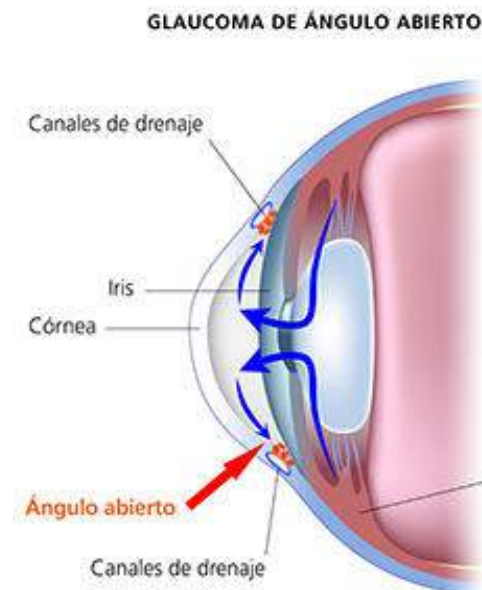
Aplicaciones terapéuticas.

Por vía oral **betanecol**

- ***retención urinaria***
- ***atonía vejiga urinaria***
- ***distensión abdominal postoperatoria***
- ***posparto***
- ***atonía y retención gástrica***

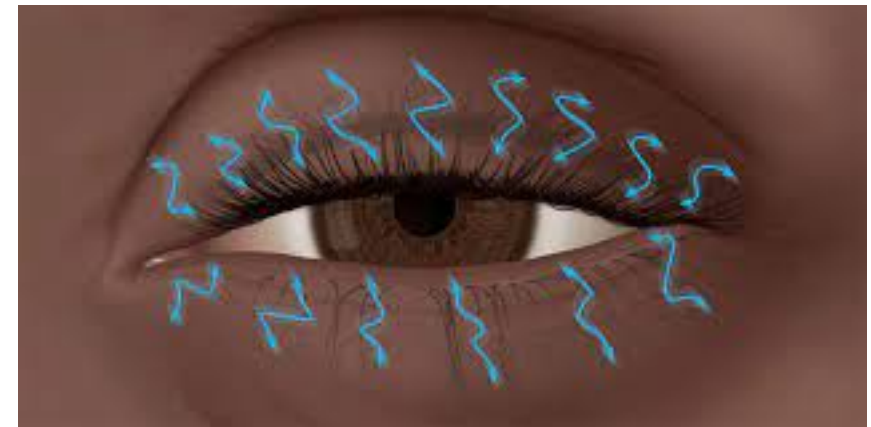
Por vía tópica **pilocarpina**

- ***glaucoma de ángulo cerrado***



Cuidados de enfermería.

- La administración **vía oral** se debe realizar **1-2 h antes de las comidas**, junto a alimentos pueden aparecer **náuseas y vómitos**.
- **controlar la aparición de los signos y síntomas de intoxicación**, instruir a los pacientes sobre ellos, indicándoles que avisen al médico si se manifiestan.
- Informar a los pacientes de una **posible alteración temporal de la visión** o de la aparición de **temblor palpebral** tras la administración de estos fármacos por **vía tópica**.



COLINOMIMÉTICOS DE ACCIÓN INDIRECTA

Producen sus efectos al inhibir la acetilcolinesterasa, aumentando la concentración de acetilcolina en las sinapsis colinérgicas

- **Reversibles** donepezilo, galantamina, neostigmina, rivastigmina (clínica)
- **Irreversibles** (insecticidas organofosforados)

TABLA 6-3. Anticolinesterásicos

Tipo de inhibición	Fármaco	Utilidad
Reversible	Donepezilo	Clínica
	Edrofonio	Clínica
	Galantamina	Clínica
	Neostigmina	Clínica
	Rivastigmina	Clínica
Irreversible	Ecotiopato (organofosforado)	Clínica
	Paraoxón (organofosforado)	Insecticida
	Paratión (organofosforado)	Insecticida

Acciones farmacológicas

A nivel cardiovascular

- bradicardia → disminución del gasto cardíaco. ↑↑ dosis → disminución de la presión arterial.

En el aparato digestivo

- ↑ tono y el peristaltismo a todos los niveles del tubo digestivo,
- ↑ secreción gástrica.
- broncoconstricción
- ↑ contracción del músculo detrusor de la vejiga facilitando la micción en la atonía vesical
- ↑ secreción de las glándulas exocrinas (sudoración, lagrimeo, sialorrea y secreción bronquial).

A nivel ocular

- aplicación tópica, hiperemia conjuntival, miosis, acomodación para la visión cercana y, si está elevada, disminución de la presión intraocular.





En el SNC

- sólo los que atraviesan la BHE (**donepezilo**, **galantamina**, **rivastigmina**, **organofosforados**, etc.) → activación generalizada y aumento de la situación de vigilia. Procesos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer.
- **A dosis elevadas** activación central tóxica que finaliza con parálisis de los centros bulbares.

En la placa motora

- activan indirectamente a los receptores nicotínicos en ella, y su respuesta varia en función de la dosis:
 - **a dosis bajas** incrementan la fuerza de contracción del músculo esquelético
 - **a dosis medias** inducen fasciculaciones y fibrilaciones musculares
 - **a dosis altas** producen parálisis muscular.

Farmacocinética.

La **absorción** en el **tubo digestivo**, tejidos **subcutáneos** y membranas **mucosas**:

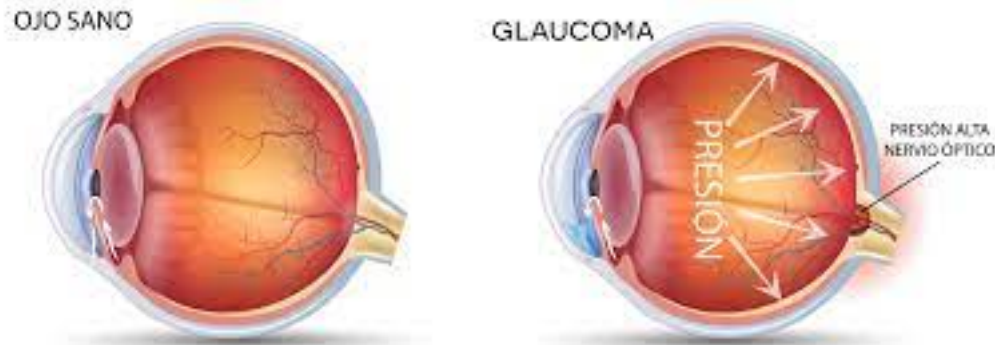
- **anticolinesterásicos reversibles** depende de la liposolubilidad de cada fármaco
 - **baja e irregular** para los poco liposolubles (**neostigmina**)
 - **buen**a para los más liposolubles (**rivastigmina**)
- **organofosforados** se absorben **bien por todas las vías, incluida la piel**.

La **eliminación** de los anticolinesterásicos se realiza mediante **hidrólisis** por las colinesterasas plasmáticas y **excreción urinaria** del fármaco inalterado.

La proporción de cada proceso varía según el fármaco.

Efectos adversos.

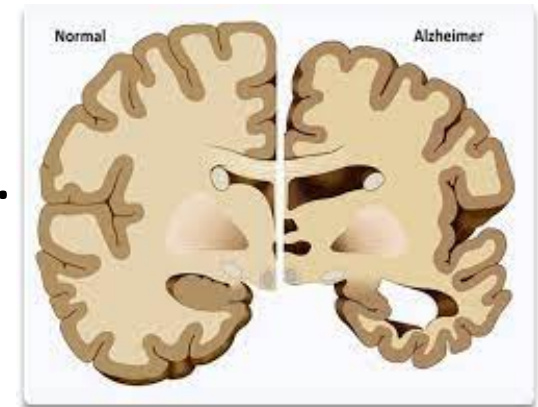
- Más comunes: ***disminución en la agudeza visual, temblor palpebral, lagrimeo, cefaleas, sialorrea, sudoración, náuseas, urgencia urinaria y calambres.***
- Intoxicación aguda: por respuesta muscarínica y nicotínica exagerada; signos neurológicos (excepto para fármacos poco liposolubles que no atraviesan BHE: ***confusión, ataxia, disartria, convulsiones generalizadas, coma y parálisis respiratoria*** de origen central. Tb ***fasciculaciones, fatiga y debilidad muscular***, que pueden agravarse y aparecer parálisis de los músculos respiratorios. Por otra parte, se presenta ***sudoración, sialorrea, rinorrea y respiración sibilante.***
- Gastrointestinales: ***anorexia, náuseas y vómitos, diarrea y calambres abdominales.***



Aplicaciones terapéuticas.

anticolinesterásicos mismas aplicaciones terapéuticas que los colinomiméticos

- **glaucoma** **neostigmina** (vía oral) y **ecotiopato** (vía tópica).
- **miastenia grave** **neostigmina**, **edrofonio**
- **parálisis motora** producida por bloqueadores neuromusculares no despolarizantes **neostigmina**
- **enfermedades neurodegenerativas** que cursan con la aparición de demencias, como la **enfermedad de Alzheimer** **donepezilo**, **rivastigmina**, **galantamina**



FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS: CLASIFICACIÓN Y MECANISMOS DE ACCIÓN

Los fármacos anticolinérgicos son los **que bloquean los efectos de la acetilcolina** en el organismo actuando sobre los receptores muscarínicos y nicotínicos.

Se utilizan principalmente

- **procesos quirúrgicos** (preanestesia, relajación muscular e hipotensión),
- **distintas afecciones pulmonares obstructivas**,
- **enfermedad de Parkinson**
- **exploraciones oculares.**



Se *clasifican*, según su especificidad, en:

- a)* **antagonistas muscarínicos** (bloquean los efectos de la actividad nerviosa parasimpática)
- b)* **bloqueadores ganglionares** (bloquean los receptores nicotínicos de los ganglios autónomos, tanto simpáticos como parasimpáticos)
- c)* **bloqueadores neuromusculares** (bloquean los receptores nicotínicos de la placa neuromuscular).

La especificidad de estos fármacos es relativa, ya que, a dosis elevadas, los fármacos más selectivos para un tipo determinado pueden bloquear los otros tipos de receptores, lo que frecuentemente ocasiona efectos adversos.

ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS

Clasificación

También llamados parasimpaticolíticos.

Bloquean los efectos de la actividad nerviosa parasimpática.

Se clasifican según su origen en:

a) **alcaloides naturales** *atropina* y *escopolamina*, que se encuentran en algunas plantas solanáceas, como la belladona (*Atropa belladonna*) y el estramonio (*Datura stramonium*).

b) **derivados semisintéticos** *homatropina*.

c) **derivados sintéticos** *pirenzepina*, *ipratropio*.



Mecanismo de acción

Estos fármacos ejercen sus efectos **bloqueando competitivamente la unión de la acetilcolina a los receptores muscarínicos** de músculo liso, cardíaco y células glandulares exocrinas, así como los receptores muscarínicos de los ganglios periféricos y el SNC.

Acciones farmacológicas

En las glándulas exocrinas

- inhiben las secreciones, incluida la secreción ácida gastrointestinal

En el corazón

- taquicardia

A nivel ocular

- midriasis y cicloplejía

En la musculatura lisa

- relajan el tracto gastrointestinal, la musculatura bronquial, biliar y del tracto urinario.

En el SNC

- Dependen del fármaco
 - atropina posee principalmente efectos excitadores (agitación y desorientación),
 - escopolamina produce sedación a dosis bajas, aunque a dosis elevadas produce efectos similares a los de la atropina. También efecto antiemético.
- Estos fármacos afectan al sistema extrapiramidal, disminuyendo el temblor y la rigidez en los enfermos de Parkinson y los efectos secundarios de muchos antipsicóticos

TABLA 6-1. Respuestas de los órganos efectores a la estimulación del sistema nervioso simpático y parasimpático

Órgano efector	Respuesta adrenérgica	Tipo de receptor	Respuesta colinérgica	Tipo de receptor	Respuesta dominante
Corazón					
Frecuencia	Aumento	β_1	Disminución	M_2	Colinérgica
Fuerza de contracción	Aumento	β_1	Disminución	M_2	Colinérgica
Vasos sanguíneos					
Arterias (mayoría)	Vasoconstricción	α_1	—	—	Adrenérgica
Coronarias	Vasodilatación	β_2	—	—	Adrenérgica
Músculo esquelético	Vasoconstricción	α_1	—	—	Adrenérgica
Tejido eréctil	Vasoconstricción	α_2	Vasodilatación	$M_3?$	Adrenérgica
Venas	Vasodilatación	β_2	—	—	Adrenérgica
Vísceras					
Músculo traqueobronquial	Broncodilatación	β_2	Broncoconstricción	M_3	Colinérgica
Glándulas	—	—	Secreción	M_3	Colinérgica
Estómago					
Tono y motilidad	Disminución	α_2	Aumento	M_3	Colinérgica
Secreción	—	—	Aumento	M_1	Colinérgica
Intestino					
Tono y motilidad	Disminución	α_2	Aumento	M_3	Colinérgica
Esfínteres	Contracción	α_1	Dilatación	M_3	Colinérgica
Riñón					
Secreción de renina	Aumento	β_2	—	—	Adrenérgica
Vejiga					
Detrusor	Relajación	β_2	Contracción	?	Colinérgica
Trígono y esfínter	Contracción	α_1	Relajación	?	Ambas
Útero	Contracción	α_1	Variable		Adrenérgica
	Relajación	β_2			
Ojo					
Músculo radial del iris	Midriasis	α_1	—	—	Adrenérgica
Músculo circular del iris	—	—	Miosis	M_3	Colinérgica
Músculo ciliar	Relajación	β_2	Contracción (acomodación)	M_3	Colinérgica
Piel (complejo pilomotor)	Contracción	α_1	—	—	Adrenérgica
Glándulas exocrinas (secreción)	Aumento	α_1	Aumento	M_3	Colinérgica
Secreción de insulina	Disminución	α_2	—	—	Adrenérgica
Adipocitos	Aumento de la lipólisis	β_3	—	—	Adrenérgica

Efectos adversos

Los más frecuentes **sequedad de boca, visión borrosa, midriasis, dificultad para la micción, estreñimiento y palpitaciones. prevenir el estreñimiento,** dieta rica en fibra y aumento ingesta de líquidos.

A dosis más elevadas **fotofobia, ciclopejía, disuria, retención urinaria, alteraciones de la respiración, vómitos, disfagia, íleo paralítico, taquicardia e hipertensión arterial (HTA).**

En SNC **cefaleas, agitación, confusión, insomnio, alucinaciones e hipertermia.**

Aplicaciones terapéuticas

- premedicación anestésica (**atropina**)
- hipermotilidad intestinal
- Exploración de la retina y fondo de ojo
- afecciones inflamatorias del ojo (**tropicamida**)
- Enfermedad de Parkinson y efectos secundarios extrapiramidales de antipsicóticos (**benzatropina**)
- asma y bronquitis (**ipratropio**) de forma inhalada
- cinetosis (**escopolamina**).



BLOQUEADORES GANGLIONARES



Bloquean los receptores nicotínicos de los ganglios autónomos, tanto simpáticos como parasimpáticos
El único usado **trimetafán**.

Acciones farmacológicas

- ↓ la presión arterial, produciendo hipotensión postural.
- taquicardia.

Efectos adversos

sequedad de boca, estreñimiento, anorexia, fatiga, midriasis, visión borrosa, hipotensión ortostática y mareos.

Aplicaciones terapéuticas

vía intravenosa inducir hipotensión controlada durante la anestesia.
disminuir la presión arterial en casos de urgencia.

BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Bloquean los receptores nicotínicos de la placa neuromuscular

Impiden la transmisión de los impulsos colinérgicos en la placa neuromuscular, produciendo parálisis de la musculatura esquelética, se usan fundamentalmente en procedimientos quirúrgicos.

A **dosis terapéuticas** el **bloqueo** producido por estos fármacos se ejerce a **nivel muscular**

A **dosis elevadas** se puede ampliar a receptores colinérgicos de **ganglios autónomos y órganos efectores**, dando lugar a efectos adversos.



Clasificación y mecanismo de acción

Según su mecanismo de acción, se clasifican en:

- a) **no despolarizantes**, que antagonizan competitivamente la unión de acetilcolina a los receptores nicotínicos. **d-tubocurarina** fármaco de elección de este grupo, otros **atracurio**, **mivacurio**, **pancuronio**, **vecuronio**.
- b) **despolarizantes**, que producen una activación inicial de los receptores nicotínicos de la placa neuromuscular (despolarización), seguida de una parálisis de breve duración; el único fármaco con utilidad clínica en la actualidad es el **suxametonio** o **succinilcolina**.

Acciones farmacológicas

Los **bloqueadores no despolarizantes** producen **inicialmente debilidad muscular**, que rápidamente se convierte en **parálisis**.

Algunos producen, a dosis terapéuticas, **hipotensión o taquicardia**.

Tras la administración de **bloqueadores despolarizantes** aparecen en primer lugar **fasciculaciones musculares en tórax y abdomen**, seguidas de una **parálisis completa**.

Farmacocinética

Estos fármacos se administran por **vía intravenosa**.

La **duración del efecto** depende en gran medida de la estabilidad plasmática y de la vía de eliminación:

- **d-tubocurarina** y **pancuronio** duración de la acción es prolongada (1-2 h)
- **vecuronio** y el **atracurio** duración de acción intermedia (30-40 min)
- **Mivacurio** corta (15 min)
- **suxametonio**, hidrolizado rápidamente por las colinesterasas plasmáticas, acción muy breve (10 min).

TABLA 7-1. Características de los bloqueadores neuromusculares

Fármaco	Velocidad de inducción	Duración de acción
d-tubocurarina	Lenta (~5 min)	Prolongada (1-2 h)
Pancuronio	Intermedia (2-3 min)	Prolongada
Vecuronio	Intermedia	Intermedia (30-40 min)
Atracurio	Intermedia	Intermedia
Mivacurio	Rápida (~2 min)	Corta (~15 min)
Suxametonio	Rápida	Corta (~10 min)

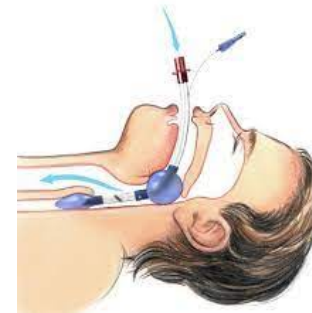
Efectos adversos

- bloqueadores no despolarizantes **hipotensión**, muy marcada con d-tubocurarina, leve o nula con otros.
- pancuronio **taquicardia**.
- suxametonio **mialgias postoperatorias**, **bradicardia** (se previene con atropina), **arritmias** cardíacas por liberación de K+ **hipertermia maligna** (grave y mortalidad elevada).
- En ciertos pacientes con deficiencia grave de colinesterasas plasmáticas (origen genético, hepatopatías, neonatos, hipotiroidismo, cáncer, colagenosis), el suxametonio y el mivacurio pueden producir **parálisis prolongadas** al reducirse la actividad de las colinesterasas plasmáticas.



Aplicaciones terapéuticas

- **Situaciones que requieran relajación muscular intensa, como intervenciones quirúrgicas.** La elección del fármaco que se va a utilizar dependerá de la duración de la intervención.
- **Situaciones en las que se pretende conseguir relajación muscular intensa de corta duración, como intubación endotraqueal, la reducción de las contracciones musculares durante la terapia electroconvulsiva o en manipulaciones ortopédicas para disminuir luxaciones y fracturas.**



FARMACOLOGÍA HUMANA

2º CURSO GRADO ENFERMERÍA

Tema 6. Farmacología del Sistema adrenérgico: agonistas y antagonistas adrenérgicos.



INTRODUCCIÓN AL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

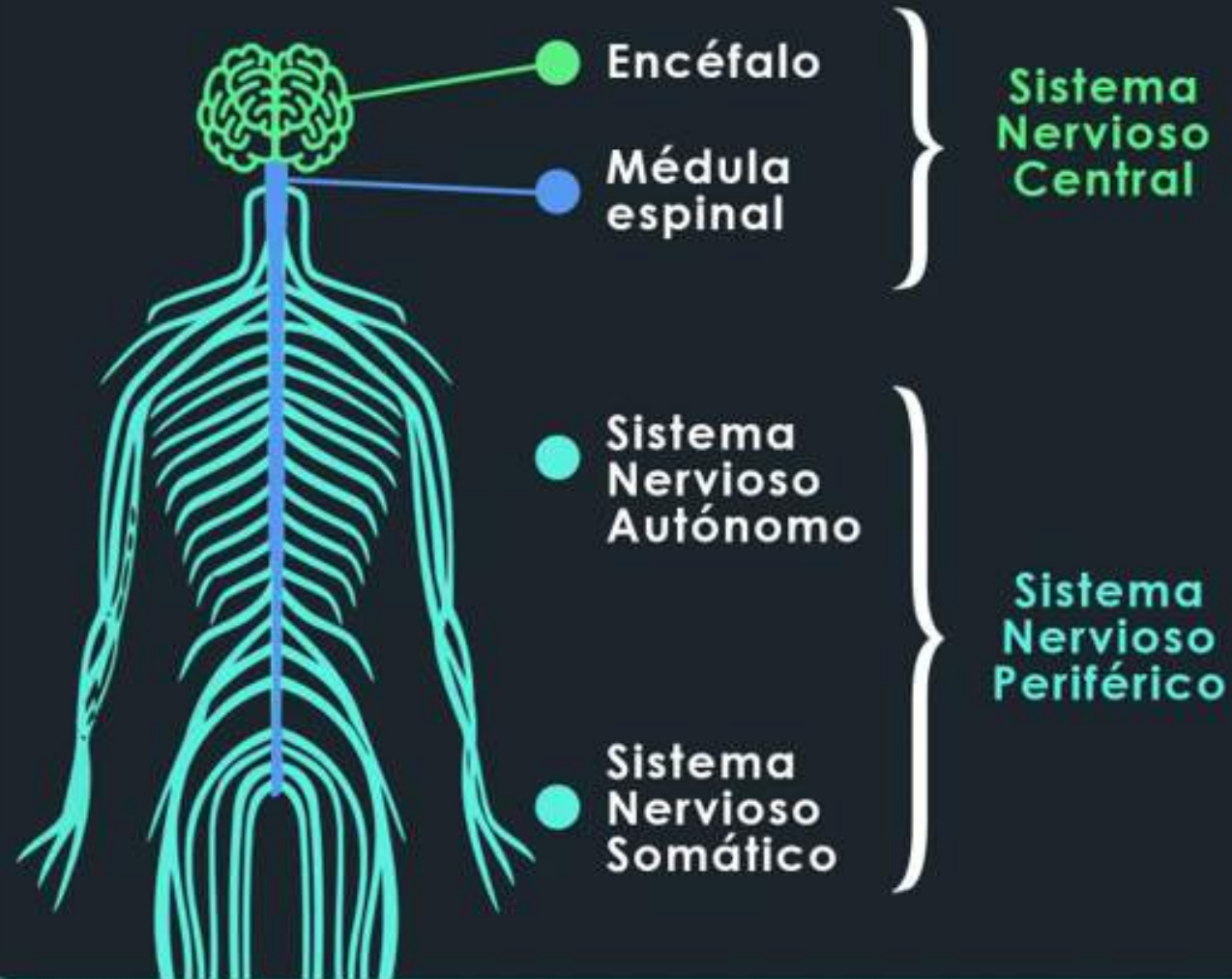
El **Sistema Nervioso** es una estructura enormemente compleja que regula y coordina la función de los órganos corporales.

Se divide en:

- ***Sistema Nervioso Central (SNC)*** Encéfalo y medula espinal.
- **Sistema Nervioso Periférico.** Constituido por
 - **Nervios Somáticos**
 - eferentes
 - aferentes
 - **Sistema Nervioso Autónomo (SNA)**, produce respuestas involuntarias que pueden ser excitadoras (p. ej., vasoconstricción) o inhibitoras (p. ej., broncodilatación).
El SNA se divide anatómicamente en dos grandes secciones:
 - **Sistema Nervioso Simpático o Adrenérgico**
 - **Sistema Nervioso Parasimpático o Colinérgico.**



SISTEMA NERVIOSO



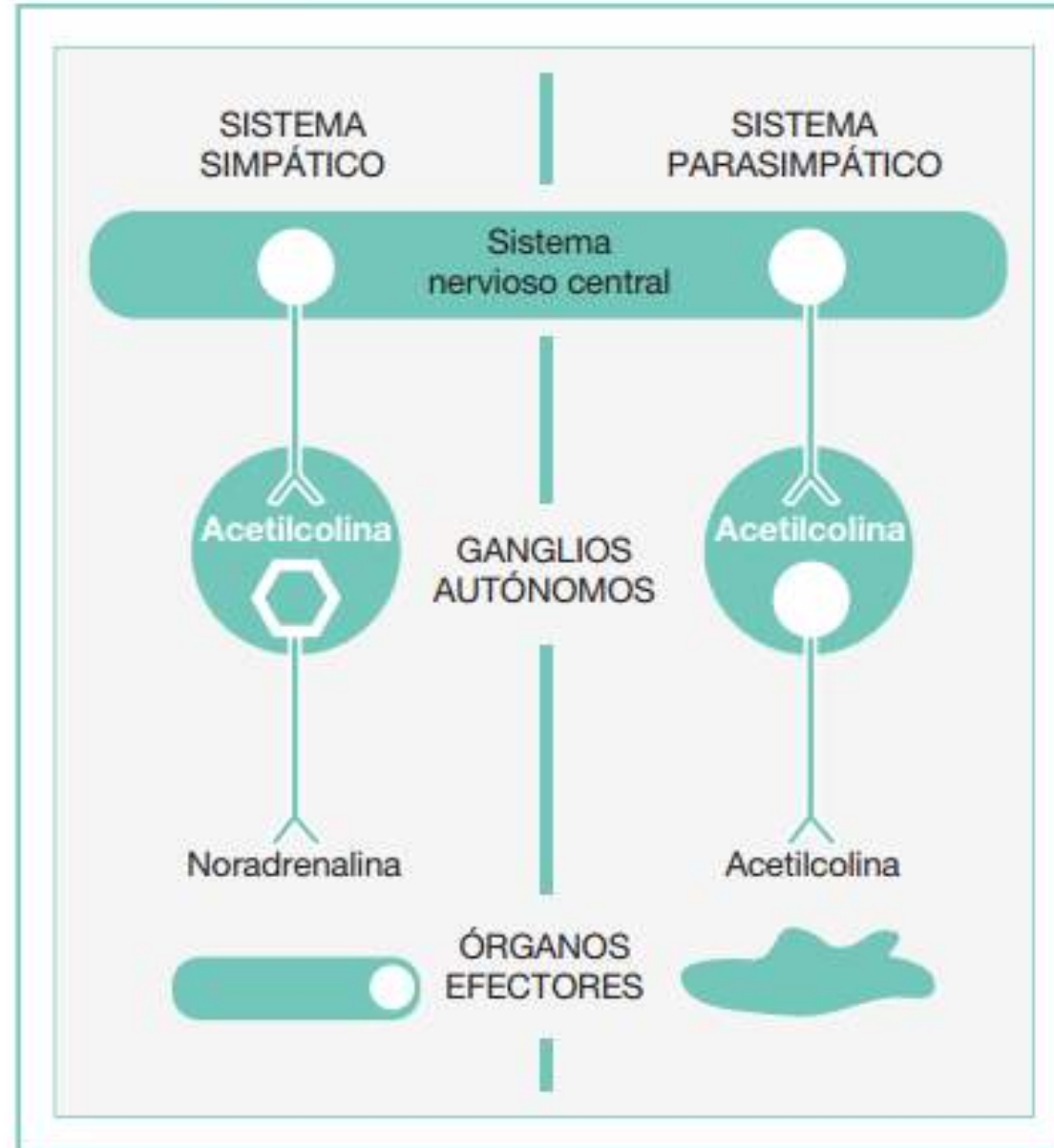
El SNA sigue un patrón elemental (dos neuronas) tanto para el sistema nervioso simpático como para el parasimpático .

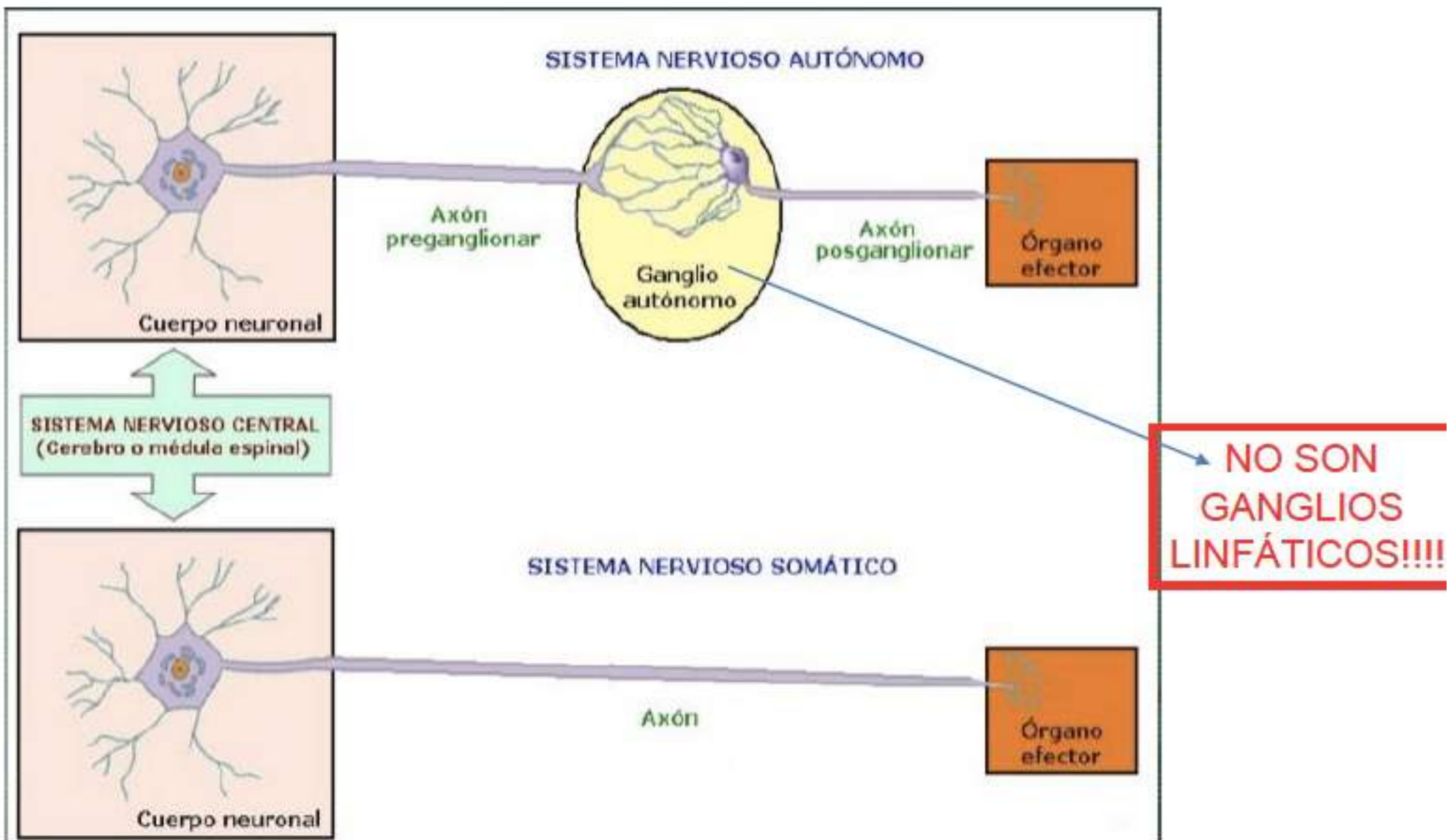
Está constituido por:

- **neuronas preganglionares** (cuyo cuerpo celular se encuentra en la médula espinal o en el troncoencéfalo)
- **neuronas posganglionares** (con el soma en el ganglio autónomo situado fuera del SNC), que inervan directamente a los órganos efectores.

En los ganglios autónomos es donde las neuronas preganglionares forman sinapsis con las posganglionares, y la **acetilcolina** es el neurotransmisor liberado por la neurona preganglionar, tanto en ganglios simpáticos como en parasimpáticos. Las neuronas posganglionares parasimpáticas también liberan **acetilcolina**, mientras que las posganglionares simpáticas liberan principalmente **noradrenalina**, y es frecuente que un mismo órgano reciba tanto estimulación simpática como parasimpática.

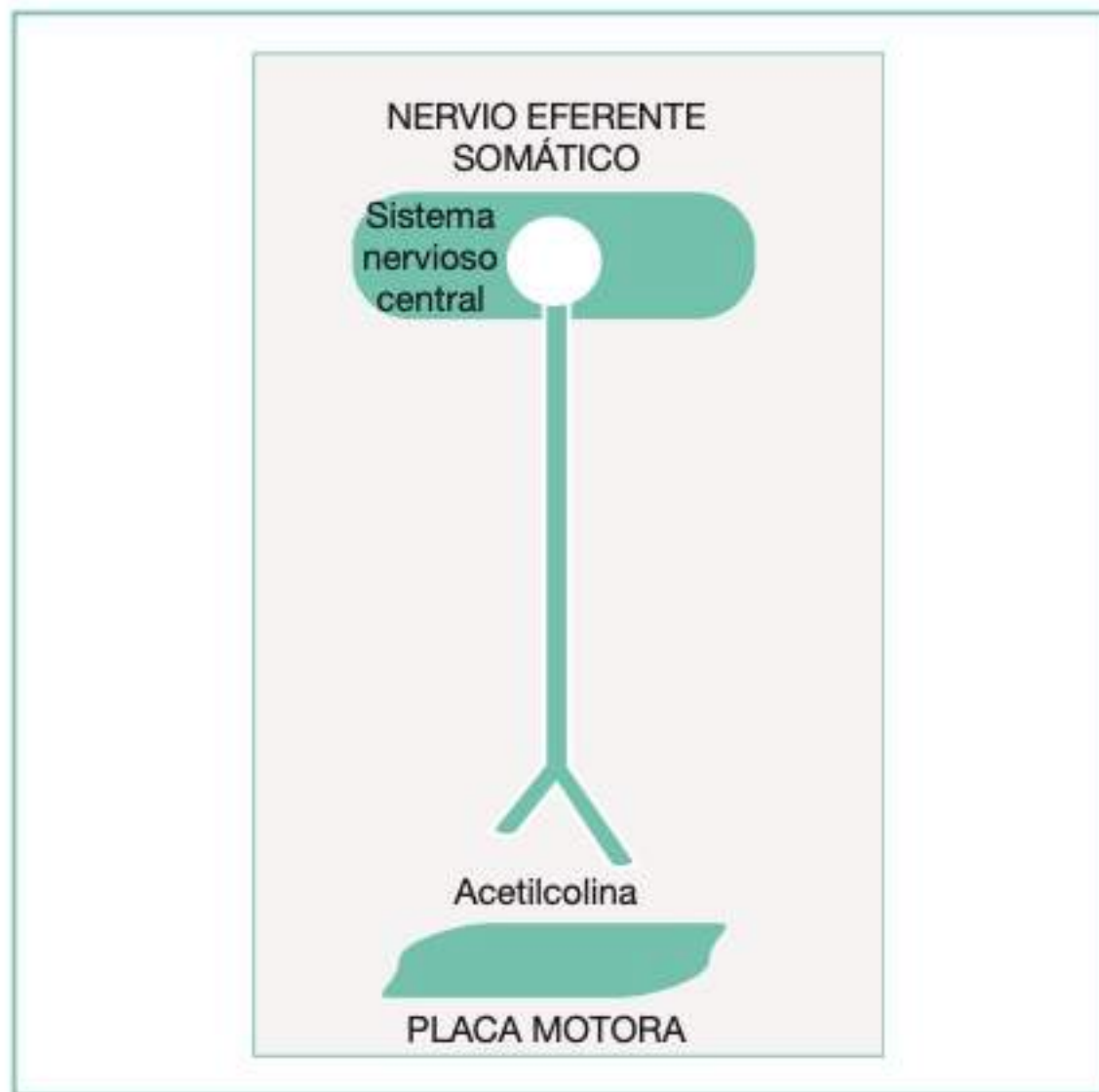
FIGURA 6-1. Representación del sistema nervioso autónomo según el patrón elemental de dos neuronas.





- Los **nervios eferentes somáticos** que inervan al **músculo esquelético** siguen un patrón elemental constituido por una **neurona (motoneurona)** que conecta el SNC con el músculo esquelético. Las motoneuronas liberan *acetilcolina* como neurotransmisor.

FIGURA 6-2. Representación del sistema eferente somático según el patrón elemental de una neurona.

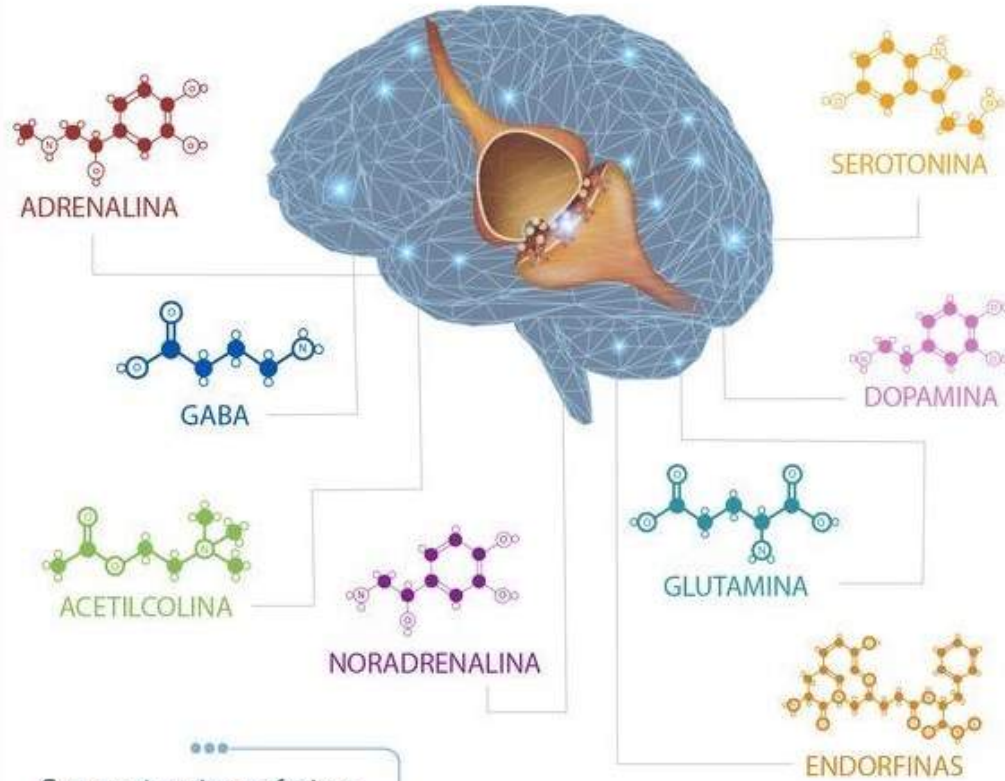


El proceso de neurotransmisión: biosíntesis, almacenamiento, liberación, interacción e inactivación del neurotransmisor

Las neuronas interaccionan entre sí y con los órganos efectores liberando mediadores químicos, denominados ***neurotransmisores***, que difunden en la sinapsis e interaccionan con los receptores ubicados en la neurona postsináptica o en el órgano efector.

El terminal nervioso contiene todos los elementos necesarios para la síntesis, el almacenamiento y la liberación del neurotransmisor, así como su posterior inactivación.

Neurotransmisores



Son sustancias químicas creadas por el cuerpo y transmiten información de una neurona a otra por medio de las sinapsis. Cuando esto ocurre, la sustancia química se libera y actúa.

Existen distintos neurotransmisores, cada uno de ellos con distintas funciones. Estas sustancias son fundamentales para entender cómo trabaja la mente.

Fuente: "Tipos de neurotransmisores: funciones y clasificación" - Psicología y Mente.

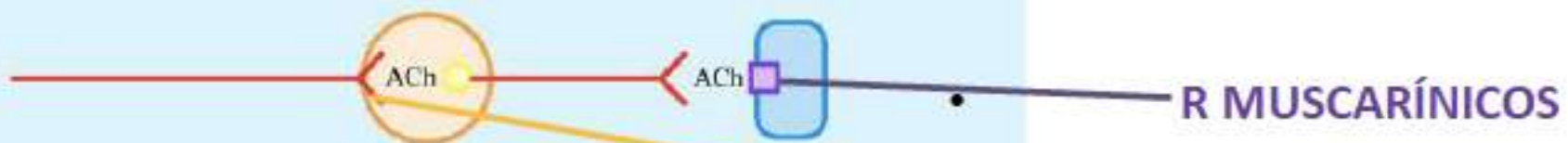
Los 10 neurotransmisores principales y su función en el sistema nervioso central

Los neurotransmisores importantes en el sistema nervioso central (SNC) incluyen la acetilcolina y varios aminoácidos, aminas biógenas y neuropeptidos. La siguiente tabla enumera los nombres y funciones de los 10 principales.

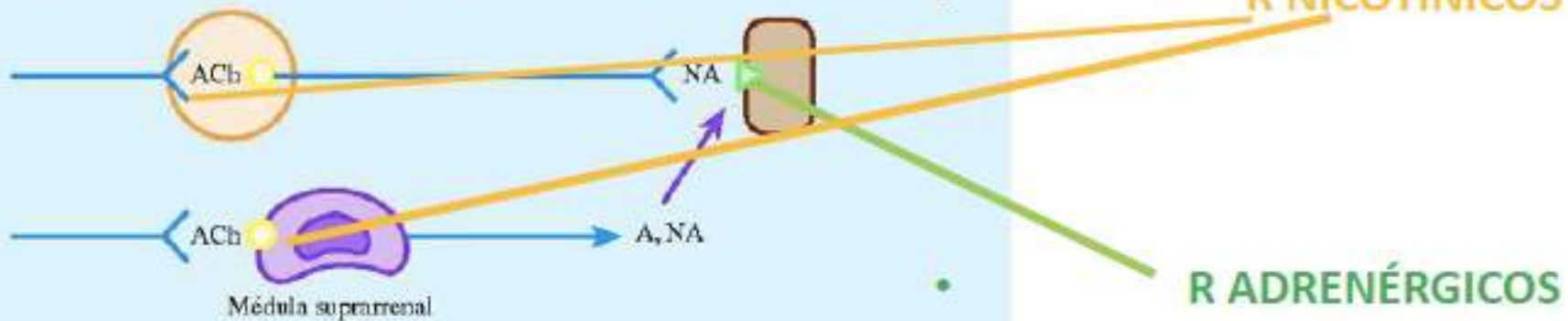
ACETILCOLINA	AMINOÁCIDOS: GABA	AMINOÁCIDOS: GLUTAMATO	AMINOÁCIDOS: GLUTAMATO	AMINAS BIÓGENAS: DOPAMINA
01	02	03	04	05
RECEPTORES Muscarínicos (M1, M2, M3), nicotínicos (α, β). Estimulantes, papel en la memoria y la atención. Funciones: M1, M2: estimulan la liberación de ACh. M3: estimulan la liberación de ACh. α, β: estimulan la liberación de ACh. Neurotransmisión: Estimulante, aumenta la liberación de ACh, papel en la memoria y la atención.	RECEPTORES GABA _A y GABA _B . Inhibidores, papel en la memoria y la atención. Funciones: GABA _A : estimulan la liberación de GABA. GABA _B : estimulan la liberación de GABA. Neurotransmisión: Inhibidor, reduce la liberación de GABA.	RECEPTORES Ionotrópicos (AMPA, NMDA, Kainato) y metabotrópicos (mGluR1, mGluR2, mGluR3). Estimulantes, papel en la memoria y la atención. Funciones: AMPA: estimulan la liberación de glutamato. NMDA: estimulan la liberación de glutamato. Kainato: estimulan la liberación de glutamato. mGluR1, mGluR2, mGluR3: estimulan la liberación de glutamato. Neurotransmisión: Estimulante, aumenta la liberación de glutamato, papel en la memoria y la atención.	RECEPTORES Ionotrópicos (AMPA, NMDA, Kainato) y metabotrópicos (mGluR1, mGluR2, mGluR3). Estimulantes, papel en la memoria y la atención. Funciones: AMPA: estimulan la liberación de glutamato. NMDA: estimulan la liberación de glutamato. Kainato: estimulan la liberación de glutamato. mGluR1, mGluR2, mGluR3: estimulan la liberación de glutamato. Neurotransmisión: Estimulante, aumenta la liberación de glutamato, papel en la memoria y la atención.	RECEPTORES D ₁ , D ₂ , D ₃ , D ₄ , D ₅ . Estimulantes, papel en la memoria y la atención. Funciones: D ₁ , D ₂ : estimulan la liberación de dopamina. D ₃ : estimulan la liberación de dopamina. D ₄ : estimulan la liberación de dopamina. D ₅ : estimulan la liberación de dopamina. Neurotransmisión: Estimulante, aumenta la liberación de dopamina, papel en la memoria y la atención.
AMINAS BIÓGENAS: HISTAMINA	AMINOÁCIDOS: GLUTAMATO	AMINOÁCIDOS: GLUTAMATO	AMINOÁCIDOS: GLUTAMATO	AMINOÁCIDOS: GLUTAMATO
06	07	08	09	10
RECEPTORES H ₁ , H ₂ , H ₃ . Estimulantes, papel en la memoria y la atención. Funciones: H ₁ : estimulan la liberación de histamina. H ₂ : estimulan la liberación de histamina. H ₃ : estimulan la liberación de histamina. Neurotransmisión: Estimulante, aumenta la liberación de histamina, papel en la memoria y la atención.	RECEPTORES Ionotrópicos (AMPA, NMDA, Kainato) y metabotrópicos (mGluR1, mGluR2, mGluR3). Estimulantes, papel en la memoria y la atención. Funciones: AMPA: estimulan la liberación de glutamato. NMDA: estimulan la liberación de glutamato. Kainato: estimulan la liberación de glutamato. mGluR1, mGluR2, mGluR3: estimulan la liberación de glutamato. Neurotransmisión: Estimulante, aumenta la liberación de glutamato, papel en la memoria y la atención.	RECEPTORES Ionotrópicos (AMPA, NMDA, Kainato) y metabotrópicos (mGluR1, mGluR2, mGluR3). Estimulantes, papel en la memoria y la atención. Funciones: AMPA: estimulan la liberación de glutamato. NMDA: estimulan la liberación de glutamato. Kainato: estimulan la liberación de glutamato. mGluR1, mGluR2, mGluR3: estimulan la liberación de glutamato. Neurotransmisión: Estimulante, aumenta la liberación de glutamato, papel en la memoria y la atención.	RECEPTORES Ionotrópicos (AMPA, NMDA, Kainato) y metabotrópicos (mGluR1, mGluR2, mGluR3). Estimulantes, papel en la memoria y la atención. Funciones: AMPA: estimulan la liberación de glutamato. NMDA: estimulan la liberación de glutamato. Kainato: estimulan la liberación de glutamato. mGluR1, mGluR2, mGluR3: estimulan la liberación de glutamato. Neurotransmisión: Estimulante, aumenta la liberación de glutamato, papel en la memoria y la atención.	RECEPTORES Ionotrópicos (AMPA, NMDA, Kainato) y metabotrópicos (mGluR1, mGluR2, mGluR3). Estimulantes, papel en la memoria y la atención. Funciones: AMPA: estimulan la liberación de glutamato. NMDA: estimulan la liberación de glutamato. Kainato: estimulan la liberación de glutamato. mGluR1, mGluR2, mGluR3: estimulan la liberación de glutamato. Neurotransmisión: Estimulante, aumenta la liberación de glutamato, papel en la memoria y la atención.

La lista de neurotransmisores en el SNC es extensa y esta es solo una muestra. Los neurotransmisores en el SNC son los que se liberan en el espacio sináptico.

Sinapsis ganglionar parasimpática



Sinapsis ganglionar simpática

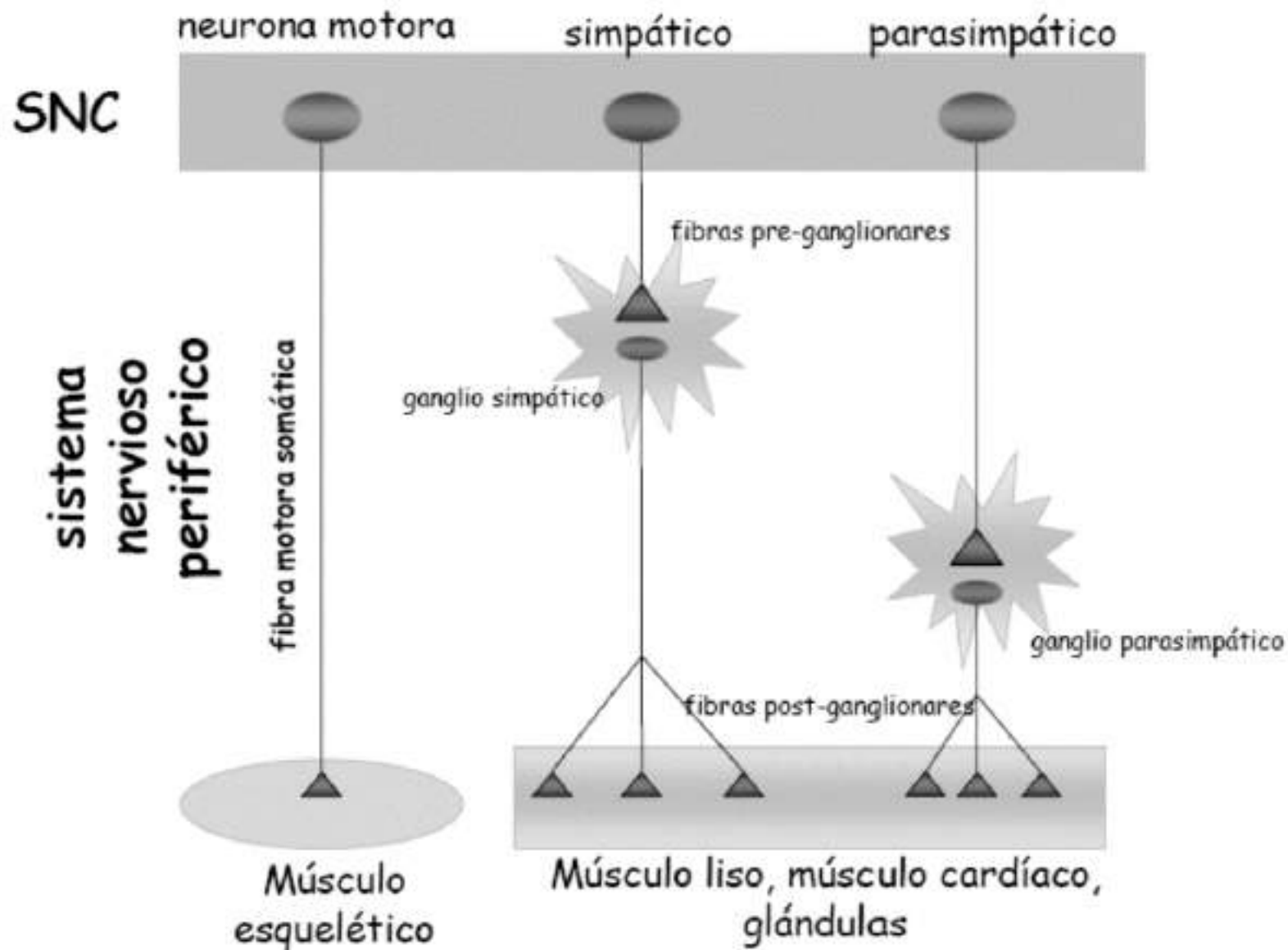


Sinapsis en el sistema nervioso somático



- Receptor nicotínico
- Receptor muscarínico
- ▶ Receptor adrenérgico

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO y SOMÁTICO

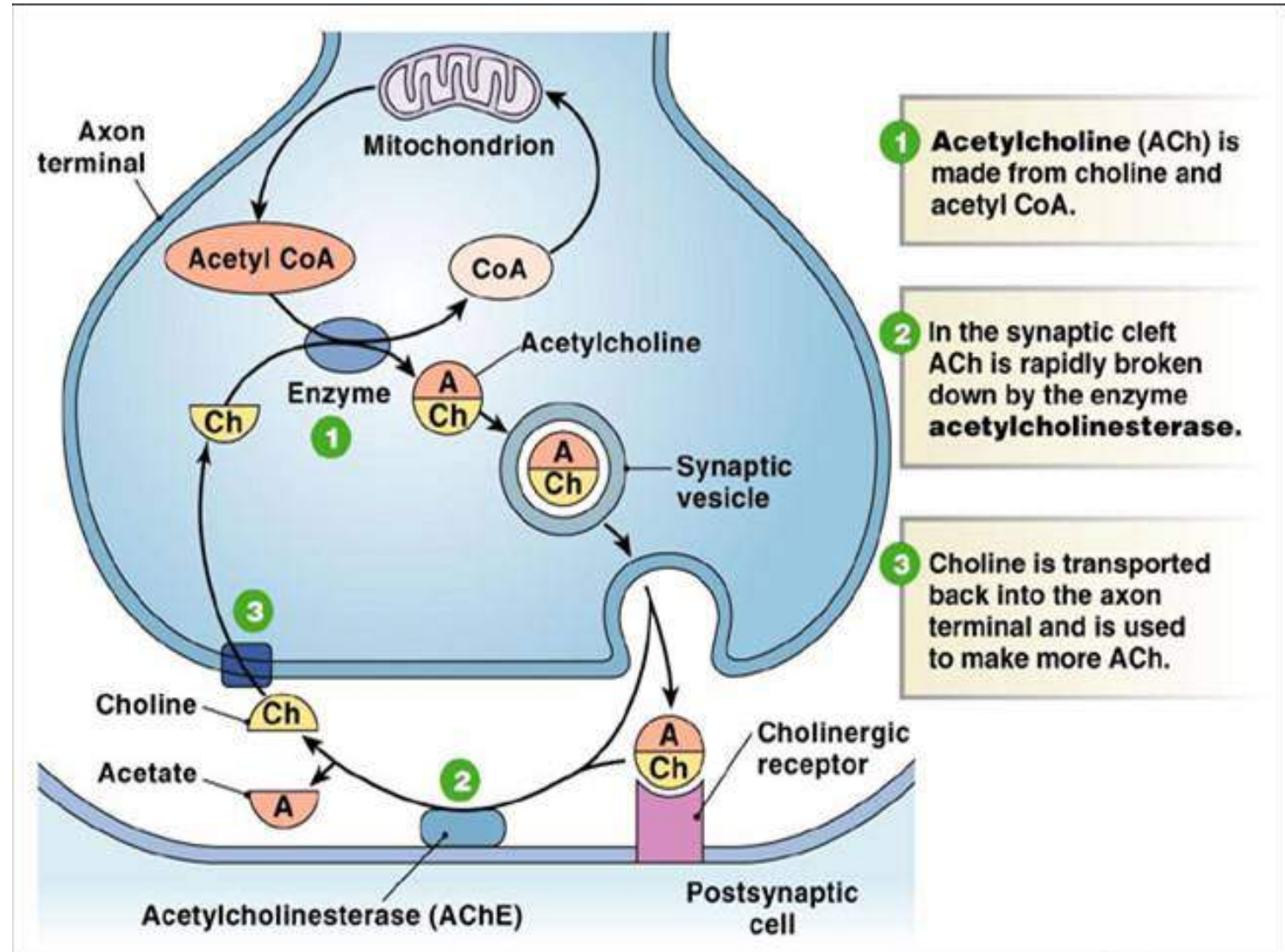


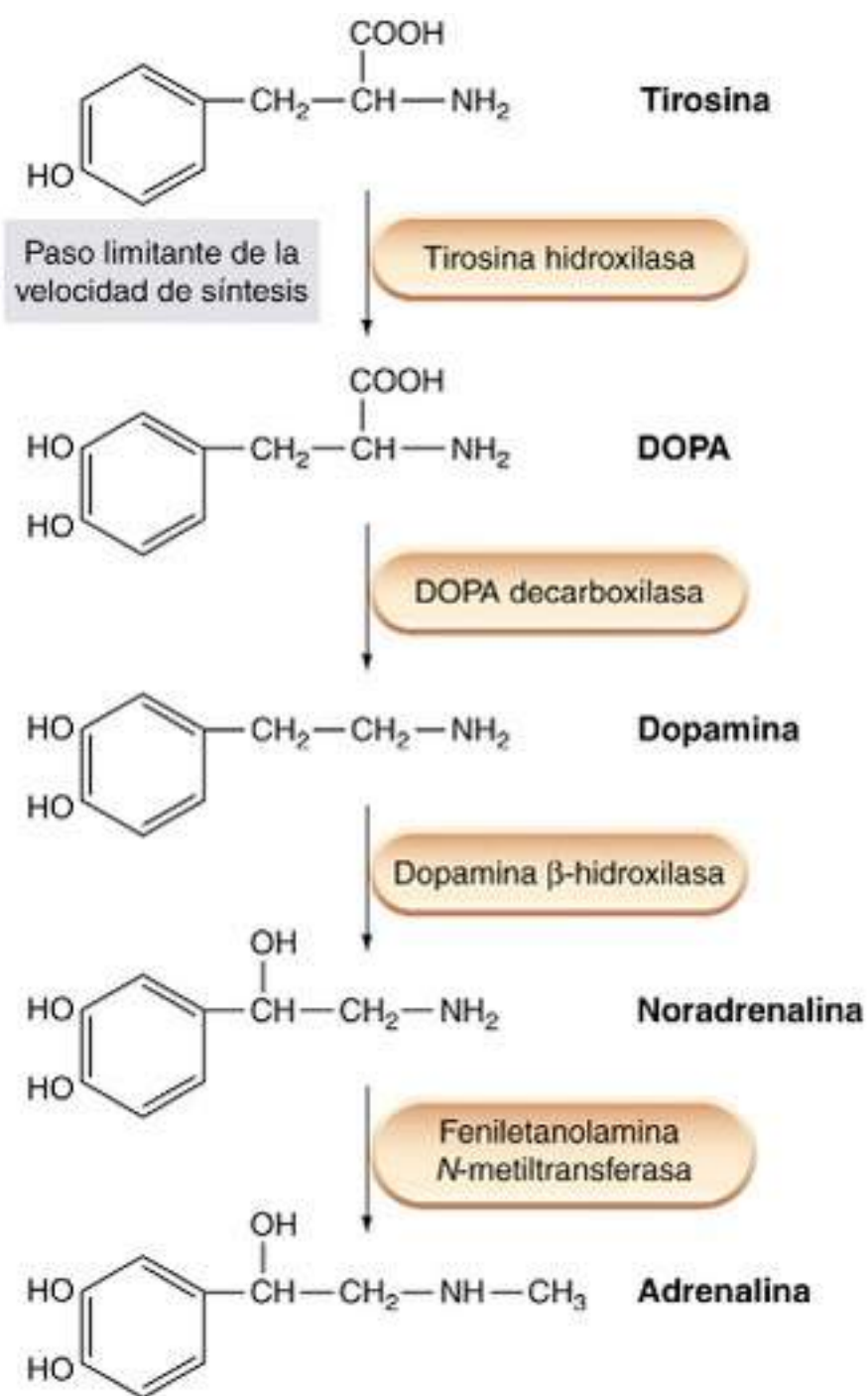
La **acetilcolina** y la **noradrenalina** son los neurotransmisores autónomos más importantes.

Se biosintetizan a partir de precursores que se encuentran en el interior de la neurona

- la **acetilcolina** se sintetiza a partir de la colina y la acetilcoenzima A mediante la acción de la enzima colino-acetiltransferasa
- la **noradrenalina** se sintetiza a partir del aminoácido tirosina mediante una vía sintética en la que se hallan implicadas varias enzimas. En la médula suprarrenal, la noradrenalina puede convertirse en **adrenalina**.

- Síntesis interior neurona: (colina y acetilcoenzimaA).
- Almacenamiento en vesículas
- Liberación por aumento de calcio
- Interaccionan con los receptores:
*muscarínicos o nicotínicos
- Degradación a colina x acetilcolinesterasa.





Los neurotransmisores se almacenan en vesículas especializadas situadas en el terminal nervioso, mediante un sistema de transporte que los conduce al interior de las mismas, aunque también se encuentran, en parte, en forma libre en el citoplasma.

Cuando aumenta la concentración de calcio en el terminal sináptico, como consecuencia de la apertura de los canales de calcio dependientes del voltaje, inducida por el impulso nervioso, los neurotransmisores se liberan a la sinapsis mediante un proceso denominado exocitosis, donde las vesículas cargadas de neurotransmisor se fusionan con la membrana plasmática neuronal y vierten su contenido en el espacio sináptico

Los neurotransmisores difunden e interaccionan con receptores específicos de la membrana plasmática. La **acetilcolina** puede interaccionar con dos tipos de **receptores colinérgicos, muscarínicos y nicotínicos**, de los que se han descrito varios subtipos para cada uno de ellos; la **noradrenalina**, por su parte, interacciona con **receptores adrenérgicos, alfa y beta**, de los que también se han descrito varios subtipos para cada uno de ellos.

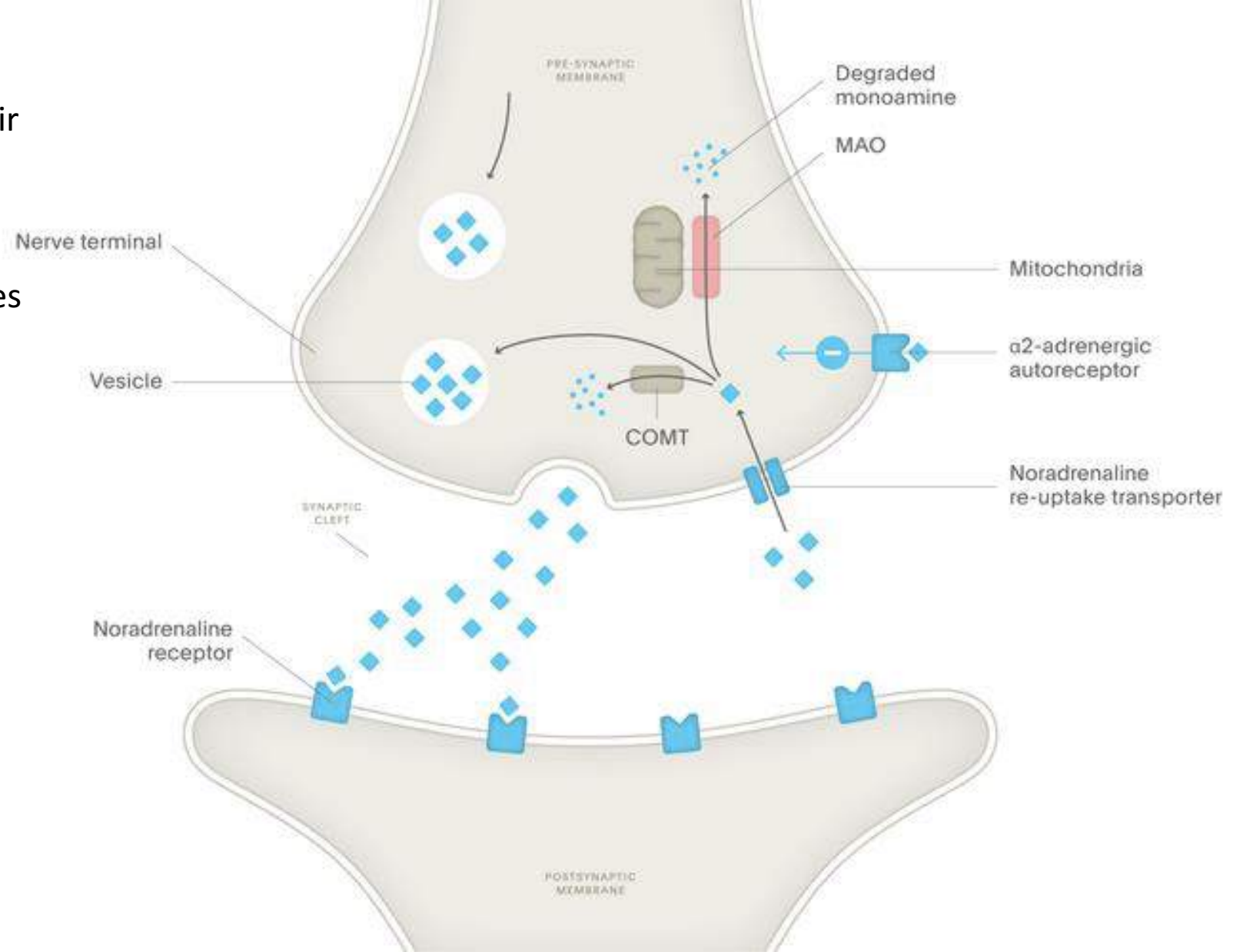
La interacción de los neurotransmisores con cada receptor inicia una cadena específica de acontecimientos bioquímicos que resulta en un cambio en la función de la estructura efectora.

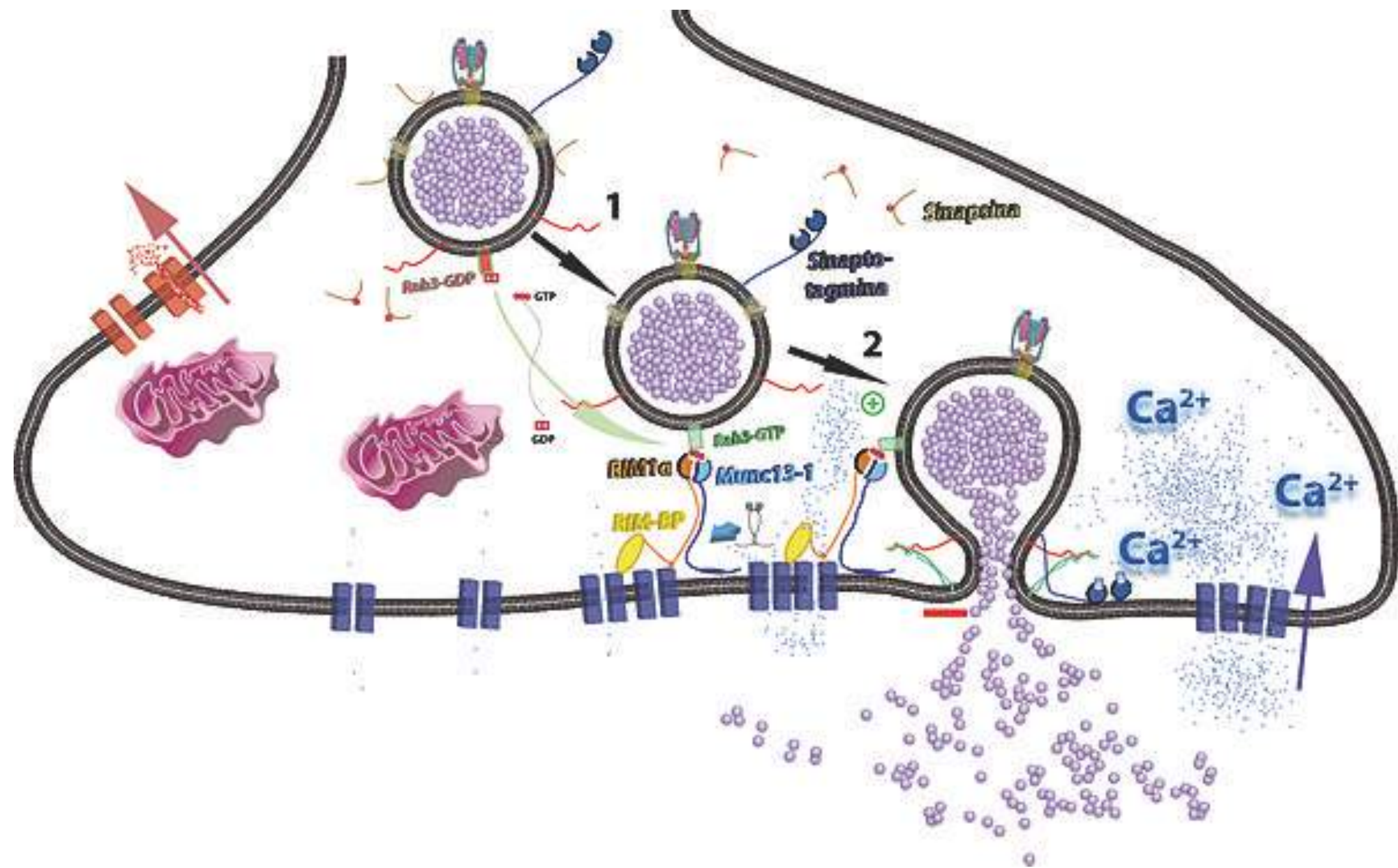
La **acetilcolina** se *inactiva* y, por tanto, finaliza su acción cuando es degradada a colina y acetato por la enzima acetilcolinesterasa, presente en la sinapsis.

La **noradrenalina** principalmente finaliza su acción al ser recaptada de nuevo al terminal presináptico mediante un transportador específico situado en la membrana plasmática de la neurona presináptica.

◆ Noradrenaline

- Síntesis interior neurona a partir de tirosina
- Almacenamiento
- Liberación
- Interaccionan con los receptores adrenérgicos.
- Degradación por MAO Y COMT.
- Recaptación(90%).





Receptores adrenérgicos y colinérgicos

Estos receptores poseen funciones y especificidades farmacológicas diferentes.

Los **receptores adrenérgicos** se clasifican en α y β según su activación y bloqueo diferencial por fármacos y respuestas que provocan. A su vez, los receptores α se subdividen en $\alpha 1$ y $\alpha 2$, y los β , en $\beta 1$, $\beta 2$ y $\beta 3$.

Los **receptores colinérgicos** se dividen en **muscarínicos**, que son los activados por la **muscarina**, que es un alcaloide del hongo *Amanita muscaria*, y **nicotínicos**, que son los estimulados por la **nicotina**, alcaloide de la planta del tabaco o *Nicotiana tabacum*. Ambos tipos de receptores se activan y bloquean por fármacos diferentes y asimismo presentan funciones distintas.

Los receptores **muscarínicos** se subdividen en cinco subtipos: **M1**, **M2**, **M3**, **M4** y **M5**; se localizan principalmente en el SNC (donde están presentes todos los subtipos, aunque el M1 es el más expresado) y en tejidos periféricos, como el corazón (con predominio del M2) y algunas glándulas (especialmente el M3, al igual que en músculo liso y endotelio vascular).

Los receptores **nicotínicos**, por su parte, se encuentran en las neuronas posganglionares de los ganglios autónomos (**receptores nicotínicos ganglionares**), en la placa neuromuscular del músculo esquelético (**receptores nicotínicos musculares**) y en el SNC.

Receptores adrenérgicos:

- α (α_1 y α_2)
- β (β_1 , β_2 y β_3).

Receptores colinérgicos:

- **Muscarínicos:** activados muscarina (alcaloide *Amanita muscaria*). 5 subtipos.

- * M1: SNC (relacionados con excitación y memoria) y glándulas
- * M2: Corazón
- * M3: Tracto GI y respiratorio
- * M4
- * M5

- **Nicotínicos:** nicotina (planta del tabaco *Nicotiana tabacum*)

- * Neuronas postganglionares (ganglios autónomos)
- * Placa neuromuscular
- * SNC

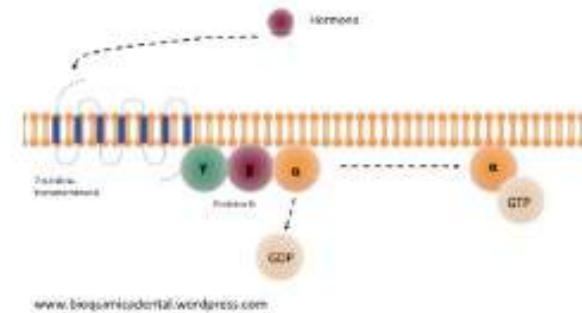


TABLA 6-1. Respuestas de los órganos efectores a la estimulación del sistema nervioso simpático y parasimpático

Órgano efector	Respuesta adrenérgica	Tipo de receptor	Respuesta colinérgica	Tipo de receptor	Respuesta dominante
Corazón					
Frecuencia	Aumento	β_1	Disminución	M_2	Colinérgica
Fuerza de contracción	Aumento	β_1	Disminución	M_2	Colinérgica
Vasos sanguíneos					
Arterias (mayoría)	Vasoconstricción	α_1	—	—	Adrenérgica
Coronarias	Vasodilatación	β_2	—	—	Adrenérgica
Músculo esquelético	Vasoconstricción	α_1	—	—	Adrenérgica
Tejido eréctil	Vasoconstricción	α_2	Vasodilatación	$M_3?$	Adrenérgica
Venas	Vasodilatación	β_2	—	—	Adrenérgica
Vísceras					
Músculo traqueobronquial	Broncodilatación	β_2	Broncoconstricción	M_3	Colinérgica
Glándulas	—	—	Secreción	M_3	Colinérgica
Estómago					
Tono y motilidad	Disminución	α_2	Aumento	M_3	Colinérgica
Secreción	—	—	Aumento	M_1	Colinérgica
Intestino					
Tono y motilidad	Disminución	α_2	Aumento	M_3	Colinérgica
Esfínteres	Contracción	α_1	Dilatación	M_3	Colinérgica
Riñón					
Secreción de renina	Aumento	β_2	—	—	Adrenérgica
Vejiga					
Detrusor	Relajación	β_2	Contracción	?	Colinérgica
Trígono y esfínter	Contracción	α_1	Relajación	?	Ambas
Útero	Contracción	α_1	Variable		Adrenérgica
	Relajación	β_2			
Ojo					
Músculo radial del iris	Midriasis	α_1	—	—	Adrenérgica
Músculo circular del iris	—	—	Miosis	M_3	Colinérgica
Músculo ciliar	Relajación	β_2	Contracción (acomodación)	M_3	Colinérgica
Piel (complejo pilomotor)	Contracción	α_1	—	—	Adrenérgica
Glándulas exocrinas (secreción)	Aumento	α_1	Aumento	M_3	Colinérgica
Secreción de insulina	Disminución	α_2	—	—	Adrenérgica
Adipocitos	Aumento de la lipólisis	β_3	—	—	Adrenérgica

FÁRMACOS AGONISTAS ADRENÉRGICOS

Los estimulantes adrenérgicos son aquellos **compuestos con capacidad para activar el sistema adrenérgico**, mimetizando de alguna manera las acciones de las catecolaminas naturales (adrenalina, noradrenalina, dopamina).

Dependiendo de su mecanismo de acción se pueden clasificar en:

- ***fármacos agonistas adrenérgicos de acción directa***, que son agonistas α y/o β , que al fijarse a los receptores los activan y provocan respuestas muy similares a la estimulación de los mismos por sus agonistas endógenos
- ***fármacos agonistas adrenérgicos de acción indirecta***, sustancias que incrementan la tasa de catecolaminas en la hendidura sináptica por favorecer la liberación o inhibir la recaptación de catecolaminas
- ***fármacos agonistas adrenérgicos de acción mixta***, que comparten ambos mecanismos de acción

FÁRMACOS AGONISTAS ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN DIRECTA

Clasificación y mecanismo de acción.

- ***agonistas naturales:***

agonista α_1 , α_2 , β_1 noradrenalina

agonista α_1 , α_2 , β_1 , β_2 adrenalina

- ***agonistas sintéticas y semisintéticos:***

agonista preferentemente α_1 fenilefrina

agonista preferentemente α_2 clonidina

agonista inespecíficos α_1 , α_2 oximetazolina

agonista preferentemente β_1 dobutamina

agonista preferentemente β_2 salbutamol, terbutalina, salmeterol y formoterol

agonista inespecíficos β_1 , β_2 isoprenalina.

Acciones farmacológicas.

Son derivadas del estímulo fisiológico de los receptores para los que son selectivos.

La **especificidad de los efectos farmacológicos** dependerá de dos factores:

- a) dosis administrada del fármaco (el estímulo específico receptorial se aprecia con dosis terapéuticas, ya que al incrementar éstas, el fármaco amplía su espectro agonista a los demás subtipos receptoriales catecolaminérgicos)
- b) mecanismos compensatorios (junto al efecto esperado por activación receptorial tisular, hay que valorar los efectos de la compensación fisiológica, que también es de naturaleza adrenérgica). Estos mecanismos compensatorios se producen sobre todo a nivel cardiovascular (p. ej., bradicardia ante vasoconstricción y taquicardia ante vasodilatación).

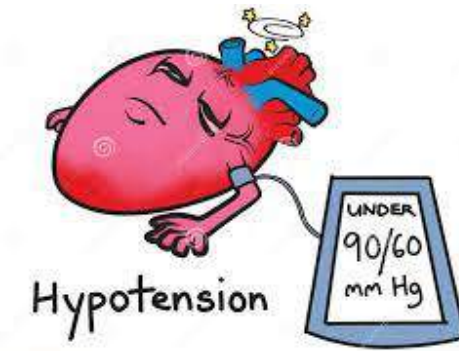
TABLA 8-1. Acciones fisiológicas mediadas por los distintos tipos de receptores adrenérgicos

Tejido/Sistema	α_1	α_2	β_1	β_2	β_3
Vasos sanguíneos	Constricción	Constricción	—	Relajación	—
Corazón	—	—	↑ Frecuencia ↑ Velocidad conducción y auto- maticidad en focos ectópicos ↑ Contractilidad	—	—
Bronquios	Contracción	—	—	Relajación	—
Gastrointestinal					
Esfínteres	Contracción	—	—	—	—
Músculo liso	Contracción	Relajación (pre- sináptico)	—	Relajación	—
Vejiga					
Esfínteres	Contracción	—	—	—	—
Detrusor	—	—	—	Relajación	—
Útero	Contracción	—	—	Relajación	—
Aparato seminal	Contracción	—	—	Relajación	—
Ojo					
Radial del iris	Contracción	—	—	—	—
Músculo ciliar	—	—	—	Relajación	—
Hígado	Glucogenólisis	—	—	Glucogenólisis	—
Tejido adiposo	—	Lipólisis	—	—	↑ Lipólisis
Terminaciones nerviosas					
Adrenérgicas	—	↓ Liberación	—	↑ Liberación	—
Colinérgicas	—	↓ Liberación	—	—	—
Glándula salival	Liberación K^+	—	↑ Amilasa	—	—
Plaquetas	—	↑ Agregación	—	—	—
Mastocitos	—	—	—	↓ Liberación de histamina	—

Farmacocinética. La **absorción** **escasa** vía **oral**, su **distribución** es **muy amplia** (apenas atraviesan BHE), se **biotransforman** en el **hígado** y se **eliminan** mayoritariamente por **orina**.

Efectos adversos. Son consecuencia de una exageración de sus acciones farmacológicas:

- estímulo α
 - **isquemias de mucosas y submucosas locales** en aplicación tópica
 - **hipertensión arterial** con peligro de hemorragia cerebral, sobre todo en ancianos
- estímulo β
 - **taquicardia sinusal, arritmias y angina de pecho** por aumento del consumo de oxígeno por parte del miocardio.



Aplicaciones terapéuticas.

- **parada cardíaca**
 - por bloqueos auriculoventriculares, accidentes por electricidad, anestésicos, etc. **adrenalina intracardíaca**
- **shock**
 - shock anafiláctico, **adrenalina + antihistamínicos y corticoides**
 - shock por vasodilatación neurógena por fármacos, **agonistas α**
 - shock cardiogénico y en el endotóxico
- **hipotensión** **agonistas α** sólo cuando fallan las medidas físcoposturales
- **congestiones localizadas mucosa nasal, sinusitis, catarros, etc.**, **agonistas α de aplicación tópica**, como **oximetazolina**, que a largo plazo pueden producir isquemia de la mucosa ante un uso indiscriminado
- **vasoconstrictores locales**, habitualmente **adrenalina** (para prevenir hemorragias en piel o mucosas, o disminuir la absorción de anestésicos locales).
- **broncoconstricción asmática y broncopatías crónicas**, vía inhalatoria **agonistas β_2 de acción corta** como **salbutamol** y **terbutalina** o **de acción prolongada** como **salmeterol**.
- **exploraciones oculares** por su acción midriática se utilizan **agonistas α** , que tienen la ventaja, en comparación con los antimuscarínicos, de que no producen cicloplejía ni aumentan la presión intraocular; de hecho, se pueden utilizar para disminuirla.
- Para **retrasar partos prematuros** se utilizan **agonistas β_2** , como **ritodrina** o **salbutamol**, al producir inhibición de las contracciones uterinas.



FÁRMACOS AGONISTAS ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN INDIRECTA

Clasificación y mecanismo de acción. Son fármacos que incrementan la tasa de catecolaminas en la hendidura sináptica por distintos mecanismos:

- incrementando la síntesis de catecolaminas (L-Dopa, precursor de dopamina)
- estimulando la liberación de catecolaminas (tiramina, no fármaco)
- inhibiendo la recaptación de catecolaminas (antidepresivos tricíclicos, y cocaína)
- inhibiendo la metabolización de catecolaminas (inhibidores de la monoaminoxidasa).

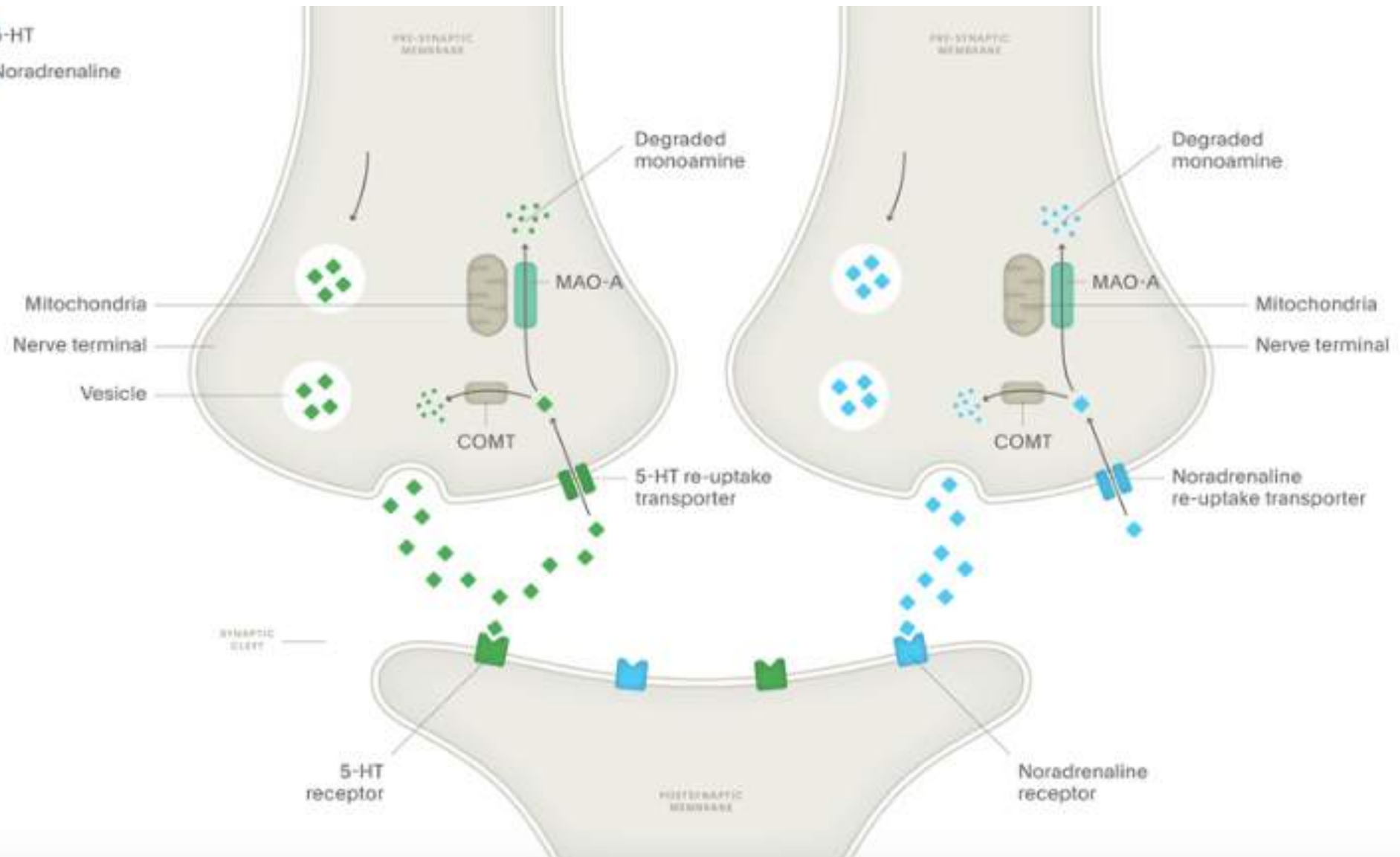
Acciones farmacológicas y efectos adversos. Derivan de la estimulación de los receptores de catecolaminas, predominan los **efectos α -adrenérgicos periféricos**, y la mayoría de sus **efectos indeseables son de origen cardiovascular** (arritmia, hipertensión, etc.).

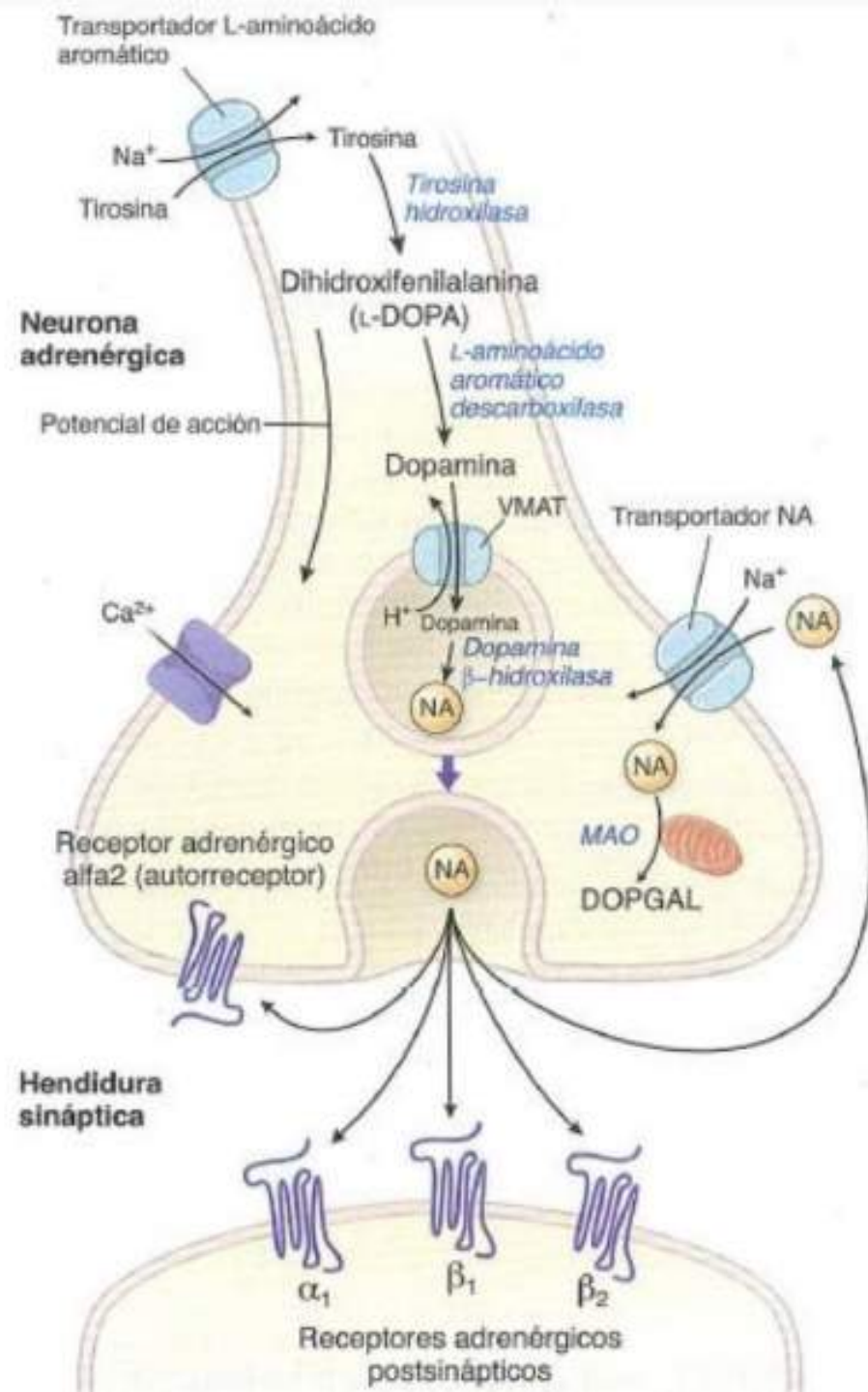
Aplicaciones terapéuticas. Todos estimulan las funciones del SNC (**atraviesan la barrera hematoencefálica**) lo que condiciona, su uso clínico.

- L-Dopa, se usa como precursora de la dopamina en la **enfermedad de Parkinson**, ya que la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica. Para evitar la metabolización de la L-Dopa a nivel periférico, se administra junto con **inhibidores de enzimas metabolizadoras** como la **carbidopa**.
- La **tiramina** no tiene aplicaciones clínicas, si bien está presente en algunos alimentos, y puede originar el denominado **síndrome del queso**, crisis hipertensiva al consumir este alimento, especialmente quesos muy curados, en pacientes en tratamiento con **inhibidores de la monoaminoxidasa**.
- Los **antidepresivos tricíclicos** y los **inhibidores de la monoaminoxidasa** se utilizan en el tratamiento de **síndromes depresivos**.

◆ 5-HT

◆ Noradrenaline





FÁRMACOS AGONISTAS ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN MIXTA



Poseen **efecto agonista** sobre los receptores de catecolaminas y, además, **incrementan la tasa de catecolaminas en la sinapsis**.

Presentan **buena absorción oral** y **atraviesan la barrera hematoencefálica**.

Destacan:

- *anfetamina y derivados*
 - acción **agonista α y β** , **incrementan la liberación de noradrenalina** y poseen acción **inhibidora de su recaptación**, pero además **estimulan directamente los receptores noradrenérgicos y dopaminérgicos**.
 - **Sustancias de abuso**, producen **estímulo generalizado del SNC** y tienen efecto **anorexígeno**, por lo que se utilizan como *psicoestimulantes* en la **narcolepsia** y en el tratamiento del **síndrome del niño hiperactivo** (paradójicamente),
- *Efedrina*
 - **estimula la liberación de catecolaminas** y es un **agonista α y β** . Además de sus efectos sistémicos, produce un **estímulo generalizado del SNC** menor que el de la *anfetamina* y sus derivados. Se usa como **descongestionante nasal** y para producir **midriasis exploratorias**.



FÁRMACOS ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS

Los bloqueadores adrenérgicos son sustancias cuya principal acción es **inhibir la transmisión catecolaminérgica endógena**.

Dependiendo de su mecanismo de acción se pueden clasificar en:

- ***fármacos antagonistas adrenérgicos de acción directa***, son antagonistas de los receptores α y/o β
- ***fármacos antagonistas adrenérgicos de acción indirecta***, sustancias que disminuyen la tasa de catecolaminas en la hendidura sináptica.

FÁRMACOS ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN DIRECTA: Antagonistas de los receptores α

Clasificación.

- **bloqueadores irreversibles**, fenoxibenzamina y benextramina
- **bloqueadores reversibles**
 - bloqueadores selectivos α_1 , prazosina, doxazosina, terazosina y tamsulosina
 - bloqueadores selectivos α_2 , yohimbina (no utilizado en clínica)
 - bloqueadores no selectivos α_1/α_2 , fentolamina (obsoleto)
 - derivados ergóticos, ergotamina, dihidroergotamina, ergometrina y bromocriptina.

Mecanismo de acción. Se unen a los receptores α e impiden que sean activados por las catecolaminas endógenas.

- a) los **bloqueadores irreversibles establecen enlaces covalentes**, su efecto será prolongado
- b) **algunas sustancias presentan efecto agonista parcial α** (derivados ergóticos), estimulando o bloqueando al receptor según su mayor o menor actividad intrínseca, y la presencia de agonistas con mayor actividad que ellos
- c) **algunos bloqueadores α tienen efecto sobre otros receptores** (los derivados ergóticos son agonistas parciales dopaminérgicos y serotoninérgicos).

Acciones farmacológicas. contrarias a las del estímulo α

- ***vasodilatación e hipotensión postural***
- **aumentan el gasto cardíaco**
- **Taquicardia** por bloqueo de α_2
- **taquicardia refleja** que aparece ante la hipotensión.
- **relajación del músculo liso del cuello vesical y la cápsula prostática.**

Los **derivados ergóticos** producen asimismo **vasodilatación** por **bloqueo α** , pero son **agonistas parciales**, por lo que también se observa **estimulación** de estos receptores y, por tanto, un efecto estimulante de la fibra muscular lisa **con vasoconstricción y uteroconstricción**.

Los **bloqueadores α_1 selectivos producen efecto hipotensor de primera dosis**; por ello, al inicio del tratamiento con estos fármacos en la hipertrofia benigna de próstata, hay que extremar precauciones, especialmente en ancianos, y se recomienda tomar la primera dosis por la noche, en su domicilio, en reposo y en compañía.

Efectos adversos.

- **hipotensión ortostática** (por vasodilatación)
- **taquicardia** compensadora excesiva o por bloqueo α_2
- **impotencia**

Aplicaciones terapéuticas.

feocromocitoma **fenoxibenzamina** + **bloqueador β_1** antes y durante la cirugía, ya que la manipulación del tumor libera adrenalina

hipertensión esencial **fármacos selectivos α_1** , como **prazosina** o **doxazosina** y **terazosina** de acción más prolongada que prazosina

insuficiencias vasculares periféricas sólo si existe componente vasoespástico [síndrome de Raynaud] y no un componente obstructivo [arteriosclerosis]

insuficiencia cardíaca **prazosina y análogos**, por su efecto reductor sobre la precarga y postcarga

ataques agudos de migraña **derivados ergóticos**, por acción agonista α producen vasoconstricción arterias que rodean el cerebro

ciertas fases del shock en las que hay que preservar la irrigación visceral

hipertrofia benigna de próstata se utilizan los **bloqueadores selectivos α_1** como **doxazosina** o **tamsulosina**; este último presenta cierta selectividad por la vejiga y causa menos hipotensión que la doxazosina

FÁRMACOS ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN DIRECTA: Antagonistas de los receptores β

Clasificación.

- **bloqueadores β_1 o cardioselectivos**, atenolol, bisoprolol, nebivolol
- **bloqueadores β_2** , butoxamina (sin aplicaciones clínicas)
- **no selectivos β_1/β_2** , nadolol, oxprenolol, propranolol, timolol
- **antagonistas α y β** , carvedilol o labetalol.

La mayor parte de los bloqueadores β son inactivos sobre los receptores β_3 , por lo que no influyen en la lipólisis.

Mecanismo de acción. Se unen al receptor β y lo mantienen en un estado de baja afinidad. Algunos bloqueadores β poseen efecto agonista parcial (oxprenolol, carvedilol, labetalol), evidenciable con dosis bajas y en personas con un bajo tono adrenérgico basal.

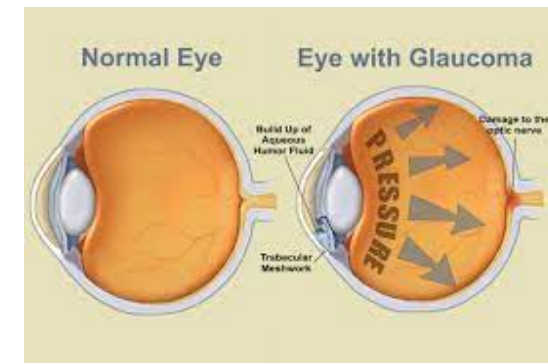
Acciones farmacológicas

- **disminución de las propiedades cardíacas (frecuencia, excitabilidad y fuerza de contracción) reducción del gasto cardíaco**
- **disminución de la presión arterial** El mecanismo es complejo e implica:
 - Disminución del gasto cardíaco.
 - Reducción de la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares del riñón.
 - Una acción central, que reduce la actividad simpática.
- **broncoconstricción y uteroconstricción**
- **disminuyen la secreción de insulina e inhiben la glucogenólisis**, predominando este segundo efecto, por lo que en pacientes diabéticos o individuos propensos a presentar hipoglucemia aumenta la probabilidad de que se produzca una relativa hipoglucemia inducida por el ejercicio, situación en que se necesitan las reservas hepáticas de glucosa
- **reducción de la producción de humor acuoso** y facilitación de su drenaje
- **ayudan a controlar los estados de ansiedad, facilitan el efecto de los neurolépticos, mejoran el cuadro de jaqueca**

Farmacocinética. Se **absorben bien por vía oral**; se **distribuyen extensamente** por el organismo, y casi todos **atraviesan la BHE**. Se **biotransforman** en el **hígado** (excepto **nadolol**) y se **eliminan** por la **orina**.

Efectos adversos.

- ***bradicardia y bloqueo de conducción cardíaca***
- ***crisis de broncoespasmo*** (contraindicados en asmáticos y personas con broncopatías crónicas)
- ***hipoglucemia mantenida tras ejercicio*** (en pacientes diabéticos e individuos propensos a crisis hipoglucémicas al no permitir la salida de reservas glucídicas hepáticas)
- ***fríaldad en las extremidades*** (por pérdida de la vasodilatación mediada por los receptores β -adrenérgicos en vasos cutáneos).
- ***alteraciones del sueño*** (pesadillas) y ***depresión*** (por sus efectos centrales),
- ***fatiga o cansancio*** (por disminución del rendimiento cardíaco y de la irrigación de los músculos)
- ***reacciones alérgicas e inmunitarias***, sobre todo a nivel dérmico.
- **«efecto rebote» o síndrome de retirada** que se presenta al suspender bruscamente el tratamiento y se centra a nivel cardíaco (produciendo **arritmias** e **insuficiencia coronaria**). Es consecuencia de una hipersensibilidad receptorial por bloqueo prolongado.



Aplicaciones terapéuticas.

- En el sistema cardiovascular,
 - **insuficiencia coronaria clínicamente estable** (disminuyen el trabajo cardíaco y el consumo miocárdico de O₂)
 - **postinfarto inmediato** (reducen la incidencia de arritmias y la recurrencia del infarto)
 - **hipertensión arterial** (también durante la gestación, **labetalol**)
 - **arritmias cardíacas** (mayor efecto los más cardioselectivos)
 - **miocardiopatía obstructiva** (disminuyen la frecuencia y la fuerza de eyección ventricular, así como las resistencias periféricas)
 - **profilaxis de la angina de pecho** (al reducir el consumo cardíaco de O₂).
- **Glaucoma** (**timolol** en aplicación tópica al disminuir la producción de humor acuoso)
- **Hipertiroidismo** (tratamiento complementario para disminuir muchos de síntomas asociados: taquicardia, arritmias, temblor)
- En el SNC,
 - **profilaxis de la jaqueca**
 - **ciertos tipos de temblores esenciales** (como el temblor esencial benigno)
 - **crisis de ansiedad** (alivian el temblor y las palpitaciones producidas por aumento de la actividad simpática).

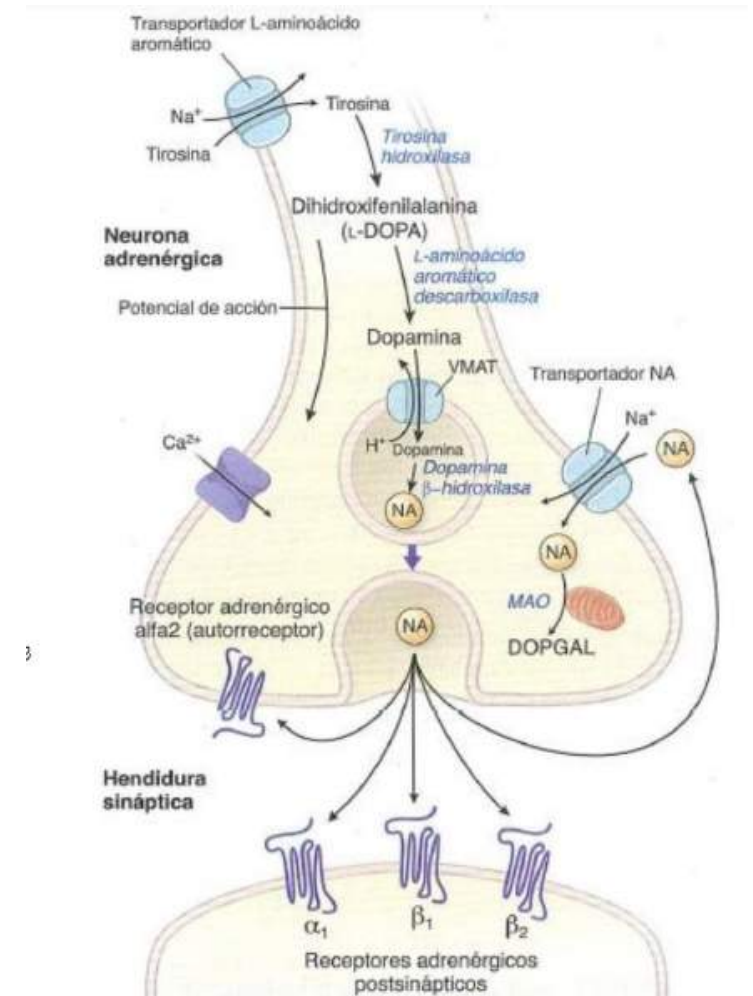


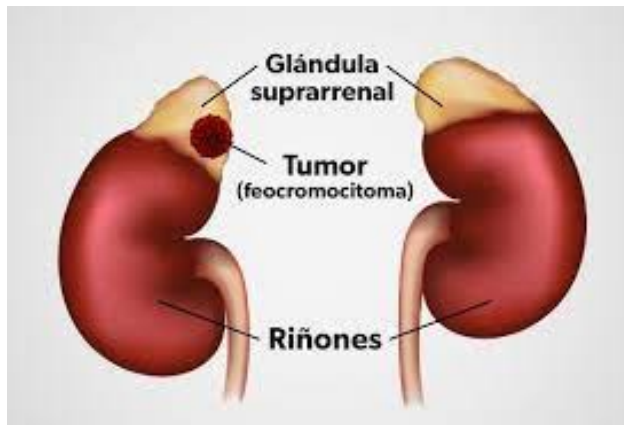
FÁRMACOS ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS INDIRECTOS O PRESINÁPTICOS

Son sustancias que disminuyen la tasa de catecolaminas en la hendidura sináptica.

Este descenso de catecolaminas puede llevarse a cabo de tres formas:

- inhibiendo la síntesis
- inhibiendo el almacenamiento
- inhibiendo la liberación de catecolaminas

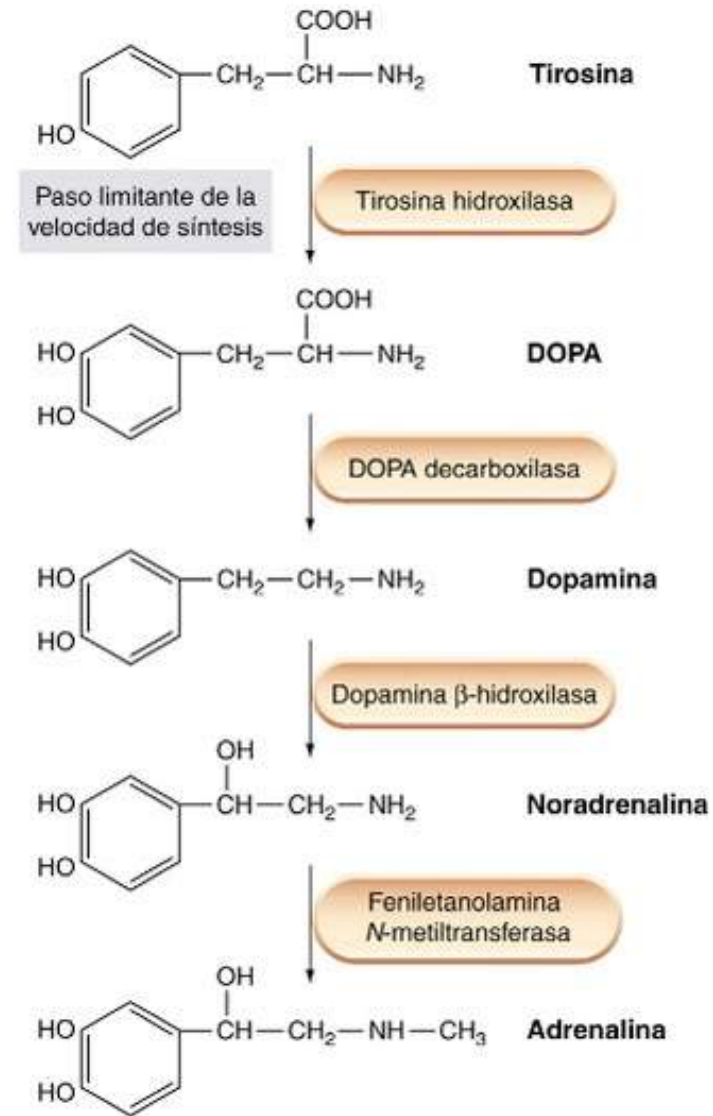




Inhibidores de la síntesis de catecolaminas

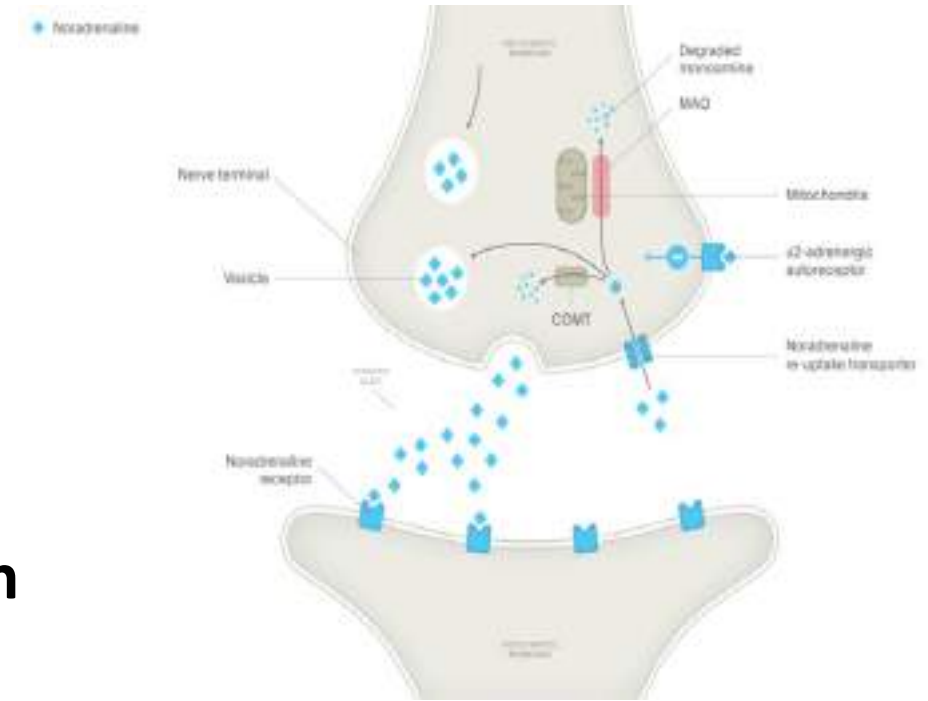
Actúan directamente a través de la **inhibición de distintas enzimas que participan en la síntesis de catecolaminas** (tirosinahidroxilasa, dopadecarboxilasa) o con la **formación de falsos neurotransmisores**.

- **inhibidores de la tirosinahidroxilasa**, α -metiltirosina en feocromocitoma
- **inhibidores de dopadecarboxilasa**, *carbidopa* y *benserazida*, en Parkinson, para que L-Dopa no se transforme en dopamina a nivel periférico
- **formadores de falsos neurotransmisores**. La α -metildopa no es metabolizada por la monoaminoxidasa neuronal, acumulándose y desplazando de los sitios de almacenamiento a la noradrenalina, que sí es metabolizada por esta enzima. Se transforma en α -metildopamina y α -metilnoradrenalina. Además, se libera de igual forma que la noradrenalina pero es menos activa que ésta sobre los receptores α_1 y más activa sobre los receptores α_2 , de manera que inhibe la liberación de catecolaminas por su efecto agonista α_2 -adrenérgico en terminaciones nerviosas adrenérgicas. Se utiliza como antihipertensivo en embarazadas.



Inhibidores del almacenamiento de catecolaminas

La **reserpina y derivados** modifican la estructura de la membrana de las vesículas sinápticas, y son incapaces de captar noradrenalina, que al permanecer en el citoplasma de la neurona es destruida por la monoaminoxidasa. La reserpina ejerce este efecto también en terminaciones dopaminérgicas y serotoninérgicas. En esquizofrenia (obsoleto) tenían efectos indeseables importantes, como depresión o parkinsonismo.



Inhibidores de la liberación de catecolaminas

Actúan **interfiriendo en el mecanismo o en el control de la liberación.**

- a) *interfiriendo en el mecanismo de liberación***, como **guanetidina** o **bretilio** (sin aplicaciones clínicas), compuestos que entran en la terminación sináptica, **interfiriendo el impulso nervioso axónico que estimula la liberación**, así como la influencia del Ca^{2+} en la misma
- b) *interfiriendo en el control de la liberación***, por su **comportamiento agonista α_2 -adrenérgico**, como **clonidina** o **α -metildopa**.



Efectos adversos.

acción es menos específica, más efectos indeseables.

- hipotensión ortostática
- Bradycardia
- Diarrea
- alteración de la acomodación visual
- congestión nasal
- sequedad de boca
- alteraciones en la eyaculación, etc.



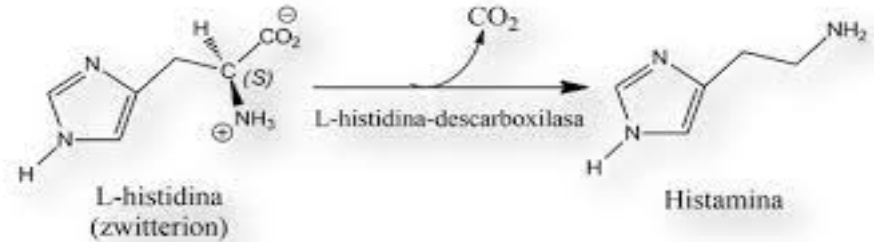
FARMACOLOGÍA HUMANA

2º CURSO GRADO ENFERMERÍA

Tema 7. Autacoides: histamina,
serotonina, eicosanoides y otros.



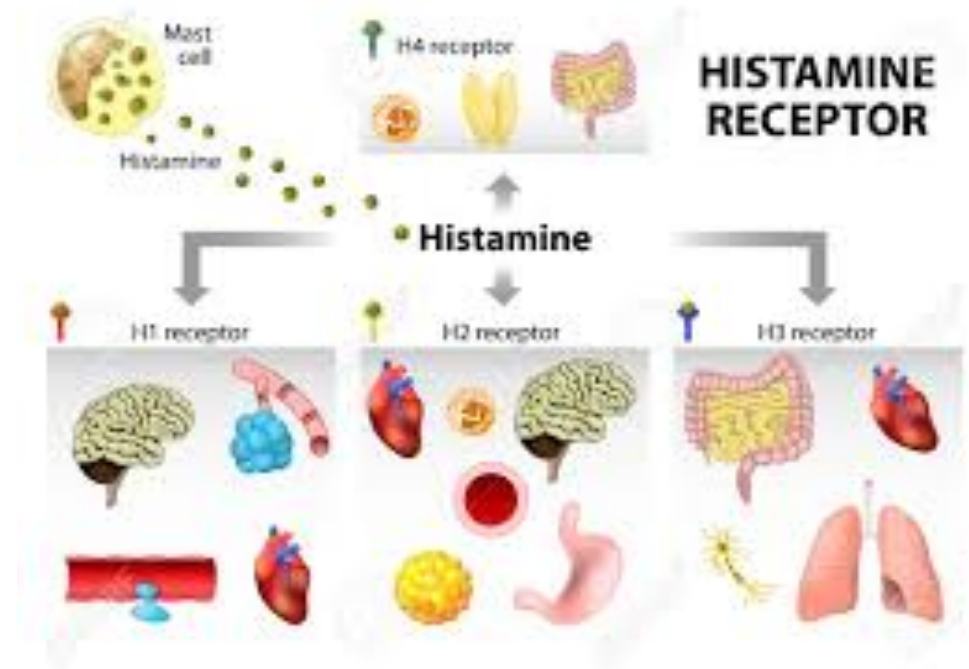
ANTIISTAMÍNICOS



- La histamina se sintetiza por descarboxilación del aminoácido L- histidina.
- Se almacena:
 - mastocitos del tejido conjuntivo
 - b́asofilos sanguíneos
 - SNC
- Se libera en:
 - secreción del jugo gástrico
 - reacciones inflamatorias y alérgica



RECEPTORES HISTAMÍNICOS



4 tipos de receptores H1, H2, H3 y H4

- **H1** en vasos sanguíneos, bronquios y tracto GI, corazón, ... Relacionados con alergias
- **H2** en células parietales de la mucosa gástrica, vasos, en ... Relacionados con jugos gástricos
- **H3** en vías respiratorias, tubo digestivo ..
- **H4** en neutrófilos, eosinófilos , ...

EFFECTOS DE LA HISTAMINA

La liberación de histamina produce

al estimular receptores H1:

- Aumento permeabilidad capilar.
- Vasodilatación.
- Broncoespasmo.

Al estimular receptores H2:

- Células parietales aumentan secreción de ac. clorhídrico y pepsina.
- Corazón: Inotropismo + ($\uparrow$ fuerza de contracción), cronotropismo + ($\uparrow$ frecuencia cardíaca).



CLASIFICACIÓN ANTIHISTAMÍNICOS

Según mec de acción:

- **antagonistas de los receptores histamínicos H1**
se dividen en

PRIMERA GENERACIÓN	SEGUNDA GENERACIÓN
Clemastina	Azelastina
Hidroxizina	Cetirizina
Meclozina	Desloratadina
Ciproheptadina	Ebastina
Difenhidramina	Loratadina

- **antagonistas de los receptores histamínicos H2**
famotidina, ranitidina
- **inhibidores de la liberación de histamina**

Antagonistas H ₁	Vía	Dosis habitual adultos
Primera generación		
Alquilaminas Dexclorfeniramina Triprolidina	v.o. s.c., l.m., i.v. lenta (diluido) v.o.	2 mg/4-6 h (máx. 12 mg/día) 5 mg repetible cada 6 h, hasta máx. 20 mg/día 10-20 mg/24 h, preferentemente por la noche
Etolaminas Clemastina Difenhidramina Dimenhidrinato Doxilamina	v.o. v.o. i.v. v.o. v.o.	1 mg/12 h (máx. 3 mg/12 h) 25-50 mg/6-8 h (máx. 200 mg/día) 1,25 mg/kg/6 h (máx. 50 mg/dosis) 50-100 mg 30 min antes del viaje 10 mg/8 h
Etilendiaminas Oxatomida	v.o.	30 mg/12 h
Fenotiazinas Alimemazina Prometazina	v.o. v.o. l.m. o i.v. (lenta)	10 mg (8 gotas)/8-12 h 50-100 mg/día repartidos en 2-4 tomas 25-50 mg/día (máx. 100 mg/día)
Piperacinas Hidroxizina Meclozina	v.o. v.o.	25-100 mg/3 veces al día 25-50 mg /12-24 h
Piperidinas Azatadina Ciproheptadina	v.o. v.o.	1 mg/12 h 4-12 mg /8 h
Segunda generación		
Azelastina	Nasal Oftálmica	1 aplic (140 µg)/12 h en cada fosa nasal 1 gota/6-12 h
Cetiricina	v.o.	10 mg/24 h (máx. 20 mg/día)
Desloratadina	v.o.	5 mg/24 h
Ebastina	v.o.	10 mg/24 h (máx. 20 mg/día)
Fexofenadina	v.o.	120-180 mg/24 h. No tomar con zumos
Levocetiricina	v.o.	5 mg/24 h
Loratadina	v.o.	10 mg/24 h
Rupatadina	v.o.	10 mg/24 h

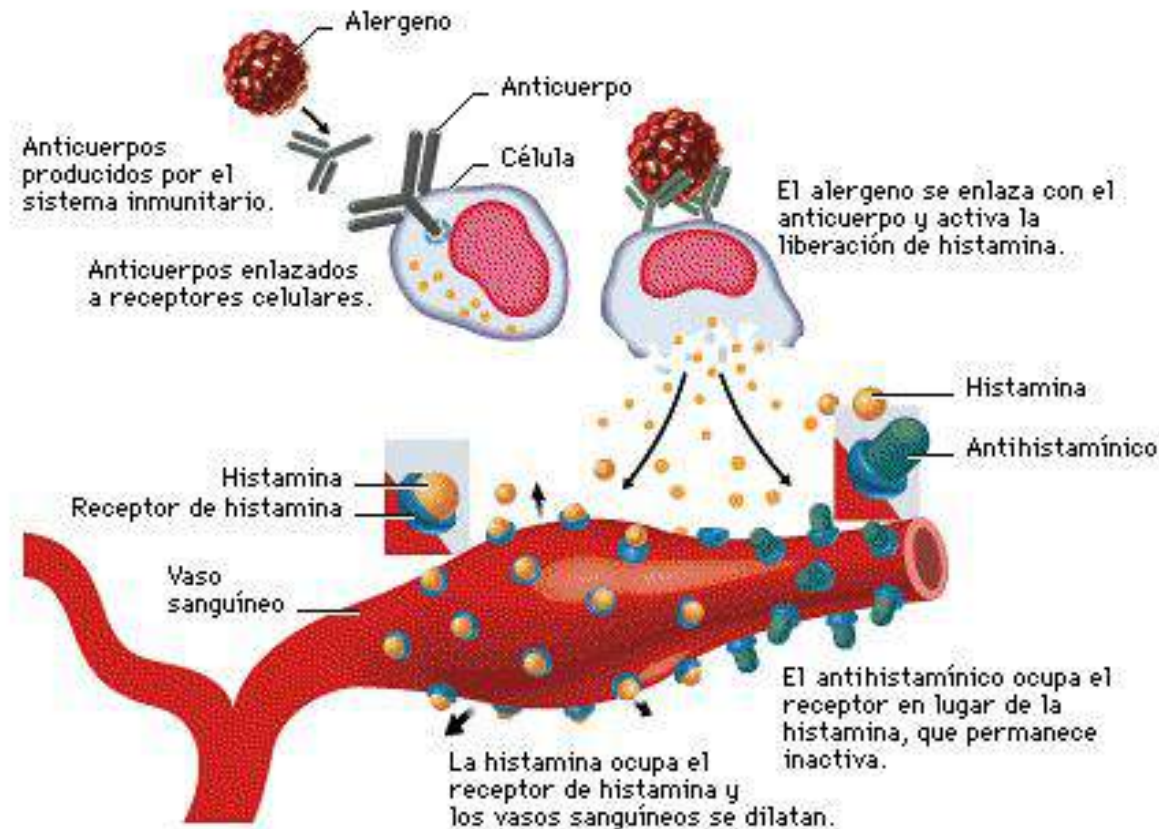
Antagonistas de los receptores H1

- La histamina liberada durante una reacción alérgica, al actuar sobre los receptores H1, produce un aumento de la permeabilidad capilar, vasodilatación y broncoespasmo. Los antagonistas H1 pueden inhibir, en mayor o menor grado, estos efectos.



Mecanismo de acción.

Actúan desplazando de forma competitiva y reversible a la histamina de los receptores H1. Su acción no es selectiva (inhiben también a receptores colinérgicos y serotoninérgicos).



Acciones farmacológicas

1ª GENERACIÓN



- A nivel periférico inhiben:
 - ↑ permeabilidad capilar -prurito - broncoconstricción
- Atraviesan BHE. Acción sedante e hipnótica **doxilamina**
- Efecto anticolinérgico (sequedad de boca y mucosas, dificultad de la micción)
- Efectos antieméticos, antimareo **dimenhidrinato**, antivértigo y aumento de apetito.



2a GENERACIÓN

- Bloquean más selectivamente a los receptores H1.
- Tienen escasa actividad colinérgica
- No atraviesan la BHE. No efectos sedantes.



Farmacocinética

- vía oral
- urgencia vía IV (solo 1ª generación)
- vía tópica (cremas, atomizadores nasales y gotas oftálmicas)

1ª generación acción 4-6 horas

2ª generación en general acción dura 12-14 h
(una sola administración día)



Efectos adversos

1ª Generación Somnolencia (uso como hipnóticos),
astenia, debilidad, ataxia, visión borrosa...

En ap. Cardiovascular: -Taquicardia.

Por su efecto anticolinérgico: - Sequedad de boca, nariz y
garganta -Espesamiento secreciones bronquiales.

-Retención urinaria

2ª Generación apenas originan sedación a dosis
terapéuticas.

Interacciones farmacológicas

La acción sedante de los **antihistamínicos H1 de primera generación** es aditiva a todos los **depresores centrales**, como los **barbitúricos** y el alcohol.

Los **antihistamínicos no sedantes** (astemizol, terfenadina), cuando se combinan con **antifúngicos** (ketoconazol) o con **antibióticos macrólidos** (eritromicina, claritromicina), pueden originar arritmias graves.

Aplicaciones terapéuticas

Procesos alérgicos

Cetiricina, levocetiricina,
ebastina, loratadina,
desloratadina, bilastina

- Procesos alérgicos exudativos
- Rinitis y Conjuntivitis estacional
- Urticaria aguda
- Dermatitis
- Síntomas agudos picaduras insectos.
- Reacciones anafilácticas. Si grave además **adrenalina** y **corticoides**.

Procesos no alérgicos

- Cinetosis **dimenhidrinato**
- Vómitos (embarazo)
doxilamina+piridoxina (vitB6).
- niños con anorexia (1ª
generación: **Ciproheptadina** y
Pizotifeno)
- ansiolíticos e hipnóticos
doxilamina.
- inclusión de antihist. en
preparados antigripales, es
discutible **clorfenamina**.



CUIDADOS DE ENFERMERÍA



- comprimido + alimentos, retrasa la absorción.
- En pruebas alérgicas cutáneas, suspender tratamiento 48h. antes.
-
- > 60 años: mareo, sedación e hipotensión. Potencia con alcohol.
- Tomarlos al acostarse, o a primera hora de la mañana
- Reacciones anafilácticas graves (adrenalina, 6-metilprednisolona) y en reacciones transfusionales y alérgicas por fármacos (antihistamínicos asociados a corticoides)
- En dermatitis atópicas o de contacto (1ª generación). Efecto calmar el prurito
- Los anticinetósicos, administrar antes de la aparición de síntomas.

Antagonistas de los receptores H2

- Fármacos: **cimetidina**, **famotidina** y **ranitidina** (Vía oral)
- Inhibición competitiva histamina en receptores H2
- Aplicaciones:
 - ↓producción acida gástrica tto hemorragia digestiva
 - profilaxis de la hemorragia digestiva
- Antiulcerosos eficaces, mejor en la afectación duodenal , menor en la profilaxis de lesiones gástricas por AINES
- No suspender bruscamente (disminuir dosis: terapia de mantenimiento ½ comprimido después de resolver situación)



La AEMPS ha ordenado la retirada, como medida preventiva, de los medicamentos que contienen ranitidina vía oral ante la detección de nitrosaminas.

El pasado 13 de septiembre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó del inicio, a nivel europeo, de una revisión de los medicamentos que contienen ranitidina por la detección de N-Nitrosodimetilamina (NDMA) en algunos de ellos (ver Revisión de los medicamentos que contienen ranitidina por la presencia de nitrosaminas, [Nota Informativa MUH, 22/2019](#)). En el marco de esta revisión, se han analizado lotes de medicamentos que contienen este principio activo, detectándose la presencia de esta impureza en varios de estos lotes.

Por ello, en España, **la AEMPS, ha ordenado la retirada de todos los lotes de ranitidina en comprimidos disponibles en el mercado.** Los medicamentos, correspondientes a 16 titulares de autorización de comercialización, se relacionan en el [anexo 1](#) de esta nota informativa.

La AEMPS ha adoptado esta retirada, que se está realizando también a nivel europeo e internacional, como medida de precaución y con el fin de reducir al mínimo la exposición a esta sustancia.

Dentro de este criterio de precaución, los medicamentos con ranitidina intravenosa permanecen en el mercado y no son objeto de retirada, al ser esenciales en algunas indicaciones terapéuticas, tales como la prevención de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión con paclitaxel y patisiran.

La ranitidina es un principio activo que se utiliza para reducir la producción de ácido en el estómago en situaciones como la úlcera gástrica o el reflujo gastroesofágico.

Como se ha informado previamente, la NDMA está clasificada como un probable carcinógeno en humanos en base a estudios en animales. Está presente en algunos alimentos y en algunas fuentes de agua, pero no es esperable que cause ningún daño cuando se ingiere en cantidades muy pequeñas.

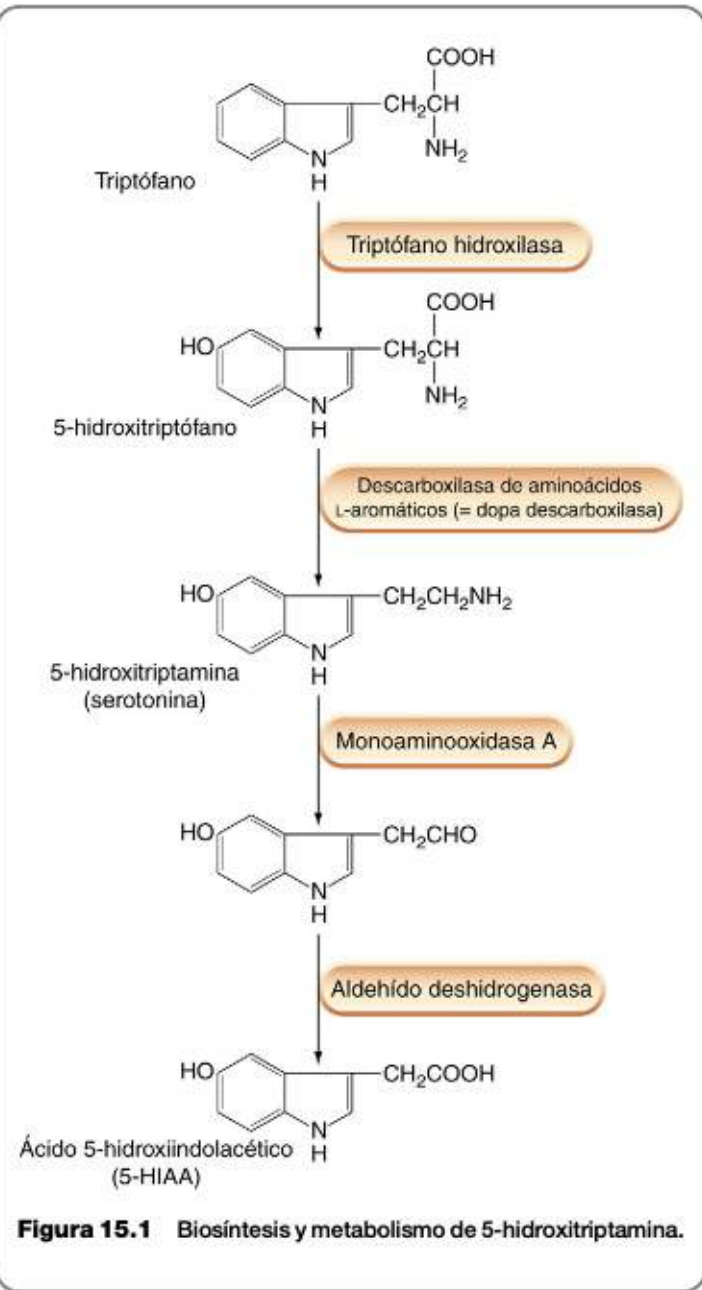
Con los datos disponibles, **no hay evidencia de que la presencia de esta sustancia haya podido producir daño alguno a los pacientes que han consumido el medicamento.** No obstante, el potencial riesgo derivado del efecto acumulativo de la citada impureza, hace necesaria la adopción de medidas de precaución para evitar su presencia en medicamentos.

Inhibidores de la liberación de histamina

- Inhiben la liberación de la histamina y otros mediadores, a partir de los mastocitos ya que estabilizan su membrana.
- Se emplean en la profilaxis y el tratamiento de las reacciones alérgicas
- **Cromoglicato disódico**
 - Vía inhalatoria
 - profilaxis del asma bronquial y prev broncoespasmo inducido por ejercicio, aire frío o irritantes químicos.
- **Nedocromilo**
 - Vía inhalatoria
 - Acción más prolongada, permite control los síntomas nocturnos.
 - profilaxis asma leve-moderada mal controlada por agonistas β_2
- **Ketotifeno**
 - Antiasmático no broncodilatador, efecto antihistamínico H1.
 - vía oral
 - sedación y somnolencia, sobre todo al principio del tratamiento

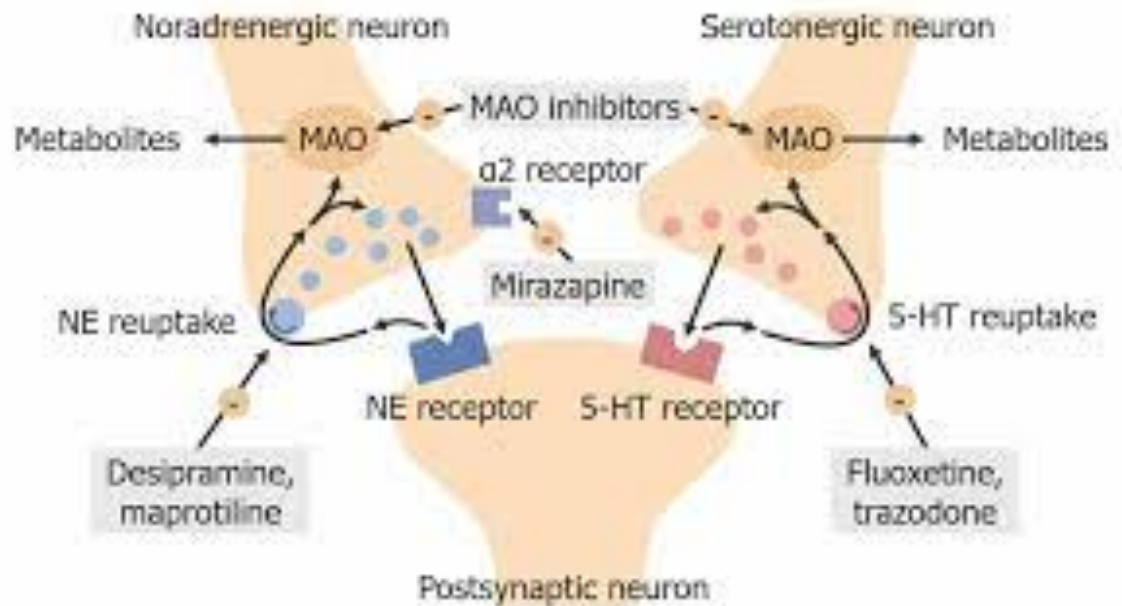
ANTISEROTONÍNICOS

- La **5-hidroxitriptamina** o **serotonina (5-HT)** es una amina biógena que se encuentra y se sintetiza en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal y en las neuronas serotoninérgicas del SNC.
- La síntesis se produce por hidroxilación y descarboxilación del aminoácido L-triptófano, procedente de la dieta, y queda almacenada en estructuras vesiculares que la protegen de la acción de las enzimas intracelulares.
- De las células enterocromatofines es liberada por diversos estímulos, pasa a la sangre y es metabolizada en el hígado y en el endotelio vascular por la monoaminooxidasa.



De las neuronas es liberada a la terminal sináptica, por la despolarización y entrada de calcio.

Una parte va a ocupar los receptores serotoninínicos, en parte es recaptada por la terminación nerviosa (recaptación que puede ser inhibida por diversos fármacos), y otra parte pasa a la sangre.





- principales funciones de la serotonina está la de **regular el apetito mediante la saciedad, equilibrar el deseo sexual, controlar la temperatura corporal, la actividad motora y las funciones perceptivas y cognitivas.**
- una concentración baja de **serotonina** es causa de depresión



- Se han identificado hasta siete tipos de receptores serotoninínicos
- sólo para cinco de ellos se ha caracterizado el perfil farmacológico y funcional:
 - 5-HT1 (con cinco subtipos, 5-HT1A a 5-HT1F)
 - 5-HT2 (con tres subtipos)
 - 5-HT3
 - 5-HT4
 - 5-HT7

Antagonistas serotoninínicos

- **Antagonistas 5-HT₁, Antagonistas 5-HT₄, Antagonistas 5-HT₇ → fase experimental.**

- **Antagonistas 5-HT₂**

- Ketanserida.

- fco prototipo de los bloqueadores selectivos de los receptores 5-HT₂; además actividad antihistamínica H₁ y anti- α ₁.
 - acciones sedantes, hipotensoras (vasodilatación), antiagregante plaquetario y en el músculo bronquial antagoniza el broncoespasmo inducido por la serotonina e histamina.
 - RA: cefaleas, vértigo, somnolencia, náuseas y sed.

— Risperidona

- tto esquizofrenia
- RA: astenia, sedación, problemas de acomodación, mareo ortostático, palpitaciones, taquicardia, aumento de peso y disfunción sexual en el varón





- **Antagonistas 5-HT₃**

- ondansetrón, granisetron y tropisetron
- bloqueando selectivamente a los receptores 5-HT₃, centrales y periféricos
- evitan las náuseas y vómitos inducidos por radioterapia y quimioterapia citotóxica
- absorción vía oral buena
- RA: cefaleas, vértigo y estreñimiento



- **Antagonistas inespecíficos**

- Actúan bloqueando competitivamente a la serotonina sobre los receptores 5-HT1 y 5-HT2, aunque no de una manera exclusiva, ya que también tienen propiedades antihistamínicas y afinidad por otros receptores.

- **Ciproheptadina**

- efectos estimulantes del apetito, bloquea la secreción de ACTH y de la hormona del crecimiento, y, como otros antihistamínicos, tiene también acción sedante.
- RA similares a antihistamínicos, st somnolencia; altas dosis alucinaciones, depresión o estimulación del SNC.
- Se emplea en las reacciones alérgicas y para estimular el apetito y profilaxis de la migraña

hormona adrenocorticotrópica (**ACTH**)



– Metisergida

- Derivado ergótico, principal aplicación es en la profilaxis de la migraña, sustituida por otros fármacos antimigrañosos menos tóxicos.
- RA mareo, confusión, excitación y aparición de una fibrosis inflamatoria (infrecuente, pero grave).
- contraindicada en úlcera péptica, embarazo, enfermedades vasculares, cardiopatía isquémica y tromboflebitis.

- Pizotifeno

- profilaxis de la migraña.
- RA somnolencia, aumento del apetito, náuseas, taquicardia, vértigo y dolores musculares.

- **Modificadores de las concentraciones de serotonina:**
 - **Inhibidores de la síntesis**
 - **paraclorofenilalanina**
 - inhibe a la enzima triptófano hidroxilasa y a la tiroxina hidroxilasa a dosis elevadas, reduciendo las concentraciones de 5-HT circulante
 - acción es irreversible.
 - **Deplecionadores de los depósitos**
 - **reserpina**
 - Penetra en las terminaciones serotoninérgicas, dopaminérgicas y adrenérgicas deplecionando sus respectivos neurotransmisores.
 - primer fármaco eficaz en el tratamiento de la hipertensión y psicosis. actualmente sin interés terapéutico

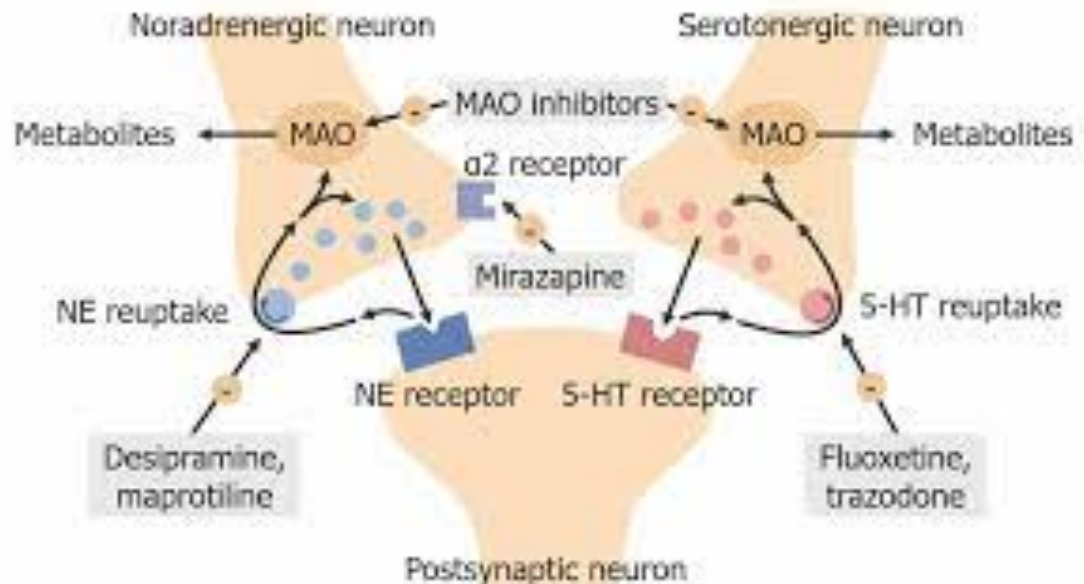


- **Inhibidores de la recaptación.**
- **amitriptilina, fluoxetina y paroxetina.**
 - Actúan fijándose selectivamente al receptor localizado en la membrana presináptica e inhibiendo la recaptación de la serotonina.
 - Se utilizan principalmente como antidepresivos.
- **Fármacos que aumentan la formación de 5-HT.**
- **triptófano y 5-hidroxitriptófano**
 - precursores de su síntesis, estimula la síntesis en las neuronas serotoninérgicas.
 - Se emplea en trastornos depresivos asociado a otros antidepresivos.
 - RA náuseas, anorexia y somnolencia. Puede alterar inicialmente la capacidad de conducción y el manejo de maquinarias.
 - contraindicado en insuficiencia renal grave y embarazo.



– Inhibidores del metabolismo

- moclobemida
- inhibidor selectivo y reversible de la monoaminooxidasa
- en la depresión mayor
- RA insomnio, vértigos, náuseas, cefalea y confusión.
Raramente episodios maníacos.



EICOSANOIDES

- Al contrario que la histamina, los eicosanoides no son preformados en las células, sino que **se generan a partir de precursores fosfolipídicos cuando son necesarios**.
- Los **principales mediadores derivados de fosfolípidos** son los eicosanoides (prostanoides y leucotrienos) y el factor activador de plaquetas (PAF).
- Los eicosanoides se sintetizan a partir del **ácido araquidónico** liberado directamente a partir de **fosfolípidos** por acción de la **fosfolipasa A2** o bien en un proceso de dos pasos en el que intervienen la **fosfolipasa C** y la **diacilglicerol lipasa**.
- El **araquidonato** es metabolizado por la **ciclooxigenasa (COX)-1** o **COX-2** para dar lugar a **varios prostanoides**, o bien por la **5-lipooxigenasa** para generar **diversos leucotrienos**.
- El **PAF** deriva de los **precursores fosfolipídicos** por acción de la **fosfolipasa A2**, a partir de los cuales produce **liso-PAF**, el cual **se acetila** posteriormente para transformarse en **PAF**.

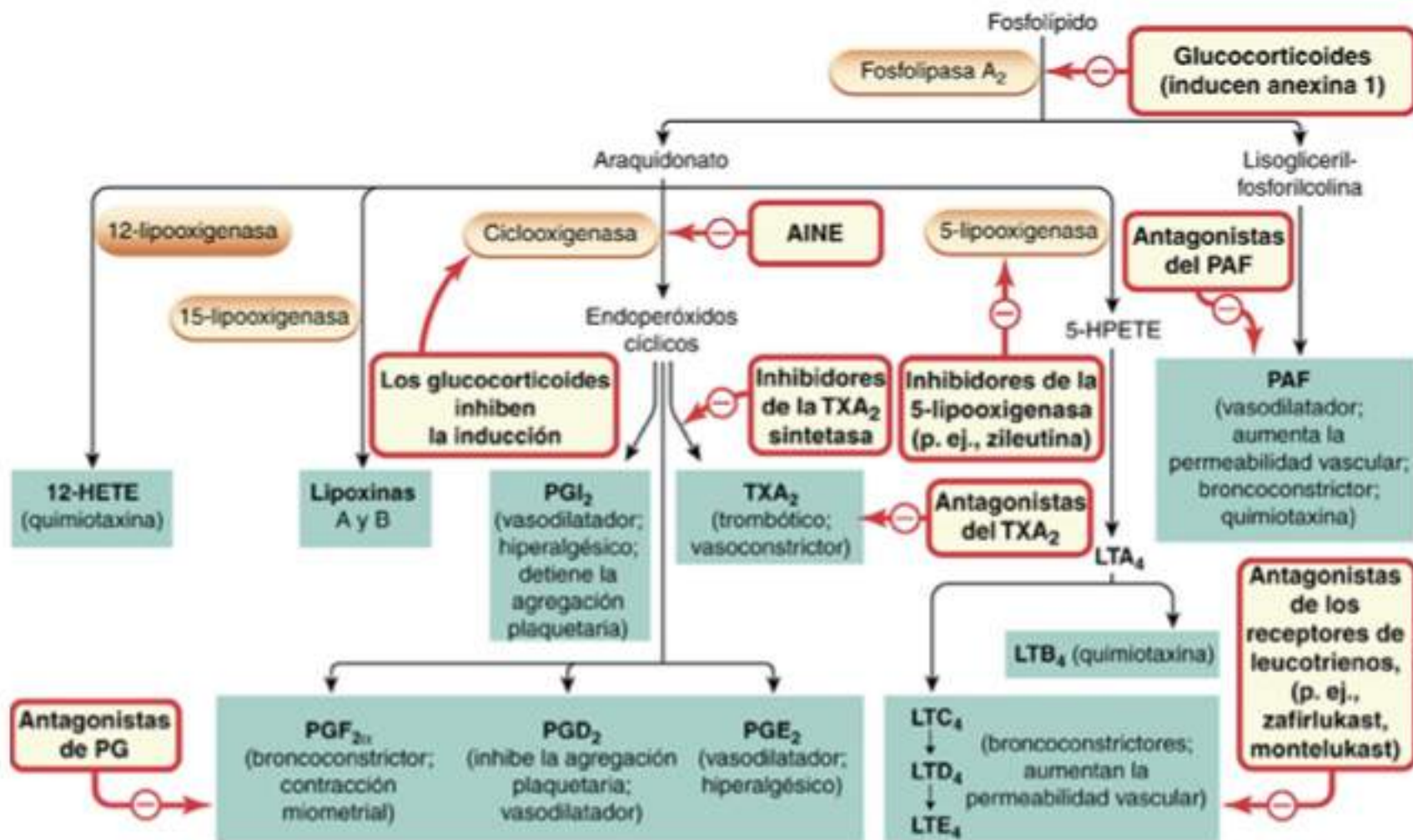


Figura 17.1 Diagrama resumen de los mediadores inflamatorios derivados de los fosfolípidos, con una breve descripción de sus acciones y los lugares de acción de los fármacos antiinflamatorios. Los metabolitos del araquidonato son eicosanoides. Los glucocorticoides inhiben la transcripción del gen de la ciclooxigenasa-2, que es inducida en las células inflamatorias por mediadores inflamatorios. Los efectos de la PGE₂ dependen de cuál de los tres receptores de este prostanoides se active. AINE, antiinflamatorios no esteroideos; HETE, ácido hidroxieicosatetranoico; HPETE, ácido hidroxiperoxieicosatetranoico; LT, leucotrieno; PAF, factor activador de plaquetas; PG, prostaglandina; PGI₂, prostaciclina; TX, tromboxano.

Prostanoides

- El término **prostanoides** comprende las **prostaglandinas** y los **tromboxanos**.
- Las **ciclooxigenasas (COX)** oxidan **araquidonato** para **producir** prostaglandinas intermediarias inestables: **PGG2** y **PGH2**. Se transforman enzimáticamente en las diferentes especies de **prostanoides**.
- Existen dos formas principales de COX: **COX-1**, una **enzima constitutiva**, y **COX-2**, que es **inducida** de manera frecuente por estímulos inflamatorios.

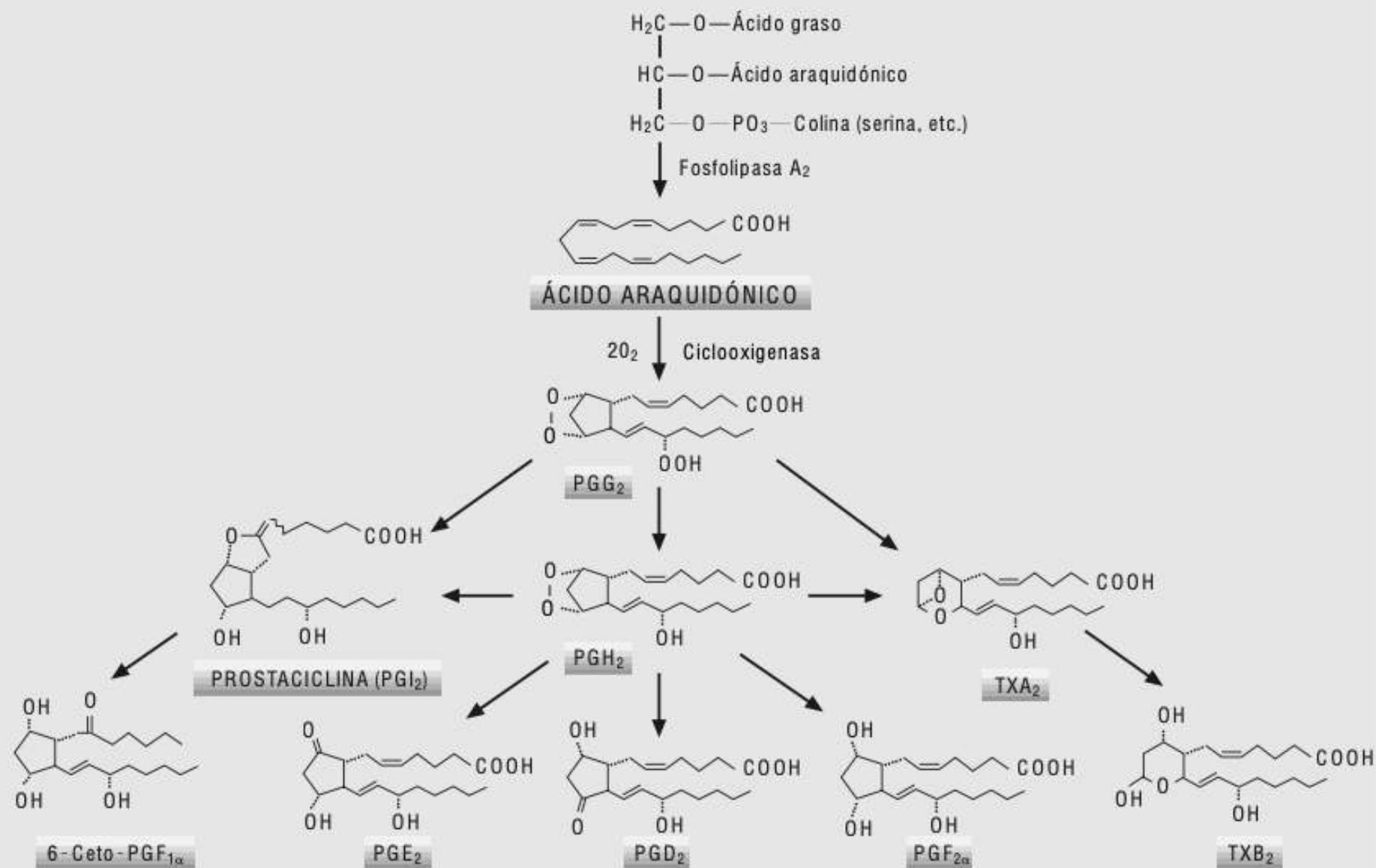


Fig. 20-2. Biosíntesis de los derivados del ácido araquidónico producidos por ciclooxygenación.

Receptores de prostanoïdes

- Hay **cinco clases** principales de receptores de prostanoïdes, todos ellos acoplados a proteínas G.
- Se denominan receptores DP, FP, IP, EP y TP, según sus ligandos sean del tipo PGD, PGF, PGI, PGE o TXA, **respectivamente**.
- **Algunos tienen más subtipos**; por ejemplo, los **receptores EP** se subdividen en **cuatro subgrupos**.

Acciones de los prostanoideos

- PGI₂ (prostaciclina)
 - sintetizada en el endotelio vascular
 - actúa sobre receptores IP
 - provocar vasodilatación e inhibir la agregación plaquetaria.
- tromboxano (TX) A₂
 - procede de las plaquetas
 - actúa sobre los receptores TP
 - inducir la agregación plaquetaria y vasoconstricción.

- PGE₂

- predomina en las **respuestas inflamatorias** y es un **mediador** de la **fiebre** y el **dolor**.
- Los efectos principales son:
 - **Receptores EP1**: **contracción** del **músculo liso bronquial** y del **aparato digestivo**.
 - **Receptores EP2**: **relajación** del **músculo liso bronquial**, del **aparato digestivo** y **vascular**.
 - **Receptores EP3**: **inhibición** de la **secreción ácida gástrica**, **aumento** de la **secreción mucosa gástrica**, **contracción** del **útero grávido** y del **músculo liso del aparato digestivo**, **inhibición** de la **lipólisis** y **liberación** de **neurotransmisores autónomos**.

- $\text{PGF2}\alpha$
 - actúa sobre **receptores FP**, que se encuentran en el **músculo liso del útero** (y otros órganos) y el **cuerpo lúteo**
 - produce **contracción uterina** y **luteólisis** (en algunas especies).
- PGD2
 - procede especialmente de los mastocitos
 - actúa sobre **receptores DP**
 - **vasodilatación** e **inhibición de la agregación plaquetaria**.

Tabla 20-2. Subtipos de receptores prostaglandínicos con los ligandos más activos

Receptor y proteína efectora	PG más activa	Respuesta habitual	
		Músculo liso	Plaquetas
DP (G_s)	PGD ₂	Relaja	Inhibe
EP ₁ (G_q)	PGE ₂	Contrae	—
EP ₂ (G_s)	PGE ₂	Relaja	—
EP ₃ (G_q/G_s)	PGE ₂	^a	—
FP (G_q)	PGF _{2α}	Contrae	—
IP (G_s)	PGI ₂	Relaja	Inhibe
TP _α (G_q)	TXA ₂ /PGH ₂	—	Agrega
TP _τ (G_q)	TXA ₂ /PGH ₂	Contrae	—

^a Inhibe la contracción provocada por estimulación eléctrica.

Aplicaciones clínicas de prostanoïdes

Ginecológicas y obstétricas:

- Para **finalizar el embarazo**: gemeprost o misoprostol (análogos de la prostaglandina PGE)
- Para la **inducción del parto**: dinoprostona (PGE₂) o misoprostol (análogo de la PGE₂)
- Para la **hemorragia posparto**: carboprost (análogo sintético de la prostaglandina de PGF₂ α con propiedades oxitócicas)

Digestivas:

- Para **prevenir la úlcera péptica** en sujetos que están tomando **antiinflamatorios no esteroideos**: misoprostol (análogo semisintético de PGE₁)



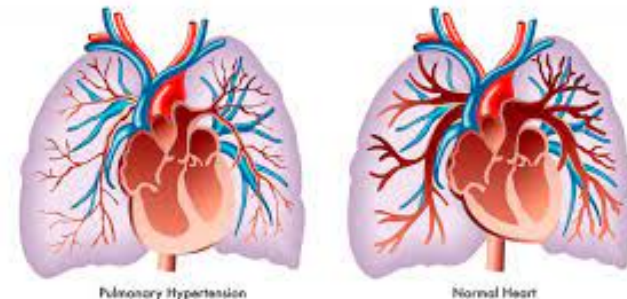
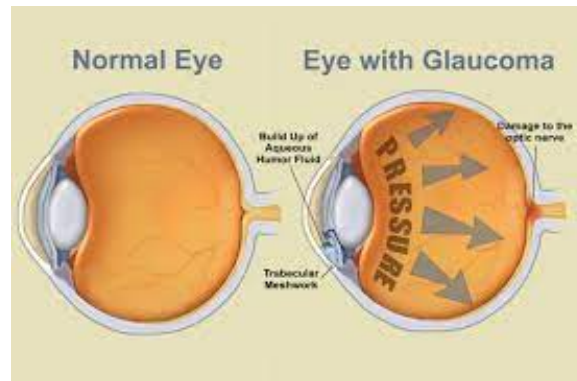
Cardiovasculares:

- Para **mantener la permeabilidad del conducto arterioso** hasta la **corrección quirúrgica** del defecto en bebés con determinadas **malformaciones cardíacas congénitas**: **alprostadilo** (PGE1)
- Para **inhibir la agregación plaquetaria** (p. ej., **durante la hemodiálisis**): **epoprostenol** (PGI2), en especial **cuando está contraindicada la heparina**.
- **Hipertensión pulmonar**: **epoprostenol**(PGI2)



Oftalmológicas:

- **Glaucoma**: colirios de **latanoprost** (análogo de la prostaglandina $\text{PGF2}\alpha$)



Yuste MT
mariateresa.yuste1@um.es

FARMACOLOGÍA HUMANA



2º CURSO GRADO ENFERMERÍA

**Tema 8. Analgésicos no narcóticos.
Antitérmicos. Antiinflamatorios no
esteroides (AINE). Antirreumáticos.**



AINE

INTRODUCCIÓN

- **grupo heterogéneo de fármacos**
- **grado variable de actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria**
- **pueden actuar a nivel periférico y central**
- **Periférico**
 - inhiben la síntesis de prostaglandinas por inactivación de una enzima, ciclooxigenasa (COX), responsable de la formación de metabolitos (eicosanoides o mediadores celulares) procedentes del ácido araquidónico con diferentes funciones biológicas
 - otros mecanismos (vía lipooxigenasa y otros), impidiendo la producción de radicales libres, fijación de algunos mediadores a las células inflamatorias, disminuyendo la liberación de enzimas lisosomales, modificando la producción leucocitaria, reduciendo la producción del factor de necrosis tumoral (TNF), interleucinas (IL-1, IL-4, entre otras), etc.,

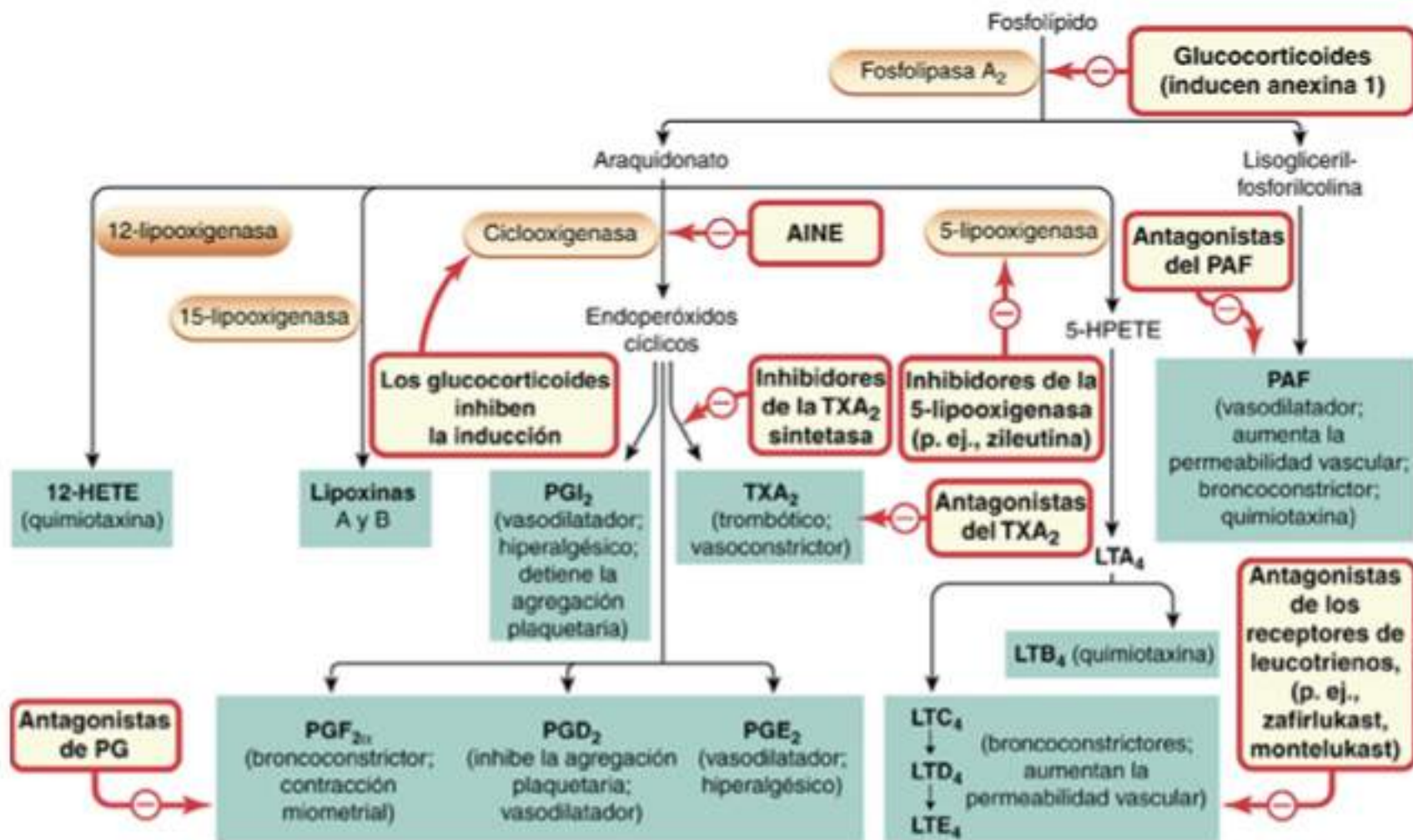
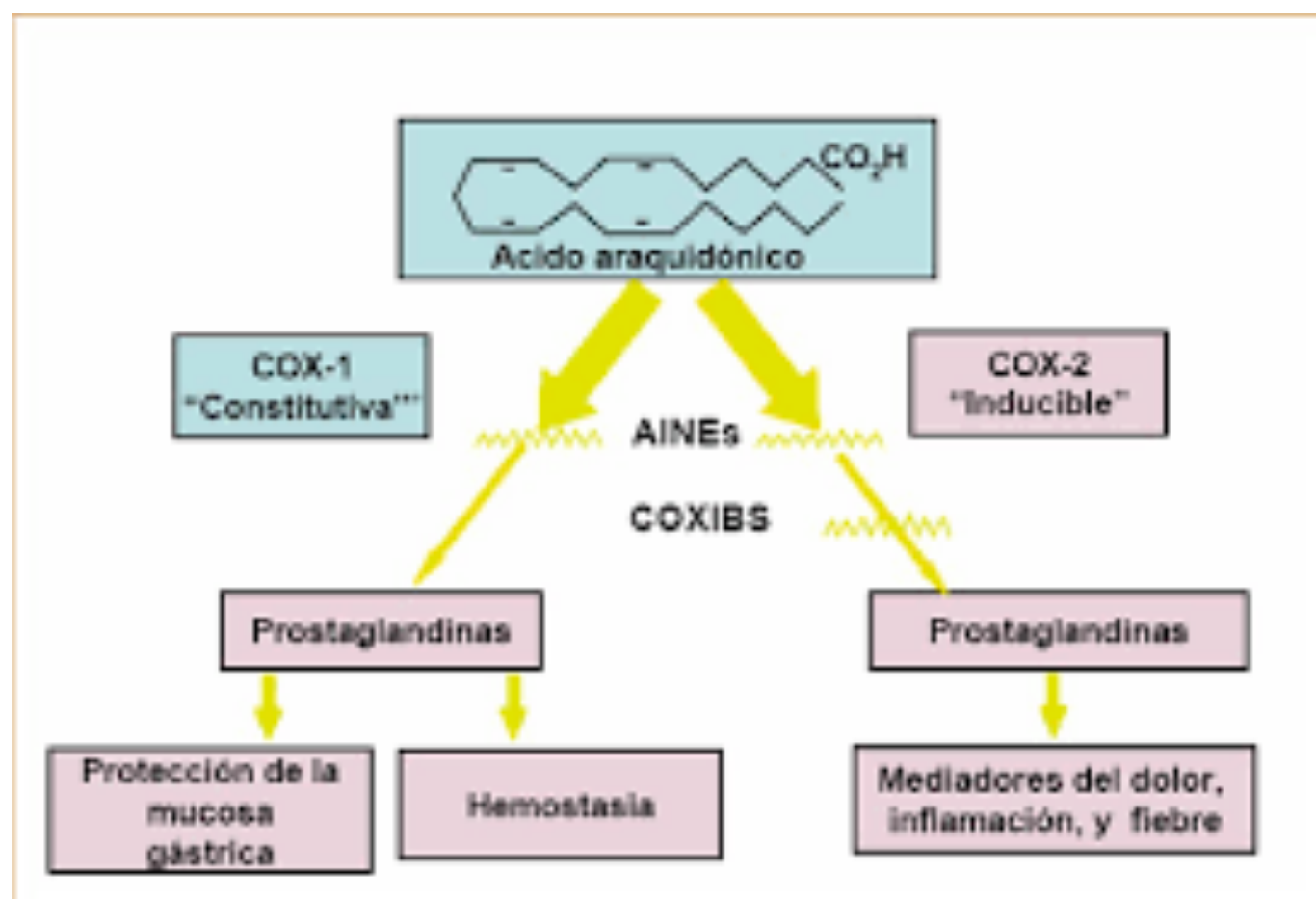


Figura 17.1 Diagrama resumen de los mediadores inflamatorios derivados de los fosfolípidos, con una breve descripción de sus acciones y los lugares de acción de los fármacos antiinflamatorios. Los metabolitos del araquidonato son eicosanoides. Los glucocorticoides inhiben la transcripción del gen de la ciclooxigenasa-2, que es inducida en las células inflamatorias por mediadores inflamatorios. Los efectos de la PGE₂ dependen de cuál de los tres receptores de este prostanoides se active. AINE, antiinflamatorios no esteroideos; HETE, ácido hidroxieicosatetranoico; HPETE, ácido hidroxiperoxieicosatetranoico; LT, leucotrieno; PAF, factor activador de plaquetas; PG, prostaglandina; PGI₂, prostaciclina; TX, tromboxano.

- **COX enzima 2 isoformas**

- **COX-1 (constitutiva o fisiológica)**, presente permanentemente en la mayoría de las células y tejidos donde se sintetizan prostaglandinas. Su inhibición parece ser la responsable de los efectos adversos gastrointestinales, renales y antiagregantes plaquetarios
- **COX-2 (inducible)**, presente sólo en el tejido inflamado como respuesta a estímulos proinflamatorios y cuya inhibición parece ser responsable de las propiedades analgésicas y antiinflamatorias. Papel fundamental en el desarrollo de la fiebre.

Inhibidores selectivos de COX-2 perfil toxicológico menor que los inhibidores de la COX-1/COX-2 sin disminuir su eficacia, la búsqueda de sustancias analgésicas y AINE se centra en el bloqueo selectivo de dicha enzima (COX-2).



CLASIFICACIÓN

Según su mecanismo de acción dos grupos de AINE:

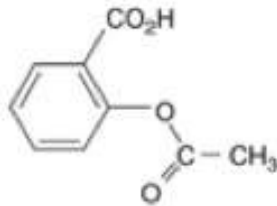
- **inhibidores de la COX-1/COX-2**

pueden agruparse según estructuras químicas similares o grado de inhibición de ambas isoformas de COX

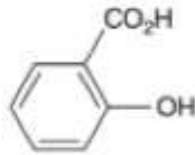
- **inhibidores selectivos de la COX-2**

Inhibidores de la COX-1/COX-2		Inhibidores selectivos de la COX-2
Salicilatos AAS Acetilsalicilato de lisina Diflunisal Fosfosal Salicilamida Salicilato sódico Salsalato Trisalicilato de colina y magnesio	Derivados del ácido acético Indometacina Sulindaco Aceclofenaco Diclofenaco Etodolaco Ketorolaco Tolmentina	Meloxicam Nabumetona Nimesulida Celecoxib Etoricoxib Lumiracoxib ^a Parecoxib ^b Rofecoxib ^c Valdecoxib
Paraminofenoles Paracetamol	Derivados del ácido antranílico Ácido flufenámico Ácido meclofenámico Ácido mefenámico Ácido niflúmico	
Pirazolonas Azapropazona Fenilbutazona Metamizol Propifenazona Oxipizona	Oxicams Droxicam Lornoxicam Piroxicam Tenoxicam Vitaxicam	
Derivados del ácido propiónico Butibufeno Fenoprofeno Fenfufeno Flurbiprofeno Ibuprofeno Ketoprofeno Naproxeno Piketoprofeno Pirprofeno Ácido tiaprofénico	Derivados del ácido nicotínico Clonixina Isonixina	

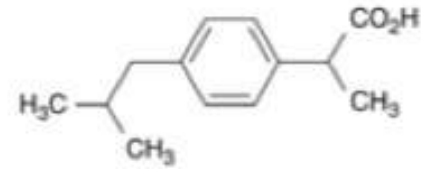
ESTRUCTURAS QUÍMICAS DE ALGUNOS AINE Y COXIB



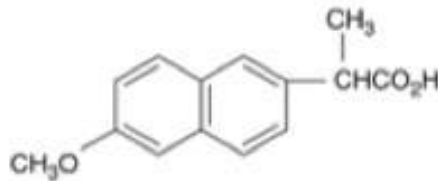
Ácido acetilsalicílico



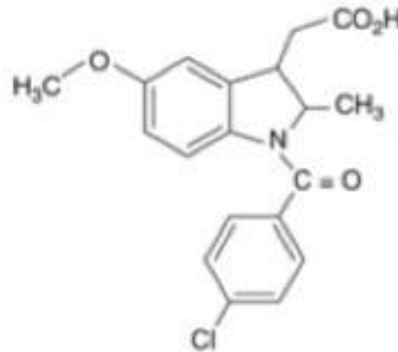
Ácido salicílico



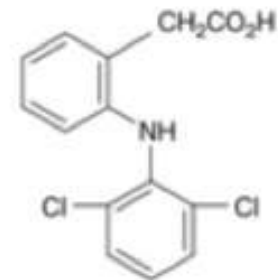
Ibuprofeno



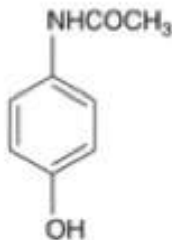
Naproxeno



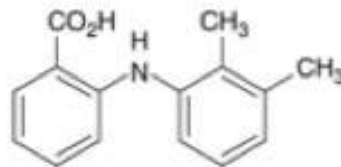
Indometacina



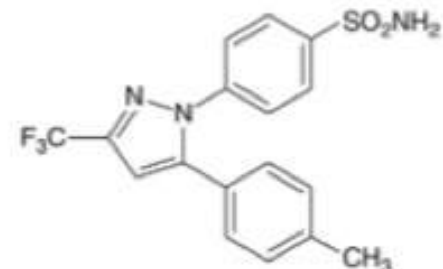
Diclofenaco



Paracetamol



Ácido mefenámico



Celecoxib

ACCIONES FARMACOLÓGICAS



Acción analgésica

- intensidad moderada respecto a opiáceos
- por la inhibición de prostaglandinas periféricas que estimulan las terminaciones nerviosas nociceptivas, acción central
- Ketorolaco > metamizol > AAS y otros AINEs > paracetamol
- + potentes el ketorolaco y el metamizol (dosis máximas son comparables a las dosis bajas de opiáceos)
- algunos AINE predomina la acción analgésica frente a la antiinflamatoria: ketorolaco, diflunisal
- en otros, junto a la acción antitérmica, es su única indicación, no poseen acción antiinflamatoria: paracetamol.

Tabla 22-1. Principales características diferenciales entre los AINE y los analgésicos opioides

Acción farmacológica	AINE	Opioides
<i>Analgesia</i>		
Lugar de acción	Preferentemente periférica	Preferentemente central
Eficacia	Moderada	Intensa
Usos clínicos	Cefaleas, artralgias, mialgias o dolores moderados	Dolores viscerales o dolores intensos
<i>Otras acciones</i>		
	Antitérmica, antiinflamatoria y antiagregante	Narcosis, sueño, dependencia y tolerancia



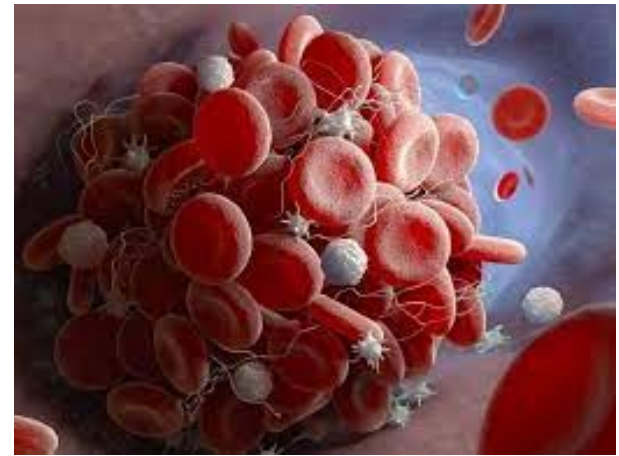
Acción antitérmica

- sólo se manifiesta cuando la temperatura está elevada
- consecuencia del bloqueo de PGE₂, que actúa sobre el centro termorregulador del hipotálamo reduciendo la fiebre y favoreciendo los mecanismos de vasodilatación cutánea y sudoración.
- Parece que la fiebre está relacionada con la inducción de la COX-2 a nivel cerebral.
- Metamizol>AAS>propifenazona>Inhibidores selectivos de la COX2>paracetamol>Ibuprofeno



Acción antiinflamatoria

- depende de su espectro de acción, es decir, de su actividad anti-COX y acción amortiguadora de las respuestas celulares que se generan como consecuencia de una acción lesiva
- Indometacina, fenilbutazona, naproxeno y AAS > Resto de AINEs > escasa o nula: paracetamol, metamizol y propifenazona..



Acción antiagregante plaquetaria

- El TXA_2 es un inductor de la agregación de las plaquetas.
- Los AINEs inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos por inhibición de la COX, **AAS** un inhibidor irreversible y los demás reversibles (la inhibición sólo se manifiesta mientras el fármaco esté circulante en sangre).
- los efectos del **AAS** como antiagregante plaquetario se han observado con dosis bajas, y otros tienen escasos o nulos efectos sobre la agregación plaquetaria: **paracetamol**.
- útiles en procesos trombóticos, enfermedades coronarias y cerebrovasculares.

FARMACOCINÉTICA

- + usada vo, buena biodisponibilidad (rápida y completa), aunque la presencia de alimentos pueda retrasarla se aconseja tomarlos con alimentos para minimizar las molestias gastrointestinales + posición erguida durante al menos 30 min.
- se desaconseja su uso durante el embarazo primer trimestre (malformaciones) y tercer trimestre, ya que pueden provocar relajación uterina (retraso del parto y prolongación de la gestación) y cierre prematuro del ductus arterioso.
- El paracetamol es el de elección en el embarazo.
- excreción en leche es baja, se desaconseja su uso durante la lactancia

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

- **dolor agudo articular, músculoesquelético, cefaleas , dismenorreas, visceral** (tipo cólico nefrítico **metamizol** y **ketorolaco**), **postoperatorio** (**metamizol**, **ketorolaco**, **diclofenaco** y **parecoxib**) y **postraumático**, etc.
- **dolor crónico** (afecciones **reumatológicas**, **neuralgias** de diverso origen, etc.) y **dolor oncológico** (junto a opiáceos reduciendo así la dosis de los mismos, **paracetamol-codeína** y **ketorolaco-morfina**).
- **procesos inflamatorios agudos y crónicos** como en **osteoartritis** y **artritis reumatoide**
- **Gota**
- A nivel ocular también se usan para **disminuir la inflamación ocular postoperatoria y la debida a alergias**, y tienen la ventaja sobre los antiinflamatorios esteroideos de que no provocan aumento de la presión intraocular.

Fármaco	Indicaciones	Dosificación*
Salicilatos		
AAS	Analgésico (cefaleas, dolores de articulaciones, músculos y partes blandas, dismenorreas, dolores dentales y óseos, postoperatorio, postraumatismos, dolor oncológico, cefaleas de tensión o migrañas), antitérmico, antiinflamatorio (fiebre reumática, artritis reumatoide y poliartritis crónica, artrosis u osteoartritis degenerativa) y antiagregante plaquetario (cardiopatía isquémica, angina de pecho, IAM, angioplastia intracoronaria, injerto vascular coronario, enfermedades valvulares cardíacas, vasculares periféricas y cerebrovasculares, trombosis venosa profunda) Otras indicaciones (diabetes mellitus, insuficiencia placentaria, preeclampsia y eclampsia gravídica, acné, psoriasis, dermatitis seborreica, ictiosis, xerosis cutánea, antitumoral)	En analgesia: 500-1.000 mg/4-6 h v.o. En piresis: 500-1.000 mg/4-6 h v.o. En inflamación: 4-6 g/día v.o. En enfermedades coronarias: 75-325 mg/día v.o. En trombosis venosa profunda: 650 mg 2 veces/día v.o. En diabetes mellitus: 650 mg/día v.o. (dosis única) En preeclampsia y eclampsia gravídica: 6-150 mg/día v.o. En dermatología: soluciones al 3-6% vía tópica
Diflunisal	Analgésico (contusiones, torceduras, traumatismos, cirugía general y ortopédica, extracciones dentarias y odontomaxilares, postepisiotomía, lumbago, osteoartritis y enfermedades reumáticas, dismenorrea primaria)	En analgesia: 1.000 mg (dosis de choque) y luego 500 mg/12 h v.o.
Fosfosal	Analgésico (dolores musculoesqueléticos, articulares, migrañas y cefaleas, mialgias, neuralgias, algias postraumáticas y posquirúrgicas, dolores no viscerales, malestar general en estados gripales y febriles)	En analgesia: 1.200-3.600 mg/día v.o.
Salsalato	Antiinflamatorio (AR, OA, espondilitis anquilosante, inflamación no reumática)	En inflamación: 1.000 mg/8 h v.o.

Paraminofenoles		
Paracetamol	Analgésico y antipirético	En analgesia y piresis: 325-650 mg/4-6 h o 1.000 mg/8 h (máximo 4 g/día) v.o. Vía rectal 650 mg/4-6 h
Pirazolonas		
Fenilbutazona	Antiinflamatorio (espondilitis anquilopoyética activa y AR) y ataques agudos de gota	En espondilitis y AR se inicia con 200-600 mg v.o. o 250-500 mg por vía rectal en varias tomas durante 1 semana y mantenimiento con 200 mg/24 h v.o. o 250 mg/24 h vía rectal En crisis gotosas se inicia con 600-800 mg v.o. o 500 mg vía rectal en 2-3 dosis y durante 1-3 días y continúa con 200-400 mg/día v.o. o 250 mg/día por vía rectal durante 1 semana
Metamizol	Analgésico (dolor leve o moderado) y antipirético (refractario a otros antitérmicos)	En analgesia y piresis: 1-2 grageas/8 h v.o. o 1 supositorio/12-24 h vía rectal (máximo 2 supositorios/día)
Oxipizona	Antiinflamatorio (AR, OA, espondilitis anquilosante), ataques agudos de gota y pseudogota	En AR, OA y espondilitis anquilosante inicialmente 125 mg/8-12 h v.o. o 300 mg/12-24 h vía rectal, y mantenimiento con 125 mg/12-24 h v.o. o 300 mg/24 h vía rectal En gota aguda 125-250 mg/8 h v.o. o 300 mg/12 h vía rectal durante 1-3 días y continuando con 125 mg/12-24 h v.o. o rectal durante 1 semana como máximo
Propifenazona	Analgésico (dolor de muelas, neuralgias, postoperatorio, etc.), dismenorrea y antipirético (enfriamientos febriles, afecciones gripales)	En analgesia y piresis: 220-440 mg/12-24 h v.o., 440 mg/8-24 h vía rectal

Ácidos propiónicos		
Fenbufeno	Analgésico (dolor inflamatorio) y antiinflamatorio (AR, OA, espondilitis anquilosante, bursitis, capsulitis, tendinitis, gota)	En analgesia e inflamación: 900 mg/día v.o. en 2 tomas (300 mg por la mañana y 600 mg al acostarse)
Fenoprofeno	Analgésico (dolor leve o moderado), dismenorrea y antiinflamatorio (AR, OA)	En analgesia: 200 mg/4-6 h En inflamación: 300-600 mg 3-4 veces/día (máximo 3,2 g/día)
Flurbiprofeno	Analgésico y antiinflamatorio (AR, OA)	En analgesia: 50 mg/4-6 h En inflamación: 200-300 mg/día en 2-4 dosis v.o. (máximo 300 mg/día y 100 mg/dosis)
Ibuprofeno	Analgésico (dolor leve o moderado), dismenorrea, antiinflamatorio (AR, OA, gota, bursitis, sinovitis, capsulitis, etc.) y antipirético	En analgesia y piresis: 200-400 mg/4-6 h v.o. (máximo 3,2 g/día) En dismenorrea: 400 mg/4-6 h v.o. En inflamación: 400-800 mg/4-8 h v.o. (máximo 3,2 g/día) o 500 mg/8 h vía rectal o 3-4 aplicaciones/día vía tópica
Naproxeno	Analgésico, antiinflamatorio (AR, OA), gota aguda y antipirético	En analgesia e inflamación: 250-500 mg v.o. (máximo 1,5 g/día) o 375-500 mg 2 veces/día v.o. para los de liberación retardada o 275-550 mg 2 veces/día v.o. (máximo 1,65 g/día) para naproxeno sódico En la gota 750 mg v.o. inicialmente y posteriormente 250 mg/8 h o 825 mg v.o. inicialmente y luego 275 mg/8 h v.o. para naproxeno sódico
Ketoprofeno	Analgésico, antiinflamatorio (AR, OA, espondilitis anquilosante, bursitis, tendinitis, etc.) y antipirético	En analgesia e inflamación: 50-100 mg 2 veces/día v.o. o 200 mg/día v.o. los de liberación retardada, o 100 mg 1-2 veces/día vía rectal, o 100-200 mg/día i.m.

Ácidos acéticos		
Aceclofenaco	Analgésico (dolor inflamatorio), dismenorrea primaria y antiinflamatorio (AR, OA, espondilitis anquilosante, bursitis, capsulitis, tendinitis, etc.)	En analgesia e inflamación 100 mg/12 h v.o. o 150 mg/12-24 h i.m. (máximo 2 días), o 1,5-2 g 3-4 veces/día vía tópica
Diclofenaco	Analgésico (dolor inflamatorio postoperatorio y cólico renal), dismenorrea y antiinflamatorio (AR, OA, artritis juvenil, espondilitis anquilosante, bursitis, capsulitis, tendinitis, conjuntivitis crónica no infecciosa, inflamación postoperatoria del segmento anterior del ojo e inhibición de la miosis preoperatoria y postoperatoria de cataratas)	En dismenorrea: inicialmente 100 mg seguido de 50 mg/8 h v.o. o rectal (máx. 200 mg el primer día y 150 mg los días siguientes) En dolor postoperatorio: 75 mg/24 h i.v. durante 2 días máximo y superada la crisis se pasará a v.o. o rectal En cólico renal: inicialmente 75 mg seguido de 75 mg a los 30 min (máximo 150 mg/día) En inflamación: inicialmente 50 mg/8-12 h v.o. y como mantenimiento 50 mg/12 h v.o., o 75-150 mg/24 h v.o. para las formas retardadas o 100 mg/24 h al acostarse vía rectal, o 3-4 aplicaciones/día (2-4 g/aplicación) vía tópica, o 1 gota/3-5 veces durante las 3 h previas a la intervención quirúrgica siguiendo con 3 gotas a intervalos regulares tras la intervención y mantenimiento 1-2 gotas/5-8 h vía tópica ocular
Etodolaco	Analgésico (dolor musculoesquelético y postoperatorio en cirugía urogenital y ortopédica) y antiinflamatorio (AR, OA, artritis gotosa)	En analgesia e inflamación: 400-1.000 mg 1 vez/día v.o. (máximo 1.000 mg/día)
Indometacina	Analgésico (intervenciones odontológicas y cirugía ortopédica) y antiinflamatorio (AR, OA, espondilitis anquilosante, gota, bursitis, tendinitis, etc.)	En analgesia e inflamación: 25-50 mg 3-4 veces/día v.o. (máx. 200 mg/día), o 75 mg/1-2 veces/día v.o. para los de liberación retardada o 50 mg 2 veces/día-100 mg 1 vez/día vía rectal, o 25-100 mg/día i.m.
Ketorolaco	Analgésico (poscirugía abdominal mayor, ortopédica, ginecológica y odontológica, ciática, dolor oncológico y urológico tipo cólico renal, traumatismos agudos y crónicos)	En analgesia: 30 mg/6 h i.v. (máx. 120 mg/día durante ≤ 5 días) o 30-60 mg seguido de 10-30 mg/4-6 h i.m. (máx. 120 mg/día durante ≤ 5 días), o 10 mg/6 h v.o. (máx. 40 mg/día)
Sulindaco	Analgésico (dolor inflamatorio) y antiinflamatorio (AR, OA, espondilitis anquilosante, bursitis, capsulitis, tendinitis, gota)	En analgesia e inflamación: 200 mg/12 h v.o. (máx. 600 mg/día)

Oxicams		
Lornoxicam	Analgésico (dolor postoperatorio moderado y asociado a lumbociática aguda, así como a otros procesos inflamatorios) y antiinflamatorio (AR, OA)	En analgesia: 8-16 mg/día v.o. repartidos en 2-3 dosis En inflamación: inicialmente 12 mg/día en 2-3 dosis seguido de 16 mg/día
Piroxicam	Analgésico (dolor inflamatorio), dismenorrea primaria, ataques agudos de gota y antiinflamatorio (AR, OA, espondilitis anquilosante, bursitis, capsulitis, etc.)	En dismenorrea primaria: 40 mg/24 h durante los dos primeros días seguido de 20 mg/24 h durante 1-3 días más v.o., i.m. o rectal En ataques agudos de gota: inicialmente 40 mg/24 h continuando con 40 mg (dosis única o fraccionada) durante 4-6 días siguientes v.o., rectal o i.m. En trastornos musculoesqueléticos agudos: 40 mg/24 h durante 2 días seguido de 20 mg/día durante 7-14 días v.o., rectal o i.m. En procesos artríticos: inicialmente 20 mg/24 h y como mantenimiento 10-20 mg/24 h v.o., rectal o i.m.
Tenoxicam	Analgésico (dolor inflamatorio), enfermedad aguda por depósito de pirofosfato cálcico y antiinflamatorio (AR, OA, artritis gotosa, bursitis, tendinitis, etc.)	En analgesia e inflamación: 20 mg/24 h v.o. o rectal En artritis gotosa: 40 mg/24 h los dos primeros días v.o. o rectal

Otros		
Celecoxib	Antiinflamatorio (AR, OA, artrosis)	En AR y OA: 200-400 mg/día en dos tomas (máx. 400 mg/día) En artrosis: 200 mg/1 vez/día o en dos tomas (máx. 400 mg/día)
Etoricoxib	Antiinflamatorio (AR, OA, artrosis) y analgésico (artritis gotosa aguda)	En inflamación: 60 mg/24 h v.o.
Meloxicam	Antiinflamatorio (AR, OA, espondilitis anquilosante)	En OA y espondilitis anquilosante: 7,5 mg/24 h v.o. o rectal (máx. 15 mg/día) En AR: 15 mg/24 h v.o. o rectal
Nabumetona	Antiinflamatorio (AR, OA)	En inflamación: 1.000 mg/24 h v.o. (máx. 1.500 mg-2 g en dosis única o fraccionada)
Nimesulida	Analgésico (dolor postoperatorio y traumático), antiinflamatorio (inflamación postoperatoria y traumatismos musculoesqueléticos), dismenorrea y antipirético	En analgesia o inflamación: 100 mg/12 h v.o. (máximo 200 mg/24 h durante 14 días) En piresis: 100 mg/12 h v.o. En dismenorrea: 100 mg/12 h comenzando 3-5 días antes de la menstruación
Parecoxib	Analgésico (dolor postoperatorio)	En analgesia: 40 mg i.v. o i.m., seguido de 20-40 mg/6-12 h (máx. 80 mg/día)
Valdecoxib	Antiinflamatorio (AR, OA) y analgésico (dismenorrea primaria)	En AR y OA: 10 mg 1 vez/día v.o. En dolores menstruales: 40 mg 1 vez/día v.o.

AR: artritis reumatoide, IAM: infarto agudo de miocardio; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenosa; OA: osteoartritis; v.o.: vía oral.

TOXICIDAD Y EFECTOS ADVERSOS

- **Alteraciones y lesiones gastrointestinales**

Por inhibición de síntesis de PG protectoras de la mucosa (COX-1) y efecto antiagregante de plaquetas.

* pirosis, gastritis, hemorragias y úlceras GI.

* hepatitis **Paracetamol** > 4 gr.

+ frecuentes >60 años o con antecedentes de hemorragias GI, empleo simultáneo de **corticoides**, **anticoagulantes**, alcohol y tabaco.

Pacientes de mayor riesgo: - COX1/COX2 + PROTECTOR (anti H2 como **ranitidina** o **omeprazol**) - Inhibidores COX-2, - Pacientes con úlcera perforante + **misoprostol** (análogo de la PGE).

- **Alteraciones renales**

Inhiben PG → disminuyendo vasodilatación renal → reduciendo filtración glomerular y flujo renal.

St en ttos prolongados.



- **Reacciones de hipersensibilidad**

muy frecuentes (20%) y están relacionados con la reducción de PGE2 y el incremento de la actividad de LTC4. Pueden existir reacciones cruzadas. Se manifiestan con erupciones, urticaria, angioedema, rinitis, asma bronquial, diarrea y shock anafiláctico.



- **Alteraciones hepáticas**

Los más hepatotóxicos son AAS (síndrome de Reye), diclofenaco, sulindaco, fenilbutazona y paracetamol.



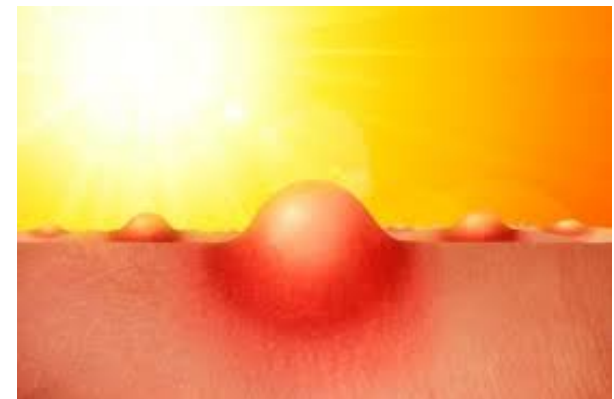
- **Reacciones cutáneas**

Fotosensibilidad (evitar exposición al sol con administraciones tópicas).

El síndrome de Reye es una enfermedad rara que puede afectar la sangre, el hígado y el cerebro de una persona que tuvo una infección viral recientemente. Tomar aspirina aumenta el riesgo de adquirirla.



Fotosensibilidad
Ver prospecto



- **Alteraciones hematológicas**

Diátesis hemorrágicas por déficit de agregación plaquetaria, anemia hemolítica, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia, y los más lesivos: **fenilbutazona**, **indometacina**, **diclofenaco** y **metamizol**.

Frente a la acción cardioprotectora de algunos AINE, como el AAS, otros usados a dosis altas (**ibuprofeno**, **naproxeno**, **diclofenaco**, ...), tienen un alto porcentaje de inducir acontecimientos adversos a nivel cardiovascular (infarto de miocardio, shock, hipertensión) y vascular (vasculitis, edemas). los inhibidores selectivos de la COX-2 parecen presentar una menor incidencia.





Metamizol es un analgésico y antipirético comercializado desde hace más de 50 años en nuestro país con diferentes nombres comerciales^a. Se trata de medicamentos muy utilizados en España indicados como analgésicos en distintas situaciones que cursan con dolor agudo moderado a severo, y como antipirético cuando otras alternativas no son eficaces (consultar [ficha técnica de los medicamentos con metamizol](#) )

Entre sus posibles reacciones adversas, la aparición de agranulocitosis o de neutropenia es conocida y, aunque de frecuencia muy baja¹, es una reacción grave que puede llegar a producir la muerte del paciente. Aunque se desconoce su etiopatogenia, se considera una reacción de tipo inmunológico (consultar [ficha técnica de los medicamentos con metamizol](#) )

La AEMPS ha revisado la situación en España con motivo de la notificación reciente al Sistema Español de Farmacovigilancia de casos de agranulocitosis, particularmente en pacientes de origen británico. La AEMPS ha consultado al Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano y a expertos clínicos sobre este asunto.

La información de los casos notificados en España indica que su número se ha incrementado en los últimos años de forma paralela al aumento del consumo de este analgésico. Sin embargo, los datos disponibles no posibilitan el cálculo de la incidencia de aparición y es probable que exista una importante infranotificación al ser una reacción adversa conocida. Los datos confirman también el mayor riesgo en pacientes de edad avanzada, algo ya conocido. Aunque esta reacción adversa puede aparecer en cualquier momento del tratamiento, en más de la mitad de los casos notificados en los que se dispone información, la duración del mismo fue superior a una semana.

El uso de metamizol en España, en base a los datos de prescripción con cargo a recetas del Sistema Nacional de Salud se ha duplicado en los últimos 10 años, siendo el aumento más acusado en los 5 últimos (a modo de ejemplo en 2013 y 2017 se dispensaron en este ámbito 14,6 y 22,8 millones de envases de cápsulas respectivamente). Los datos procedentes de la base de datos BIFAP^b corroboran también un incremento de la prevalencia de uso de metamizol, con un mayor uso en pacientes de edad avanzada.

Aunque se ha discutido desde hace años sobre una mayor susceptibilidad para la agranulocitosis en la población del norte de Europa²⁻⁴ y se han estudiado ciertos factores genéticos⁵, con la información disponible no se puede ni descartar ni confirmar un mayor riesgo en poblaciones con características étnicas específicas⁶.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Aumento del riesgo de hemorragias junto con heparina y anticoagulantes orales.
- Aumento de la nefrotoxicidad de ciclosporina y aminoglucósidos
- Disminuyen el efecto antihipertensivo de los β -bloqueadores
- Alcohol potencia la hepatotoxicidad del paracetamol y el riesgo de úlceras con AAS

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Contraindicados en

- **hipersensibilidad al principio activo u otros similares (sensibilidad cruzada)**
- **hemorragia gastrointestinal activa y enfermedad ulcerosa**

Precauciones en

- **enfermedad cardiovascular grave, renal o hepática**
- **Diabetes**
- **historia de enfermedad ulcerosa**
- **consumo crónico de alcohol**
- **embarazo, lactancia y en niños** la seguridad no ha sido bien establecida en el embarazo y niños (paracetamol es el de elección)

ANTIRREUMÁTICOS

- Artritis reumatoidea, enfermedad autoinmunológica de etiología desconocida, sin cura ni forma de prevención, que se caracteriza por una sinovitis erosiva simétrica, en la cual el tejido conjuntivo prolifera, invade y erosiona el cartílago y el hueso de las articulaciones y, a veces, por una afectación multisistémica. En la mayoría de los pacientes la enfermedad sigue un curso crónico fluctuante que, si no se trata, conduce a una progresiva destrucción, deformidad e incapacidad de las articulaciones afectadas.



Aspectos esenciales del tratamiento óptimo de la enfermedad

- a) diagnóstico diferencial precoz
- b) tratamiento inicial con AINE
- c) uso de fármacos modificadores del curso de la enfermedad
- d) uso de glucocorticoides, a dosis bajas por vía oral, o en inyección intraarticular
- e) evaluación sistemática y periódica de la adecuación del tratamiento (monitorización radiológica, humoral y funcional de la progresión de la enfermedad y de toxicidad asociada al tratamiento)
- f) las intervenciones de educación y rehabilitación del paciente.

AINE

Considerados clásicamente agentes de aplicación primaria, su utilidad es fundamentalmente sintomática: alivian el dolor y reducen la inflamación, pero no alteran el curso de la enfermedad ni previenen la destrucción de las articulaciones.

No existen diferencias significativas entre ellos en cuanto a la **eficacia**, basándose su elección en otros factores: **régimen de dosificación, tolerancia, costo, existencia de fármacos y otras enfermedades, edad y preferencias del paciente**.

En función de las **dosis** utilizadas y el **uso prolongado**, son de aplicación las medidas para minimizar la toxicidad gastrointestinal de estos fármacos.

Fármacos modificadores del curso de la enfermedad

Fcos potencialmente capaces de influir sobre la evolución de las enfermedades reumáticas, pueden reducir o prevenir la lesión de las articulaciones, al menos **por un período de tiempo, preservando su integridad y funcionalidad**.

En virtud de las diferencias en eficacia y toxicidad, **se dividen en dos grupos**:

- **Productos de aplicación secundaria:** **sales de oro, D-penicilamina, cloroquina e hidroxicloroquina y sulfasalazina**.
- **Productos de aplicación terciaria:** agentes citotóxicos (**metotrexato, azatioprina y ciclofosfamida**) e inmunodepresores (**ciclosporina**). En función de su toxicidad se reservan para el tratamiento de formas particularmente graves y, en la artritis reumatoidea, para situaciones más agresivas que no responden a los fármacos anteriormente descritos. En cualquier caso, existe actualmente la tendencia a emplear alguno de estos fármacos más tempranamente, especialmente el metotrexato, con la esperanza de frenar o retrasar la evolución de las formas más agresivas.

Tabla 26.2 Comparación de algunos fármacos «modificadores de la enfermedad» e inmunodepresores utilizados para el tratamiento de las artritis

Tipo	Fármaco	Indicación	Gravedad	Observaciones
Compuestos de oro	Aurotiomalato sódico Auranofina	AR, ARJ AR		
Antipalúdicos	Cloroquina	AR, LES	Moderada	Útil cuando otros tratamientos fracasan
	Sulfato de hidroxiclороquina	AR, LES	Moderada	También útil en algunos trastornos cutáneos
Inmunomoduladores	Metotrexato	AR, PS	Moderada a grave	Fármaco de «elección» También se utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, la psoriasis y el cáncer
	Azatioprina	AR		Se utiliza cuando no son eficaces otros tratamientos También se utiliza para evitar el rechazo del trasplante
	Ciclosporina	AR, DA, PS	Grave	Se utiliza cuando no son eficaces otros tratamientos También se usa en algunas enfermedades cutáneas y para evitar el rechazo del trasplante
	Ciclofosfamida	AR	Grave	Se utiliza cuando no son eficaces otros tratamientos
	Leflunomida	AR, PA	Moderada a grave	También se usa en la artritis psoriásica
AINE	Sulfasalacina	AR, PA		Fármaco de primera elección También se usa en la colitis ulcerosa
Metabolito de penicilina	Penicilamina	AR	Grave	

AINE, antiinflamatorio no esteroideo; AR, artritis reumatoide; ARJ, artritis reumatoide juvenil; DA, dermatitis atópica; LES, lupus eritematoso sistémico; PS, psoriasis.

(Datos tomados de varias fuentes, incluido el *British National Formulary*.)



FARMACOLOGÍA HUMANA

2º CURSO GRADO ENFERMERÍA

Tema 9. Analgésicos opiáceos.



INTRODUCCIÓN



- Analgésicos opiáceos derivan del extracto del opio que procede de planta *Papaver somniferum*.
- Tiene muchos alcaloides, el ppal es la **morfina** dios griego Morfeo (Dios de los Sueños).
- Opiáceo y opioide:
 - Opiáceo: productos obtenidos del opio
 - Opiode: sustancia exógena o endógena con afinidad por el receptor opioide, desplazable por el fco antagonista **naloxona**
- En SNC existen péptidos con prop fcologicas similares a los opiáceos, péptidos opioides endógenos: nociceptina, encefalinas, dinorfinas y endorfinas.

CLASIFICACIÓN OPIÁCEOS

- **SEGÚN SU ORIGEN**

- **Alcaloides naturales del opio:** morfina y codeína
- **Derivados semisintéticos:** heroína, oxicodona, buprenorfina y tramadol.
- **Opiáceos sintéticos:** metadona, fentanilo, dextropropoxifeno, pentazocina y naloxona.

- **SEGÚN SU POTENCIA ANALGÉSICA**

- **Opiáceos débiles o menores:** codeína, dextropropoxifeno y tramadol.
- **Opiáceos potentes o mayores:** oxicodona, morfina, meperidina, metadona, fentanilo, buprenorfina.

- **SEGÚN SU RELACIÓN CON EL RECEPTOR**

- **Agonistas puros:** morfina, petidina, metadona, fentanilo, codeína, dextropropoxifeno y tramadol.
- **Agonistas-antagonistas:** pentazocina.
- **Agonistas parciales:** buprenorfina.
- **Antagonistas puros:** naloxona, naltrexona

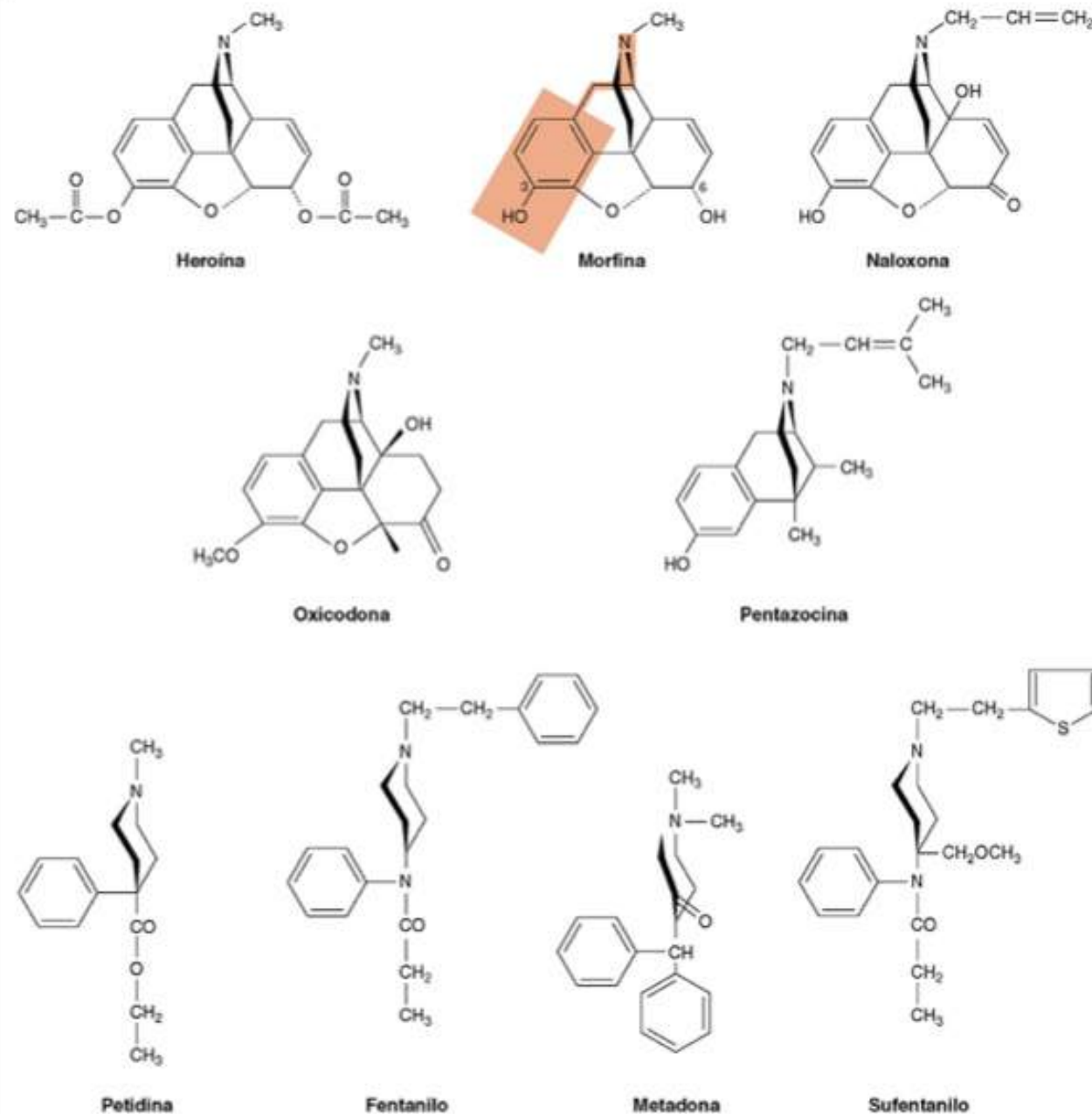
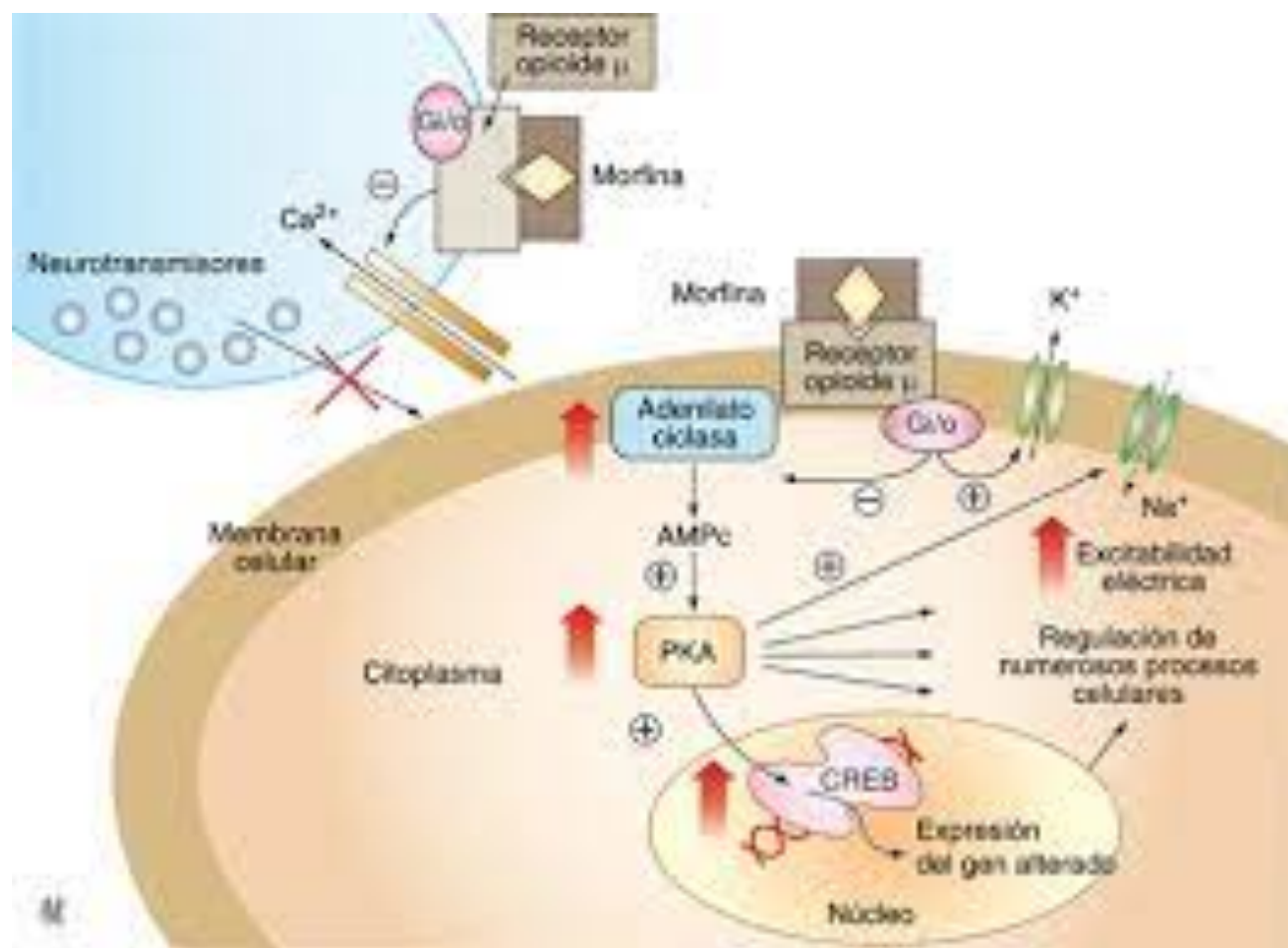


Figura 41.7 Estructuras de algunos analgésicos opioides. El área con fondo de color indica la parte de la molécula de morfina que es estructuralmente similar a la tirosina, el aminoácido N-terminal en las endorfinas. Se indican los átomos de carbono 3 y 6 en la estructura de la morfina. La diarmorfina (heroína) es la 3,6-diacetilmorfina y la morfina es metabolizada por adición de una fracción de glucurónido en las posiciones 3 o 6.

MECANISMO DE ACCIÓN

- Interactúan sobre sus propios receptores, receptores opiodes.
- 4 tipos de receptores opioides μ , γ , δ y κ :
 - 3 subtipos μ (mu): $\mu 1$ $\mu 2$ $\mu 3$. Abre canales de potasio, ppal diana de analgésicos opiáceos, responsable de muchas reacciones adversas.
 - 2 subtipos γ (sigma): $\gamma 1$ $\gamma 2$. Abre canales de potasio.
 - 3 subtipos κ (Kappa): 1κ 2κ 3κ . Cierra canales de calcio, contribuye a la analgesia espinal.
- Son receptores acoplados a proteínas G.
 - Inhiben la adenilato ciclasa (ATP $\rightarrow$ AMPc + PPi), reducen el contenido intracelular de AMPc.
 - Actúan sobre los canales iónicos, facilitando la apertura de los canales de potasio e inhiben la de los canales de calcio controlados por voltaje.



FARMACOCINÉTICA

- Mayoría analgésicos opiáceos se absorben bien vo, sc, im e iv.
- vo efecto primer paso obliga a dosis mayor que vía parenteral para =efecto.
- vía parenteral (im, sc) para cuadros agudos graves
- iv para emergencias o bombas de perfusión o bombas de analgesia controlada por pcte
- vo dolor agudo leve-moderado
- vía transdérmica (parches) dolor crónico



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

SOBRE SNC

- **Analgesia**

Ppal acción farmacológica.

Consecuencia de acción de la morfina sobre receptores μ

Disminuyen o suprimen el dolor de gran intensidad

Atenúan la percepción del tono desagradable o angustioso del dolor

Sensación de bienestar, euforia

Reducción agitación y ansiedad asociadas a una enfermedad

- **Sedación**

Somnolencia más común en individuos de edad avanzada.



- **Depresión respiratoria**

Depende de la vía de admón, máx vía iv e intraventricular, mínima vo y epidural.

Causa más frecuente de muerte en intox aguda.

- **Supresión de la tos**

Codeína y dextrometorfano

- **Nauseas y vómitos**

Por activación del área quimiorreceptora del área postrema

- **Miosis**

Pupilas puntiformes caract diagnóstica de sobredosis opiáceas (resto causas de coma y depresión respiratoria producen midriasis).



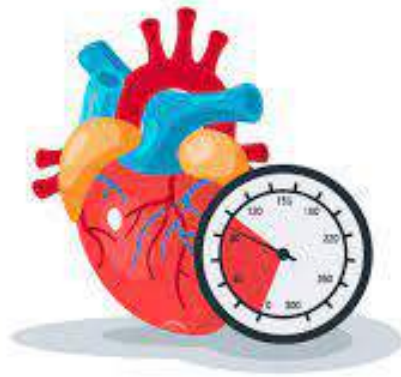


EN EL APARATO DIGESTIVO

Disminución de la motilidad y la secreción intestinal y el aumento de tono de esfínteres, produciendo estreñimiento.

Reducen la motilidad y retardan el vaciado gástrico, pueden producir retraso de la absorción de otros fcos.

Incrementan el tono de la vesícula biliar y contraen el esfínter de Oddi. Pctes con cólicos biliares no deben tomar opiáceos, pueden agravar el dolor.



EN SIST CARDIOVASCULAR

Hipotensión por acción sobre centro vasomotor.

Vasodilatación arterial y venosa.

Bradicardia de origen vagal.

Estimulan la liberación de histamina, **prurito**.

EFFECTO GENITOURINARIOS

Deprimen el reflejo del vaciamiento vesical provocando **retención urinaria**.

Inhibición de la respuesta refleja a la micción.

EN SIST INMUNOLÓGICO

Actividad **inmunodepresora** por acción directa sobre células inmunes que poseen receptores opioides



TOLERANCIA Y DEPENDENCIA

TOLERANCIA

- Incremento de la dosis necesaria para producir un determinado efecto farmacológico
- Se desarrolla con gran rapidez
- Acompañada de síndrome de abstinencia físico
- Mas frecuente cuando se administran dosis grandes a intervalos breves
- Disminuye al mínimo cuando se usan cantidades pequeñas con intervalos prolongados entre dosis





DEPENDENCIA

- Estado en el que la retirada brusca del fármaco produce efectos fisiológicos adversos, se conoce como **síndrome de abstinencia** (hipertensión, taquicardia, rinorrea, escalofríos, vómitos, diarrea y ansiedad).
- Precaución de reducir la dosificación a medida que cede el dolor y prolongar la retirada durante 4 o 5 días.
- **2 tipos de dependencia:**
 - **Física:** se asocia al síndrome de abstinencia, dura algunos días
 - **Psicológica:** dura meses o años (raro en ptes con opiáceos con fines analgésicos)

- Diferenciar de **adicción**: desorden neurobiológico crónico, comportamiento social inadaptado con pérdida de autocontrol, uso compulsivo e incluso autodestructivo de sustancias.
- Estos fcos cuando se usan para el tto del dolor no producen adicción.



EFFECTOS ADVERSOS

- **Disforia.** Emoción desagradable o molesta. Estimula la ansiedad y el temor. St en cuando se usan como drogas de abuso.
- **Somnolencia.** Precaución ancianos por caídas.
- **Depresión respiratoria.** Si grave → **naloxona**.
- **Hipotensión ortostática y vasodilatación.**
- **Incremento presión intracraneal.** No en traumatismos craneoencefálicos, hasta descartar hematomas o hemorragias.
- **Nauseas y vómitos.** Tto → domperidona o metoclopramida.
- **Estreñimiento.** Profilaxis → laxantes. Si impactación fecal → enema.
- **Inmunodepresión y convulsiones.** + en niños.
- **Urticaria y prurito.**

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES



- Administración de diferentes fármacos opiáceos (agonistas-antagonistas como pentazocina y agonista como morfina puede ↓analgesia incluso cuadro de abstinencia)
- Embarazo (dependencia y síntomas de abstinencia neonatal). Pasa a leche
- Traumatismos craneoencefálicos. Puede enmascarar signos de ↑presión intracraneal.
- Ancianos más sensibles depresión respiratoria (dosis menores o en intervalos más amplios).
- Cólico biliar, hipertrofia de próstata (retención urinaria), asma o EPOC...

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Con **otras sustancias depresoras del SNC** potenciación mutua: alcohol, hipnóticos, ansiolíticos, antidepresivos, antipsicóticos o anestésicos
- Con **fcos antidepresivos IMAO** cuadro tóxico por coma hiperpirético

TOXICIDAD AGUDA

- **Depresión central generalizada** que puede llevar al **coma por hipoxia, apnea** e incluso **muerte**.
- Miosis bilateral muy acentuada. **Pupilas puntiformes**.
- Tto de elección → **naloxona** (antagonista)
- Si hay signos de **cianosis central, paro respiratorio, convulsiones, arritmias o paro cardíaco** → **ventilación asistida y maniobras de soporte**



APLICACIONES TERAPÉUTICAS



FCOS AGONISTAS

- Tto del dolor agudo y crónico **tramadol codeína morfina fentanilo oxycodona**
- Tos **codeína**
- Diarrea **loperamida**
- Edema agudo de pulmón
- Disnea de enfermedades terminales
- Anestesia **fentanilo**
- Desintoxicación a opiáceos **metadona**
- Prevención de recaídas a opiáceos



FCOS ANTAGONISTAS

- Desintoxicación a opiáceos
- Prevención de recaídas a opiáceos **naltrexona**
- Tto del alcoholismo



- En ptes que no han recibido opiáceos empezamos con dosis bajas
- Si pte en tto con morfina y presenta dolor inesperado dosis de rescate
- Dosis de opiáceos a intervalos fijos es más eficaz que la admon a demanda
- **Protocolo OMS tto escalonado del dolor:**
 1. Fcos de potencia analgésica baja
 2. Opiáceos débiles: tramadol, codeína, dextropropoxifeno
 3. Opiáceos potentes: morfina, fentanilo, hidromorfona o metadona
- Si hay q cambiar de opiáceo considerar las dosis equianalgésicas 10mg de morfina equivalen a:
120mg de codeína, 2mg de hidromorfona, 10mg de metadona, 0,1mg de fentanilo y 0,4 de buprenorfina



ANALGÉSICOS OPIOIDES DÉBILES

Tramadol

- Analgesico muy eficaz
- Vo, im, iv
- Menos efectos advesos que otros opiodes

Codeína

- Escasa potencia analgésica, dolores leves
- Antitusígeno
- Preparados conjuntos con paracetamol
- Vo, vrectal

Loperamida

- antidiarreico



ANALGÉSICOS OPIOIDES POTENTES

Morfina

- Opiode potente de referencia
- Dolor oncológico intenso
- No tiene techo analgésico
- vo, sc, im, iv



Fentanilo

- Vtransdérmica parches
- Cuando no se puede usar vo o intolerancia a efectos 2os
- Anestesia
- Dolor crónico intenso



techo analgésico: LÍMITE EN EL ALIVIO DEL DOLOR, es decir, llega un momento que aunque se aumente la dosis del medicamento no aumenta el alivio del dolor

Oxicodona

- Dolor oncológico intenso



Buprenorfina

- Dolor moderado o intenso
- Tiene techo terapéutico. Dosis máxima diaria por encima de la cual no se consigue un mayor efecto analgésico.



Metadona

- Analgésico potente (ligeramente menor que morfina)
- Duración mayor
- Deshabitación y rehabilitación en drogodependientes "programa de mantenimiento con agonistas"



ANTAGONISTAS OPIÁCEOS

Naloxona

- Primer antagonista opiáceo puro
- Afinidad por los tres receptores (preferentemente μ)
- Tto de depresión respiratoria por sobredosis de opiáceos
- Via parenteral

Naltrexona

- Parecida a naloxona
- Acción mucho + prolongada
- Vo
- Tto de mantenimiento de la desintoxicación opioide
- Tto del alcoholismo





FARMACOLOGÍA HUMANA

2º CURSO GRADO ENFERMERÍA

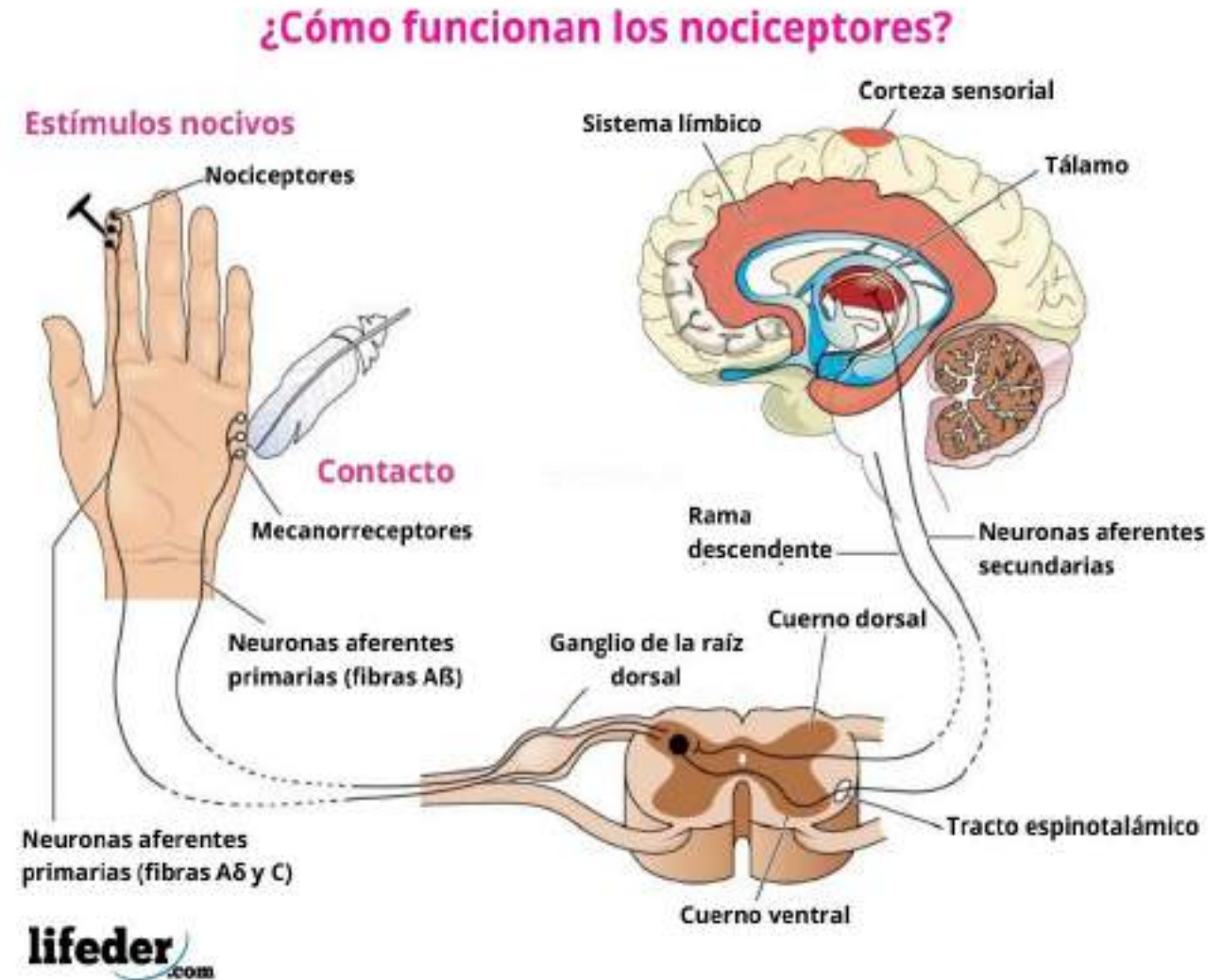
Tema 10. Anestesia local. Anestesia general.



ANESTESIA LOCAL

INTRODUCCIÓN

- Pérdida de sensibilidad sin afectar a la consciencia.
DIFERENCIA CON ANESTESIA GENERAL
- Sólo se elimina la nocicepción en una pequeña parte del cuerpo, generalmente la piel.



CLASIFICACIÓN

- **SEGÚN SU ESTRUCTURA QUIMICA**

- **ANESTÉSICO CON ENLACE ÉSTER**

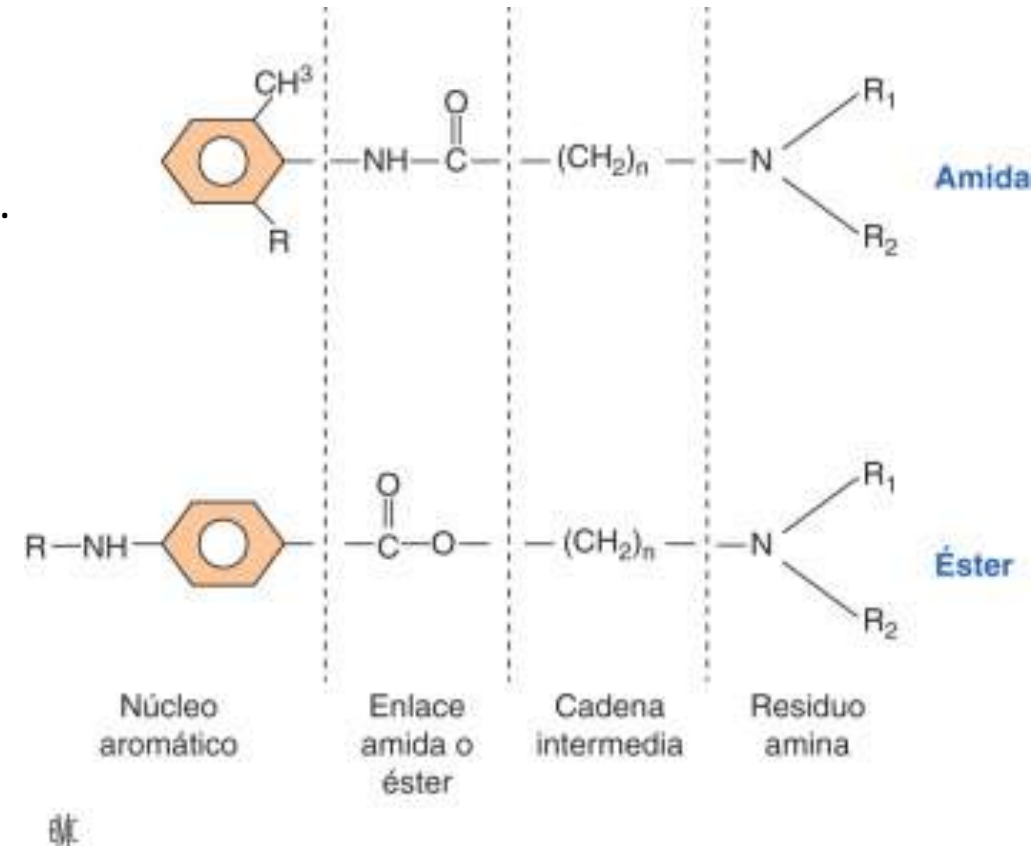
entre un grupo alcohol (-OH) y un grupo carboxilo (-COOH) formado por la eliminación de una molécula de agua (CO-O-C).

- COCAINA
 - BENZOCAINA
 - PROCAINA
 - TETRACAINA
 - CLORPROCAINA

- **ANESTÉSICO CON ENLACE AMIDA**

entre el grupo amino (-NH₂) y el grupo carboxilo (-COOH) menos efectos adversos

- LIDOCAINA
 - MEPIVACAINA
 - BUPICAINA
 - ETIDOCAINA
 - PRIOLOCAINA
 - DIBUCAINA
 - ROPIVACAINA
 - ARTICAINA



- **SEGÚN SU POTENCIA Y DURACIÓN**

la duración del efecto clínico es lo que determina la elección

- **DURACIÓN CORTA Y BAJA POTENCIA**

- COCAINA
- CLORPROCAINA

- **DURACIÓN INTERMEDIA Y MEDIA POTENCIA**

- LIDOCAINA
- MEPIVACAINA
- PRIOLOCAINA

- **DURACIÓN LARGA Y ELEVADA POTENCIA**

- BUPICAINA
- TETRACAINA
- ROPIVACAINA

ANESTESICOS CON VASOCONSTRICION (GENERALMENTE A ADRENALINA)

- **OBJETIVO:** es disminuir la velocidad de absorción vascular mejorando la profundidad y duración de la anestesia, disminuyendo el riesgo de hemorragia y la toxicidad sistémica del anestésico.
- **CONTRAINDICADO:** pacientes con hipertensión arterial grave y enfermedades coronarias (angina de pecho, infarto de miocardio reciente...)
- **NO RECOMENDADO:** en gestantes, dedos, manos, pies, oído externo, pene y piel con afecciones cutáneas (riesgo de necrosis y gangrena).

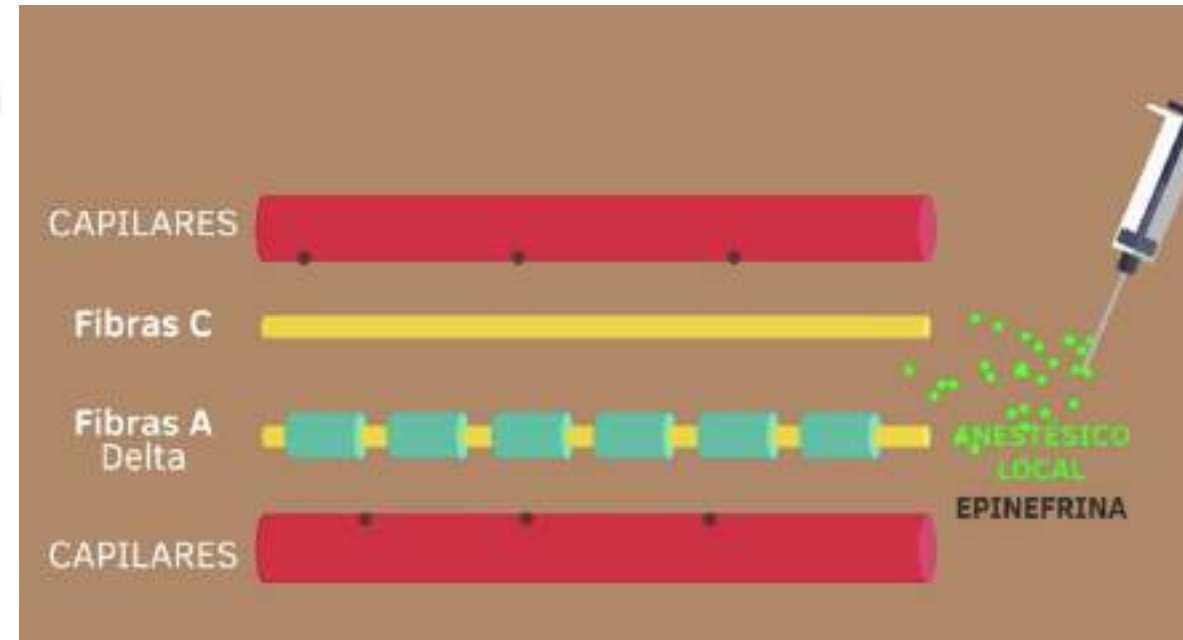
Cuando se aplica un anestésico local a un nervio mixto, la secuencia de bloqueo es:

1. Fibras B y sC (funciones autónomas): vasodilatación.
2. Fibras d-gamma C (sensación dolorosa): analgesia.
3. Fibras A-delta (sensibilidad térmica y dolorosa): analgesia.
4. Fibras A-alfa (conducción motora y propiocepción): pérdida de actividad motora y sensibilidad táctil.

La recuperación del bloqueo sigue un orden inverso al de su aparición.

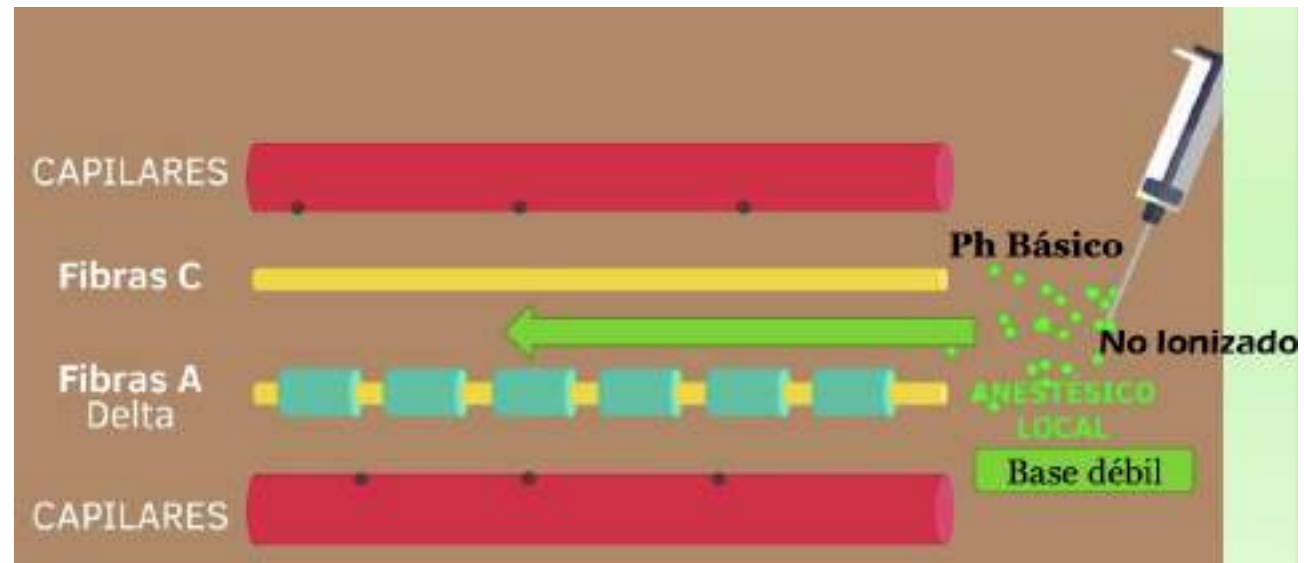
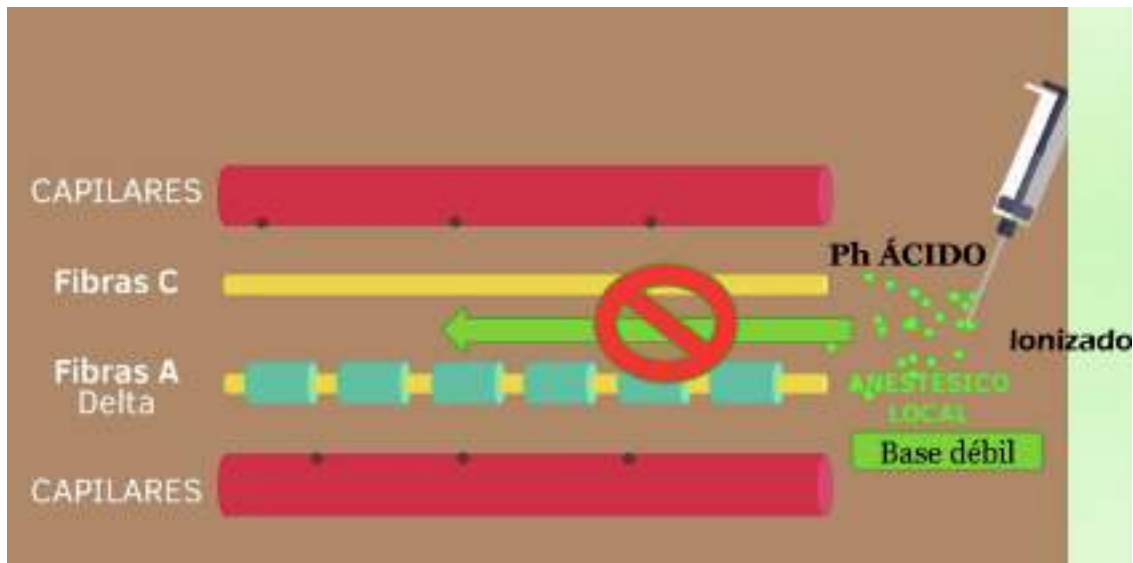
Tabla 2. Secuencia de acción de los anestésicos locales

1. Inyección del anestésico local
2. Difusión a través de la membrana del nervio
3. Equilibrio de formas ionizadas-no ionizadas en axoplasma
4. Fijación del anestésico con su receptor de membrana
5. Bloqueo del canal del sodio
6. Disminución del punto de despolarización
7. Inhibición en la progresión del potencial de acción
8. Bloqueo anestésico



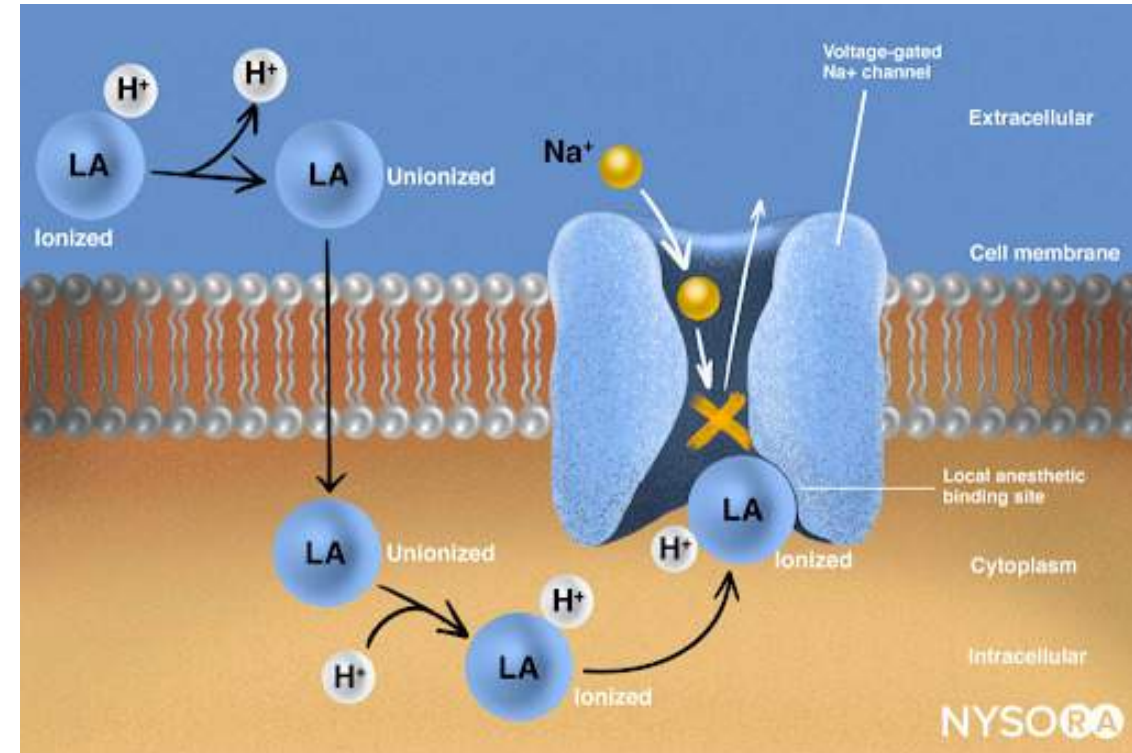
ANESTÉSICOS ASOCIADOS A BICARBONATO 1 MOLAR

- Al ser los anestésicos locales bases débiles pH: 8-9, al asociarle el bicarbonato 1 Molar incrementa la concentración de base libre no ionizada, como consecuencia la velocidad de difusión es mas rápida y se obtiene un rápido comienzo de la anestesia.



MECANISMO DE ACCIÓN

- Al depositarse cerca del nervio bloquea la conducción nerviosa, fijándose sobre los canales de Na, disminuyen la permeabilidad al Na, impidiendo el INICIO y PROPAGACION del impulso nervioso.
- ACCIÓN: se limita a la zona de aplicación y es reversible.
- <https://www.youtube.com/watch?v=dErSLBLI504>



ACCIÓN FARMACOLÓGICA

- Abolición del dolor que puede prevenir reacciones adversas como síndromes vagales y problemas cardiorrespiratorios.
- Pérdida de la sensación de tacto, temperatura y presión
- Aumentan el flujo sanguíneo en la zona bloqueada (justificación del uso de vasoconstrictores)



EFECTOS ADVERSOS

- **SNC**

- Inquietud
- Temblores
- Ansiedad
- Euforia
- Parestesias
- Perturbación visual y auditiva (acufenos)
- Crisis convulsiva
- Parada cardiorrespiratoria

- **SISTEMA RESPIRATORIO**

- Broncodilatación
- Taquipnea
- Paradas respiratorias a dosis cardiotóxicas

- **SISTEMA CARDIOVASCULAR**

- ↓ fuerza de contracción y ↓ frecuencia cardiaca
- Hipotensión
- Taquicardia
- Bradicardia
- Bloqueo auriculoventricular.

- **SISTEMA DIGESTIVO**

- Disminuye el tono basal y frecuencia de contracciones intestinales

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

ANESTESIA TÓPICA

- Anestesia superficial, no se extiende a los tejidos subcutáneos, su efecto máximo después de la aplicación, empleada en nariz, boca, corneas, vías genitourinarias, árbol traqueo bronquial, conjuntiva del ojo y piel.





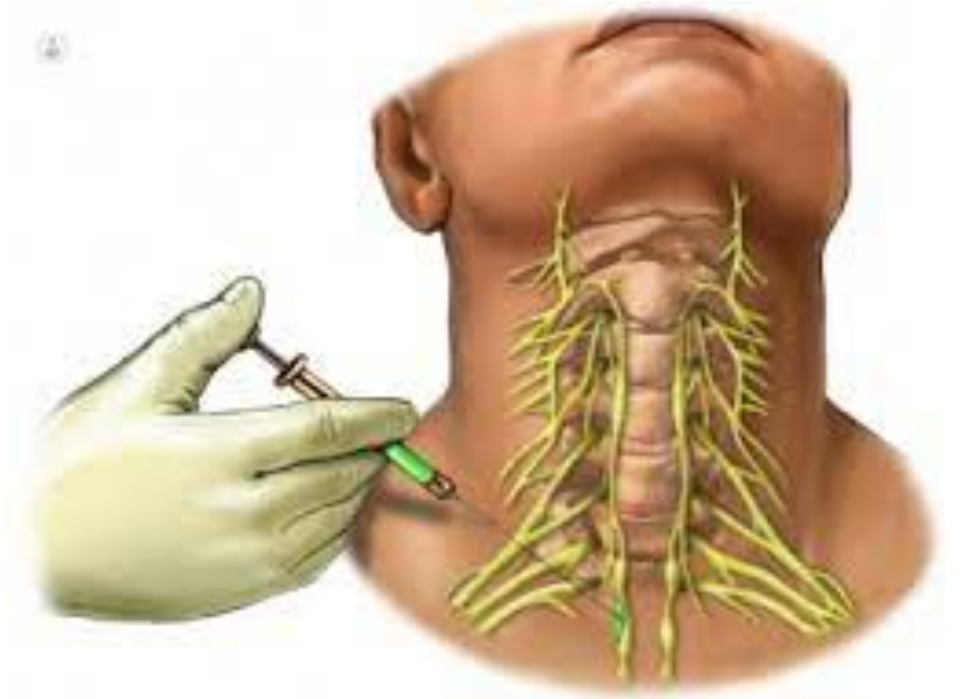
ANESTESIA POR INFILTRACIÓN

- inyección directa en tejidos sin considerar la trayectoria de los nervios cutáneos, puede ser superficial o abarcar tejidos más profundos.

VENTAJAS	DESVENTAJAS	FARMACOS UTILIZADOS
No altera las funciones corporales normales.	Dosis altas para zonas pequeñas	Artricaina 4%, Lidocaina, Procaina y Bupivacaina con o sin vasoconstrictor

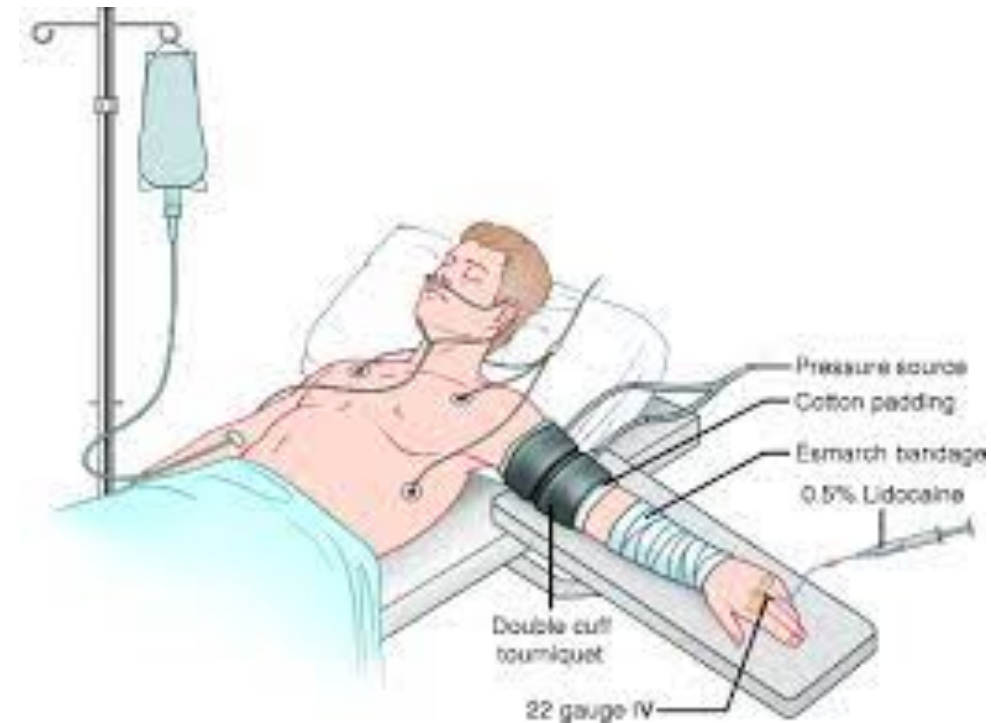
BLOQUEO NERVIOSO PERIFERICO

- Inyección próxima a un nervio o plexo nervioso. Área de bloqueo a varios centímetros de la zona de distal a inyectar(nunca en el nervio doloroso y daño de este).
- Para tratar el dolor
- La duración de la anestesia depende de las características del anestésico y de la presencia o ausencia del vasoconstrictor.



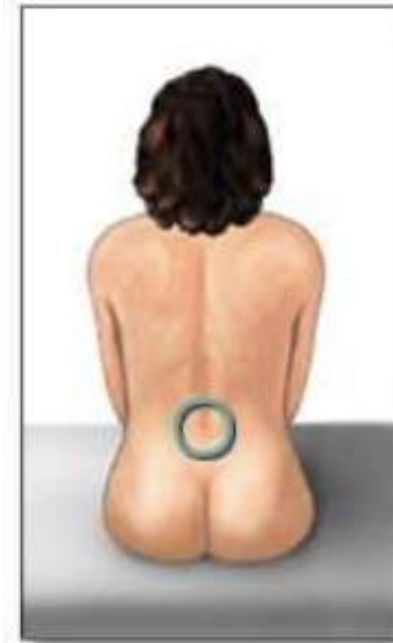
ANESTESIA REGIONAL INTRAVENOSA

- Consiste en la utilización de los vasos sanguíneos para hacer llegar el anestésico local a los troncos y terminaciones nerviosas mediante un torniquete.
- VENTAJAS: técnica simple
- DESVENTAJA: limitación en la zona de aplicación y recuperación rápida de la sensación dolorosa

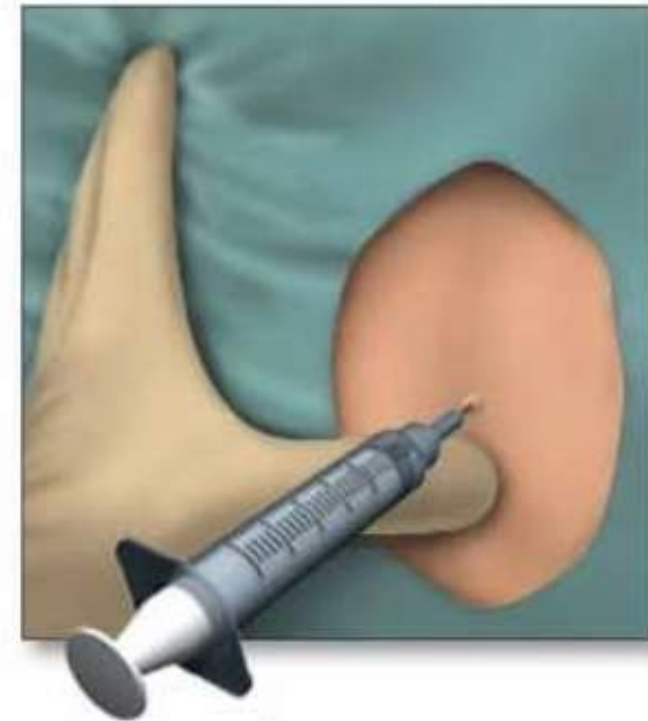


ANESTESIA ESPINAL

- Consiste en inyectar el anestésico en LCR del espacio subaracnoideo lumbar (atraviesa duramadre)
- DESVENTAJAS: introducción de sustancias extrañas en el espacio subaracnoideo, infección, hematoma, traumatismo mecánico directo, y bloqueo irreversible a concentraciones altas. Frecuente retención urinaria, hipotensión y cefaleas.



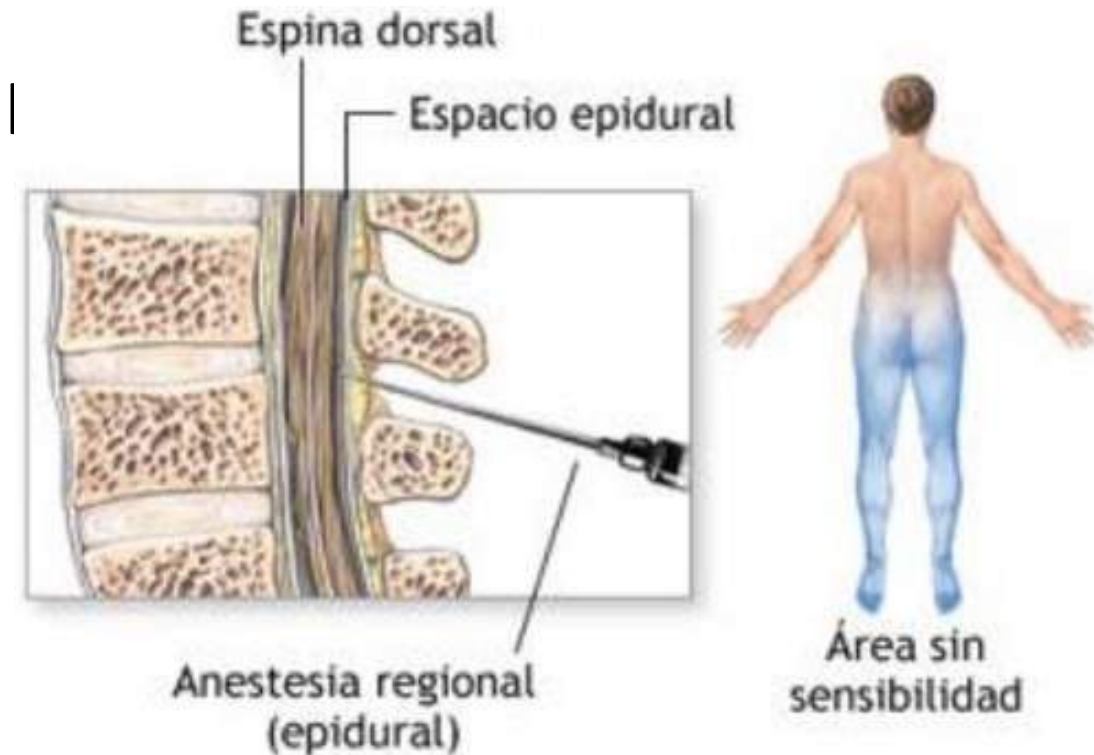
Sitio de la inyección



Inyección de anestesia

ANESTESIA EPIDURAL

- Consiste inyección en el espacio epidural (no atraviesa duramadre).
- Permite perfusión continua o administración repetida.
- DESVENTAJAS: retención urinaria
Postoperatorio hipotensión y riesgo de depresión en el feto, (atraviesan la placenta).



CUIDADOS DE ENFERMERÍA



- Evitar áreas inflamadas o infectadas: modifica pH y efecto del anestésico
- En caso de anestesia tópica nunca se aplicará el anestésico en una zona de la piel con abrasiones por riesgo de intoxicación general.
- En la anestesia bucofaríngeo aconsejar al paciente no comer mientras persista la anestesia por riesgo de aspiración o morderse.
- Antes y durante administración, realizar aspiración para prevenir administración intravascular

CUIDADOS DE ENFERMERÍA



- Después de la anestesia espinal o epidural advertir al paciente la necesidad de estar en reposo y en decúbito supino 24 horas y beber abundante agua (si lo permite la intervención), evita la aparición de cefaleas.
- Vigilancia de la primera micción, ante la posible de retención urinaria y formación de globo vesical.

ANESTESIA GENERAL

INTRODUCCIÓN

- **Anestesia general:** estado reversible de depresión del SNC inducido por fcos.
- Se caracteriza por:
 - Hipnosis (pérdida de conciencia)
 - Amnesia (pérdida de memoria)
 - Analgesia (pérdida de sensibilidad)
 - Pérdida de la actividad refleja (protección neurovegetativa)
 - Relajación muscular



- **Anestesia balanceada:** resultado de la combinación de una serie de fármacos, cada uno de los cuales se emplea para lograr un efecto concreto:
 - hipnótico para la inducción de la anestesia
 - analgésico
 - hipnótico de mantenimiento
 - relajante muscular



OBJETIVOS



- Realizar procedimientos quirúrgicos con la mínima molestia posible para el paciente.
- No deberá ser capaz de recordar la operación.
- Debe despertarse con los menores efectos secundarios posibles.

FASES DE LA ANESTESIA

- **Inducción:** el paciente pasa de un estado normal a estar anestesiado y se alcanzan los objetivos de **hipnosis, analgesia y bloqueo neuromuscular**.
despegue del avión
- **Mantenimiento:** consiste en la **administración de la anestesia durante el tiempo necesario** para realizar el procedimiento previsto. El paciente se encuentra en un estado de **coma farmacológico inducido, controlado y reversible**, mediante un número variable de fármacos que son administrados a través de medicación intravenosa o anestésicos inhalatorios (o ambos). **fase del vuelo**
- **Despertar:** la **salida del estado de anestesia** y su vuelta al estado de vigilia. Una vez finalizado el acto quirúrgico, el profesional revierte el efecto de la medicación anestésica o simplemente suspende su administración. El paciente recobra la conciencia y el control de sus funciones vitales en un plazo relativamente corto, que puede variar según las características de cada persona y la intervención propiamente dicha. Tras el despertar, es trasladado a las unidades de recuperación post anestésica. **aterrizaje del avión**

FASE DE INDUCCIÓN

Se deben cumplir tres objetivos:

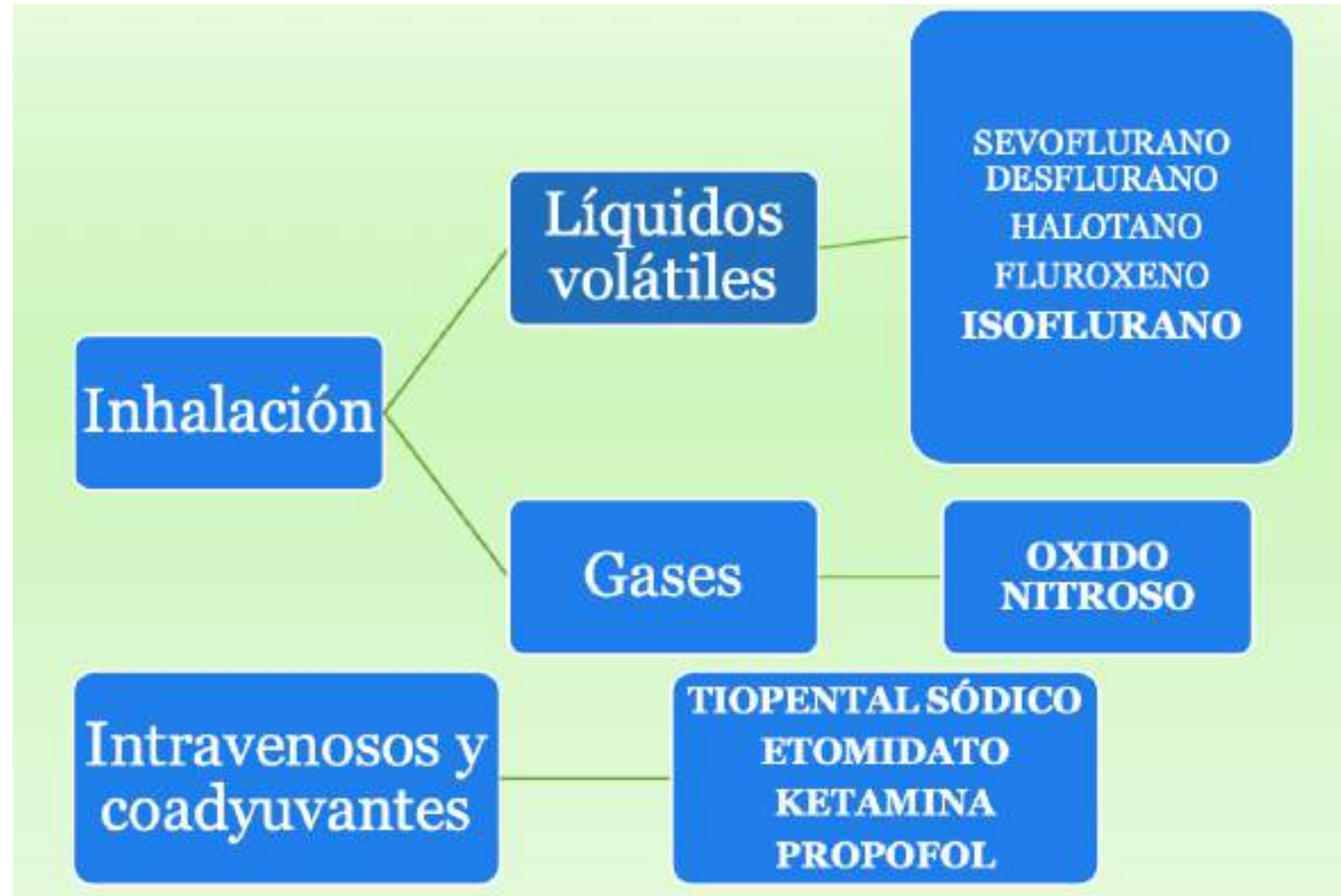
- Hipnosis
- Analgesia
- Bloqueo neuromuscular

Atropina (porque los fcos empleados son cardiodepresores) inhibe las secrecciones

La medicación que usaremos en esta fase es la siguiente:

- Premedicación:
 - Sedantes (Benzodiacepinas).
 - Anticolinérgicos (Atropina®).
- Analgésicos opiáceos:
 - Fentanilo (Fentanest®).
 - Remifentanilo (Ultiva®).
- Hipnóticos:
 - Intravenosos: Propofol®, Pentho-tal®, Etomidato y Ketamina.
 - Inhalatorios: Sevoflurano, Isoflurano, Desflurano.
- Relajantes neuromusculares:
 - Despolarizantes: Anectine®
 - No despolarizantes: Rocuronio (Es-meron®), Cisatracurio (Nimbex®), Atracurio (Tracrium®).

Hipnóticos



Anestésicos por inhalación



- Mecanismos de acción: Controversia en el mecanismo y en el lugar de acción. Mediante el control de la presión inspiratoria parcial (PI) de un agente inhalatorio, se crea un gradiente entre la máquina de anestesia y su lugar de acción, el cerebro. El principal objetivo de la anestesia inhalatoria es conseguir una presión parcial de anestésico en el cerebro constante y óptima
- Acciones farmacológicas:
 - **Isoflurano**: actúa a [] inhaladas entre 1,5-3% en < 10 minutos.
 - **Óxido nitroso**: Requiere [] 80%. Baja toxicidad.

Anestésico débil, por eso se combina con sustancias halógenas .

Puede producir hipoxemia postoperatoria si no se administra oxígeno suplementario.

No utilizarse si se sospecha neumotórax o neumocéfalo.

Gran efecto analgésico, pero no relajante muscular.

- Margen de seguridad pequeño, ya que son fármacos muy potentes que pueden provocar la muerte.
- Metabolismo:
 - Se metabolizan en el cuerpo en muy baja proporción.
 - Puede aumentar en presencia de fármacos inductores de enzimas hepáticas.
- Eliminación:
 - Pulmonar. El óxido nítrico prácticamente no se metaboliza, y se elimina fundamentalmente por el pulmón.
 - Después de iniciar la ventilación con gas libre de anestesia, baja la presión parcial en el pulmón y baja la concentración de la sangre.
 - Rápido despertar de la anestesia.

- Aplicaciones terapéuticas:

- En inducción de la anestesia general suelen usarse en combinación con fármacos coadyuvantes por vía intravenosa.
- En mantenimiento de la anestesia general puede utilizarse Óxido nitroso junto con sustancias halogenadas (líquidos volátiles)

- Reacciones adversas:

- *depresión respiratoria*
- *Aumento de las secreciones*
- *hipotensión*
- *Arritmias, isquemia miocárdica, parada cardíaca*
- *signos de irritación de la vía respiratoria (tos, respiración profunda, aumento de las secreciones, laringoespasma y faringitis).*
- *convulsiones tónico-clónicas.*
- *escalofríos, náuseas y vómitos, íleo paralítico (en periodo postoperatorio)*
- *hipoxemia*
- *hipertermia maligna (rigidez muscular, hipertermia, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y/o inestabilidad de la presión sanguínea)*



CUIDADOS DE ENFERMERÍA



- Controlar los signos vitales, saturación de oxígeno
- Advertir al paciente de una posible disminución de la función intelectual 2-3 días
- Advertir de la aparición de dolor e irritación de garganta por la intubación.
- Informar cambios de humor (6 días)

Anestésicos intravenosos y coadyuvantes

PENTOTAL SÓDICO (TIOPENTAL®)

- Acciones farmacológicas:

barbitúrico de inicio en segundos y corta duración.
NO tiene acción analgésica.

- Indicaciones:

inductor de la anestesia

Produce anestesia completa de corta duración

Inyección letal EEUU (dosis muy alta + cloruro de potasio y bromuro de pancuronio, que ge posteriormente, la muerte por paro cardio-respiratorio.

- Efectos adversos:

Dolor en lugar de la administración y Depresión respiratoria.
Postoperatorio: Vómitos, Somnolencia, Amnesia



El pentotal ha sido utilizado en psiquiatría porque parecía mejorar la fluidez de respuesta en la relación con el paciente. Este es el uso que ha dado fama a este fármaco, y por lo que se le conoce como suero de la verdad.

ETOMIDATO

- Acciones farmacológicas: Hipnótico sin acción analgésica. Comienzo de acción 30-60s y duración 30 min.
- Elegido en pacientes con afección hemodinámica. Riesgo mínimo de provocar depresión respiratoria o efectos cardiovasculares.
- Utilizado como inductor y mantenimiento de la anestesia general





KETAMINA

- Acciones farmacológicas: inicio de acción a los 30-60 segundos tras bolo IV y dura 10-15 min. Se administra por vía IV e IM (también oral y rectal) porque es muy hidrosoluble.
- No produce relajación muscular, permanecen reflejos laríngeo-faríngeos, tos, corneal. El paciente puede parecer despierto por el movimiento y los ojos abiertos.
- Premedicar con atropina (saliva) y benzodiacepinas (delirios)
- Produce anestesia disociada por acción en el córtex y sistema límbico (catalepsia, amnesia incompleta y fuerte analgesia).
- Aumenta TA y frecuencia cardiaca. Mínimo efecto respiratorio (broncodilatador).
- Delirio de emergencia. Éste ocurre después de algunas horas tras la anestesia con ketamina y se manifiesta con confusión, ilusiones y temor.

- Aplicaciones terapéuticas

Inductor anestesia.

Cuando vía IV no es posible o no cooperantes.

La ketamina puede producir sedación consciente en pacientes pediátricos que van a someterse a procedimientos menores como curas o cambios de apósitos, desbridamiento de heridas, o estudios radiológicos ya que produce una excelente analgesia sin depresión respiratoria. No produce delirios en niños.

Recuperación del paciente: minimizar su estimulación verbal, táctil y visual.

Ambulatoria acompañado de otro adulto (alucinaciones), no conducir.



PROPOFOL

Pico cerebral 2-3 min tras bolo y recuperación rápida

Aplicaciones: anestesia general y sedación superficial para intervenciones quirúrgicas y técnicas diagnósticas.

Estrictas normas de asepsia (crecen fácilmente las bacterias).

Desechar producto no usado 6 horas después de su abertura para evitar contaminación bacteriana.

No administrar si hay decoloración o separación de las fases de emulsión.

Tener en cuenta el color verdoso de la orina.

No administrar pacientes alérgicos al huevo (lecitina de huevo)





FARMACOLOGÍA HUMANA

2º CURSO GRADO ENFERMERÍA

Tema 11. Farmacología del sueño. Ansiolíticos.



HIPNÓTICOS

- **Hipnóticas** **sustancia capaz de inducir y mantener el sueño sin producir anestesia.**
- **Hipnótico ideal: NO EXISTE**
 - conciliar rápidamente el sueño
 - no modificar el patrón normal del sueño
 - cubrir la totalidad del sueño
 - no presentar efecto residual al día siguiente (somnolencia diurna, dificultad de concentración, etc.)
 - no inducir tolerancia y/o dependencia.
- **insomnio**
 - problema común
 - Primario o secundario a otras patologías o consumo de sustancias
 - con frecuencia es un síntoma de una patología de base (enfermedad mental u orgánica), descubrir la causa será fundamental para aplicar un correcto tratamiento
- **importante** seguir unas normas o principios generales sobre una **adecuada higiene del sueño.**





El **sueño** está compuesto por **dos estadios fisiológicos**:

- **sueño NREM** (**movimientos oculares no rápidos**), mayoría funciones fisiológicas reducidas.
 - cuatro fases:
 - fase I, **adormecimiento**
 - fase II, **sueño superficial**
 - fases III y IV, **sueño profundo**
- **sueño REM** (**movimiento ocular rápido**) activación fisiológica similar a vigilia (excepto el tono muscular, hay atonía muscular) y se producen los sueños más vívidos

El sueño tiene una naturaleza cíclica, habitualmente progresa desde la vigilia, a través de las fases del sueño NREM, hasta el inicio del primer episodio REM.

CLASIFICACIÓN HIPNÓTICOS

- Hipnóticos benzodiazepínicos
- Hipnóticos no benzodiazepínicos
- Otros psicofármacos con acción sobre el sueño



Hipnóticos benzodiacepínicos

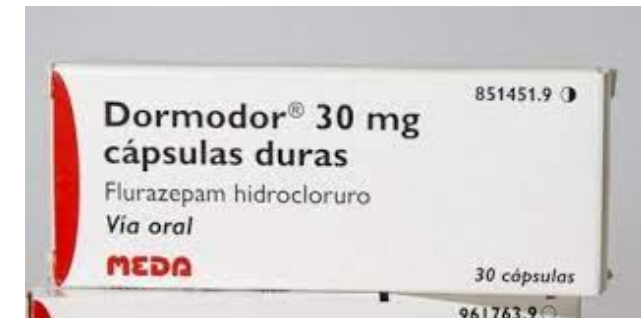
- Todas benzodiacepinas **cierto efecto hipnótico-sedante**
- Según los tiempos de eliminación:
 - de acción muy corta (< 6 h): **triazolam, midazolam**
 - de acción corta (6- 14 h): **alprazolam, lorazepam, lormetazepam**
 - de acción intermedia (12-14 h): **flunitrazepam, clonazepam, bromazepam**
 - de acción larga (> 24 h): **quazepam, flurazepam, ketazolam, diazepam**





- semivida prolongada **quazepam, flurazepam, ketazolam, diazepam**

- síntomas de abstinencia menos intensos
- mayor acumulación del fármaco
- mayor deterioro psicomotor
- sedación diurna



- semivida breve **triazolam, midazolam, alprazolam, lorazepam, lormetazepam**

- menor acumulación
- menor sedación diurna
- síntomas de abstinencia más tempranos y más intensos
- más insomnio «de rebote»

https://www.youtube.com/watch?v=t4OPU_2wFZ0



MECANISMO DE ACCIÓN

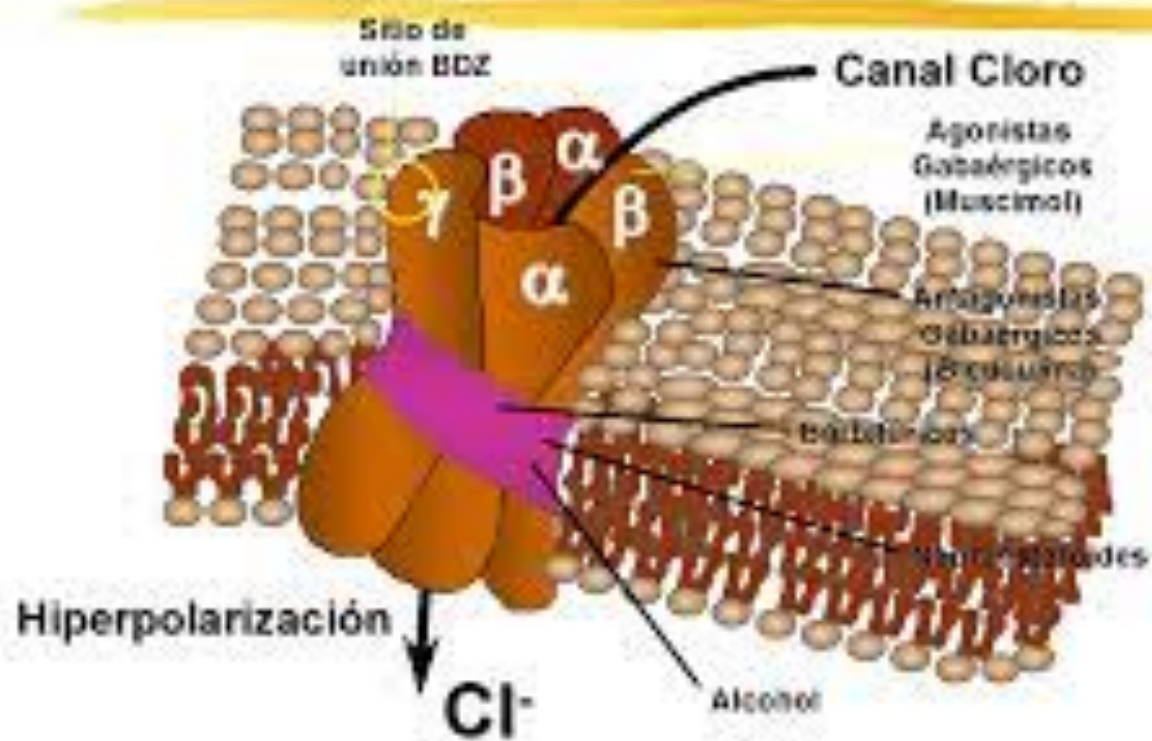
- (+) GABA A

Efectos por su unión al receptor benzodiacepínico que forma parte del complejo receptor GABA → apertura de los canales de cloro → hiperpolarización celular → disminución de la excitabilidad neuronal.

-Efecto inductor del sueño dependiendo de la dosis

<https://www.youtube.com/watch?v=YoxOREH51oU>

Estructura Pentamérica del receptor GABA A



- Como hipnóticos usamos vía oral.
- mínimas dosis, el menor tiempo posible.
- En ancianos utilizar mitad de la dosis pq eliminación + lenta
- Ajustar las dosis en insuficiencia renal y/o hepática.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Acciones ansiolíticas, anticonvulsivantes, sedantes-hipnóticas, miorrelajantes.

EFFECTOS ADVERSOS



- Efectos neuropsiquiátricos: *somnolencia diurna, amnesia anterógrada, déficits cognitivos leves, mareo, debilidad muscular, insomnio de rebote,...*
- Efectos no neuropsiquiátricos: *hipotensión, taquicardia, palpitaciones, náuseas, diarreas, sequedad de boca, alt visión ,...*



- Raramente «**reacción paradójica**» (ansiedad, excitación, hiperactividad, agresividad, irritabilidad, desorientación temporo-espacial, hiperreflexia, sueños vívidos, pesadillas) + con **triazolam** y en **ancianos**.
- Crean ***dependencia física y tolerancia***, mínimas dosis, durante el menor tiempo posible
- no interrumpir bruscamente el tratamiento (para evitar el **síndrome de abstinencia**)

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

De vida media corta, más adecuadas *como hipnóticos*.

En el despertar frecuente o temprano y si existe ansiedad matutina son preferibles **de acción intermedia o larga**.



Hipnóticos no benzodiacepínicos

Entre ellos se encuentran la

zopiclona hipnótico de acción media

zolpidem hipnótico de acción corta

clormetiazol.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

zopiclona y **zolpidem** propiedades sedantes-hipnóticas.



MECANISMO DE ACCIÓN

zopiclona se fija a los receptores GABA benzodiazepínicos

zolpidem acción agonista específica sobre el receptor benzodiazepínico omega 1.

Acciones en distintos parámetros del sueño:

- aumentan la duración del sueño
- disminuyen el tiempo de comienzo del sueño
- Disminuyen despertares nocturnos
- no reducen la duración total de los estadios REM
- disminuyen la fase I o de adormecimiento
- no afectan o aumentan la fase II (sueño superficial)
- respetan o prolongan las fases III y IV de sueño delta (sueño profundo).

El **clorometiazol** efecto hipnótico debido a que favorece de forma general la actividad gabaérgica

EFFECTOS ADVERSOS

Similares a las benzodiazepinas.

INTERACCIONES

depresores del sistema nervioso central (alcohol, barbitúricos, opioides, antihistamínicos, ...) por **sinergia aditiva** incrementan efectos secundarios y riesgo de depresión respiratoria.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

zolpidem insomnio de conciliación

zopiclona insomnio de conciliación, despertar nocturno y temprano por la mañana.

Ambas indicadas en el tratamiento **a corto plazo** del insomnio, se recomienda no exceder las 4 semanas incluyendo el período de retirada del producto.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

- miastenia grave
- insuficiencia respiratoria aguda y/o grave debido a su efecto miorrelajante
- embarazo y la lactancia, pues se excretan en la leche materna
- Usar con precaución en ancianos
- pacientes con antecedentes de drogodependencia
- desaconsejadas bebidas alcohólicas
- **zopiclona** contiene almidón de trigo (celíacos)



Otros psicofármacos con acción sobre el sueño

- antidepresivos : **amitriptilina**, **mianserina**, **trazodona** y **mirtazapina**. efecto hipnótico es un efecto colateral resultado de su acción sedante.
- neurolepticos: **levopromacina**, **olanzapina** y **quetiapina**. No son propiamente hipnóticos, su efecto sedante hace que puedan usarse.



ENFERMERÍA

- controlar la presión arterial por riesgo hipotensión
- observar la aparición de problemas respiratorios
- reacción paradójica, especialmente en ancianos
- En ancianos (mayor deterioro cognitivo) vigilar el nivel de conciencia, por cuadros confusionales
- El insomnio con relativa frecuencia es el resultado de una serie de hábitos inadecuados de vida.
- riesgo de dependencia y tolerancia y aparición de posibles síntomas de abstinencia.



ANSIOLÍTICOS

- La **ansiedad** es un **estado de intranquilidad o de excitación**
 - respuesta defensiva normal frente a situaciones de estrés o
 - trastorno patológico cuando adquiere tal intensidad que impide el funcionamiento normal de la persona.
- **Diferentes cuadros patológicos que cursan con ansiedad:**
 - trastornos de ansiedad generalizada
 - trastornos de pánico o crisis de angustia
 - trastornos obsesivo-compulsivos
 - trastornos de estrés postraumático
 - fobias
- Los síntomas de ansiedad **concurren a menudo en otros trastornos psiquiátricos** (depresión, esquizofrenia, ...), y es necesario un diagnóstico correcto de estos procesos.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANSIOLÍTICOS

- Fármacos que actúan sobre los receptores GABAA: **benzodiazepinas** (**clordiazepóxido**, **diazepam**, etc.).
- Fármacos que actúan sobre los receptores 5-HT1A: **buspirona**.
- Otros ansiolíticos: **antidepresivos**, **antihistamínicos**, **bloqueadores betaadrenérgicos**.

BENZODIACEPINAS

Farmacocinética.

- Buena absorción vía oral
- Por vía intramuscular, la mayoría presenta una absorción lenta y errática
- La vía intravenosa se utiliza en emergencias, habitualmente anticonvulsivas.
- Otra vía alternativa es la rectal, sobre todo en niños, por la que soluciones de diazepam se absorben rápidamente.



Interacciones farmacológicas.

- Potencian los efectos depresores del sistema nervioso central de otros fármacos (alcohol, barbitúricos, antipsicóticos, opiáceos, antihistamínicos sedantes).
- Antagonizan la acción de la **levodopa**.

Aplicaciones terapéuticas.

- Tratamiento de primera elección en los cuadros de ansiedad generalizada; prácticamente todas tienen la misma eficacia, aunque varía el modo de utilizarlas en función de la duración del efecto y de la relación o posibilidad de separación del efecto sedante.
- En algunos espasmos y contracturas musculoesqueléticas, en cuadros epilépticos y convulsivos, en medicación preanestésica, en el tratamiento del delirium tremens y de los síntomas de abstinencia alcohólica

BUSPIRONA

- ***Mecanismo de acción.*** disminución de la actividad serotoninérgica por actuar como agonista parcial de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}
- ***Acciones farmacológicas.*** Presenta actividad ansiolítica y antidepresiva, y su **eficacia ansiolítica es similar** a la de las **benzodiacepinas**, pero se **necesitan 2 semanas**. A diferencia de las benzodiacepinas, **no tiene acción hipnótica, sedante, anticonvulsivante o miorrelajante**.

- ***Farmacocinética.***

- Se absorbe bien por **vía oral**
- no alteraciones en población geriátrica.

- ***Efectos adversos.***

- al principio del tratamiento **inquietud, insomnio, cefaleas, parestesias, mareos, ...** , remiten al continuar el tratamiento
- A diferencia de las benzodiacepinas, no altera la memoria, no produce sedación, trastornos cognitivos o psicomotores ni se ha notificado el desarrollo de dependencia física o abstinencia.

Interacciones farmacológicas.

No potencia los efectos del alcohol ni otros fármacos depresores centrales.

Se puede potenciar mutuamente la toxicidad de la buspirona y del diazepam.

Pueden aparecer reacciones hipertensivas cuando se asocia con los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).

A su vez, la buspirona incrementa las concentraciones plasmáticas de haloperidol (se desaconseja su asociación).

Aplicaciones terapéuticas.

- tratamiento a corto plazo de los trastornos de ansiedad generalizada con o sin depresión asociada alcanzándose el máximo beneficio terapéutico a las 4-6 sem de tratamiento.
- casos benzodicepinas demasiados efectos secundarios (como en **ancianos**)
- pacientes con antecedentes de drogodependencia
- Es poco eficaz en pacientes previamente tratados con benzodicepinas
- no es útil en casos agudos de ansiedad (su efecto ansiolítico tarda en aparecer), en crisis de angustia ni en la fobia social.
- **Carece de actividad sobre el complejo receptor GABA-benzodicepínico**, por lo que no puede ser utilizado para mejorar o prevenir los síntomas del síndrome de abstinencia benzodicepínica.

OTROS ANSIOLÍTICOS

Antidepresivos

Algunos antidepresivos, los tricíclicos, los ISRS, los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS), así como los IMAO, son el tratamiento de elección en diversos cuadros de ansiedad.

- cuadro mixto de ansiedad y depresión *fcos de elección*
- trastornos de ansiedad generalizada
- trastornos obsesivo-compulsivos
- trastornos de pánico y trastornos por estrés postraumático + psicoterapia.
- fobia social + psicoterapia

Antihistamínicos

hidroxizina (antihistamínico H1) se pueden utilizar como ansiolíticos, a dosis tan elevadas que produce intensa sedación.

para pacientes propensos a la adicción, alcohólicos o resistentes a otros tratamientos.





Bloqueadores betaadrenérgicos

Propranolol

bloqueando las manifestaciones somáticas adrenérgicas de la ansiedad (palpitaciones, temblor, sudoración)

- en las fobias sociales (no interferir en la capacidad de atención, memoria, concentración)
- «pánico de escena» (ansiedad antes de actuar o hablar en público)

ENFERMERÍA



- Las **benzodiazepinas** **fármacos más utilizados** en trastornos de **ansiedad**, y su selección depende de sus características farmacocinéticas.
- Utilizar la **dosis mínima eficaz** durante el **menor tiempo posible** y no interrumpir el tratamiento de forma brusca ni modificar las dosis sin consultar con el médico (**dependencia** y **síndrome de abstinencia**)
- **No** se deben tomar **bebidas alcohólicas** y **no** se aconseja la conducción de **vehículos** ni el manejo de **maquinaria** peligrosa o de precisión durante el tratamiento con benzodiazepinas.
- Advertir al paciente de la posibilidad de **amnesia anterógrada**.

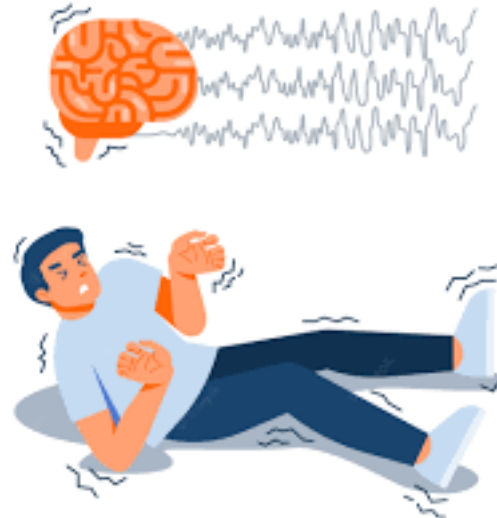
- Rara vez ocurre la muerte por una sobredosis de benzodiacepinas, a menos que se tomen otros fármacos depresores; en casos graves se utiliza el flumazenilo como antídoto.
- La buspirona tiene acción ansiolítica sin producir sedación, incoordinación ni adicción, aunque puede tardar hasta 4 semanas en actuar.
- Las benzodiacepinas son poco eficaces en la ansiedad asociada a las fobias, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de pánico y trastornos de estrés postraumático; en estos casos, antidepresivos.
- La mayoría de los casos requiere tb tratamiento psicoterapéutico.



FARMACOLOGÍA HUMANA

2º CURSO GRADO ENFERMERÍA

Tema 12. Antiepilépticos. Antiparkinsonianos.



ANTIEPILEPTICOS



- EPILEPSIA

ENFERMEDAD NEURÓLOGICA CARACT POR EPISODIOS CRÍTICOS RECURRENTES DENOM **CRISIS O ATAQUES EPILEPTICOS**.

- CRISIS EPILEPTICA

DESCARGA PAROXISTICA, EXCESIVA, DE GRAN NÚMERO DE NEURONAS, CONSECUENCIA DE UN DESEQUIL ENTRE MEC EXCITADOR E INHIBIDOR.

- **Crisis generalizadas** (pérdida consciencia) la pérdida de consciencia se produce desde el primer instante del ataque, y las manifestaciones motoras, si las hay, afectan a las cuatro extremidades.
- **Crisis parciales** (motora, sensorial, psíquica) afectan en un principio a una pequeña parte del cerebro, dando lugar a las manifestaciones clínicas que reflejan las funciones de la zona afectada.

TABLA 16-1. Clasificación de las crisis según la Liga Internacional contra la Epilepsia

1. Crisis parciales o focales

- a) Simples (signos motores, sensoriales, autónomos o psíquicos)
 - b) Complejas (ataques psicomotores o del lóbulo temporal)
 - c) Secundariamente generalizadas
-

2. Crisis generalizadas

- a) Ausencias típicas (pequeño mal) y atípicas
 - b) Tónico-clónicas (gran mal)
 - c) Mioclónicas
 - d) Tónicas
 - e) Clónicas
 - f) Atónicas
 - g) Espasmos infantiles
-

3. Estado epileptico

- a) Tónico-clónico
 - b) Ausencia
 - c) Epilepsia parcial continua
-

4. Patrones de recurrencia

- a) Esporádico
 - b) Cíclico
 - c) Reflejo (fotomioclónico, somatosensorial, musicógeno, de lectura)
-

La **terapia farmacológica** es la **base del trat de la epilepsia**

- 55-60% pctes monoterapia
 - 20% asociación fcos
 - 20% no responde a fcos → 1-3% cirugía
-
- Elegimos fco: - efectos secundarios y - afecte las funciones cognitivas
 - Dosis individualizadas
 - Si no responde aumentamos dosis
 - Si no responde añadimos segundo fco
 - Si se requieren 3 o + fcos → **epilepsia resistente a fcos**

CLASIFICACIÓN ANTIEPILÉPTICOS

- a) primera generación* (fenitoína, fenobarbital, ...)
- b) segunda generación* (carbamacepina, ácido valproico y algunas benzodiacepinas, como diazepam, clonazepam , ...)
- c) nuevos antiepilépticos* (vigabatrina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, felbamato, tiagabina, levetiracetam).

TABLA 16-2. Fármacos antiepilépticos de elección según el tipo de crisis

Crisis parciales o focales

Simples:

Difenilhidantoína
Fenobarbital
Carbamacepina

Complejas:

Difenilhidantoína
Fenobarbital
Valproato

Crisis parciales secundariamente generalizadas

Difenilhidantoína
Carbamacepina
Fenobarbital
Valproato

Crisis generalizadas primarias

Valproato
Difenilhidantoína
Carbamacepina
Fenobarbital

Crisis generalizadas mioclónicas

Valproato
Benzodiacepinas (clonazepam, clobazam)
Fenobarbital
Difenilhidantoína

Ausencias infantiles

Etosuximida
Valproato

Crisis atónica

Valproato
Clonazepam
Etosuximida



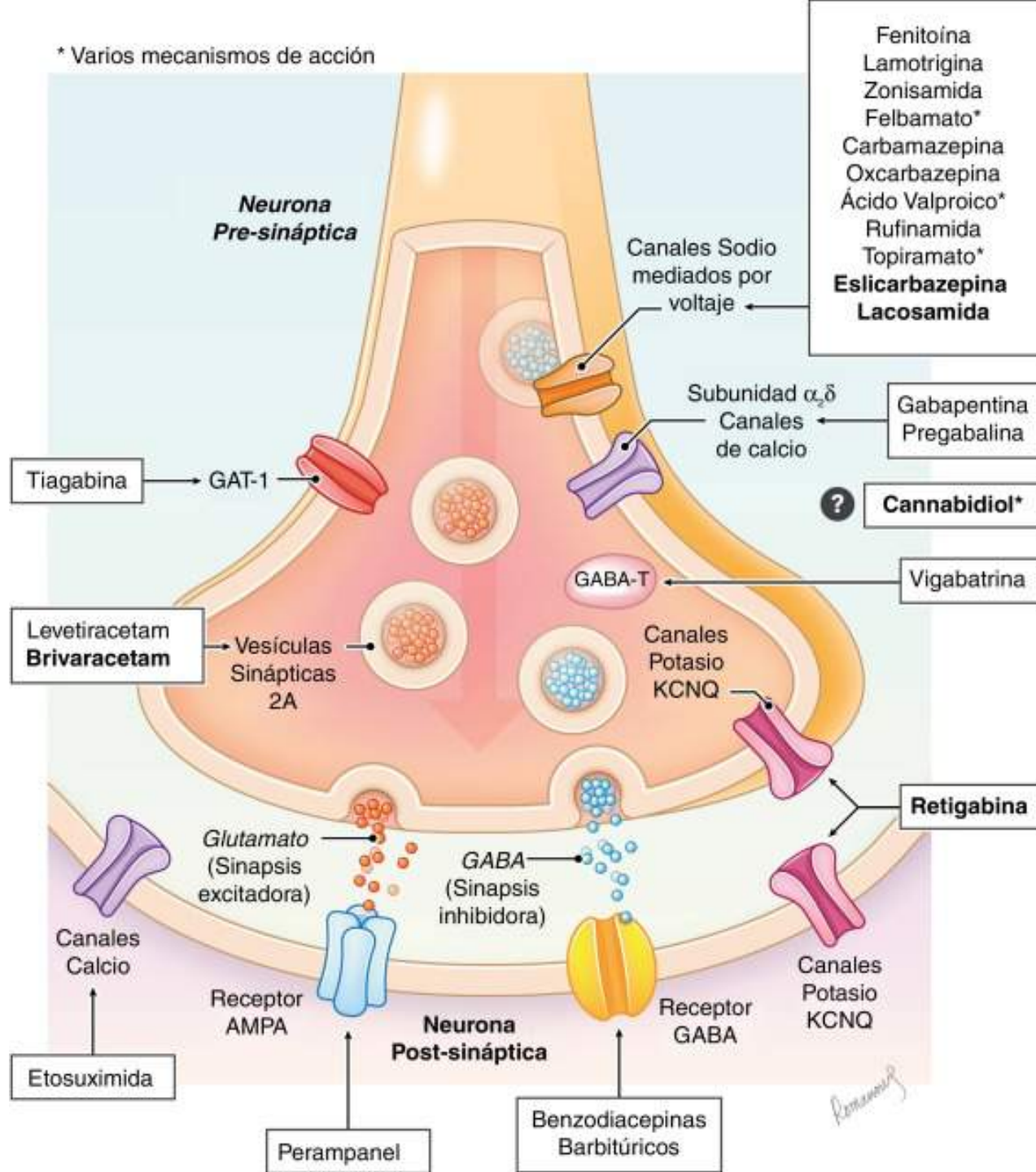
1a Generación

Fenitoína

- de elección **crisis tónico-clónicas** y **crisis parciales simples y complejas** y **estado epiléptico** (i.v)
- MA: (-) **canales de Na⁺**. actúa bloqueando la actividad cerebral no deseada mediante la reducción de la conductividad eléctrica entre las neuronas, bloqueando los canales de sodio sensibles al voltaje (no entra Na⁺).
- RA: letargia, movimiento anormales, confusión mental, alteraciones cognitivas...

<https://www.youtube.com/watch?v=AZcgJbi7uRU>

* Varios mecanismos de acción



Fenobarbital



- convulsiones tónicas generalizadas**

- MA: (-) gabaérgica y **reducción excitación colinérgica o glutamatérgica.**

- RA: somnolencia, depresión, fatiga y en niños: bajo rend escolar, insomnio, alt de memoria y agresividad.

- por su RA cognitivas sustituido por **carbamacepina** o **valproato (2ªg).**

- inductor enzimático por excelencia ↑metab fcos liposol

- ↓conc anticoncep orales, corticoides y anticoagulantes orales

2a Generación

Carbamacepina

- Crisis parciales, crisis tonico-clónicas
- MA: (-) canales de Na⁺
- RA: Ataxia, mareos, vértigo, alt visión, nauseas, vómitos, ...





Valproato

- **Convulsiones tonicoclónicas generalizadas, crisis parciales, mioclonías, ausencias, profilaxias de convulsiones febriles**

- MA: **(-) canales de Na⁺, (+) GABA**

Inhibe las enzimas de degradación del GABA y puede aumentar la síntesis de éste estimulando la glutamicodecarboxilasa. También tiene un papel inhibidor de la transmisión excitatoria de ciertos aminoácidos, entre ellos el glutámico. Reduce el umbral de conductancia del calcio y el potasio.

- RA: Alteraciones GI, caída cabello, temblor, irreg menstruales

- Se relaciona con defectos del tubo neural en recién nacido, es necesario suplementar con ácido fólico de forma temprana (etapa periconcepcional) y durante todo el embarazo.

BENZODIACEPINAS



- **Diazepam** emergencia del estado epiléptico (iv) y profilaxis convulsiones febriles (rectal)
- **Clonazepam** estado epiléptico, crisis tónico-clónicas generalizadas, ausencias, mioclonías, ...

3a Generación

- ↑ Eficacia y tolerabilidad
- Coadyuvante de 2ª generación (**carbamacepina** y **valproato**)

Vigabatrina

- **epilepsias parciales resistentes** a otros tratamientos
- MA: **Análogo GABA**
- RA pocas: somnolencia, vértigo. En niños: *alteraciones de la conducta, hiperactividad y agitación.*



Lamotrigina

- Bloquea los canales de Na^+ $\rightarrow$ (-) liberación glutamato sobre canales Ca^{2+}

Gabapentina

- **GABA mimético**
- RA: somnolencia, mareos, ataxia
- no se metaboliza vía hepática $\downarrow$ interacciones
- tb Tto dolor crónico ppal indicación



Topiramato

- **Modifica canales Na^+ y Ca^{2+} . Bloquea GABA y parcialmente glutamato**



Levetiracetam

- **Antagonista NMDA. Neuroprotector**





Oxcarbacepina

- Bloqueo canales de Na^+ , $\uparrow$ conductancia al K^+ y modulan canales Ca^{2+}

Lacosamida

- Bloqueo lento canales de Na^+ , (-) activación neuronal repetitiva



Pregabalina

- Neuromodulador, $\downarrow$ entrada Ca^{2+} en terminaciones presinápticas



Grupos especiales

- **Embarazadas**

- Intentar monoterapia, bajas dosis y repartidas
- Malformaciones aumentan con nº de fcos antiepilépticos

- **Niños**

- **Ac valproico** +espectro -contraindicaciones (si hay dudas, ese)

- **Ancianos**

- Secundarias a un ictus
- Polimedicados + riesgo interacciones
- Nuevos antiepilépticos (PK+sencilla, admon+fácil, -interacciones, -RA)

ENFERMERÍA



- La **admon intravenosa** de **fenitoína** requiere la **monitorización PA**, la realización de un **electrocardiograma** y el **control respiración** del paciente.
- Puede ser necesaria la administración profiláctica de **vitamina K** durante la **última semana de gestación** cuando la paciente recibe **fenitoína** (reducción de las concentraciones de vitamina K). Tb al **RN**
- En los **ancianos** los cuadros de **confusión** y **agitación** producidos por **carbamacepina** son más frecuentes, por lo que habrá que extremar los cuidados en estos casos.
- Es importante realizar **pruebas de función hepática** durante el tratamiento con **carbamacepina** y **ácido valproico**.

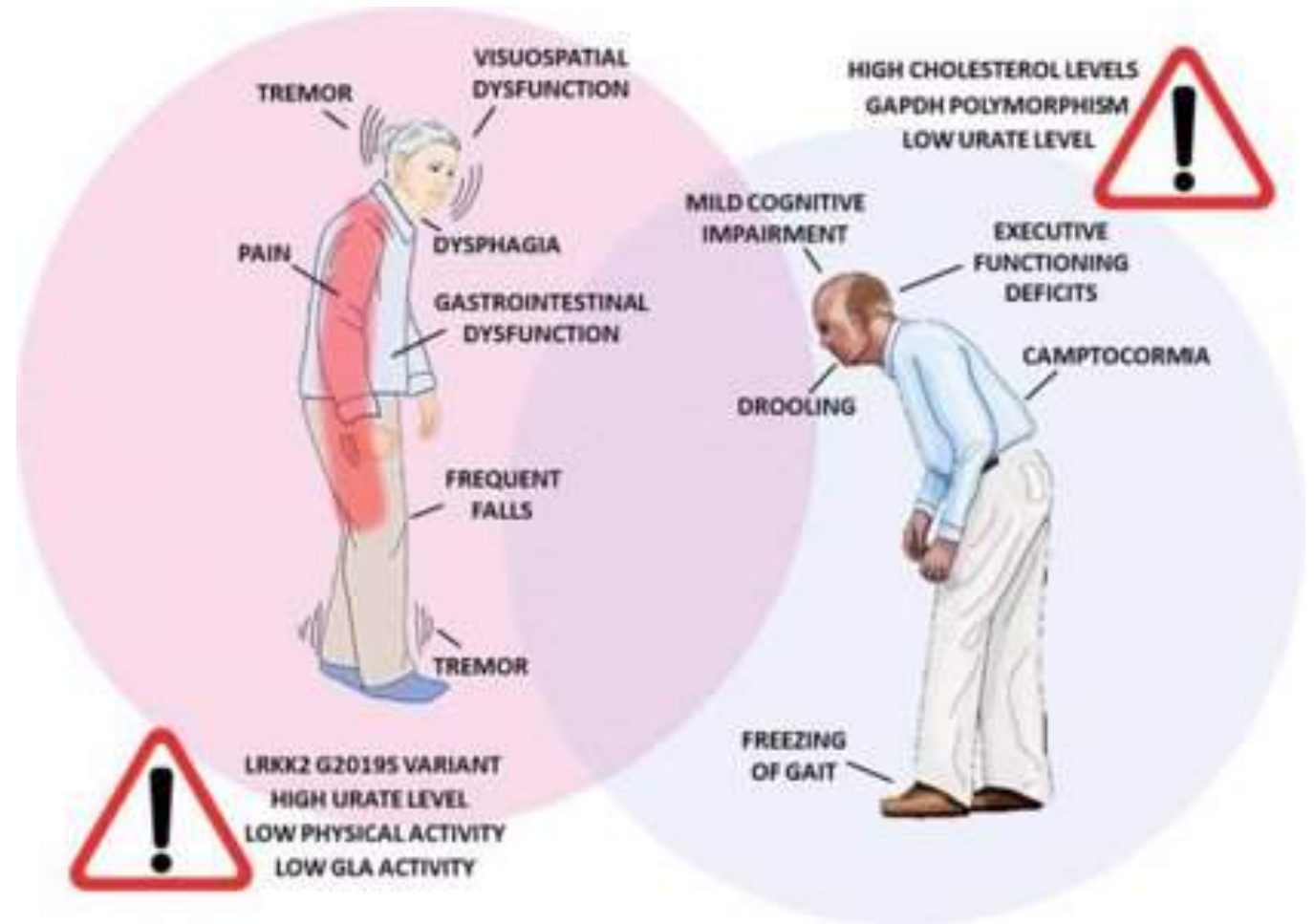
ANTIPARKINSONIANOS

Parkinson

- proceso neurodegenerativo
- definido por criterios clínicos: temblor, rigidez, bradicinesia, inestabilidad postural.
- Degeneración neuronal vías nigroestriadas
- Déficit de actividad DA cuerpo estriado
- al disminuir las concentraciones de dopamina, hay un predominio de acetilcolina en los ganglios basales.



- Síntomas no motores:
 - Hiposmia
 - Trastornos del sueño
 - Depresión
- Síntomas motores:
 - Pérdida 50% de neuronas DA



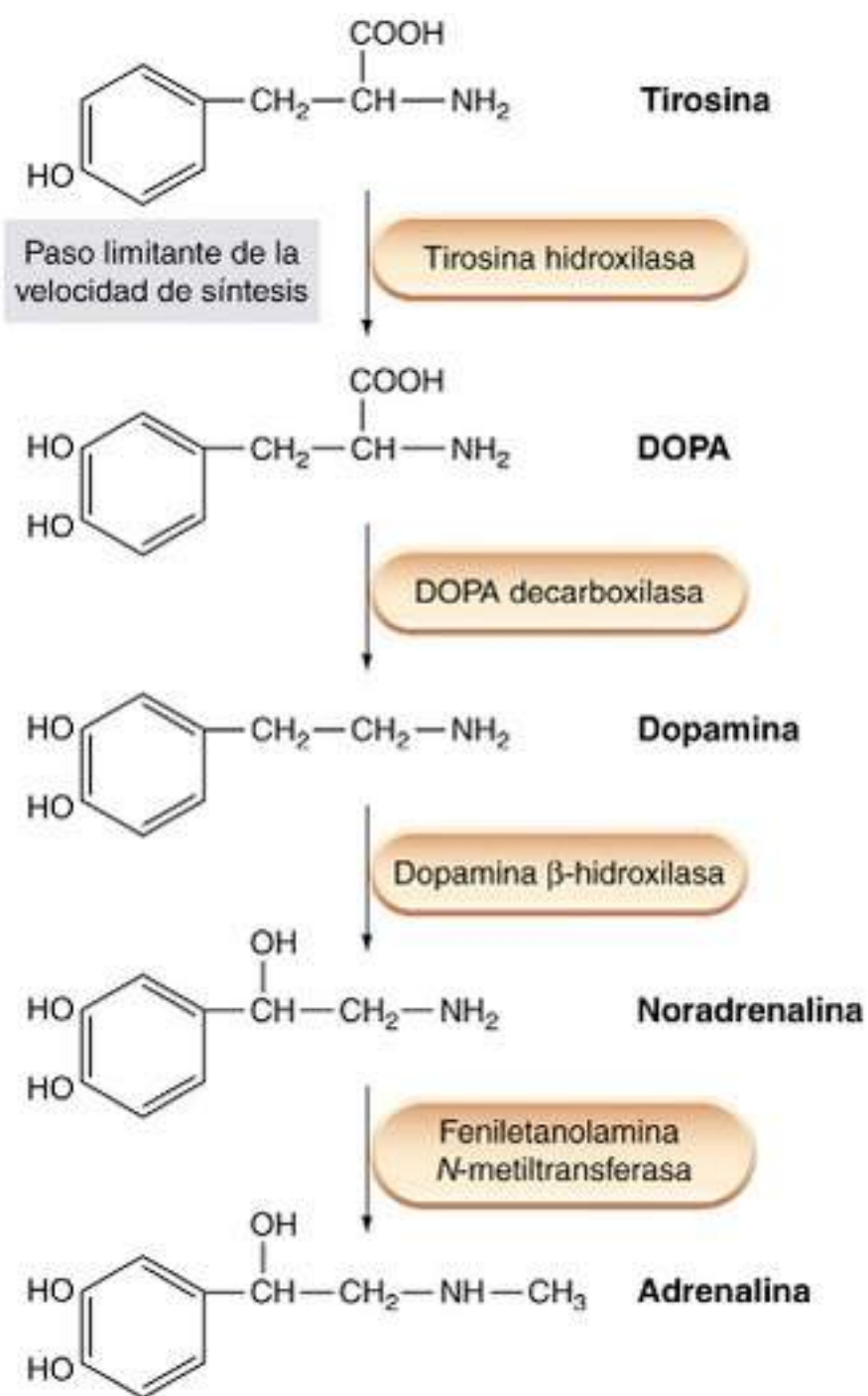
- Etiología ¿?

- alteración neuroendocrina
- origen genético
- origen infeccioso
- origen ambiental
- teoría de los «radicales libres». Postula el origen de la afectación neuronal en función de la oxidación celular que, por un mecanismo de producción de radicales libres, alteraría la membrana lipídica celular. Esta peroxidación de los lípidos de membrana sería responsable de cambios estructurales en la misma, alteraciones en su funcionalismo y afectación celular.

Tratamiento crónico:

- Complicaciones motoras y psiquiátricas
- Trastornos marcha y equilibrio
- Dificultad deglución y habla
- Trastornos del humor
- Demencia

- se pretende aportar la sustancia deficitaria, la dopamina, o estimular los receptores de ésta en los ganglios basales
- objetivos del tratamiento
 - ***Tratamiento paliativo.*** Aliviando la sintomatología.
 - ***Tratamiento preventivo.*** Estudios **selegilina**, en estadios tempranos, evita la progresión de la enfermedad de Parkinson.



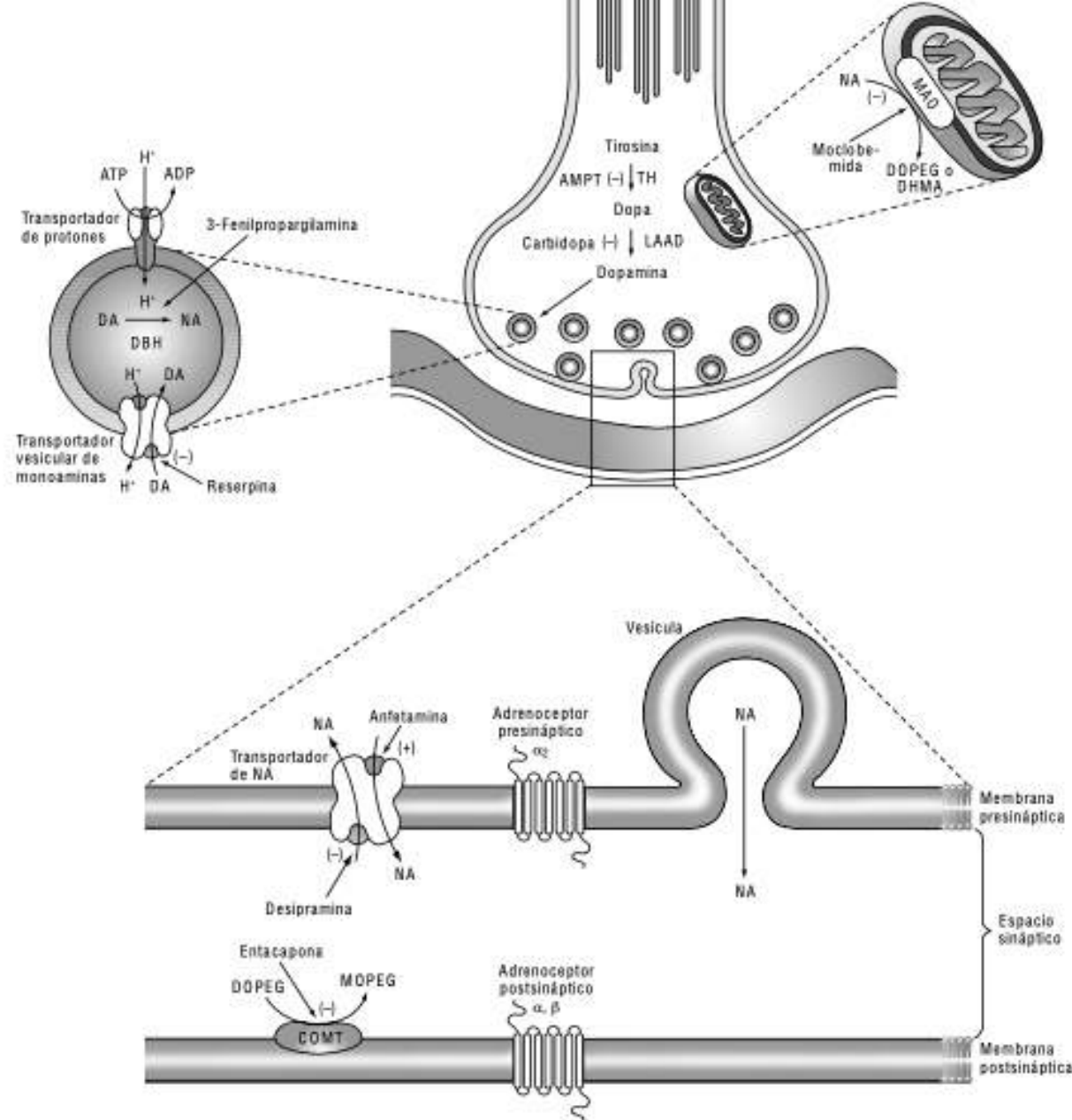


Fig. 15-2. Terminación nerviosa noradrenérgica, periférica o central, y mecanismos de síntesis, almacenamiento, captación vesicular y presináptica, metabolismo y activación de receptores pre y postsinápticos. AMPT: α-metil-p-tirosina; COMT: catecol-O-metiltransferasa; DA: dopamina; DBH: dopamina-β-hidroxilasa; DHMA: ácido dihidroximandélico; DOPEG: 3,4-Dihidroxifeniletenglicol; LAAD: L-aminoácido aromático-descarboxilasa; MAO: monoaminoxidasa; MOPEG: 3-Metoxi-4-hidroxifeniletenglicol; NA: noradrenalina; TH: tirosina-hidroxilasa. (Modificada de Feldman et al., 1997.)

Clasificación y mecanismos fcos antiparkinsonianos

Potenciación de la neurotransmisión

- a) incrementando la síntesis de dopamina cerebral, mediante la administración de **L-dopa**
- b) estimulando los receptores de la dopamina, mediante **fármacos agonistas dopaminérgicos**
- c) inhibiendo la destrucción de la dopamina con inhibidores de diferentes enzimas que actúan sobre su metabolismo, como la **monoaminooxidasa (MAO)** o la **catecol-orto-metiltransferasa (COMT)**.



TABLA 17-2. Clasificación de los fármacos antiparkinsonianos

Precursores sintéticos de la dopamina: levodopa

Levodopa + inhibidores de la enzima L-AAADC:

Levodopa + carbidopa

Levodopa + benserazida

Agonistas de los receptores dopaminérgicos

Bromocriptina

Pramipexol

Lisurida

Ropirinol

Pergolida

Apomorfina

Cabergolina

Fármacos liberadores presinápticos de dopamina

Amantadina

Fármacos anticolinérgicos de acción central

Biperideno

Trihexifenidilo

Tioxanteno

Prociclidina

Inhibidores de la monoaminoxidasa B (IMAO-B)

Selegilina

Rasagilina

LEVODOPA

- Precursor fisiológico
- Extremo proximal del intestino delgado
- Atraviesa BHE
- Se metaboliza L-AAADC y COMT
- Tratamiento más efectivo
- + (-) dopadecarboxilasa: **Carbidopa** o **Benserazida** => ↓ efectos 2º sistémicos
- Periodo de latencia, pérdida de efecto 50% 5º año de tratamiento debido a destrucción de neuronas dopaminérgicas.



- **Efectos indeseables precoces**

- GI: anorexia, náuseas, vómitos...
- CV: hipotensión ortostática y arritmias
- Neuromuscular: discinesias faciales (tics), cefalea, retención urinaria, visión borrosa...

- **Efectos indeseables tardíos**

- Discinesias
- ↓ duración efecto
- Fluctuaciones on-off
- Alteraciones psiquiátricas: confusión, alucinaciones, insomnio, agitación, ...

TABLA 17-3. Interacciones, precauciones y contraindicaciones de levodopa

↓ Eficacia de levodopa	Reserpina Metildopa Clonidina Benzodíacepinas Fenotiacinas Fenitoína Metoclopramida Piridoxina Sales de hierro
↑ Eficacia de levodopa	Antiácidos (mejoran el vaciado gástrico y reducen el metabolismo de levodopa a nivel gástrico)
↑ Posibilidad de hipertensión arterial	Amitriptilina Imipramina IMAO Isoniazida
Precaución	Enfermedad cardiovascular Cardiopatía isquémica Hipertensión arterial Hipotensión arterial Enfermedad endocrina Diabetes mellitus Acromegalia Enfermedades psiquiátricas Glaucoma de ángulo abierto Sospecha de melanoma
Contraindicación	Glaucoma de ángulo cerrado

INHIBIDORES DE LA DOPA-DECARBOXILASA (CARBIDOPA Y BENSERAZIDA)

- Inhiben a la enzima que transforma la levodopa en dopamina
- no atraviesan la barrera hematoencefálica, efecto a nivel periférico, logrando que llegue más levodopa al tejido cerebral
- inconveniente de incrementar los efectos indeseables de la levodopa a nivel central.



ENFERMERÍA



- **levodopa** gran cantidad **efectos adversos** a nivel cardiovascular importante **vigilar signos vitales** durante la administración.
- La **hipotensión** efecto frecuente con la administración de **bromocriptina**.
- Los **anticolinérgicos** con frecuencia causan **retención urinaria**, extremar el cuidado en pacientes con **uropatía obstructiva**.
- La administración de **selegilina** **incrementa** la posibilidad **efectos adversos** de **levodopa** cuando se asocian ambas sustancias, extremar la vigilancia.



FARMACOLOGÍA HUMANA

2º CURSO GRADO ENFERMERÍA

Tema 13. Fármacos antidepresivos, eutimizantes y neurolépticos



FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

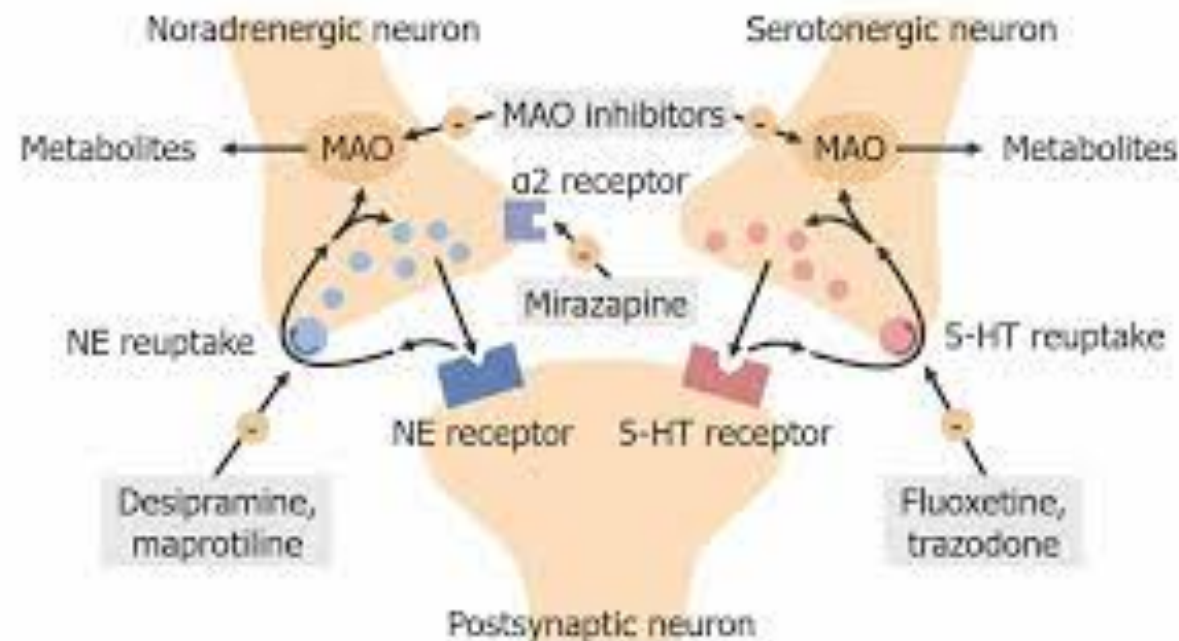
- **DEPRESIÓN** trastorno del estado del ánimo, habitualmente recurrente, que se caracteriza por la manifestación durante un período de al menos 2 semanas de una serie de síntomas tales como: humor disfórico, pérdida de interés por las actividades usuales, sentimientos de culpa y de inutilidad, trastornos del apetito y del sueño, trastornos psicomotrices, disminución de la libido, problemas de concentración e ideas suicidas, así como síntomas somáticos diversos (cefaleas, mareo inespecífico, dolor abdominal inespecífico).
- **Habitualmente asociada con otras enfermedades**, como la ansiedad, dificultando su diagnóstico.



- Su **clasificación** no es fácil:
 - ***depresión mayor*** (en la cual hay uno o más episodios de depresión mayor)
 - ***trastornos distímicos*** (forma crónica y leve de depresión)
 - ***depresión atípica*** (presenta bulimia e hipersomnia, ansiedad en grado significativo, ideas fóbicas).



- Los trastornos depresivos se deben a un déficit funcional de la neurotransmisión monoaminérgica central (noradrenalina, serotonina y, en menor medida, dopamina), ya que la gran mayoría de los antidepresivos aumentan, por distintos mecanismos, las concentraciones de estos neurotransmisores en el espacio sináptico (unos producen un aumento general de aminos, otros son más selectivos).



- Este mecanismo no puede explicar por sí solo que sean necesarias al menos de 2 a 4 semanas después de iniciarse el tratamiento para observar el efecto terapéutico de los antidepresivos y que existan fármacos con un mecanismo de acción distinto que presenten actividad antidepresiva.
- Por ello se desplazó el interés hacia los receptores, encontrándose que tras la administración crónica de los antidepresivos eficaces se producen alteraciones en la densidad y actividad funcional de varios receptores cerebrales (disminución de la densidad de los receptores betaadrenérgicos y de los receptores 5-HT_{2A}, entre otros), por lo que es posible que el mecanismo de acción esté mediado, en parte, por cambios adaptativos de la función de los receptores de monoaminas.

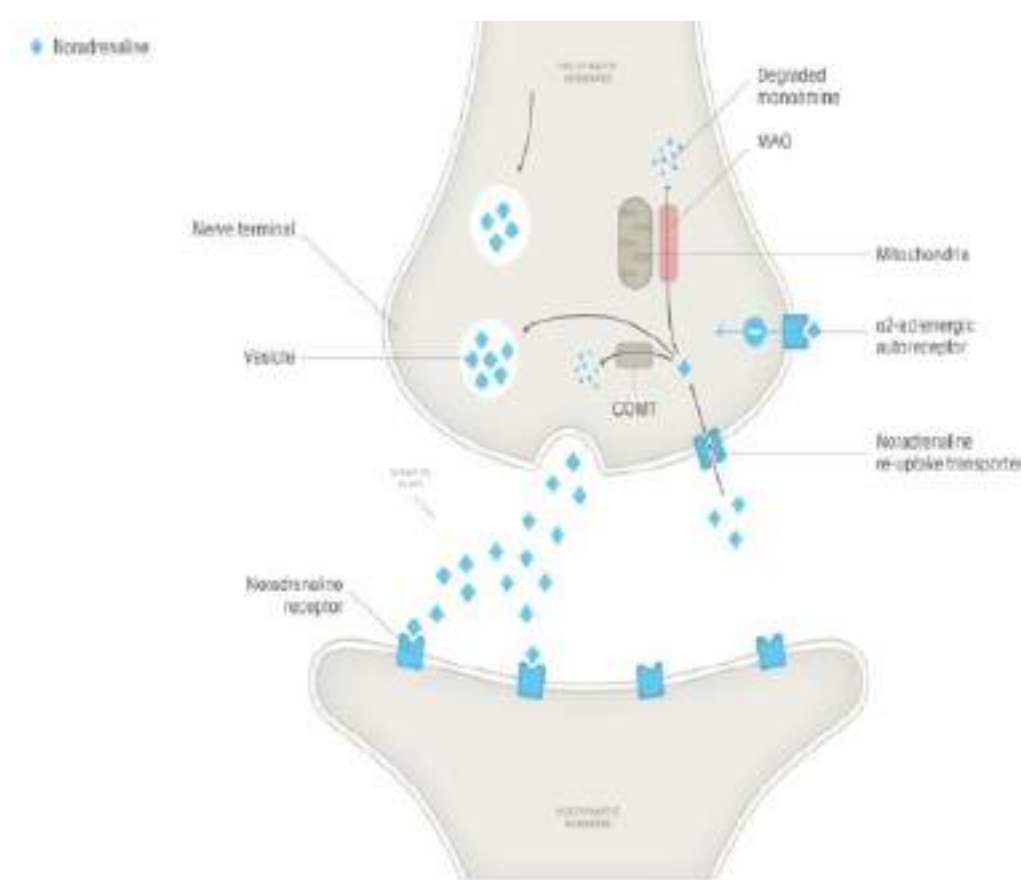
CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS

TABLA 20-1. Clasificación de los antidepresivos según su mecanismo de acción

Mecanismo de acción	Antidepresivos
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)	• Inhibidores no selectivos: tranilcipromina • Inhibidores selectivos y reversibles de MAO-A: moclobemida
Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas	• Antidepresivos tricíclicos clásicos: amitriptilina, clomipramina, dosulepina, doxepina, imipramina, nortriptilina, trimipramina • Heterocíclicos: maprotilina, mianserina, trazodona
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	• Citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina
Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS)	• Venlafaxina, duloxetina
Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRNA)	• Reboxetina
Otros (miscelánea)	• Hipérico, mirtazapina, oxitriptán

IMAO

- Mecanismo de acción: inhiben MAO ---- Aumento NA y 5-HT. MAO A relacionada con la depresión.
- 2 tipos
 - No selectivos e irreversibles: **TRANILCIPROMINA**. Presentan una acción prolongada (semanas), debido a la inhibición irreversible de la MAO, hasta que el organismo puede sintetizar nuevas enzimas (2 semanas)--- efectos adversos graves.
 - Reversibles y selectivos: **MOCLOBEMIDA** (IMAO-A). Eficacia similar, menor toxicidad por ser reversible



- RA: hipotensión postural (**bloqueo adrenérgico??**), efectos anticolinérgicos: sequedad de boca, estreñimiento.. (similares a ATC), aumento de peso, estimulación del SNC con inquietud e insomnio.
- La interrupción brusca de un IMAO: insomnio, delirio, pesadillas... sobredosificación aguda ocasiona estimulación del SNC, que puede acompañarse de convulsiones. Gradual

- Interacciones:

- pueden ocasionar respuesta hipertensiva grave a los alimentos que contienen **tiramina** (queso curado, caviar, café, embutidos curados, chocolate..) debido a una mayor liberación de catecolaminas.

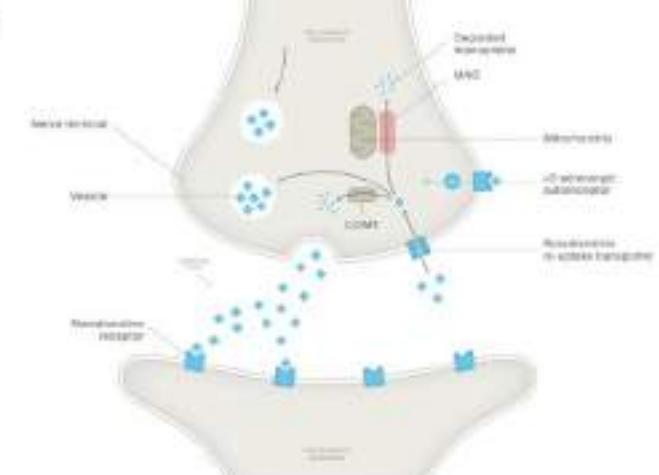
FÁRMACOS AGONISTAS ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN INDIRECTA

estimulando la liberación de catecolaminas (**tiramina**) presente en algunos alimentos, y puede originar el denominado ***síndrome del queso***, crisis hipertensiva al consumir este alimento, especialmente quesos muy curados, en pacientes en tratamiento con **IMAO**.

- Los **ISRS**, combinados con los **IMAOs**, pueden ocasionar el denominado **síndrome de la serotonina**, que cursa con temblor, rigidez muscular, hipertermia y colapso cardiovascular, que puede ocasionar la muerte.

INHIBIDORES NO SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE MONOAMINAS (ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS) (ATC)

- Mecanismo de acción: Bloqueo recaptación de NA y 5-HT → aumento de disponibilidad del neurotransmisor (NA y 5-HT)
- Actividad anticolinérgica periférica y antihistamínica (H1 y H2) y antiadrenergica α_1 .
- EFECTOS: Antidepresivos. Algunos actividad ansiolítica, sedante y analgésica.
- USOS: Síndromes depresivos Ataques de pánico, fobias, bulimia...
- AMITRIPTILINA CLOMIPRAMINA DOXEPINA IMIPRAMINA



Imipramina:
Primer antidepresivo tricíclico



- RA:

- Efectos anticolinérgicos (más intensos con amitriptilina): sequedad mucosas-boca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria, taquicardia, arritmias
- Efectos nerviosos: sedación, letargia (antiH1) ocasionalmente vómitos, alteración del apetito, convulsiones, hipotensión ortostática (antiadrenérgica α_1 ; ancianos)
- Pérdida de la libido.
- En general se crea tolerancia a estos efectos (aumentar progresivamente la dosis).
- No suspender tratamiento de forma brusca.: escalofríos, molestias GI, pesadillas..



INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE 5-HT (ISRS)

- Actúan selectivamente sobre la recaptación de serotonina en neuronas presinápticas:
 - - No parecen tener efectos sobre la NA o la dopamina
 - - Tampoco parecen tener actividad anticolinérgica, antihistamínica ni antiadrenérgica α_1 (no tiene la mayoría de las reacciones adversas de los ATC)
- Eficacia y duración semejantes a los ATC, pero menos toxicidad aguda que ellos y que los IMAOs (menor riesgo de sobredosificación).
- Se incluyen aquí: FLUOXETINA (Prozac®) FLUVOXAMINA PAROXETINA SERTRALINA ESCITALOPRAM





- RA:
 - GI (Náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento).
 - SNC (alteraciones del sueño, ansiedad, cefalea, vértigo).
 - anorexia, disfunción sexual (pérdida de la libido y anorgasmia) y reacciones de hipersensibilidad.
 - Menor probabilidad de provocar hipotensión y efectos anticolinérgicos, no provocan efectos cardiacos (elección).
 - No en niños menores de 18 años: comportamiento suicida. Si hay que indicar alguno: **fluoxetina**.
- No suspender tratamiento de forma brusca.: escalofríos, molestias GI, pesadillas.. (excepto con **fluoxetina**)

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE NA (ISRNA)

- Actúan selectivamente sobre la recaptación de NA en neuronas presinápticas:
 - No parecen tener efectos sobre la dopamina, escaso sobre serotonina
 - Tampoco parecen tener actividad anticolinérgica, antihistamínica ni antiadrenergica α_1 (no tiene la mayoría de las reacciones adversas de los ATC)
- RA: heterogéneos (libido)
- Depresión grave y se necesita mejorar motivación y autoestima.
- REBOXETINA



INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE NA Y 5-HT(IRNS): DULOXETINA Y VENLAFAXINA

- Muy parecidos a los ATC, pero con las siguientes ventajas:
 - Efecto un poco más rápido (1-2 semanas)
 - Tampoco parecen tener actividad anticolinérgica, antihistamínica ni antiadrenergica α_1 (no tiene la mayoría de las reacciones adversas de los ATC)
- RA heterogéneas: crisis hipertensivas en pacientes con HTA. (vigilancia). **Venlafaxina** aumento de colesterol (controles periódicos)
- Estados depresivos y trastornos de ansiedad



OTROS ANTIDEPRESIVOS

Agomelatina

- Agonista de los receptores de la melatonina (inducción del sueño y sincronización del reloj circadiano) y aumenta la liberación de NA, 5-HT y dopamina.
- Toxicidad hepática: controles (6, 12 y 24 semanas)

Bupropión

- Inhibe la recaptación de dopamina, NA y en menor proporción de serotonina.
- Indicado en tratamiento de la depresión cuando otros hayan producido disfunción sexual, aumento de peso o/y una marcada somnolencia.

Oxitriptan (L-5- hidroxitriptófano)

- Precursor de la serotonina en SNC.

Hipérico o Hierba de San Juan

- No se conoce mecanismo de acción.
- Evitar exposición al sol (sobre todo piel clara): fotosensibilización
- No mujeres que consuman Anticonceptivos Orales (disminuye efecto AO)



FÁRMACOS EUTIMIZANTES

- El **trastorno bipolar** (episodios de depresión y manía) se trata de forma satisfactoria, pero las recaídas son frecuentes (aspecto más importante en el tratamiento).
- Los **fcos eutimizantes** son fcos estabilizadores del humor.



Litio

- Este ión inorgánico se administra por vía oral, en forma de carbonato (400 mg/comprimido)
- No se conoce su mecanismo de acción.
- Controla tanto la manía como la depresión. Uso en la profilaxis del trastorno bipolar (recaídas).



- Presenta un índice terapéutico estrecho. Antes de instaurar tratamiento: exploración del funcionamiento renal (aclaramiento de creatinina mayor de 85 ml/min), cardíaco (no en arritmias o IC), sanguínea (no si hay alteración del sodio o calcio), tiroidea, neurológica y electroencefalografía.
- Alcanzan niveles estables tras 5-7 días de administración regular.
- Su excreción es renal (cuidado en insuficiencia).
- Dosis inicial: 600-900mg/día. Variación según medición en sangre (litemias). Revisiones cada 2 meses 1er año o cada 3 meses a partir de 2o año.
- Cuidados de enfermería: estar atentos a problemas de sudoración profusa, vómitos y diarreas (modifica concentraciones sanguíneas).
- Usos: Trastorno bipolar, antimaniaco, antidepresivo y trastornos esquizofrénicos.

Carbamazepina y oxycarbazepina

- Usos en episodios maníacos agudos y en la profilaxis del trastorno bipolar (eficacia inferior al litio).



Ácido valproico

- Comprimidos de liberación retardada, los cuales no deben extraerse de su estuche hasta el momento de su administración (altamente higroscópicos) y no exponer a la luz.
- Prevención de las recaídas en el trastorno bipolar (eficacia similar al litio).



NEUROLÉPTICOS

- La **esquizofrenia** es un trastorno mental grave por el cual las personas interpretan la realidad de manera anormal. Puede provocar una combinación de alucinaciones, delirios y trastornos graves en el pensamiento y el comportamiento, que afecta el funcionamiento diario y puede ser incapacitante
- Los objetivos fundamentales del tratamiento de la esquizofrenia son controlar los síntomas, reducir la frecuencia y gravedad de los episodios psicóticos, mejorar la calidad de vida, y facilitar la integración familiar y sociolaboral del paciente.



La hipótesis dopaminérgica propone que la esquizofrenia se produce a consecuencia de un exceso de actividad en la sinapsis dopaminérgica del cerebro y que los fármacos neurolépticos controlan los síntomas mediante el antagonismo de la dopamina en los receptores sinápticos.

1. **Neurolépticos típicos o clásicos** (bloquean receptores D2 de la dopamina lo que provoca acción antipsicótica, mejoran la sintomatología positiva). Más efectos adversos.

- **Fenotiazinas:** clorpromazina, levopromacina.... (+++ efectos extrapiramidales)
- **Butirofenonas:** haloperidol (+++ efectos extrapiramidales)
- **Benzamidas:** sulpirida
- **Tioxantenos:** zuclopentixol (+++ efectos extrapiramidales)
- **Difenilbutilpiperidinas:** pimozida
- Clotiapina





2. Neurolépticos atípicos o de segunda generación (bloquean los receptores dopaminérgicos D2 y también los receptores serotoninérgicos 5-HTA2). Se utilizan normalmente cuando fallan los neurolepticos típicos (cuando hay cuadros refractarios) o cuando los efectos secundarios son muy importantes.

- Clozapina Risperidona Aripiprazol Olanzapina Quetiapina



RA

Los neurolepticos típicos:

la eficacia de todos es prácticamente la misma, la elección depende de la respuesta del individuo. Las reacciones adversas son parecidas en todos ellos, son:

- Efectos extrapiramidales: temblor, síndrome del conejo, rigidez, espasmos en el cuello, cara, espalda y lengua. Bradicinesia
- Efectos antihistamínicos: sedación, somnolencia, aumento de peso y apetito.
- Efectos antiadrenérgicos: hipotensión ortostática y disfunciones sexuales
- Efectos anticolinérgicos: Sequedad de boca, estreñimiento y retención urinaria.
- Hiperprolactinemia (hipertrofia mamaria, galactorrea, amenorrea)
- **CLORPROMAZINA** → Tiene efecto antiemético, es buen sedante. Se usa en personas con esquizofrenia o alteraciones nerviosas, pero de modo esporádica.
- **HALOPERIDOL** → Tiene un índice terapéutico muy alto (no habrá problemas de intoxicación). Es tranquilizante y se administra en gotas.
- **SULPIRIDA** → se utiliza en vértigos de cualquier tipo y produce sueño.

Los neurolepticos atípicos:

- **CLOZAPINA** → Es un fármaco de declaración obligatoria. Tiene que pasar por la inspección para recetarlos. Es un medicamento muy controlado. Tiene gran eficacia. Pero puede producir:
 - neutropenia (disminución del no de neutrófilos en sangre)
 - agranulocitosis (bajo no de granulocitos en sangre).Tienen un margen terapéutico muy estrecho por lo que no podemos poner dosis muy altas y hay que hacer controles hematológicos con periodicidad.
- **RISPERIDONA** → Es un antipsicótico atípico. Parece que no tiene efectos hematológicos. Dependiendo de la edad del paciente necesita visado médico o no.



TRATAMIENTOS DEPOT

- Es cuando un fármaco se administra y permanece mucho tiempo en el cuerpo. Son fármacos que tienen una acción muy larga en el tiempo. Se utilizan en el caso de personas que no se toman bien la medicación (reacios a tomarla).
- Suelen durar entre 2-4 semanas.
Tienen más reacciones adversas puesto que las dosis son más altas.
- Primero el fármaco se administra de forma oral para poder ajustar la dosis y ver si se tolera y después IM, la primera dosis es menor a las siguientes y no se administra más de 2 ml de solución oleosa en el mismo punto de inyección Si hay que ponerle más dosis se utilizarán distintos puntos de inyección.

Yuste MT

mariateresa.yuste1@um.es



FARMACOLOGÍA HUMANA

2º CURSO GRADO ENFERMERÍA

Tema 14. Farmacodependencia y adicción.



- **ALCOHOL**
- **OPIÁCEOS**
- **BENZODIACEPINAS**
- **COCAÍNA**
- **CANNABIS SATIVA**
- **TABACO**



ALCOHOL

- **Intoxicación aguda:**



Presenta varias fases:

1. Excitación por desinhibición
2. Hipnosis.
3. Narcosis profunda y parálisis respiratoria (coma etílico).





Tratamiento

Remedios caseros: su utilidad no esta demostrada, algunos de estos son una ducha fría, café cargado y actividad forzada. Normalmente es suficiente situar al paciente en un lugar tranquilo hasta que metabolice al alcohol (no existen fármacos que aceleren el metabolismo).

Remedios farmacológicos:

Administración de **soluciones glucosadas y bicarbonatadas**, se administran después de la Tiamina ya que la glucosa acelera el metabolismo y agota la reserva de vitamina B1.

Ampolla **tiamina vit B1** 100mg (riesgo de hipersensibilidad) para prevenir la Encefalopatía de Wernicke (etilismo crónico). No vit B12. Un ensayo clínico con vitamina B6 no modificó el de conciencia, ni el nivel de alcohol en sangre., respecto placebo. **Metadoxina**. Derivado B6 (no comercializada en España).

Coma: lavado gástrico con **carbón activado** (menos de 2 horas).

Hemodiálisis: en casos graves, se realiza en pacientes con concentraciones sanguíneas de alcohol excesivamente altas.

Crisis agresivas o convulsivas: **benzodiacepinas**.



- **Síndrome de abstinencia:** En casos graves de abstinencia (delirium tremens) aparecen lesiones cerebrales, infecciones, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, etc. Benzodiacepinas son el mejor tratamiento: **Lorazepam** y **oxazepam** no metb hepático.
- **Ingesta controlada y reducción de dosis:** se emplea **naltrexona** (antagonista no selectivo de rectores opioides) para reducir el deseo o las ganas de consumir alcohol.



- **Desintoxicación:** los fármacos utilizados son **benzodiacepinas** (no más de 10 días por adicción). Estos fármacos deben acompañarse de intervenciones psicosociales, individuales, grupales y familiares. **Disulfiram** (250 mg/día) o **cianamida** (fármacos disuasorios). **ISRS**



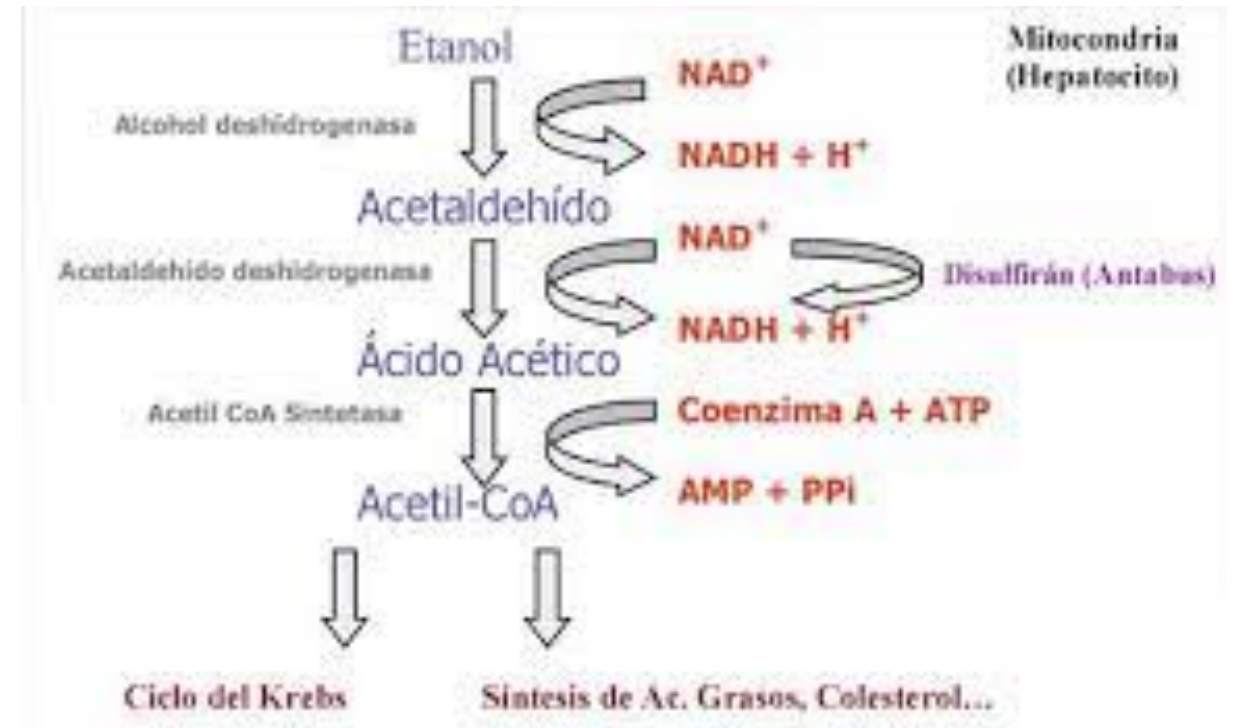
El disulfiram interfiere con la oxidación hepática de acetaldehído.

Esto se debe a la capacidad del fármaco para competir con el nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) para los sitios de unión en la aldehído-deshidrogenasa, enzima que metaboliza inicialmente el alcohol a acetaldehído. La ingestión de pequeñas cantidades de etanol en individuos tratados con disulfiram ocasiona unas concentraciones de acetaldehído en suero 5-10 veces más altas que las de pacientes no tratados.

La reacción desagradable que se produce en estos pacientes está relacionada con el aumento de las concentraciones séricas de acetaldehído.

Los pacientes experimentan un dolor de cabeza palpitante, disnea, latidos en el cuello, náusea, vómito abundante, sudoración, sed, dolor en el pecho, palpitaciones, taquicardia, hipotensión, visión borrosa, vértigo, debilidad, ansiedad, síncope y confusión.

Esta reacción puede ocurrir después de consumir tan solo 15 ml de etanol.



OPIÁCEOS: heroína, morfina, ...

- **Intoxicación aguda:** se trata con **Naloxona** por vía IV, IM o SC (antagonista opiáceo). Posee una vida media corta con respuesta efectiva rápida y específica (no efecto: dudar). Repetir 5 min, 10 min. Normalmente se asocian a benzodiacepinas → **flumazenilo**.
- **Desintoxicación:**
 - Agonistas opiáceos: se utiliza dosis decrecientes de **metadona** (vida media mas larga que la morfina, con efecto similar).
 - **Benzodiacepinas**.



BENZODIAZEPINAS



- **Intoxicación aguda:** el tratamiento más adecuado es el antagonista flumacenilo.
- **Desintoxicación:** la estrategia de desintoxicación es el cambio progresivo a benzodiazapinas de vida más larga ya que estas poseen una dependencia mucho menor.

COCAÍNA



- **Intoxicación aguda:** cuando la intoxicación es leve es suficiente con el control de las constantes. Si es necesario sedar al paciente debe administrarse **diazepam**.

Pacientes con convulsiones es más difícil, ya que estas suelen ser prolongadas, se trataría igualmente con **diazepam** por vía IV con dosis mayores a la anterior.

Arritmias: **propanolol**.

CANNABIS SATIVA



- **Intoxicación aguda:** no precisa tratamiento farmacológico. Ante reacciones ansiedad y pánico se puede utilizar **benzodiazepinas**.



TABACO



- Tratamiento del tabaquismo tiene dos componentes:
 - Tratamiento psicosocial, para fumadores que reconocen su adicción. Constituye el componente más importante de los tratamientos para dejar de fumar.
 - Tratamiento farmacológico. Se ha aprobado el uso de tres tipos de medicamentos:
 1. **Terapia de reemplazo de nicotina.**
 - Chicles de nicotina.
 - Parche de nicotina.
 - Spray de nicotina.
 - Inhalador de nicotina.
 2. **Bupropión** (antidepresivo): insomnio, sequedad de boca y náuseas.
 3. **Vareniclina** (agonista parcial de receptores nicotínicos): náuseas y aumento de peso. Ideas suicidas





FARMACOLOGÍA HUMANA

2º CURSO GRADO ENFERMERÍA

Tema 15. Farmacología antiinfecciosa. Mecanismo de acción de los antibióticos. Resistencias.



INTRODUCCIÓN

- **ANTIBIÓTICO:** Todas aquellas sustancias producidas por un microorganismo y que desarrollan una actividad antimicrobiana.

Su origen puede ser:

- *Natural o biológico:* Se obtiene de microorganismos (incluidos hongos).
- *Semisintético:* A partir de un núcleo químico básico de un agente obtenido de forma natural, se introducen modificaciones químicas para mejorar sus propiedades (aumentar su actividad, su espectro de acción, facilitar su administración o evitar efectos indeseables).

- **QUIMIOTERÁPICO:** Compuesto obtenido totalmente por síntesis química que desarrolla actividad antimicrobiana.
- **ANTIMICROBIANO:** Engloba a los antibióticos y a los quimioterápicos

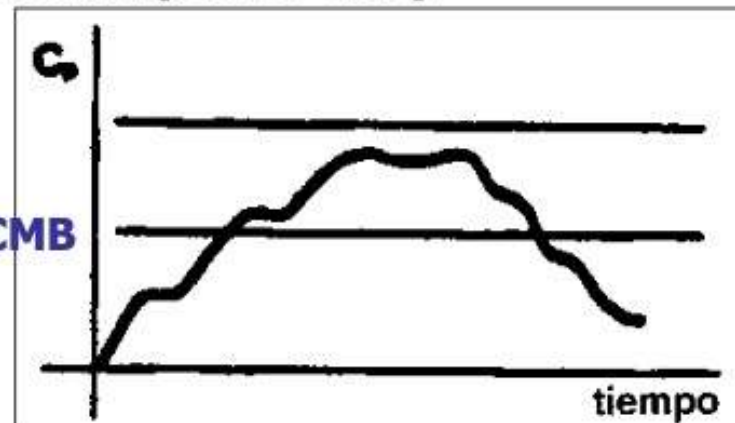
- **CARACTERÍSTICAS ANTIBACTERIANOS :**

1. Presentar actividad antibacteriana
2. Desarrollar actividad a bajas concentraciones ($\mu\text{g/ml}$)
3. Ser tolerado por el huésped → Toxicidad Selectiva sobre las bacterias

$$\text{Índice terapéutico} = \frac{\text{Dosis máx tolerada}}{\text{Dosis mín requerida (CMI o CMB)}}$$

CMI: Concentración mínima inhibitoria
CMB: Concentración mínima bactericida

CMI o CMB



- **CMI concentración mínima inhibitoria:** concentración más baja (en $\mu\text{g/ml}$) de un antibiótico que inhibe el crecimiento de una determinada cepa bacteriana.
- **CMB concentración mínima bactericida:** menor concentración de antimicrobiano que ha matado el 99,9% del inóculo original.

CLASIFICACIÓN

- **POR SU ESTRUCTURA QUÍMICA**

- **βlactámicos** (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes, monobactams)
- **Quinolonas** (ciprofloxacino)
- **Sulfamidas** (cotrimoxazol)
- **Aminoglucósidos** (gentamicina)
- **Macrólidos** (eritromicina)
- **Tetraciclinas** (doxiciclina)
- **Amfenicoles** (cloranfenicol)
- **Lincosamidas** (clindamicina)
- **Glucopéptidos** (vancomicina)



- **POR SU EFECTO BACTERIOSTÁTICO/BACTERICIDA**

BACTERIOSTÁTICOS:

Antimicrobianos que inhiben el crecimiento y multiplicación bacterianos



- Cloranfenicol
- Lincosamidas
- Macrólidos
- Sulfamidas
- Trimetoprim
- Tetraciclinas

BACTERICIDAS:

Antimicrobianos que provocan la muerte de las bacterias



- β -lactámicos
- Aminoglucósidos
- Quinolonas
- Vancomicina
- Sulfamidas + trimetopim

- **POR SU ESPECTRO DE ACTIVIDAD**

AMPLIO ESPECTRO:

- **Tetraciclinas**: Gram+, Gram-, rickettsias, micoplasmas, clamidias, espiroquetas, protozoos y micobacterias.
- **Cloranfenicol**: Gram+, Gram–, rickettsias, micoplasmas y clamidias.

ESPECTRO REDUCIDO:

- **Cloxaciclina** sobre estafilococos

- **POR MECANISMO DE ACCIÓN**

- Inhibición de la síntesis de pared celular β lactámicos, vancomicina.
- Alteración de la función de la membrana celular Polimixinas,
- Inhibición de la síntesis proteica Aminoglucósidos, tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos, lincosamidas.
- Inhibición de la síntesis o función de los ácidos nucleicos
Trimetoprim, sulfamidas, quinolonas, metronidazol.

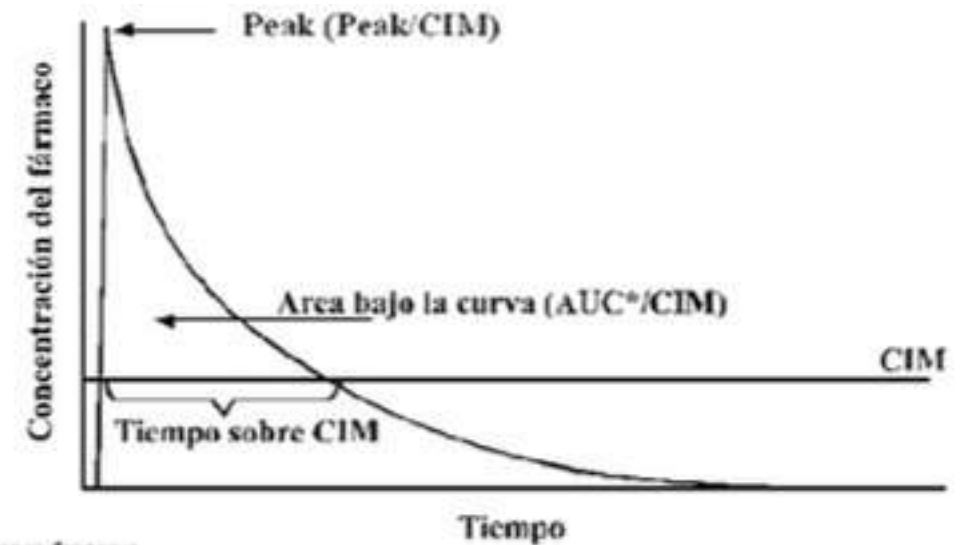
- **POR SU ACTIVIDAD**

Tiempo dependientes: la concentración de antibiótico en el lugar de acción debe permanecer por encima de la CMI durante al menos la mitad o más del intervalo de administración.

Concentración dependientes: la actividad bactericida se alcanza cuando se obtienen concentraciones en el lugar de infección bastante superiores a la CMI.

$C_{max} / CMI > 10$.

Efecto postantibiótico : persistencia de la actividad una vez que las concentraciones están por debajo de la CMI.



RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

- **Aparición de resistencias por:**

- Uso indiscriminado o abuso
- Indicación, dosis o duración del tratamiento inadecuados

- **MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA**

A) MEDIANTE ENZIMAS

B) MODIFICACIÓN DE LA PERMEABILIDAD DE MEMBRANAS BACTERIANAS

C) EXPULSIÓN DEL ANTIBIÓTICO....

MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA A ANTIBIÓTICOS

- MEDIANTE ENZIMAS

- *Destrucción del antibiótico: beta-lactamasas.* Principales microorganismos que las producen: Estafilococos (gram(+)), gram(-).

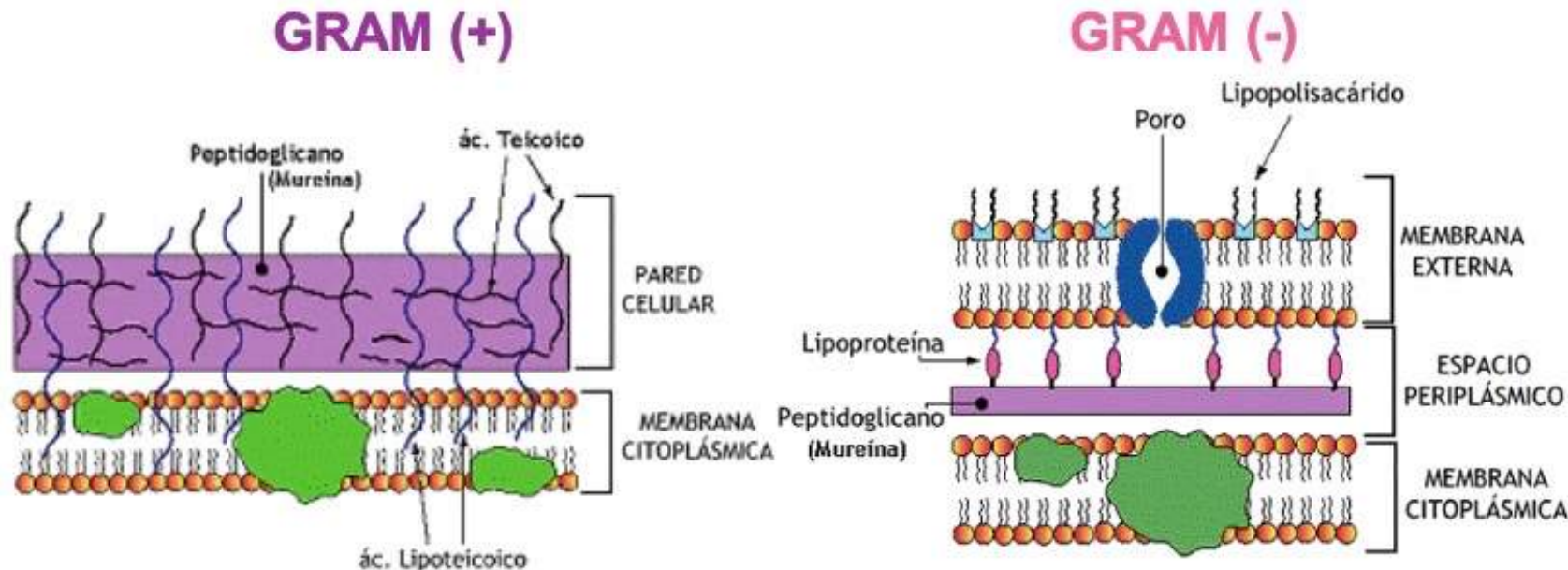
- *Incorporación al antibiótico de radicales libres que impiden su actividad: Acetiltransferasa*

Principales microorganismos que las producen: Gram(+) y gram(-)

- MODIFICACIÓN DE LA PERMEABILIDAD DE MEMBRANAS BACTERIANAS

El paso a través de la membrana externa de gram (-) depende de:

1. *Porinas*
2. *Naturaleza del antibiótico* (tamaño, carga, hidrofobicidad)



ENFERMERÍA

- Los antibióticos producen un efecto de falsa seguridad en los pacientes, por lo que es necesario mantener especial vigilancia para detectar la aparición de efectos adversos que pueden ser graves.
- La administración de algunos antibióticos durante el embarazo, la lactancia y la edad pediátrica puede estar contraindicada. Los más seguros son los β -lactámicos.
- La automedicación y el incumplimiento terapéutico son las principales causas de la aparición de resistencias bacterianas a los antibióticos, por lo que hay que educar a los pacientes en estos temas para evitar problemas.
- Otros problemas son:
superinfecciones (*Candida albicans*), déficit vit. K, ...





FARMACOLOGÍA HUMANA

2º CURSO GRADO ENFERMERÍA

Tema 16. Antisépticos de acción local.



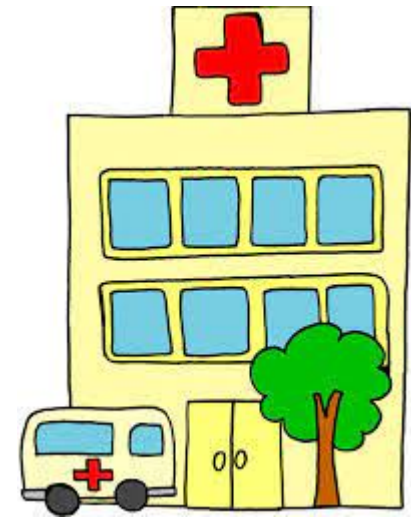
ANTISÉPTICOS DE ACCIÓN LOCAL

- La piel y sus anejos son un foco permanente de infección, dada la cantidad y variedad de gérmenes que en ellos se alojan y la facilidad con que pueden penetrar en el organismo a través de incisiones, rozaduras o pinchazos.
- Todo procedimiento cruento (desde una inyección hipodérmica hasta una intervención de cirugía mayor) contempla la aplicación de *antisépticos*.



- Diversas circunstancias en las que el seguimiento de un correcto *protocolo de desinfección y esterilización* marcan la diferencia entre altos y bajos índices de infección:

- técnicas invasivas como método diagnóstico
- intervenciones quirúrgicas
- enfermos con inmunidad comprometida
- las largas estancias en hospitales



- **IMPORTANTE** evitar la aparición de infecciones en el campo de la promoción y protección de la salud.

CONCEPTOS

- ***Antiséptico***. Fármaco que **destruye los microorganismos o impide su crecimiento**, y se aplica externamente sobre los seres vivos o en cavidades en contacto con el exterior.
- ***Desinfectante***. Método o agente químico que impide la propagación de la infección, **destruyendo los agentes patógenos antes de que se pongan en contacto con el ser vivo**. Se emplean exclusivamente sobre objetos inanimados, aunque algunos desinfectantes pueden ser utilizados como antisépticos (a bajas dosis).
- ***Esterilizante***. Método o agente químico que, aplicado sobre un objeto inanimado, **destruye cualquier forma de vida conocida**, sea patógena o no. Es interesante remarcar que en condiciones apropiadas, un desinfectante puede producir esterilización total.

- **Asepsia.** Conjunto de maniobras y prácticas que tienen como finalidad impedir que el microorganismo se ponga en contacto con el huésped. Para ello se utilizan los **esterilizantes** y los **desinfectantes** dependiendo del objetivo a conseguir, existiendo tan sólo una diferencia cuantitativa.
- **Antisepsia.** Conjunto de maniobras y prácticas que tienen como finalidad la destrucción o inhibición del desarrollo del microorganismo localizado en la superficie del cuerpo humano (piel y/o mucosas). Para ello se utilizan los **antisépticos** (fármacos).

- ***Métodos usados para conseguir la asepsia.*** Diferencia cuantitativa:
 - a) **desinfección**, mediante la cual se destruyen fundamentalmente los gérmenes patógenos para el ser humano, utilizándose para ello los **desinfectantes**
 - b) **esterilización**, que consiste en la destrucción total de todas las formas de vida patógenas o no para el ser humano, realizándose generalmente por medio de **procesos químicos o físicos** (calor seco, calor húmedo, radiaciones ionizantes). Es importante recordar que la diferencia entre esterilización y desinfección es puramente cuantitativa y que la **asepsia** se realiza exclusivamente sobre objetos inanimados, ya que su práctica sobre objetos animados (animales o humanos) es altamente tóxica.

- ***Métodos usados para conseguir la antisepsia.*** Por medio de la antisepsia se intenta la destrucción o inhibición del desarrollo del patógeno localizado en la superficie del cuerpo humano (piel o mucosas en contacto con el exterior). Los *antisépticos* serán, pues, sustancias químicas que actúan localmente sobre un organismo vivo.



CARACTERÍSTICAS GENERALES DE ANTISÉPTICOS

- **Capacidad germicida.** Viene determinada por
 - capacidad de *destrucción de microorganismos*
 - *rapidez* en el comienzo de la acción
 - *actividad sostenida*
- **Características fisicoquímicas.**
 - *liposolubilidad* favorece la actividad germicida, y en caso de aplicación sobre la piel facilita la penetración a través de la barrera epidérmica.
 - capacidad de *dispersión* es importante para los antisépticos aplicados sobre heridas y superficies erosionadas ya que la penetración a través de una escara depende en parte de dicha capacidad.
- **Toxicidad.** no deben
 - Producir lesiones celulares locales,
 - interferir en las defensas orgánicas o en la cicatrización
 - toxicidad sistémica.

MECANISMO DE ACCIÓN

La actividad destructora de gérmenes de los antisépticos y desinfectantes uno o varios de los siguientes mecanismos de acción:

- **coagulación y/o desnaturalización de proteínas**
- **destrucción de la permeabilidad de la membrana bacteriana**
- **alteración de sistemas enzimáticos bacterianos**



ACCIONES ANTIMICROBIANAS

- En los antisépticos es más importante la **actividad germicida** que la actividad germistática, ya que si los microorganismos patógenos no son destruidos, una vez que el fármaco ha sufrido una dilución o ha sido inactivado por las secreciones o exudados corporales, éstos pueden recuperar su capacidad de desarrollo y causar infecciones potenciales.

- **Espectro de acción**

En términos generales, los antisépticos y desinfectantes son sustancias activas sobre bacterias, hongos, virus y esporas.

Dependiendo del espectro podemos dividirlos en:

- a) amplio espectro sobre bacterias, hongos y virus (aldehídos, compuestos halogenados, compuestos de plata y detergentes catiónicos)
- b) reducido espectro (ácidos, alcoholes, clorhexidina, fenoles y peróxidos).

- **Potencia antimicrobiana**

La potencia antimicrobiana de los antisépticos y desinfectantes es muy variable de un grupo a otro, ya que se pueden encontrar grupos muy potentes frente a bacterias, pero de escasa potencia frente a virus y hongos.

En general, los más potentes son aldehídos, compuestos halogenados y clorhexidina.

EFFECTOS ADVERSOS

- Al ser los antisépticos sustancias de empleo local, los efectos adversos más importantes son las *irritaciones* que puede producir su uso, tanto en piel como en mucosas.
- muy irritantes alcoholes, fenoles (salvo hexaclorofeno) y aldehídos
- poco irritantes peróxido de hidrógeno, ácido bórico, hexaclorofeno y detergentes catiónicos.

ANTISÉPTICOS



- **Etanol**

- Líquido incoloro y transparente con acción bactericida rápida (2 minutos)
- Bactericida para todas las bacterias comunes, irregular como fungicida y virucida, y prácticamente inactivo contra esporas.
- El mecanismo de acción parece ser la precipitación de las proteínas bacterianas y la disolución de los lípidos de membrana.
- Punciones e inyecciones, excepto vacunas.
- Inflamable y su uso prolongado produce irritación y sequedad de la piel
- No sobre heridas => irrita el tejido dañado y forma coágulos que protegen a las bacterias sobrevivientes

- **Clorhexidina**

- Antiséptico tópico
- Amplio espectro Gram+ y Gram-
- Reacciona con los grupos aniónicos de la superficie bacteriana, alterando la permeabilidad
- La actividad antiséptica de la clorhexidina es superior a la de la povidona, del alcohol y el hexaclorofeno
- Es un antiséptico tópico ideal, efecto muy rápido y mínima absorción
- A bajas concentraciones, la clorhexidina exhibe un efecto bacteriostático, mientras que a altas concentraciones es bactericida



- **Povidona yodada**

- Antiséptico de uso tópico
- Amplio espectro Gram+ y Gram-, hongos, virus, protozoos, y esporas
- El compuesto en sí es inactivo, pero va liberando yodo orgánico, que es el que posee la actividad bactericida
- Presencia de sangre, pus, suero y tejido necrótico
- Indicado para el lavado quirúrgico de manos y de zonas con vello, también para el lavado preoperatorio de pacientes, lavados vaginales y la desinfección de la piel sana del paciente antes de la cirugía





- **Peróxido de hidrógeno (agua oxigenada)**

- Actúa como antiséptico y desinfectante de uso externo de corta duración y amplio espectro de acción
- Incluyendo gérmenes anaerobios
- Se utiliza en solución acuosa al 3% sobre piel y heridas y al 1,5% en mucosa bucal
- Desbridante de heridas
- La acción disminuida en presencia de materia orgánica (proteínas, sangre, pus)
- Su acción es bastante corta por lo que no se aconseja su empleo único como antiséptico

ENFERMERÍA

- los efectos adversos más importantes que producen los antisépticos son irritaciones de piel y mucosas. Tras la aparición de reacciones adversas, se debe interrumpir la aplicación y continuar el tratamiento con otro antiséptico menos irritante.
- Instruir al paciente en la no exposición al sol durante su aplicación.
- Los antisépticos más ampliamente utilizados en la práctica clínica son yodopovidona y clorhexidina, aunque en recién nacidos, mujeres embarazadas, parto y durante la lactancia el antiséptico de elección es la clorhexidina, al igual que ante una reacción de hipersensibilidad al yodo.



- Etanol como antiséptico y los preparados que contengan alcoholes como vehículo (para incrementar la eficacia de otros antisépticos) se pueden utilizar sobre piel íntegra, pero no sobre mucosas o piel erosionada, ya que son irritantes, y además en el caso de heridas favorecen la formación de coágulo bajo el cual pueden proliferar los microorganismos.
- En la limpieza de las úlceras por presión evitar el uso de antisépticos (yodopovidona, peróxido de hidrógeno, ácido acético, etc.) por su alta toxicidad para los fibroblastos. En caso de infección se pueden utilizar sulfadiazina argéntica o peróxido de benzoilo.

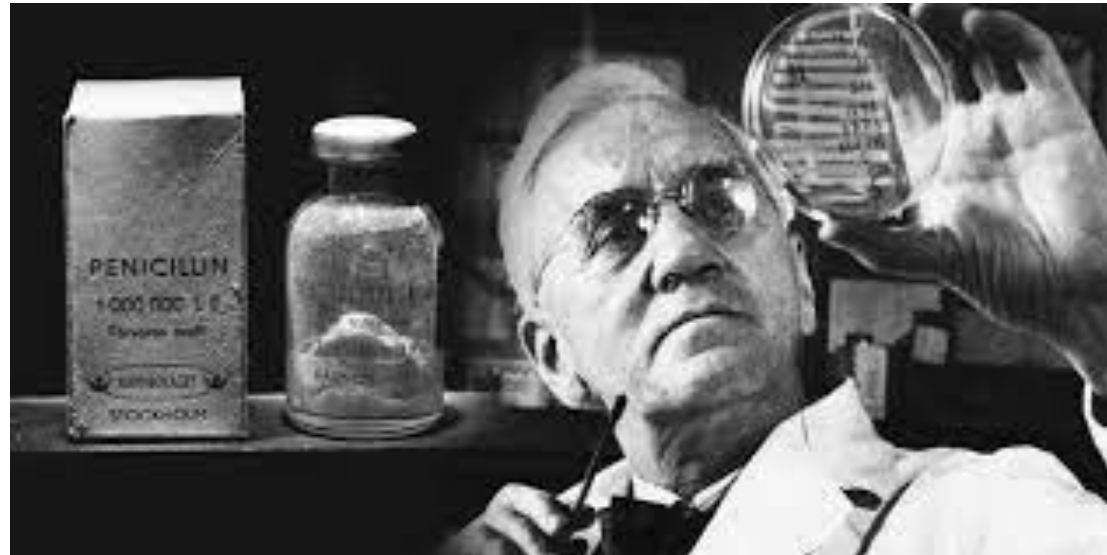
- En las quemaduras la regeneración del tejido quemado requiere que la herida esté limpia de tejido necrótico, se eviten las infecciones y se mantenga un ambiente húmedo. En función de su evolución se pueden utilizar para su tratamiento: yodopovidona, clorhexidina, nitrato de plata (que no penetran las escaras), sulfadiazina argéntica (fármaco de elección), acetato de mafenido (alternativa a la sulfadiazina) o nitrofurazona.



FARMACOLOGÍA HUMANA

2º CURSO GRADO ENFERMERÍA

Tema 17. Antibióticos beta-lactámicos: penicilinas y cefalosporinas.



INTRODUCCIÓN

- Bajo la denominación de β -lactámicos se agrupa un nº creciente de antibióticos cuyo origen se remonta a 1928, cuando Fleming descubrió que un hongo del género *Penicillium* producía una sustancia capaz de inhibir el crecimiento del estafilococo dorado.



CLASIFICACIÓN DE β -LACTÁMICOS

Basándonos en la estructura química se clasifican en:

- **PENICILINAS**
- **CEFALOSPORINAS**
- **INHIBIDORES DE LAS BETALACTAMASAS**
- **OTROS β -LACTÁMICOS**
 - **CARBAPENEMAS**
 - **MONOBACTAMAS**

CARÁCTERÍSTICAS COMUNES DE LOS β -LACTÁMICOS

- ANILLO β -LACTÁMICO
- MECANISMO DE ACCIÓN SIMILAR
- Hidrosolubles (ESCASA PENETRACIÓN INTRACELULAR)
- METABOLISMO ESCASO
- ELIMINACIÓN RENAL PREFERENTE
- ESCASOS EFECTOS ADVERSOS

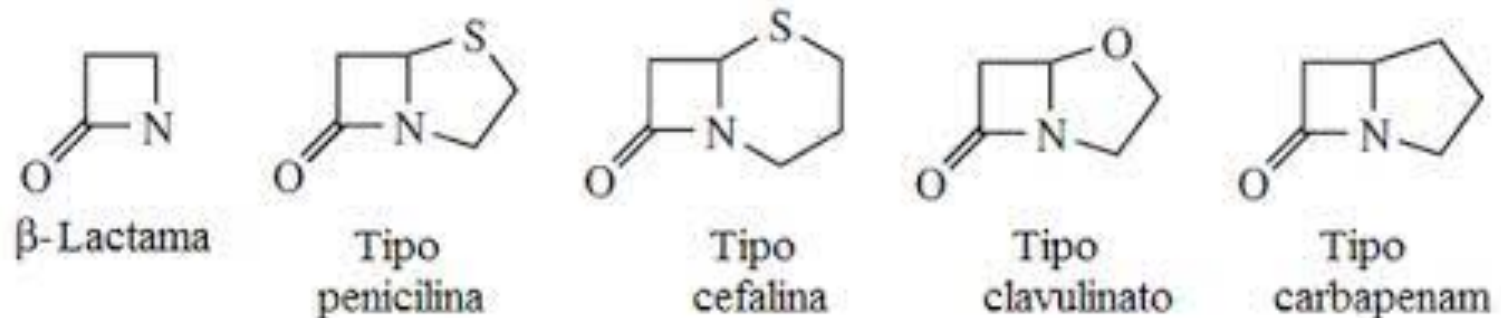
Son los AB más usados en clínica por su potente actividad bactericida, amplio espectro, escasos efectos adversos y existencia de preparados que resisten la inactivación enzimática de las betalactamasas.

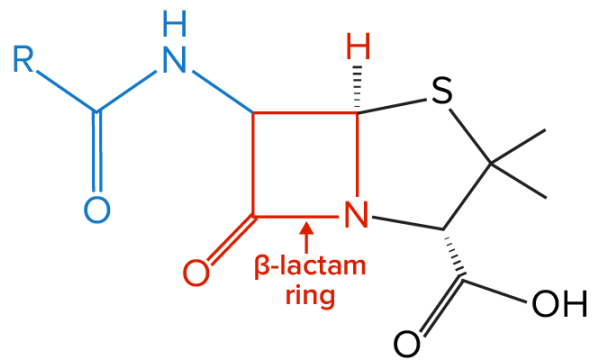
Son generalmente considerados seguros y efectivos en el embarazo

ESTRUCTURA QUÍMICA β -LACTÁMICOS

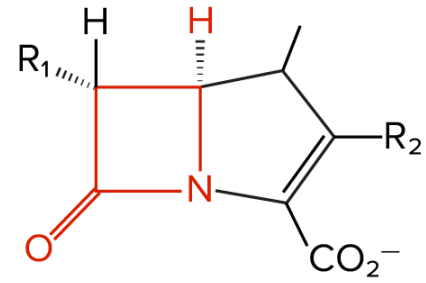
La estructura química de estos compuestos es:

- **Anillo β -lactámico.** Común a todos y del que deriva su nombre. Explica la semejanza en mec de acción y resistencias.
- **Cabeza.** Protege al anillo y es distinta para penicilinas y cefalosporinas.
- **Cadena lateral.** Diferente para cada compuesto y explica la diversidad en espectro antibacteriano y en características cinéticas.

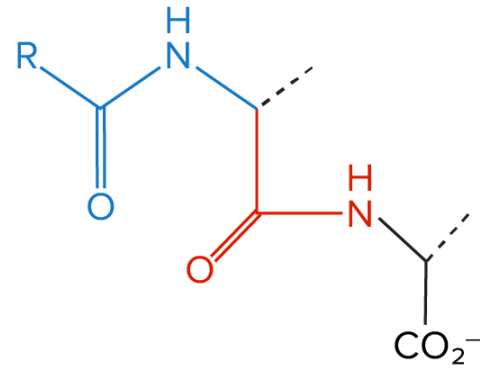




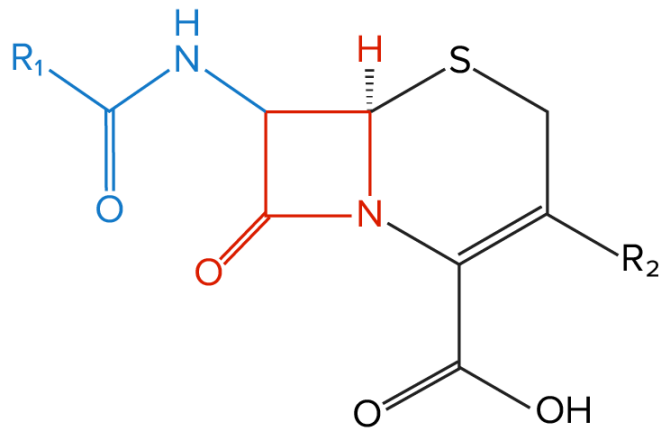
Penicillins



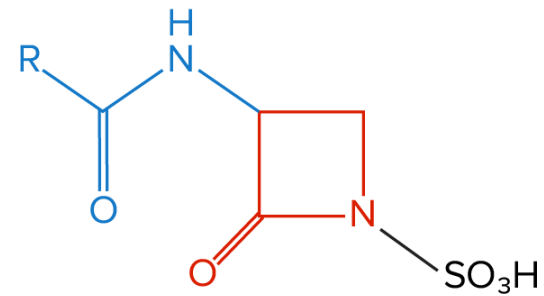
Carbapenems



Acyl-D-Ala-D-Ala
(cell wall precursor)



Cephalosporins



Monobactams

PENICILINAS

No resistentes a las betalactamasas. No vía oral.
Corto espectro (cocos aerobios Gram + y -, anaerobios. *Treponema pallidum*)

No resistentes a las betalactamasas. No vía oral.
Corto espectro (cocos aerobios Gram + y -, anaerobios. *Treponema pallidum*)

Eficaces frente stafilococos y estreptococos. Betalactamasas resistentes.
Elección *Staphylococcus aureus*. No 1a elección streptococos.

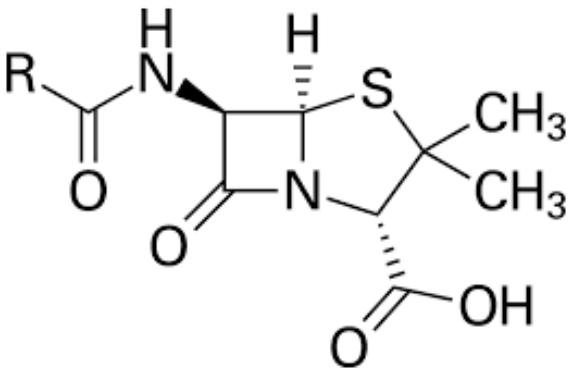
No resistentes a betalactamasas.
Espectro amplio: Gram+ (enterococco no productor de betalactamasas y Gram- (E. coli, Salminella typhi,...)

Igual que grupo anterior más Pseudomonas aeruginosa

Reservadas para microorganismos resistentes a otros AB

TABLA 46-1 Clasificación de las penicilinas

Penicilinas naturales	Penicilina G sódica Penicilina G potásica Penicilina G procaina Penicilina G benzatina
Penicilinas resistentes a ácidos	Penicilina V Fenetilina Propicilina
Penicilinas resistentes a betalactamasas o antiestafilocócicas	Meticilina Nafcilina Isoxazolilpenicilinas — Oxacilina — Cloxacilina — Dicloxacilina — Flucloxacilina
Penicilinas de amplio espectro o aminopenicilinas	Ampicilina Pivampicilina Bacampicilina Metampicilina Talampicilina Amoxicilina Hetacilina Epilina Ciclacilina
Penicilinas de amplio espectro con actividad antipseudomonas	Carboxipenicilinas — Carbenicilina — Carindacilina — Carfecilina — Ticarcilina Ureidopenicilinas — Mezlocilina — Azlocilina — Piperacilina — Apalcilina
Amidinopenicilinas	Mecillinam Pivmecillinan
Penicilinas resistentes a betalactamasas de gramnegativos	Temocilina

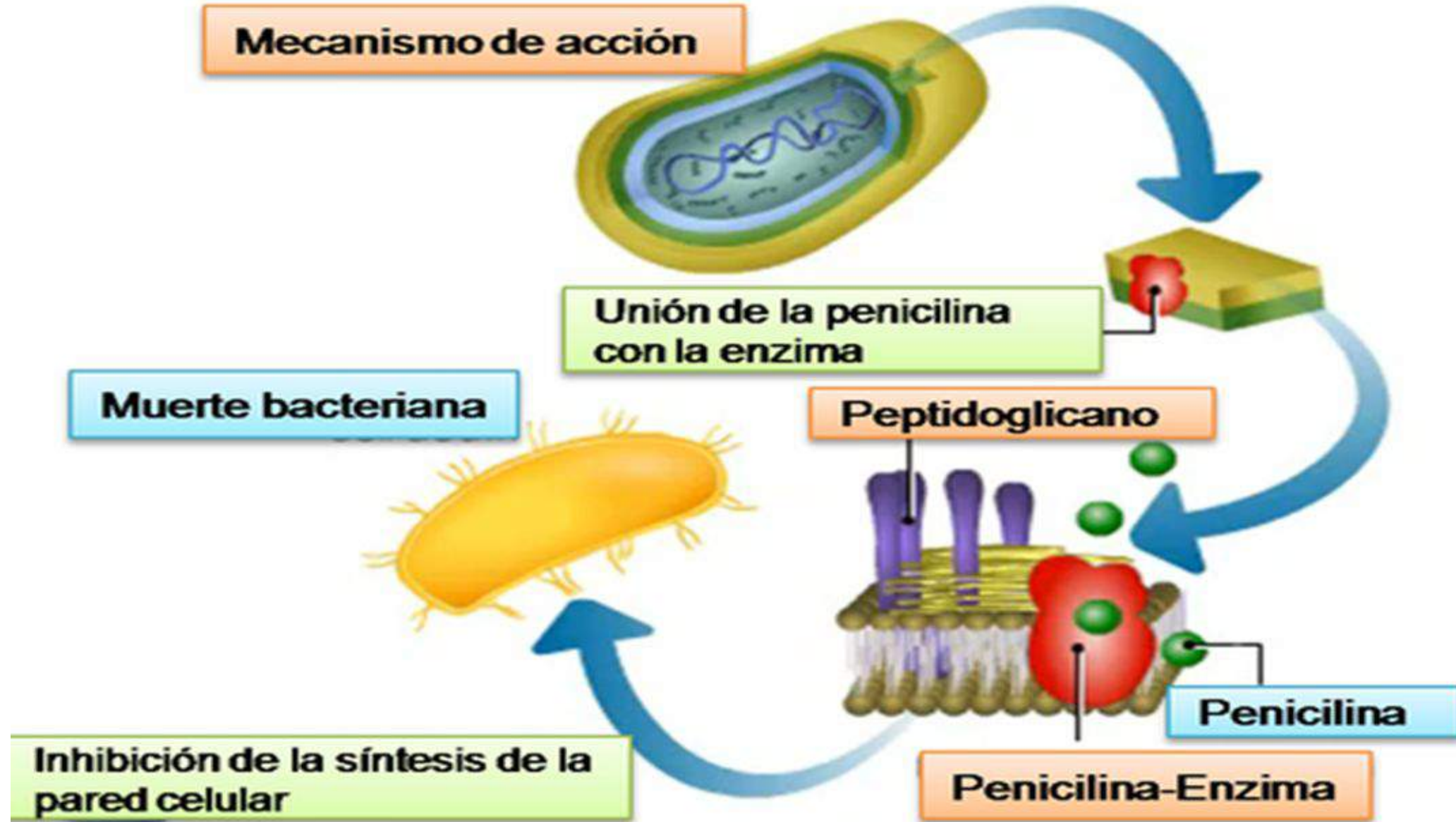


Mecanismo de acción de penicilinas

- Bactericidas en fase de crecimiento
- Tiempo dependientes (concentración este por encima de la CMI entre un 50-60 % del intervalo de administración: intervalos cortos).
- Se unen a las PBP (proteínas de unión de las penicilinas): inhiben síntesis del peptidoglicano pared (todas, excepto micoplasmas)
- Actúa **inhibiendo la biosíntesis de la pared celular bacteriana** (todas las bacterias, excepto micoplasmas son resistentes).Trás la pérdida de la pared, se provoca una incapacidad para resistir la elevada presión osmótica que existe en su interior y se activan enzimas autolíticas que estaban inactivadas (peptidoglicano- hidrolasas).

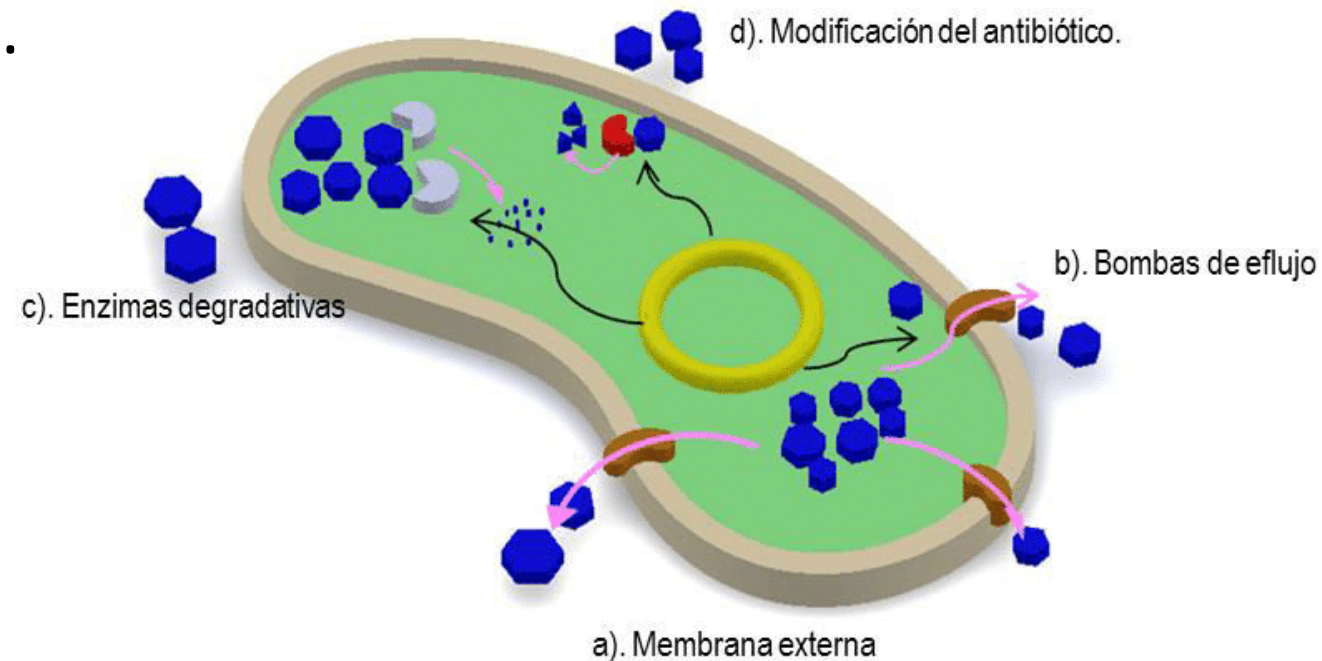
[https://proantibioticos.com/como-actuan- los-antibioticos-mecanismos-de-accion/](https://proantibioticos.com/como-actuan-los-antibioticos-mecanismos-de-accion/)

β -LACTÁMICOS: PENICILINAS



Resistencia a penicilinas

- **RESISTENCIA ADQUIRIDA.**
- Producción de β -lactamasas: hidrolizan anillo (hay más tipos de resistencias).
- Otros: alteración permeabilidad..



Farmacocinética penicilinas

- Carácter HIDRÓFILO de los β -lactámicos.
- Administración parenteral de la mayoría. Aunque amoxicilina, cloxacilina y penicilina V buena absorción vía oral.
- Regular distribución (liq.sinovial, pericardio, SNC en caso de meningitis) pero atraviesan pobremente las membranas biológicas (BHE)
- Tiempo de Vida Media corto.



Toxicidad penicilinas

Son antibióticos bien tolerados, sin embargo su gran uso ha permitido describir numerosos efectos adversos.

- **Alteraciones digestivas:** Diarreas, vómitos, dispepsia, dolor epigástrico
- **Hepatotoxicidad** amoxicilina + ac clavulánico
- **Reacciones alérgicas:** exantema cutáneo → shock anafiláctico.
- **Ampicilina:** fiebre
- **Reacción cruzada.** Macrólidos.
- **Sobreinfecciones:** cándidas y pseudomonas.

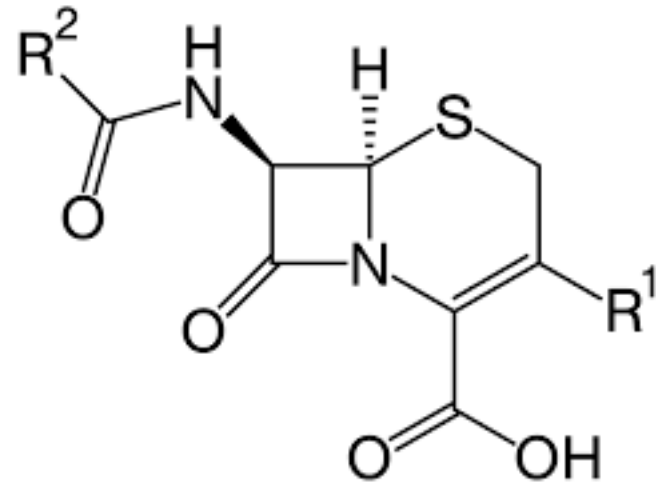


Indicaciones penicilinas

- **Otitis (Aminopenicilinas)**
- **Amigdalitis (Aminopenicilinas)**
- **Meningitis (Penicilina G): meningococos**
- **Infecciones urinarias (Aminopenicilinas)**
- **Enfermedades de transmisión sexual (Penicilina G): gonococos**
- **Infecciones dentarias...**

CEFALOSPORINAS

- Descubiertas por Brotzu en 1948. Observó la autodepuración de aguas residuales consecuencia de la acción de un hongo *Cephalosporium acremonium* y comprobó que el caldo de cultivo de ese hongo impedía el crecimiento in vitro de *S. aureus*.



- Escasa Toxicidad
- Mayor espectro antibacteriano que penicilinas
- Atacadas por beta-lactamasas
- Reacciones cruzadas de sensibilidad con penicilinas
- Absorción buena, retrasada con alimentos. IM e IV.

TABLA 47-1. Clasificación de las cefalosporinas

Primera generación	Segunda generación	Tercera generación	Cuarta generación
<i>Parenterales</i> Cefalotina Cefazolina Cefaloridina Cefapirina Cefacetrilo Cefradina (v.p., v.o.) <i>Orales</i> Cefalexina Cefadroxilo Cefaloglicina	<i>Parenterales</i> Cefoxitina Cefonicida Cefuroxima Cefamandol Cefmetaxol Ceforanida Cefotetan <i>Orales</i> Cefuroxima acetilo Cefaclor	<i>Parenterales</i> Cefotaxima Ceftriaxona Ceftazidima Cefoperazona Moxalactam Ceftizoxima Cefsulodina Cefminox Cefmenoxima Cefpiramida Cefozidima Cefotima Cefmetamet (v.p., v.o.) <i>Orales</i> Cefixima Ceftibuteno Cefpodoxima Cefprozilo Loracarbef Cefditoren	Cefepima Cefpiroma

v.o.: vía oral; v.p.: vía parenteral.

Toxicidad de cefalosporinas

- Las reacciones adversas más frecuentes son:
 - Alteraciones digestivas: Diarreas, vómitos, dispepsia, dolor epigástrico y con poca frecuencia colitis pseudomembranosa.
 - Reacciones alérgicas: exantema cutáneo → shock anafiláctico.
- Reacción cruzada con penicilinas
- Los enterococos presentan resistencia
- Sobreinfecciones: cándidas y pseudomonas.



Usos terapéuticos de cefalosporinas

Primera generación	
<i>Parenterales</i> Cefazolina	Profilaxis quirúrgica
<i>Orales</i> Cefalexina Cefadroxilo	Alternativa a las penicilinas en infecciones por estafilococos o estreptococos (salvo enterococo)
Segunda generación	
<i>Parenterales</i> Cefuroxima Cefonicida Cefoxitina	NAC Infecciones urinarias Profilaxis quirúrgica Infecciones de flora bacteriana mixta (asociada a AMG)
<i>Orales</i>	Infecciones respiratorias (NAC)* Infecciones urinarias
Tercera generación	
<i>Parenterales</i> Ceftriaxona	Infecciones nosocomiales Meningitis Gonococia
Cefotaxima Ceftazidima	Meningitis Infecciones por <i>Pseudomonas</i> Infecciones en pacientes inmunodeprimidos
<i>Orales</i>	Infecciones ORL, respiratorias, urinarias, cutáneas (tratamiento alternativo)
Cuarta generación	
Cefepime	Pacientes neutropénicos Infecciones por gramnegativos resistentes Infecciones graves por <i>Pseudomonas</i>

AMG: aminoglucósidos; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; ORL: otorrinolaringología.

*Actualmente no aconsejable por la elevada existencia de cepas de neumococos resistentes a penicilinas.

INHIBIDORES DE LAS BETALACTAMASAS

- **ASOCIAR A PENICILINAS DE AMPLIO ESPECTRO SENSIBLES A BETALACTAMASAS.**
- **SIN ACTIVIDAD POR ELLOS SOLOS** No alteran PK de las penicilinas
Sin efectos adversos (digestivos)
- **SULBACTAM:** con ampicilina (Sultamicilina: prófarmaco éster conjugado ampicilina + sulbactam.
- **ÁCIDO CLAVULANICO:** con amoxicilina y ticarcilina
Amox+clav → posible hepatotoxicidad st en ancianos con deterioro renal
- **TAZOBACTAM:** con piperacilina

MONOBACTAMAS Aztreonam

- **ELEVADA RESISTENCIA A LAS B-LACTAMASAS**
- **Administración parenteral: IV o IM. No se absorbe oral.**
- **Vía inhalatoria**
- **Excelente actividad frente a Gram- aerobios (*P. aeruginosa* y *enterobacterias*). Carece de actividad frente a Gram + y anaerobios.**
- **Poco tóxico.**
- **Infecciones por Gram – aerobias resistentes a otros AB, con la ventaja de menor toxicidad que aminoglucósidos y sin utilizar AB amplio espectro.**

CARBAPENEMAS

- **Similar mecanismo de acción, inh producción de la pared celular bacteriana.**
- **Resistencia es rara: carbapenemasas**
- **Betalactamicos de mayor espectro: infecciones nosocomiales (vías IV e IM).**
- **IMIPENEM**
- **MEROPENEM**
- **ERTAPENEM**
- **DORIPENEM**



FARMACOLOGÍA HUMANA

2º CURSO GRADO ENFERMERÍA

Tema 18. Sulfamidas y quinolonas. Tetraciclinas. Cloranfenicol.



SULFAMIDAS

- Bacteriostáticos sintéticos.
- Su utilización disminuyó con la aparición de otros antibióticos
- Comodidad de su empleo, bajo coste y relativa inocuidad
- Se usan en algunas infecciones, sobre todo en asociación con trimetoprima.



TABLA 45-1. Clasificación de las sulfamidas

De eliminación rápida ($t_{1/2} < 4-7$ h)	Sulfisoxazol Sulfadimidina
De eliminación media ($t_{1/2} = 11-24$ h)	Sulfametoxazol Sulfadiazina
De eliminación lenta ($t_{1/2} > 60$ h)	Sulfametopirazina Sulfadoxina
De acción intestinal (poco absorbibles)	Sulfasalazina Succinilsulfatiazol
De uso tópico	Sulfamilón (aceta- to de mafenido) Sulfadiazina ar- géntica

Clasificación

- basada en sus características farmacocinéticas
- las combinaciones con trimetoprima reciben nombres específicos, como cotrimoxazol (combinación de trimetoprima con sulfametoxazol).
- ventaja asociación es marcado refuerzo (sinergia) de la actividad antibacteriana, permite
 - reducir las dosis
 - aumentar la eficacia
 - mejorar la tolerancia
 - disminuir resistencias.

- **Mecanismo de acción**

Las sulfamidas y la trimetoprima por separado ambos producen un efecto bacteriostático, al inhibir en bacterias en crecimiento la síntesis de ácido fólico (esencial para la síntesis de precursores de ARN y ADN) en dos etapas diferentes y por dos mecanismos distintos: las sulfamidas compitiendo con el ácido p-aminobenzoico (PABA) y la trimetoprima inhibiendo la enzima dihidrofolato reductasa bacteriana.

Juntos produce un bloqueo secuencial de la vía de síntesis de ácido fólico en dos etapas diferentes, lo que genera un efecto bactericida.

- **Espectro de acción**

Amplia variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas destacan
Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae y Escherichia coli,
Chlamydia, Nocardia, Plasmodium, Toxoplasma, Mycobacterium
leprae, Histoplasma capsulatum y Pneumocystis carinii.

Son resistentes *Pseudomonas* spp. y *Proteus* spp.

- **Resistencia**

La resistencia a las sulfamidas y a trimetoprima se presenta con relativa facilidad

Principalmente por plásmidos.

A **cotrimoxazol** (combinación) es menos frecuente y se desarrolla más lentamente.

La resistencia no es cruzada con otros antiinfecciosos, pero sí entre las diferentes sulfamidas.

- **Farmacocinética**

- vía de elección oral.
- iv con frecuencia flebitis e im irritación local importante.
- Se distribuyen bien por todos los tejidos, atravesando la barrera hematoencefálica y la placentaria (no administrar durante el embarazo)

Evitarse su administración en los últimos meses de embarazo porque compiten con la bilirrubina para unirse a las proteínas plasmáticas ocasionando hiperbilirrubinemia en el feto.

- **Efectos adversos**

Náuseas y vómitos, cefalea y depresión, ...

- **Aplicaciones terapéuticas**

infecciones respiratorias, quemaduras , úlceras por presión, infecciones urinarias

otitis , sinusitis, disentería o shigelosis, fiebre tifoidea y paratifoidea

infecciones gonocócicas, Paludismo (en combinación con la pirimetamina)

toxoplasmosis.

QUINOLONAS

- **Mecanismo de acción**

La actividad de las quinolonas: inhiben la síntesis de ADN

- en las bacterias gramnegativas bloquean ADN- girasa (1ª y 2ª generación)
 - en las bacterias grampositivas inhiben topoisomerasa IV (3ª y 4ª generación)
-
- Antibióticos bactericidas dependientes de la concentración (C_{máx}/C_{MI} debe ser superior a 10)
-
- Poseen efecto postantibiótico.

TABLA 48-10. Clasificación de las quinolonas

Quinolona	Espectro
Primera generación — Ácido nalidíxico — Ácido pipemídico	Bacilos entéricos gramnegativos (ITU)
Segunda generación — Norfloxacinó — Enoxacinó — Ciprofloxacino — Ofloxacino	Bacilos entéricos y no entéricos gram-negativos Cocos grampositivos <i>Staphylococcus aureus</i> sensibles a meticilina <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Tercera generación — Levofloxacino	Todo lo anterior más estreptococos grampositivos*
Cuarta generación — Moxifloxacino — Garenoxacinó	Todo lo anterior más anaerobios*

Clasificación

Se clasifican en cuatro generaciones, que guardan relación con un espectro similar entre las quinolonas pertenecientes a un mismo grupo

*Los antibióticos van sumando las actividades que le preceden.

- **Resistencia**

Se conocen dos mecanismos de resistencia:

- a) disminución de las concentraciones intrabacterianas del fármaco, mediado por una alteración en las porinas o la existencia de bombas de expulsión
- b) alteración de las dianas de las quinolonas por mutación en los genes que codifican la ADN-girasa y la topoisomerasa IV.

- **Farmacocinética**

Buena y rápida absorción por vía oral, que es dificultada por los alimentos.

- **Efectos adversos**

En general, bien toleradas

Efectos adversos leves y reversibles:

- alteraciones digestivas (náuseas, vómitos)
- alteraciones del sistema nervioso central (vértigo, cefalea)
- alteraciones articulares



- **Aplicaciones terapéuticas**

Primera generación (ac. nalidixico).

infecciones Gram- tracto digestivo y urinario

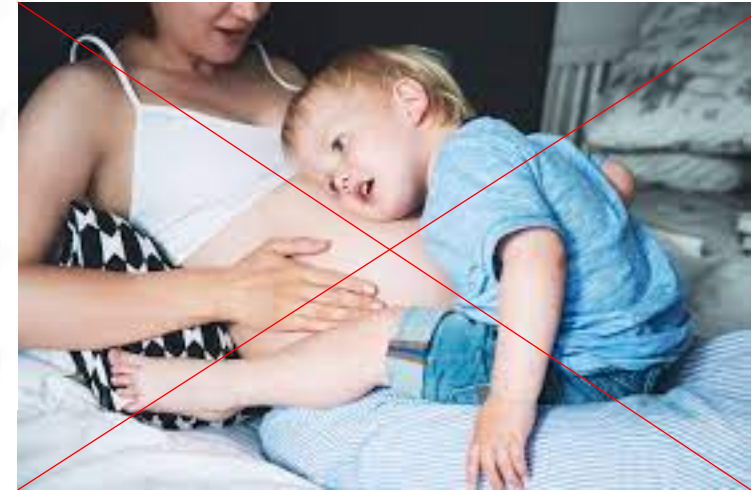
Segunda generación (ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino)

infecciones Gram+ y – tracto digestivo y urinario y patógenos respiratorios

Tercera generación (levofloxacino) y Cuarta generación (moxifloxacino)

infecciones respiratorias





- Uso masivo → resistencias
- Contraindicado durante el embarazo, la lactancia y en niños (efecto inhibidor sobre el cartílago de crecimiento).
- Los antiácidos que contienen sales de aluminio o magnesio disminuyen la absorción de las quinolonas por formación de quelatos insolubles

TETRACICLINAS

- Las tetraciclinas y el cloranfenicol fueron los primeros antibióticos que eran efectivos frente a bacterias gram+ y gram-. Por ello, tradicionalmente se han conocido como antibióticos de amplio espectro.
- Su nombre deriva de su estructura química (tetracíclica).
- Descubiertas a mediados del siglo XX y aún siguen siendo uno de los grupos de antibióticos más ampliamente prescritos.
- Son antibióticos bacteriostáticos, aunque a altas dosis pueden ser bactericidas para algunos gérmenes.

- **Clasificación**

Las diferencias entre las distintas tetraciclinas están en su farmacocinética

se clasifican en relación con la duración de la acción farmacológica:

- a) acción corta: tetraciclina, oxitetraclina
- b) acción intermedia: demeclociclina, metaciclina
- c) acción larga: doxiciclina, minociclina.

- Mecanismo de acción

Son antibióticos bacteriostáticos que actúan inhibiendo la síntesis proteica.

Se fijan sobre la subunidad 30S del ribosoma de manera reversible, impidiendo la unión del ARN de transferencia al complejo ARN mensajero-ribosoma.

Consecuencia de la unión a los sitios de acción: se bloquea la adición de nuevos aminoácidos para ser incorporados a la cadena peptídica en formación, y por tanto no se forman nuevas proteínas, imprescindibles para la multiplicación del microorganismo

En ocasiones, si el microorganismo es muy sensible y la concentración de antibiótico alcanzada muy elevada, se puede provocar su destrucción, propiedades bactericidas.

- **Acciones farmacológicas**

Espectro antimicrobiano muy amplio que incluye tanto a bacterias grampositivas como gramnegativas, rickettsias, micoplasmas, clamidias, espiroquetas e incluso algunos protozoos y micobacterias, pero son tóxicas y en muchos casos existen mejores alternativas terapéuticas.

Son de elección en infecciones por rickettsias, clamidias, cólera, ...

- **Farmacocinética**

- Absorción oral incompleta
- La administración conjunta con leche, algunos antiácidos y preparados con hierro, disminuye su absorción al formar complejos no absorbibles
- Atraviesan la BHE y la placenta
- Tienen afinidad especial por los tejidos en crecimiento o con metabolismo rápido, por lo que tienden a acumularse en huesos y dientes, sobre todo en el período fetal (no recomendadas en embarazadas) y los primeros años de vida.



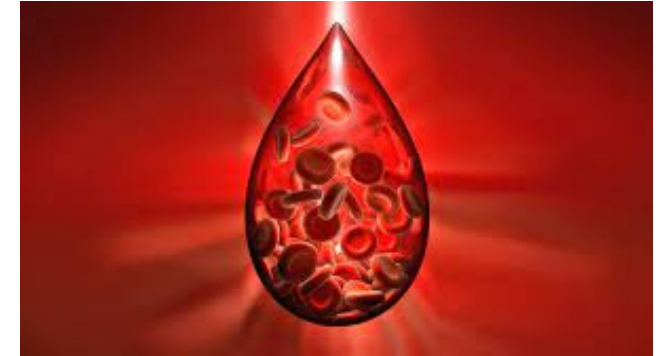
• Efectos adversos

- *Alteraciones gastrointestinales*
- *Alteraciones renales*
- *Alteraciones hepáticas*
- *Alteraciones óseas y dentarias, ...*



CLORANFENICOL

- Antibiótico bacteriostático
- Aislado en 1947 a partir de cultivos de *Streptomyces venezuelae*, y que en la actualidad se obtiene por síntesis.
- El entusiasmo inicial: amplio espectro y su capacidad para atravesar la BHE fue atemperado por las comunicaciones de discrasia sanguínea y toxicidad renal.
- para pacientes en estado grave, cuando los antibióticos más seguros alternativos son menos eficaces sigue siendo muy útil, especialmente en el tercer mundo, para el tratamiento de infecciones graves por su disponibilidad, eficacia y bajo coste.



- **Mecanismo de acción**

Antibiótico bacteriostático (con acción bactericida para algunos microorganismos) que actúa inhibiendo la síntesis proteica. Se fijan sobre la subunidad 50S del ribosoma de manera reversible, impidiendo la unión del ARN de transferencia al complejo ARN mensajero-ribosoma

Se bloquea la adición de nuevos aminoácidos para ser incorporados a la cadena peptídica en formación, y por tanto no se forman nuevas proteínas, imprescindibles para la multiplicación del microorganismo.

- **Acciones farmacológicas**

Espectro antibacteriano bastante amplio y es un potente antimicrobiano frente a anaerobios, incluidos cocos grampositivos, como *Clostridium* y bacilos gramnegativos como *Bacteroides fragilis*. Puede inhibir el crecimiento de la mayoría de gérmenes grampositivos y gramnegativos.

Es activo frente a rickettsias, clamidias y micoplasmas.

Por lo general, bacteriostático, restableciéndose la síntesis proteica tras la interrupción del tratamiento.

Es bactericida frente a algunos patógenos importantes como: *Haemophilus influenzae*, *Salmonella* spp., *Streptococcus pneumoniae* y *N. meningitidis*.

- **Resistencia**

Han aparecido algunas cepas resistentes, siendo los bacilos gramnegativos los que mayor tasa de resistencia presentan (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* y *Pseudomonas aeruginosa*).

Esta resistencia obedece fundamentalmente a la producción de una enzima acetiltransferasa (cloranfenicol acetiltransferasa) y está mediada por plásmidos, desactiva el cloranfenicol enlazando uno o dos grupos acetilo al cloranfenicol, impidiendo la unión del cloranfenicol al ribosoma bacteriano.

- **Efectos adversos**

- Alteraciones hematológicas. Destaca la anemia aplásica, raramente pero es muy grave.
- síndrome gris, que aparece en los recién nacidos con concentraciones altas del fármaco en plasma, vómitos, taquipnea, distensión abdominal, cianosis, heces verdes, letargia, color grisáceo de la piel, incluso se puede producir colapso y muerte en un 40% de los casos. Se debe a la acción tóxica del fármaco sobre la actividad mitocondrial del hígado, miocardio y músculo esquelético.





- **Aplicaciones terapéuticas**

- meningitis bacterianas, producidas por *H. influenzae* resistente a la ampicilina, en pacientes alérgicos a betalactámicos
- absceso cerebral, en asociación con penicilinas
- de segunda elección en la fiebre tifoidea y gastroenteritis aguda por *Salmonella*, puesto que ciprofloxacino o amoxicilina y cotrimoxazol son igual de eficaces y menos tóxicos
- rickettsiosis, buena alternativa en caso de estar contraindicadas las tetraciclinas como ocurre en el embarazo, la insuficiencia hepática y niños < 8 años.
- conjuntivitis bacteriana por vía tópica.





FARMACOLOGÍA HUMANA

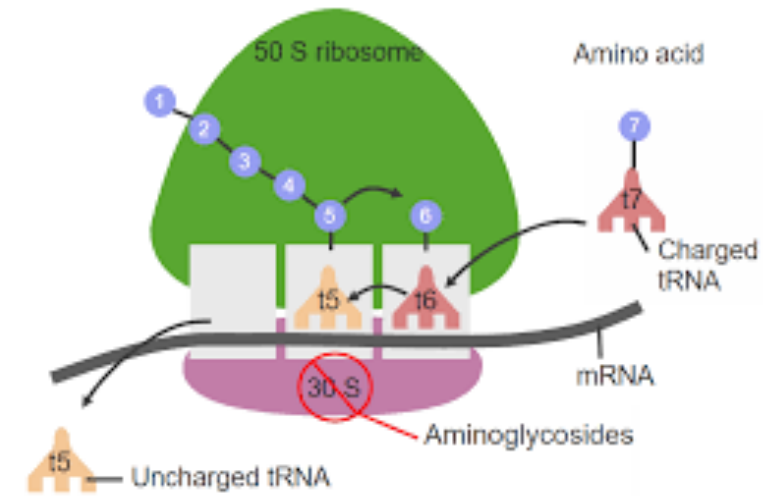
2º CURSO GRADO ENFERMERÍA

**Tema 19. Aminoglucósidos. Macrólidos. Otros antibióticos.
Tratamiento de la tuberculosis y de la lepra.**



AMINOGLUCÓSIDOS

- **BACTERICIDAS:** concentración dependiente, ya que inhiben la síntesis proteica a nivel de subunidad 30S.
- **ESPECTRO AMPLIO:** Aerobios Gram- con ciertas limitaciones a Gram+.
- Necesitan oxígeno para penetrar en bacteria, por tanto son inactivos frente a anaerobios.
- Hidrosolubles y carácter básico



Clasificación aminoglucósidos

1. Grupo I: estreptomicina y dihidroestreptomicina

2. Grupo II o de espectro ampliado:

Kanamicanas: kanamicina, amikacina, tobramicina

Gentamicinas: gentamicina A, B y C, episomicina y netilmicina

3. Grupo III o de uso tópico: Neomicina y paromomicina.

4. Grupo IV o semejantes: espectinomicina y dihidroespectinomicina

Toxicidad aminoglucósidos



Nefrotoxicidad

- Se presenta en el 10-20 % de los pacientes y tiende a manifestarse como una insuficiencia renal.
- Efecto dependiente de la dosis. Normalmente reversible.
- Debido a la acumulación y retención de AB en las cel del tub proximal.
- Factores de riesgo para que aparezca nefrotoxicidad son:
 - Presencia de enfermedad renal de base
 - Duración de la terapia (> 7-10 días) y frecuencia de dosis
 - Uso concomitantes con otros fármacos nefrotóxicos (como AINES, diuréticos, anfotericina B, cisplatino, ciclosporina y medios de contraste).



Ototoxicidad

- Frecuencia 3-14 %. Inicialmente se pierde capacidad de percepción de sonidos de alta frecuencia, después afecta también a aquellos de frecuencia baja. Los acúfenos preceden a la pérdida de percepción de sonidos agudos.
- Tener en cuenta que aunque las dosis sean correctas, ciclos sucesivos de tratamientos pueden provocar concentraciones acumulativas en la endolinfa del oído interno.
- Sordera es irreversible.

Bloqueo neuromuscular

- Por IV en bolo. Midriasis, parálisis flácida y debilidad neuromuscular respiratoria que puede conducir a una apnea (↓ liberación acetilcolina en el ganglio presináptico y bloqueo de receptores colinérgicos postsinápticos).
- Debido a la inhibición de la síntesis de acetilcolina por el terminal colinérgico.
- Administrar Ca y inhibidores de acetilcolinesterasa (neostigmina).

Aplicaciones terapéuticas aminoglucósidos

GENTAMICINA, NETILMICINA, TOBRAMICINA

- Infecciones graves por Gram(-) incluyendo *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Klebsiella*,
- *Aplicaciones tópicas (conjuntiva)*
- Endocarditis enterocócica, neumonía, meningitis.

AMIKACINA: infecciones graves nosocomiales.

MACRÓLIDOS

- **BACTERIOSTÁTICOS** y que inhiben la síntesis proteica a nivel de subunidad 50S
- **ESPECTRO MEDIO:** principalmente sobre Gram+ y organismos intracelulares (micoplasmas, clamidias, Legionella, Borrelia..) y bastante actividad sobre gérmenes anaerobios.
- Presenta limitaciones frente Gram-, pero algunos microorganismos importantes de este grupo son sensibles.
- Su uso ha aumentado mucho durante los últimos años, ya que tienen un espectro de actividad similar a las penicilinas (infecciones otorrinolaringológicas, cutáneas, tejidos blandos, genitales..., pacientes alérgicos a las penicilinas y con insuficiencia renal).

Clasificación de macrólidos

- Anillo lactónico de 14 átomos de C: **Eritromicina, Claritromicina, Roxitromicina**
- Anillo lactónico de 15 átomos de C: **Azitromicina** 1 vez al día durante 3 días. Efecto post antibiótico de 10 días.
- Anillo lactónico de 16 átomos de C: **Espiramicina, josamicina, rokitamicina.**

Toxicidad macrólidos

Escasas reacciones adversas:

- **Alteraciones digestivas: vómitos, náuseas, diarreas...**
Debido a su efecto procinético (oral y parenteral).
Dosis elevadas orales provocan disbiosis menos importantes que otros antibióticos.
- **Puede aparecer ictericia colestática y Pancreatitis**
Todos estos efectos suelen desaparecer al retirar el antibiótico.

Indicaciones macrólidos

- Se usan como alternativa a la penicilina, en personas alérgicas a la penicilina o en resistencias a la penicilinasas...
- Se van a utilizar en:
Infecciones vías respiratorias superiores e inferiores. Piel y tejidos blandos. Genitales. Neumonía atípica, Tosferina. Difteria
- Tratamiento para erradicar al *helicobacter pylori* (ulceras gastroduodenales y gástricas). Gastroenteritis por *Campilobacter jejuni*

LINCOSAMIDAS Clindamicina

- Reserva hospitalaria
- **Mecanismo de acción**
Inhiben la síntesis proteica a nivel de subunidad ribosómica 50S. Espectro Activa contra casi todos los anaerobios, muchos cocos gram +.
- **No posee actividad útil contra aerobios Gram-**

PK Absorción:

Circulación enterohepática determina presencia duradera del fármaco en heces: cambios de la flora intestinal pueden persistir 2 semanas de interrumpida la medicación (colitis pseudomembranosa por toxinas de *C. difficile*).

Toxicidad

- Efecto principal: causa *diarreas severas* en hombre (colitis pseudomembranosa): Deshidratación y muerte Debido a toxinas de *C. difficile*. *Diarrea profusa: suspender tratamiento.*

Usos: Alternativa a infecciones por anaerobios, salvo localizadas en SNC.

- Infecciones por estafilococos y estreptococos en pacientes alérgicos a betalactámicos.

LINEZOLID

- Actividad notable frente a Gram + resistentes a otros AB y anaerobios.
- Inhibe la síntesis proteica por unión con la subunidad 50 S.
- **Bacteriostático** contra enterococos y estafilococos, **bactericida** contra estreptococos, bacteroides y clostridium.

Indicaciones (Uso hospitalario):

- infecciones de tejidos blandos por estafilococos y estreptococos resistentes
- infecciones por enterococos vancomicina-resistentes

Efectos adversos (2% o más): Trombocitopenia, leucopenia y transaminasas. Se han descrito casos de mielosupresión (controles sanguíneos en tratamientos prolongados)

VANCOMICINA

- **GLUCOPÉPTIDO**
- **BACTERICIDA DE ESPECTRO CORTO** (activo frente a cocos y bacilos Gram+, aerobios y anaerobios, la mayoría de Gram- son resistentes)
- **Importancia por su potente actividad frente *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*.**
- **De reserva (uso hospitalario):** aparición de resistencias es difícil por su multiplicidad de acción

Mecanismo de acción:

- 1. A nivel de pared bacteriana: inhibe la polimerización de mucopéptido**
- 2. En membrana: produce pérdida generalizada del componente lipídico, causando interferencia en su función.**
- 3. Inhibe la síntesis de ARN bacteriano.**

Farmacocinética

Absorción oral pobre (3%) → Tratamiento tópico intestinal

im → dolor y necrosis

iv → administración lenta y diluida con suero fisiológico (tromboflebitis)

Toxicidad vancomicina

Muy tóxico

Fenómenos irritativos (parenteral: flebitis; oral: náuseas).

- **Inyección intravenosa rápida → reacción similar a liberación masiva de histamina (síndrome del cuello rojo: rubefacción cara y cuello, urticaria, dolor, fiebre, escalofríos, espasmos musculares e hipotensión. Perfundir lenta y antihistamínicos**
- **Nefrotoxicidad reversible**
- **Ototoxicidad no siempre reversible**
- **Efectos hematológicos (neutropenia, trombocitopenia...) y fiebre: en tratamientos prolongados.**
- **Teratógeno**
- **Reacciones alérgicas**

Indicaciones vancomicina

uso restringido evitar resistencias. Infecciones graves por Gram + resistentes.

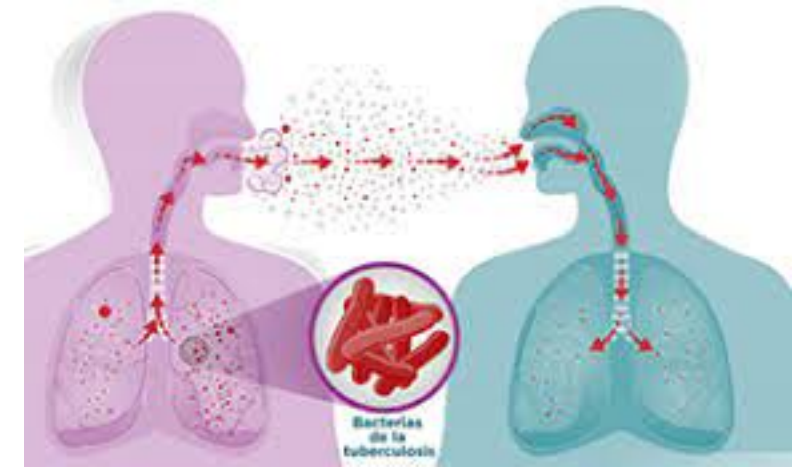
- Tópica (v.o.):
Enteritis (*Clostridium perfringens* y *Cl. Spiriforme*) Gangrena intestinal (*Clostridium*)
Reducción flora intestinal
Gingivitis
- Intrarraquidea → meningitis
- IV → Por Estafilococos y Estreptococos
 - Endocarditis Septicemias
 - Neumonias Osteomielitis
 - Infecciones de tejidos blandos

TEICoplanina

- **GLUCOPÉPTIDO**
- **Estructura similar a vancomicina**
- **Espectro de actividad un poco superior a vancomicina pero restringido también a Gram +.**
- **Desarrollo de resistencias también es poco frecuente**

TRATAMIENTO TUBERCULOSIS

- La tuberculosis es una enfermedad infecciosa, transmisible, crónica, producida por *M. tuberculosis* o bacilo de Koch, que cursa con un período prolongado de latencia entre la fase de infección y la de enfermedad, y que afecta principalmente a los pulmones, aunque también puede afectar a otros tejidos (pleura, ganglios, meninges, huesos y articulaciones).
- Estas bacterias se caracterizan por tener un crecimiento muy lento, lo que obliga a que las pautas terapéuticas sean por necesidad prolongadas.
- Transmisión casi exclusiva a través de la aerosolización de las secreciones respiratorias contaminadas.
- Fuera de control en muchas partes del mundo siendo la principal causa de muerte atribuible a un agente infeccioso único.



Clasificación antituberculosos

Los fármacos antituberculosos se clasifican atendiendo a su valor terapéutico en

- a) de primera línea y de elección para casos nuevos: isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, estreptomina
- b) de segunda línea (menos actividad y más efectos adversos) para casos de resistencia o intolerancia a los de primera línea (cicloserina, capreomicina, kanamicina, amikacina, ciprofloxacino, etc.).



Tratamiento estándar



TABLA 52-1. Pauta diaria estándar para el tratamiento de la tuberculosis

Fármaco	Dosis	Duración
Isoniazida	5 mg/kg (máximo 300 mg)	6 meses
Rifampicina	10 mg/kg (mínimo 450 mg y máximo 600 mg)	6 meses
Pirazinamida	30 mg/kg (máximo 2.000 mg)	2 meses

Terapias combinadas que varían en la asociación de fármacos y en su duración.

El tratamiento inicial de la tuberculosis recomendado en la actualidad en España consiste en una pauta diaria de 6 meses de duración con:

- fase inicial: **isoniazida** + **rifampizina** + **pirazinamida**, administradas diariamente durante los 2 primeros meses
- fase de consolidación: **isoniazida** + **rifampicina** durante los 4 meses restantes.

Si se sospecha la presencia de microorganismos resistentes se complementa la fase inicial con **etambutol**.

Tto se alarga hasta 9 meses en caso VIH.

Vacuna bcg

- Es una vacuna viva, no patógena, cuyo uso está reservado.
- Puede indicarse en
 - a) niños con derivado proteico purificado de *Mycobacterium tuberculosis*, PPD (–) con alto riesgo de contraer la enfermedad, y
 - b) personal sanitario PPD (–) en contacto frecuente con enfermos y muestras biológicas.
- Está contraindicada en niños y adultos VIH positivos o con otras patologías inmunosupresoras y en el embarazo.

La prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD, por sus siglas en inglés) **es un método utilizado para el diagnóstico de la infección de tuberculosis silenciosa (latente).**

ENFERMERIA

- Concienciar al paciente de la importancia del correcto seguimiento de las pautas terapéuticas para obtener éxito en el tratamiento de la tuberculosis y para evitar la propagación de la enfermedad y la aparición de resistencias.
- Vigilar la función hepática (especialmente con pirazinamida) y renal (principalmente con aminoglucósidos, etambutol y capreomicina) antes y durante el tratamiento con fármacos antituberculosos. También es necesaria antes de iniciar el tratamiento la realización de hemograma y pruebas para el VIH.
- Cuando se utilice etambutol, asegurarse de que se realizan pruebas de la función visual antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante éste (mensualmente si se administran dosis altas). No es aconsejable su utilización en niños.

- La utilización de aminoglucósidos está desaconsejado en niños, embarazo y lactancia, y debe suspenderse el tratamiento ante alteraciones auditivas, vértigo, cefalea o tinnitus.
- En la tuberculosis pulmonar se recomienda revisar a todos los posibles contactos durante el tiempo que el paciente ha tenido síntomas respiratorios incluyendo tos.
- Indicar a los pacientes la importancia de seguir normas básicas de higiene durante las tres primeras semanas de tratamiento como taparse la boca al toser o estornudar, usar pañuelos desechables y ventilar bien las habitaciones.

TRATAMIENTO LEPRO

- La lepra es una de las enfermedades más antiguas conocidas en la humanidad.
- enfermedad crónica desfigurante, con una latencia prolongada, y los pacientes afectados se han visto sometidos históricamente al ostracismo y han sido obligados a vivir en comunidades aisladas y en realidad no se trata de una enfermedad especialmente contagiosa.
- Antes se consideraba incurable, la introducción en los años cuarenta de la dapsona y posteriormente de la rifampicina y la clofacimina en los sesenta ha modificado por completo nuestra perspectiva de esta enfermedad. En este momento suele ser curable.





En la lepra tuberculoide: **dapsona** y **rifampicina**.

- **Dapsona**: es parecida a las sulfamidas y puede inhibir la síntesis de folato. Se administra por vía oral. Los efectos adversos son bastante frecuentes y algunos son graves. La resistencia está aumentando.
- **Rifampicina**

En la lepra lepromatosa: **dapsona**, **rifampicina** y **clofacimina**.

- **Clofacimina**: es un colorante que se administra por vía oral y que se puede acumular por secuestro en los macrófagos. Los efectos adversos incluyen una coloración rojiza de piel y orina y a veces trastornos digestivos.

- La **lepra paucibacilar**, caracterizada por presentar menos de cinco lesiones cutáneas, y que es principalmente **de tipo tuberculoide**, se trata durante 6 meses con **dapsona** y **rifampicina**.
- La **lepra multibacilar** o lepra con numerosas lesiones cutáneas, que es principalmente **de tipo lepromatoso**, se trata durante al menos 2 años con **rifampicina**, **dapsona** y **clofacimina**.



FARMACOLOGÍA HUMANA

2º CURSO GRADO ENFERMERÍA

Tema 20. Antifúngicos. Antivíricos.



ANTIFÚNGICOS



Infecciones por hongos

- Superficiales: tratamiento tópico, excepto en casos resistentes (afectación capilar o ungueal, cutaneomucosa)
 - Tiñas o dermatofitosis
 - Candidiasis (*Candida albicans*). +++ C. cutaneomucosa, pacientes inmunodeprimidos o trat. AB amplio espectro
- Profundas y sistémicas (aspergilosis, blastomycosis): tratamiento por vía sistémica.
- Origen en piel, mucosas o respiratorio → diseminan por sangre a otros territorios.



ANTIMICÓTICOS TÓPICOS

Aplicación externa para el tratamiento de micosis superficiales

- **POLIÉNICOS**
 - ☐ NISTATINA
 - ☐ Anfotericina B
- **IMIDAZÓLICOS (TÓPICOS Y SISTÉMICOS)**
 - CLOTRIMAZOL
 - ENILCONAZOL
 - MICONAZOL KETOCONAZOL ITRACONAZOL FLUCONAZOL
 - VORICONAZOL
- **AMOROLFINA**
- **Otros:** naftitina, ciclopirox, tofnaltato..



POLIÉNICOS

- Desorganizan y alteran permeabilidad de membranas hongo por unión con ergosterol, crea poros, se pierde Na, K e hidrogeniones: (acción fungicida).

□ NISTATINA:

- Fungicida de AMPLIO espectro
- No vía sistémica → muy tóxico
- Si vía oral: absorción escasa → micosis intestinales
- Indicaciones: candidiasis bucofaríngeas, esofágicas, intestinales y vaginales. Durante gestación.



ANTIMICÓTICOS TÓPICOS Y SISTÉMICOS



IMIDAZÓLICOS (miconazol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol...).

Mecanismo de acción

- Inhiben enzimas asociadas al citocromo P450, alterando la síntesis de ergosterol (componente de la membrana celular del hongo).
- Son en general fungiestáticos por lo que se necesitan tratamientos prolongados especialmente en individuos inmunodeprimidos.
- Amplio espectro frente a hongos filamentosos, dermatofitos, levaduras y hongos dimórficos: Candida, Malassezia,...



Toxicidad

- En aplicaciones tópicas, escasos efectos adversos.
- Vía sistémica: bien tolerados
- Problemas GI: náuseas, vómitos, anorexia..
- Hepatotóxicos: elevación de enzimas (5% pacientes) puede ser grave.
No tomar alcohol
- Pacientes con IR: Itraconazol y voriconazol se administran con dextrinas en formulaciones parenterales (se acumulan en riñón), por tanto vía oral. Nunca en aclaramientos de creatinina ≤ 30 ml/min.



Aplicaciones terapéuticas

- Infecciones superficiales o sistémicas por diferentes especies de hongos.

Interacciones:

- Inhibidores del metabolismo (CYP3A4). Numerosas interacciones.

TABLA 63-6. Interacciones de antifúngicos azólicos

Fármaco	Causa	Consecuencias	Recomendaciones
Antagonistas del calcio	Inhibición metabólica	Riesgo de toxicidad por calcio antagonista	Precaución
Antiácidos orales	Reducción de la absorción	Riesgo de ineficacia del azol	Separar la administración
Anticonceptivos orales	Disminución de la reabsorción estrogénica	Riesgo de ineficacia de los anti-conceptivos	Evitar
Antidiabéticos orales	Inhibición metabólica	Riesgo de hipoglucemia severa	Gran precaución. Controlar la glucemia
Antihistamínicos H ₁	Posible inhibición metabólica	Toxicidad cardíaca con astemizol y terfenadina	Evitar
Antihistamínicos H ₂	Reducción de la absorción	Riesgo de ineficacia del azol	Vigilar la eficacia
Barbitúricos	Inducción metabólica	Riesgo de ineficacia del azol	Vigilar la eficacia
Buspirona	Inhibición metabólica	Riesgo de toxicidad por buspirona	Precaución
Carbamacepina	Inhibición metabólica	Riesgo de toxicidad de carbamacepina	Evitar o controlar concentraciones
Ciclosporina A	Inhibición metabólica	Riesgo de toxicidad por ciclosporina A	Controlar concentraciones
Claritromicina	Inhibición metabólica	Riesgo de toxicidad por el azol	Precaución
Didanosina	Reducción de la absorción	Riesgo de ineficacia del azol	Separar la administración 2 h
Digoxina	Disminución del aclaramiento renal	Riesgo de toxicidad digitalica	Controlar concentraciones
Estatinas	Inhibición metabólica	Riesgo de toxicidad por estatinas	Reducir dosis
Fenitoina	Posible inducción metabólica Inhibición metabólica	Riesgo de ineficacia del azol Riesgo de toxicidad por fenitoina	Vigilar la eficacia Controlar concentraciones
Quinidina	Inhibición metabólica	Riesgo de toxicidad por quinidina	Precaución
Rifampicina	Inducción metabólica	Riesgo de ineficacia del azol	Vigilar la eficacia
Tacrolimus	Inhibición metabólica	Riesgo de toxicidad por tacrolimus	Controlar concentraciones
Warfarina	Inhibición metabólica	Riesgo de toxicidad por el anti-coagulante	Precaución

ANTIMICÓTICOS TÓPICOS



AMOROLFINA

- Fungicida que inhibe la síntesis de ergosterol.
- Activa contra dermatofitos, y algunas levaduras y hongos filamentosos.
- Útil en onicomycosis
- Efectos adversos: dermatitis de contacto, escozor, prurito (guantes)

ANTIMICÓTICOS SISTÉMICOS

- GRISEOFULVINA
- ANFOTERICINA B
- IMIDAZÓLICOS: Ya vistos
- FLUCITOSINA
- TERBINAFINA

GRISEOFULVINA

Mecanismo de acción

- Es fungistático, inhibe reproducción del hongo (inhibe las mitosis)
- Amplio espectro frente a la mayoría de hongos dermatofitos (hongos filamentosos que afectan a la epidermis y anejos cutáneos), carece de actividad frente otros hongos.

Aplicaciones terapéuticas

Dermatofitosis (infecciones fúngicas de la piel y de las uñas causadas por diversos hongos diferentes) que no responden a tratamiento tópico.



Farmacocinética

- Buena absorción oral dependiente: alimentos ricos en grasa
- Afinidad por queratina en formación pelo, piel y uñas 🧐 deposita en estratos basales dermis desplazándose gradualmente de zonas profundas a superficiales.
- Tratamientos LARGOS: 3-4 semanas piel y pelo >4 meses uñas
- Siempre prolongar 1-2 semanas tras desaparece los síntomas

Toxicidad Baja

- Cefaleas desaparecen sin Suspender tratamiento.

ANFOTERICINA B

- Formulación convencional es una suspensión micelar. Actualmente se han desarrollado formulaciones lipídicas (liposomas, coloides o complejos lipídicos) menos tóxicas, pero con menor actividad.

Mecanismo de acción

- Fungicida de amplio espectro.
- Se une al ergosterol de membrana provocando pérdida de su integridad. Su toxicidad se explica porque también es capaz de unirse al colesterol de membrana en el hospedador, aunque < afinidad.

Espectro Muy amplio.

Candida -uso tópico -candidiasis digestiva, vaginal o cutánea

- Cryptococcus, Aspergillus, Blastomyces, Histoplasma capsulatum (inyección subconjuntival), Coccidioides, Torulopsis glabrata, Rhodotorula, Sporotrix,...
- No frente a dermatofitos. Uso en Micosis sistémicas

Indicaciones Vía parenteral (IV). No absorción oral.

- Aunque es el antibiótico más tóxico en uso clínico, es de elección por su actividad fungicida en la mayoría de infecciones sistémicas (Candida, Blastomyces, Coccidioides, Histoplasma) en personas inmunocomprometidos.
- En hospedadores inmunocompetentes, fármacos menos tóxicos aunque fungiestáticos como el ketoconazol o los nuevos triazoles pueden ser valiosos para el tratamiento de infecciones por levaduras.

Toxicidad

- Dosis terapéuticas producen:
 - Durante administración IV (Síndrome tóxico agudo): Fiebre, escalofríos, cefaleas y dolor abdominal
- Administración previa de antitérmicos, antihistamínicos H1 y corticoides (hasta 100 mg de hidrocortisona)
- Formas lipídicas: dolor de espalda súbito e intenso, que desaparece al disminuir la velocidad de perfusión y paracetamol
- Nefrotóxico: aumento de creatinina y nitrógeno ureico (Cuidado fármacos nefrotóxicos)

Cuidados de enfermería

- Cumplir normas de administración:
 - * disolución en volúmenes grandes (250-1000 ml)
 - * perfusión lenta (1-3 h formas lipídicas y 6 h para convencional)
- Controlar potasio y función renal diariamente, especialmente si el paciente toma otros fármacos nefrotóxicos.
- Semanalmente control de células sanguíneas y función hepática.



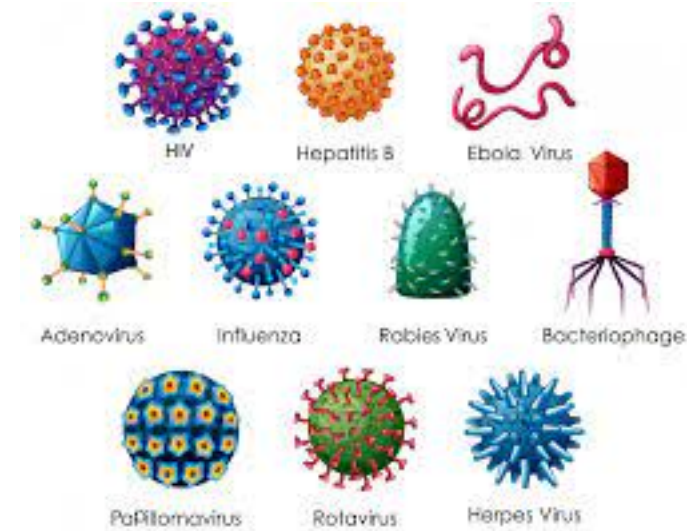
TERBINAFINA

- Fármacos sintéticos que inhiben la síntesis de ergosterol en un paso previo a los azoles.
- Terbinafina vía oral
- Espectro: considerada fungicida sobre dermatofitos: Malassezia, Sporothrix, Candida, hongos filamentosos y dimórficos.
- Son más efectivos que griseofulvina, ketoconazol o itraconazol por ello se utilizan para dermatofitosis sin respuesta a los anteriores antimicóticos
- Se concentran en estrato corneo y uñas.

ANTIVÍRICOS

Dificultad de desarrollar fármacos antivirales se debe a:

- Toxicidad selectiva: contra microorganismos intracelulares obligados que utilizan los procesos metabólicos de la célula huésped
- Elevada especificidad para inhibir los procesos metabólicos dirigidos por el virus
- Necesidad de alcanzar $\uparrow$ concentraciones intracelulares de fármaco
- Falta de test in vitro para valorar su actividad (similares al antibiograma)
- Escasa correlación entre actividad antivírica in vitro e in vivo



Clasificación

- Antiherpesvirus: análogos de los nucleósidos y análogos de los pirofosfatos.
- Antirretrovirales: inhibidores de la transcriptasa inversa, proteasa y de la fusión
- Antigripales: inhibidores de la neuraminidasa, amantadina.
- Otros: Interferones



Antigripales:

- Gripe: enfermedad epidémica que cursa con una elevada morbilidad. Molesta pero autolimitada.
- Tratamiento sintomático, no otro.
- Antivirales: ancianos o pacientes inmunodeprimidos.
- **Amantidina** y **rimantidina** (farmaco anticolinérgico: importantes efectos adversos) Inhibe la decapsidación (liberación del ADN o ARN para su expresión) del virus influenza tipo A.
- Inhibidores de la neuraminidasa: **OSELTAMIVIR** (TAMIFLU) Y **ZANAMIVIR**

La capa superficial del virus de la influenza A y B posee neuraminidasa (le permite hacer un canal para penetrar la membrana de las células). Tras su replicación, por medio de esta enzima vuelve a salir de la célula hospedadora. Oseltamivir se une a la neuraminidasa en la superficie del virus impidiendo la salida de partículas maduras de la célula hospedadora.

Profilaxis y prevención gripe aviar en humanos. Tratamiento gripe.

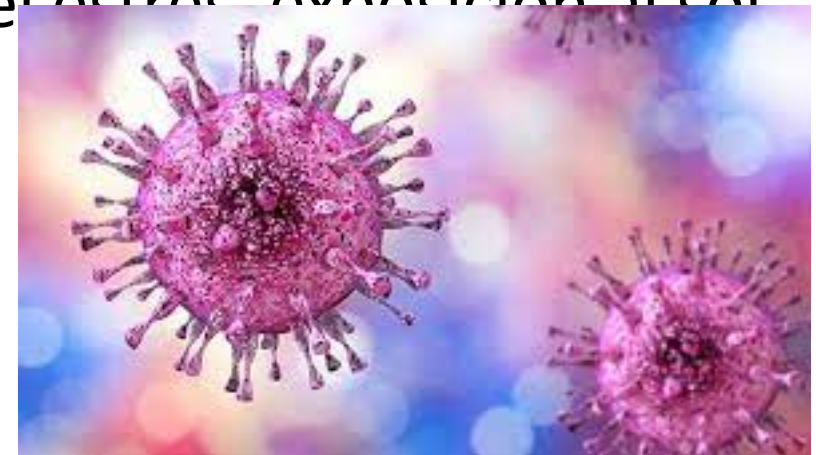
Antiherpesvirus

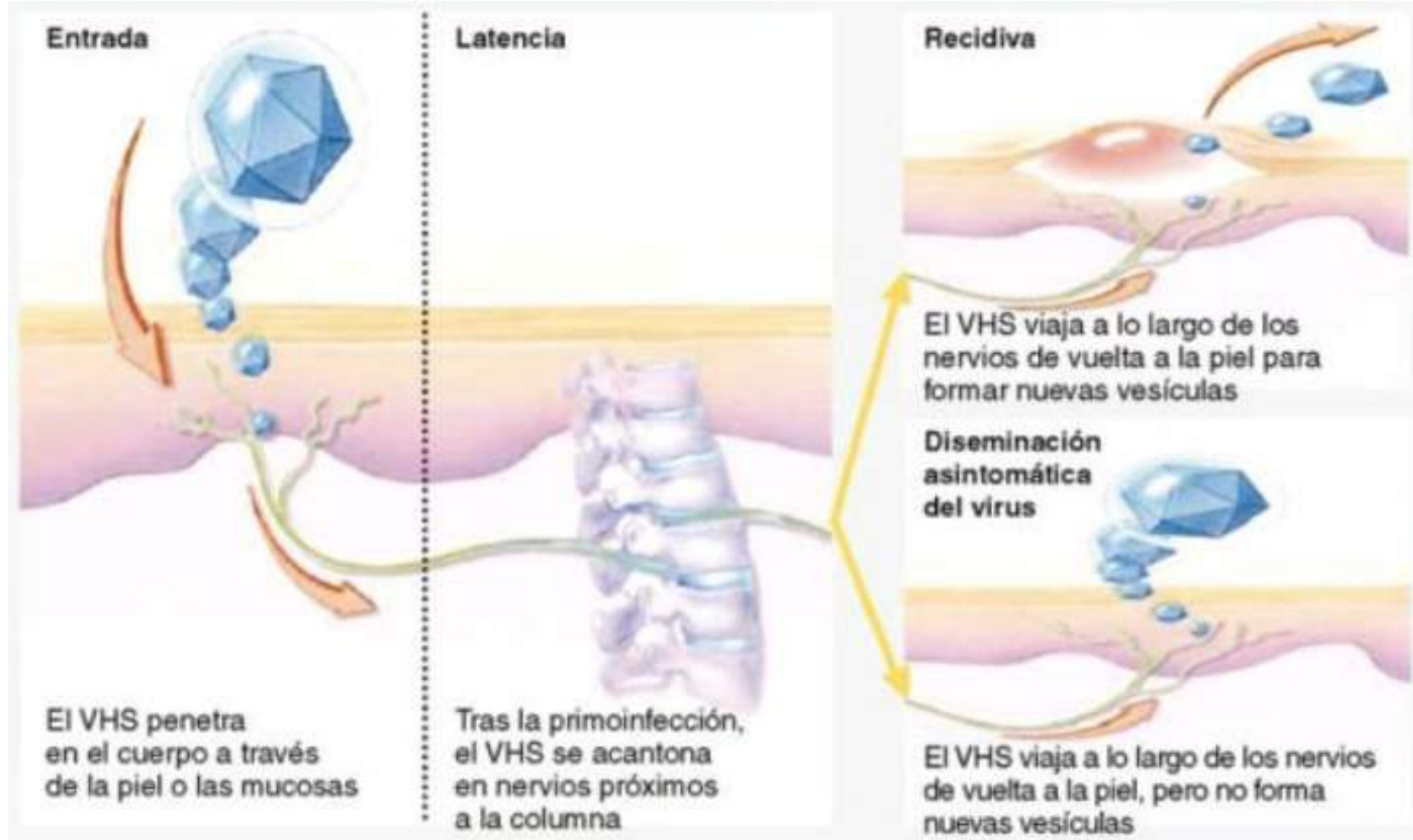
Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos

HERPES VIRUS

La mayoría de población expuesta a herpes simple 1.

El VHS 2 afecta al aparato genital, transmisión sexual. Si no se cura hay muchas recidivas. Las lesiones aparecen con el estrés, exposición al sol, fiebre o ↓ sistema inmunitario







1. Análogos de los nucleósidos

Estructura química muy parecida a las bases que utiliza la célula para sintetizar ADN, los incorpora e impiden la replicación del virus.

ACICLOVIR: VHS 1 y 2, VVZ

Aplicaciones tópicas: Eficaz si se toma al inicio del tratamiento.

Vía oral: Absorción muy limitada, distribución buena (alcanza LCR).

Efectos adversos: cefalea, mareos, temblor, convulsiones, letárgica, insomnio, alucinaciones.. IV: flebitis e irritación por extravasación, elevación creatinina y urea (controles función renal).

Evitar bolo IV (perfusión mínimo 1 hora)

CIDOFOVIR

FAMCICLOVIR

Ganciclovir

Brivudina. Herpes Zóster agudo en inmunocompetentes.

2. Análogos de los pirofosfatos

FOSCARNET:

Impide elongación del ADN

Amplio espectro: VHS 1 y 2, VVZ, CMV, virus influenza... Destaca por su actividad frente a virus CMV resistentes a Ganciclovir y VHS resistentes a aciclovir.

Únicamente parenteral IV

Efectos adversos: Insuficiencia renal aguda, fiebre, vómitos, diarrea, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, calambres, convulsiones y úlceras genitales y orales.

Vigilar función renal 2-3 veces por semana, concentración de calcio sérico y mantener hidratación adecuada (2-2.5 l/día de SSF). Evitar úlceras peneanas. Extremar higiene tras la micción.

Antirretrovirales



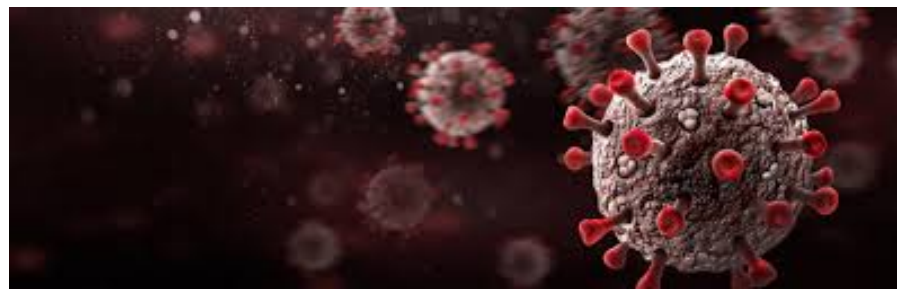
Sida. VIH: tropismo por linfocitos y neuronas (infecciones, tumores y trastornos nerviosos).

Hasta el desarrollo de fármacos era mortal.

Enfermedad crónica (resistencias, cambio de fármacos)

4 opciones terapéuticas que buscan inhibir la replicación del virus:

- Inhibición de la fusión: penetración del virus en la célula.
- Inhibición transcriptasa inversa (ITI): enzima que transforma el ARN viral en ADN.
- Inhibición de la integrasa: enzima que produce la integración del ADN viral en el ADN del huesped.
- Inhibición de la proteasa: enzima viral responsable de transformar las largas cadenas de proteínas sintetizadas por los ribosomas de la células infectada en sus componentes básicos.



Inhibidores de la transcriptasa inversa

La transcriptasa inversa realiza la transcripción de ARN a ADN. Los virus ARN antes de su replicación producen una copia de ADN. La fidelidad de la transcripción inversa del ARN al ADN es menor, lo que explica la mutabilidad de estos virus

1. Análogos nucleosídicos inhibidores de la transcriptasa inversa: inhiben la transcriptasa inversa y se incorporan al ADN viral.

RAM: pancreatitis y neuropatía periférica.

2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos: no se incorporan al ADN viral, inhiben la transcriptasa inversa.

RAM: Exantema eritematoso en cara, cuello y extremidades superiores: suspender tratamiento: síndrome Stevens-Johnson.

• Nevirapina y efavirenz. • Delavirdina

Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos

3. Inhibidores de las proteasas. Saquinavir, amprenavir, atazanavir, lopinavir.

• Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir RAM: lipodistrofia (aumento de grasa central con pérdida de grasa periférica), aumento de colesterol y triglicéridos, hiperglucemia y resistencia a la insulina.

4. Inhibidores de la fusión: maraviroc (oral), enfuvirtida (SC 2 veces al día, dolor y eritema).

5. Inhibidores de integrasas: raltegravir . Oral. RAM: Intolerancia digestivas y cefaleas.

- Resistencias: Pueden ser cruzadas y afectar a más de un fármaco de la misma familia. Más frecuentes en monoterapia y cuando el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente es deficiente.

INTERFERON: α , β y γ (formas pegiladas)

- Son citoquinas: proteínas celulares que regulan la respuesta inmune mediante la coordinación de la actividad de varios tipos de células inmunes.
- Producidas por las células en respuesta a:
 - una infección viral
 - por estimulación con ARN de doble cadena o antígenos
- Interfieren acción viral y tienen efectos inmunomoduladores y antiproliferativos.
- Producidas por el huésped, como defensa natural contra las infecciones: Específico de especie no de virus.
- Se administran SC, 1-3 veces/semana y durante 24-48 semanas (no más de 1 año)
- Pueden provocar un cuadro pseudogripal, alteraciones hematológicas, psiquiátricas e inflamatorias en lugar de administración. Puede ser necesario: analgésicos-antitérmicos.

REMDESIVIR

- Tratamiento del Ébola
- Profármaco del nucleótido adenosina que se metaboliza en las células huésped para formar el metabolito de nucleósido trifosfato farmacológicamente activo.
- Pertenece a la familia de los análogos de los nucleótidos
- Inhibe una enzima (ARN polimerasa) del virus indispensable para su multiplicación
- Pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren oxígeno suplementario pero que no están recibiendo ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).
- Duración de tratamiento de un máximo de 5 días.
- No en pacientes de COVID-19 con enfermedad leve o moderada.

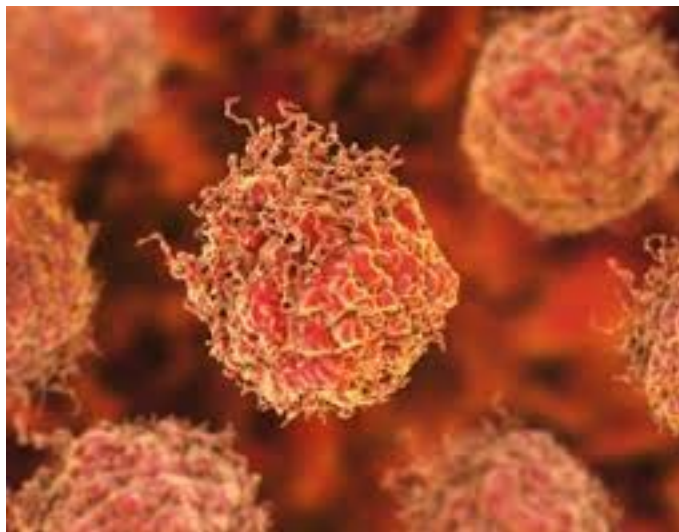




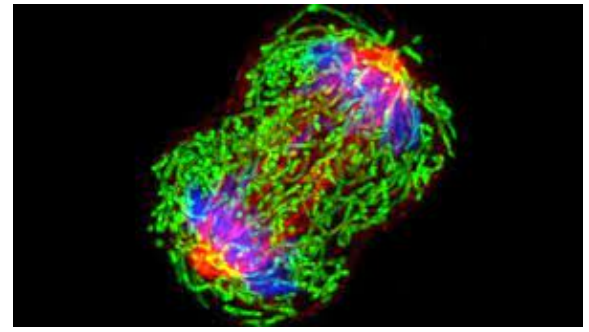
FARMACOLOGÍA HUMANA

2º CURSO GRADO ENFERMERÍA

Tema 21. Farmacología del cáncer.



INTRODUCCIÓN



- **Cáncer:** enfermedad en la que tiene lugar una multiplicación y una diseminación incontroladas de formas anormales de las propias células del cuerpo.
- **2ª causa de muerte más frecuente en los países desarrollados** (1ª enfermedades cardiovasculares)
1 de cada 3 personas será diagnosticada de cáncer a lo largo de su vida.
- Tipos más frecuentes son los cáncer de **colon** y **pulmón**, seguidos de los tumores malignos de **próstata** y **mama**.
- **Incidencia** durante los últimos 100 años parece estar **aumentando** en los países occidentales, pero es una enfermedad predominante en personas de edad avanzada y la **esperanza de vida** también ha aumentado.

¿Existe una "Epidemia" de Cáncer?

MITO

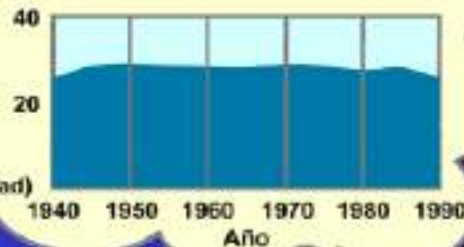
☐ *Las Noticias* 50¢

**Las Tasas de Cáncer
Alcanzan Proporciones
Epidémicas**



REALIDAD

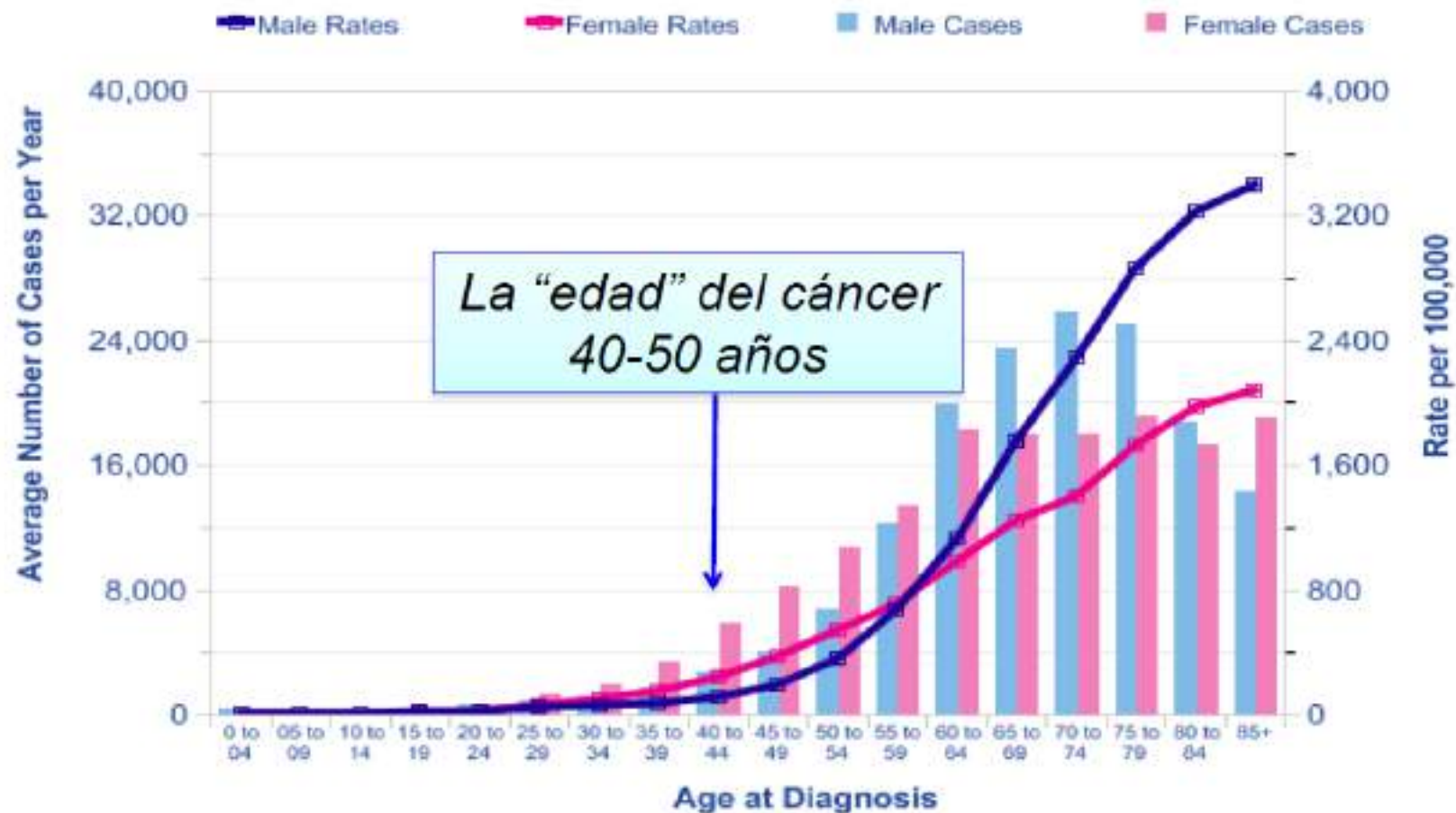
Muertes
debidas
al cáncer
de colon
(por
100,000
hombres,
ajustado
para la edad)



Adapted by Joanne Kelly, © 2004.

NATIONAL
CANCER
INSTITUTE

***El mayor factor de riesgo para desarrollar cualquier enfermedad
(incluido el cáncer) es el envejecimiento***



PATOGENIA DEL CÁNCER

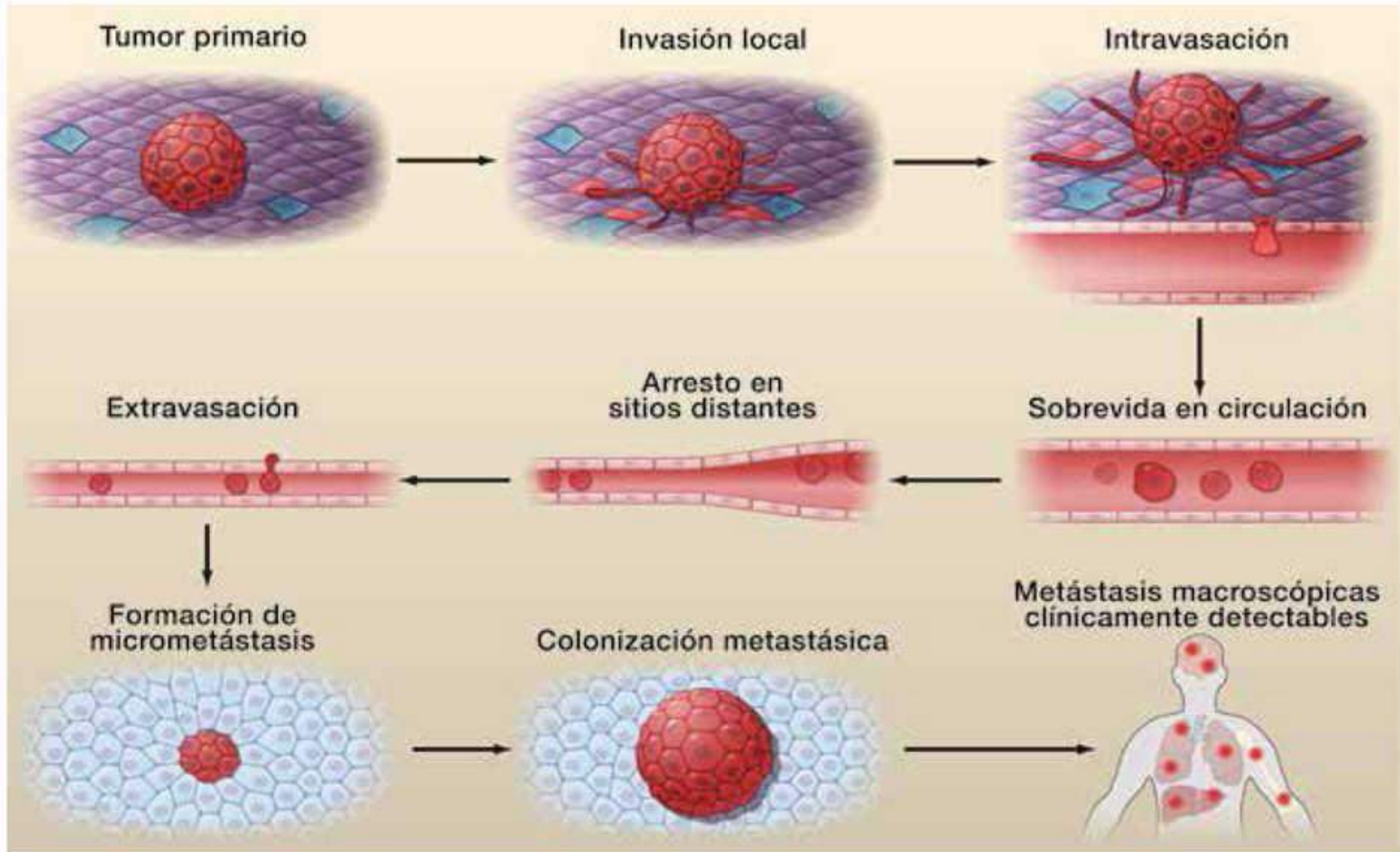
Las **células cancerosas** manifiestan, en grados variables, **4 características** que las distinguen de las células normales:

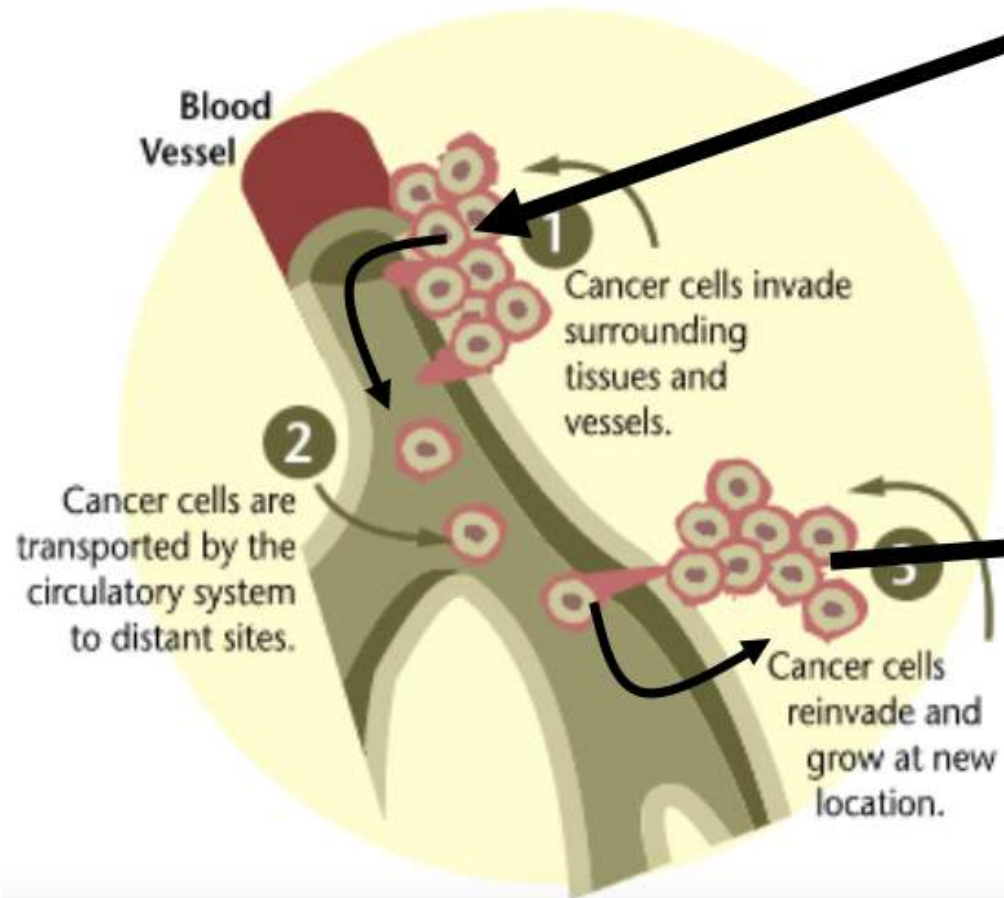
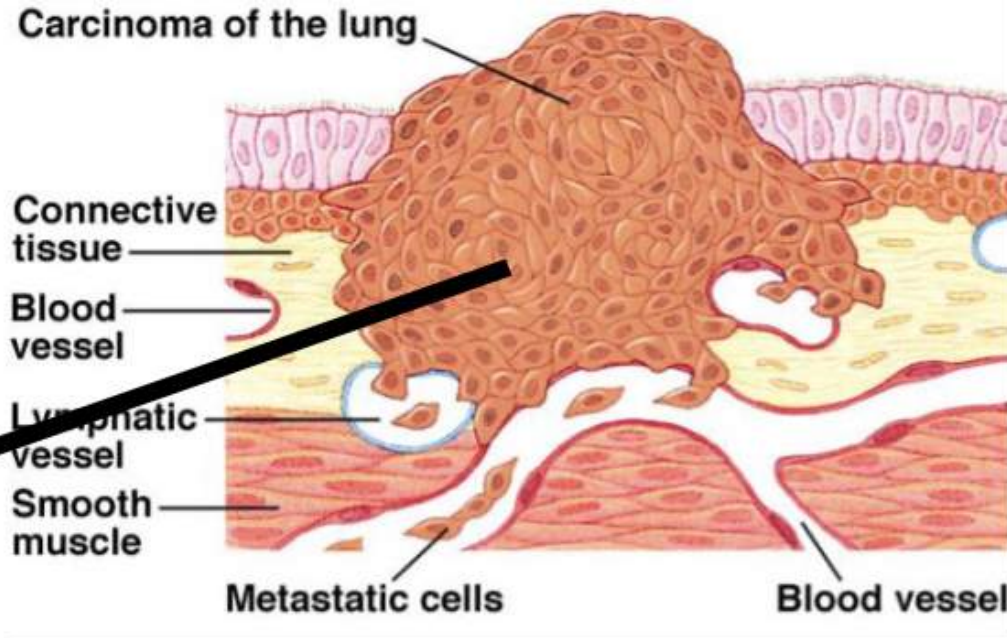
Proliferación incontrolada.

Desdiferenciación y pérdida de la función.

Invasividad.

Metástasis.

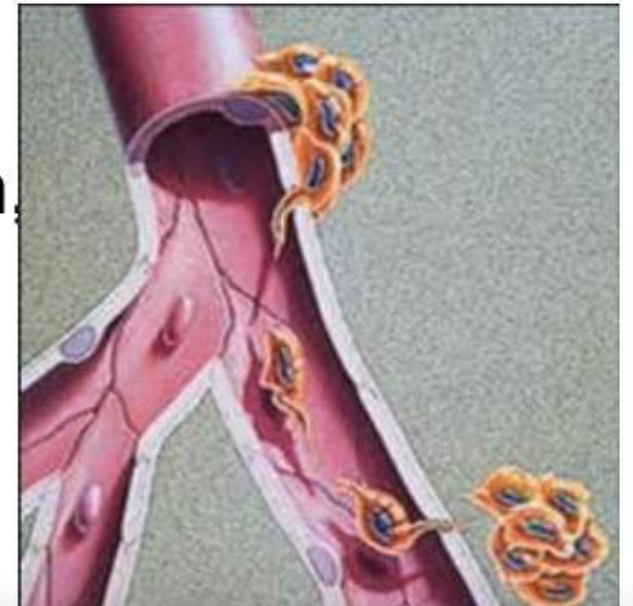




Multiple nodules of a colon cancer that has metastasized to liver.

How Do Cancers Harm or Kill Us?

- Use nutrients, but do not contribute to function.
- Expand causing pressure on other organs, distorting them, or interfering with their blood, lymphatic, or nervous access.
- Invade and weaken bone.
- Produce chemicals that disrupt function (anorexia, inflammation, coagulation, pain, blood pressure)



- **cáncer = neoplasia maligna = tumor maligno.**

- **3 métodos de tratamiento del cáncer:**

- **resección quirúrgica**

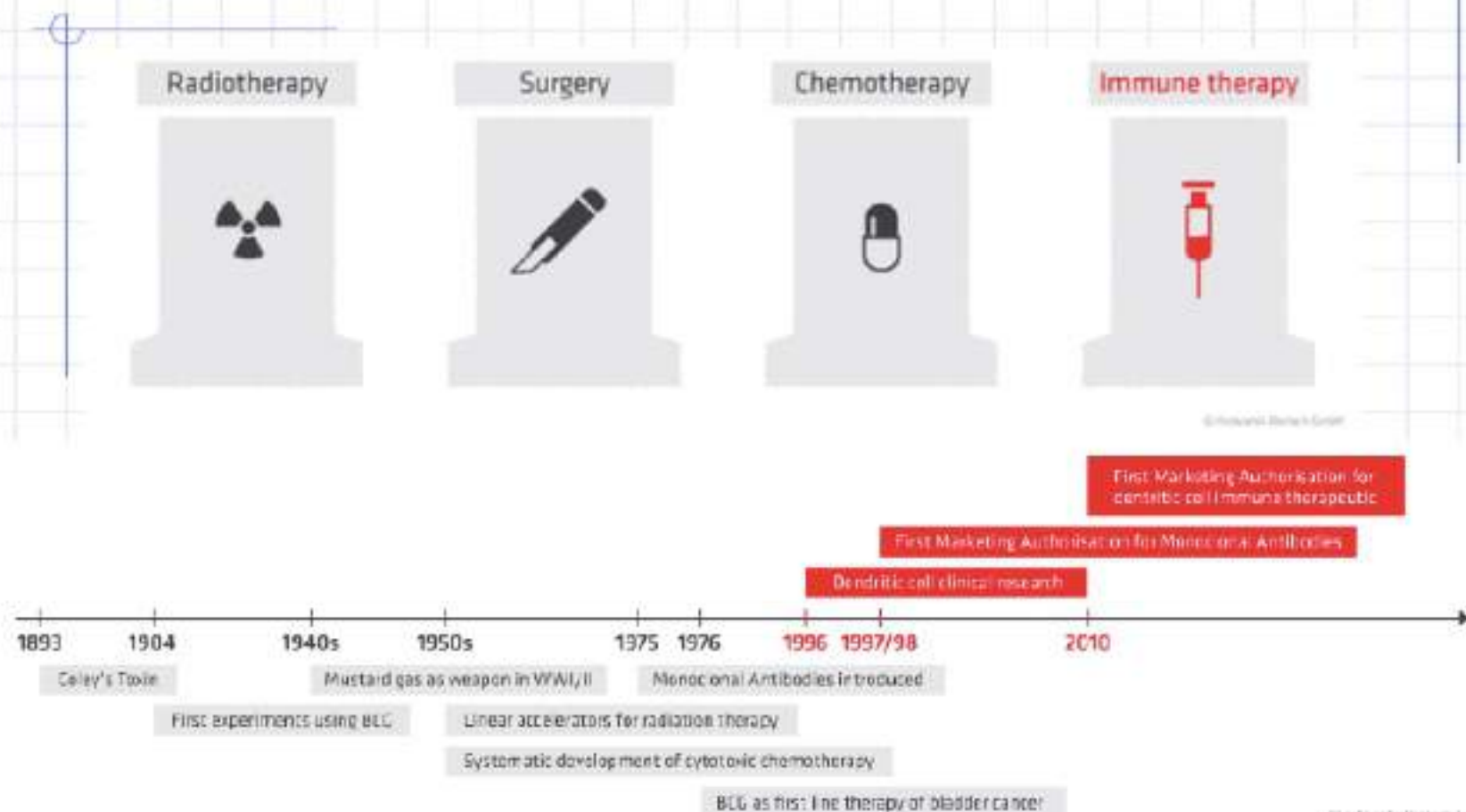
- **irradiación**

- **Farmacoterapia → quimioterapia**

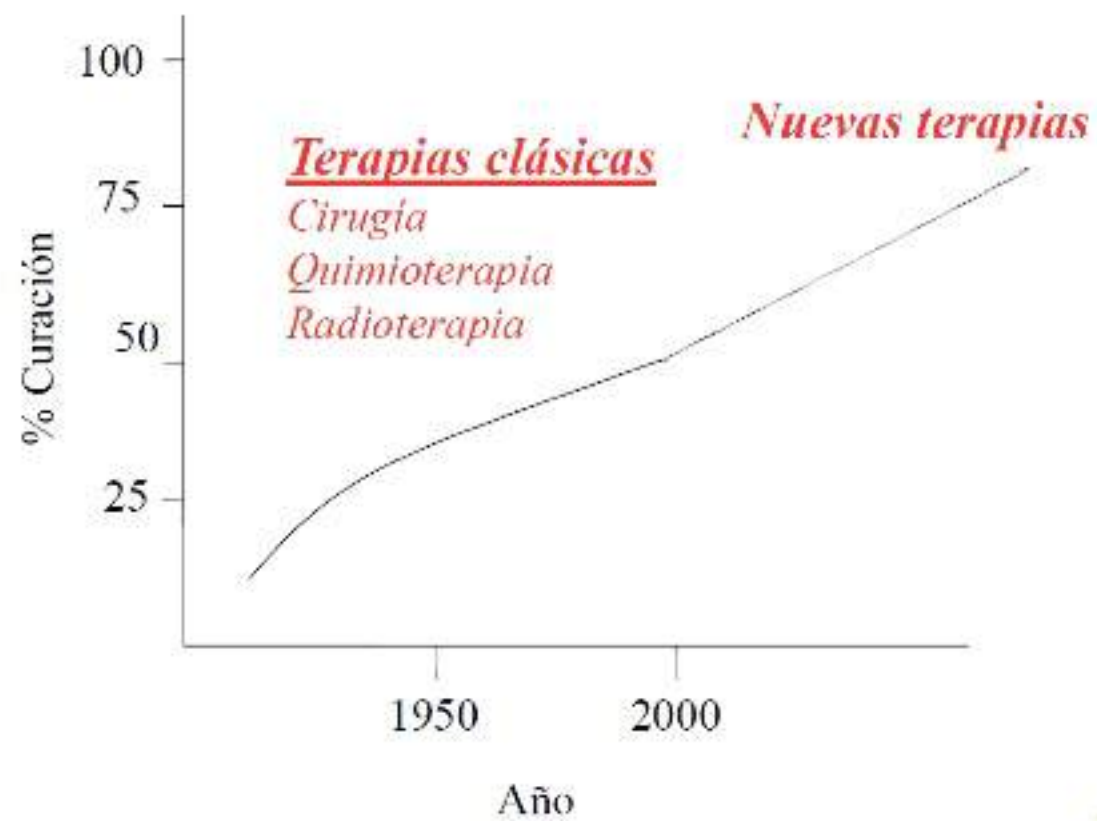
Dependiendo del tipo de tumor y del estadio de su desarrollo.

Se puede utilizar la quimioterapia aislada o como complemento de otras formas de tratamiento.

Los cuatro pilares del tratamiento antineoplásico



CANCER: PERSPECTIVAS TERAPEUTICAS



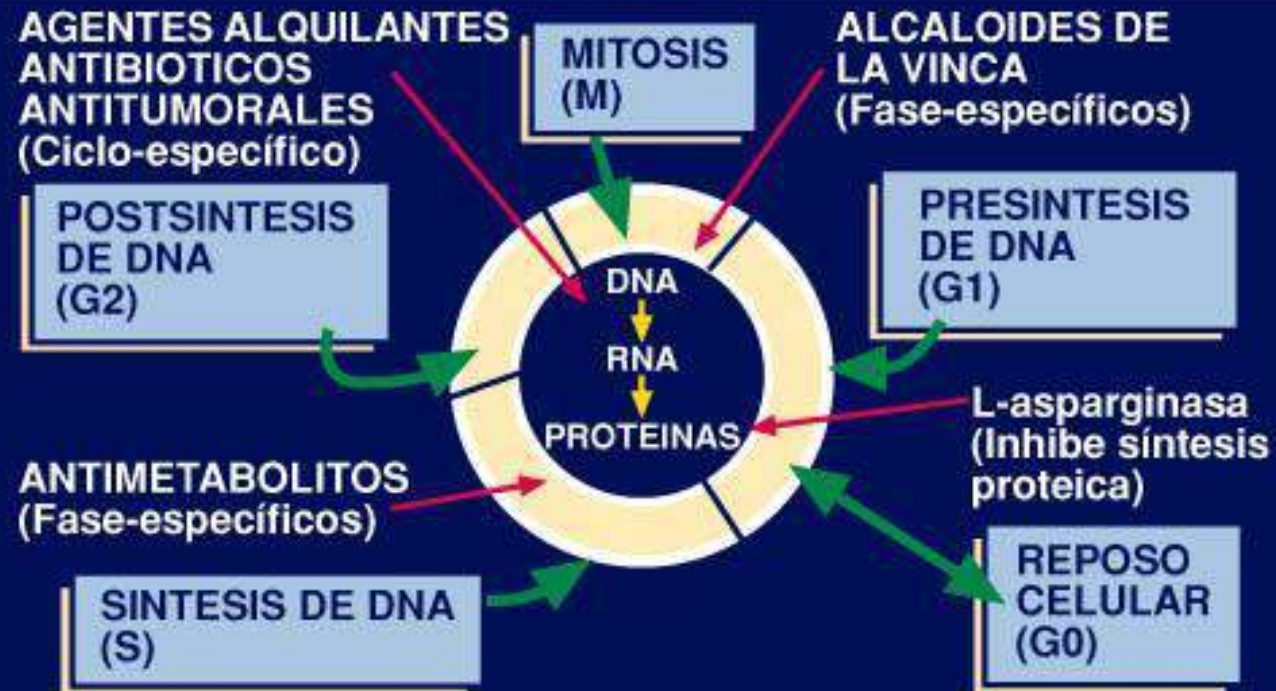
CLASIFICACIÓN ANTINEOPLÁSICOS

- **Fármacos citotóxicos**
 - **Alquilantes y relacionados**, forman enlaces covalentes con el ADN e impiden de esta manera su replicación.
 - **Antimetabolitos**, bloquean o interrumpen una o más vías metabólicas que intervienen en la síntesis de ADN.
 - **Antibióticos citotóxicos**, sustancias de origen bacteriano que impiden la división de las células de mamíferos.
 - **Derivados de plantas** (alcaloides de la vinca, taxanos, camptotecinas): la mayoría afecta de manera específica a la función de los microtúbulos y, por tanto, a la formación del huso mitótico.
- **Hormonas** fármacos que suprimen la secreción de hormonas o que antagonizan su acción.
- **Anticuerpos monoclonales**
- **Inhibidores de las proteína cinasas** inhiben las proteína cinasas (habitualmente tirosina cinasas) que actúan como transductores de señales de crecimiento en células de división rápida.
- **Terapias CAR-T**
- **Virus oncolíticos**
- **Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) con virus oncolítico**

Tipo	Grupo	Ejemplo	Principal mecanismo
Fármacos alquilantes y afines	Mostazas nitrogenadas Nitrosoureas Compuestos de platino	Ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucilo, melfalán, estramustina Lomustina, carmustina Carboplatino, cisplatino, oxaliplatino	Enlaces cruzados entre cadenas de ADN
	Otros	Busulfano, treosulfán, tiotepa, dacarbacina, procarbacina, temozolomida	
Antimetabolitos	Antagonistas de folato	Metotrexato, raltitrexed, pemetrexed	Bloqueo de la síntesis de ADN y/o ARN
	Vía de las pirimidinas	Fluorouracilo, capecitabina, citarabina, gemcitabina, tegafur	
	Vía de las purinas	Fludarabina, cladribina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, clofarabina, nelarabina	
Antibióticos citotóxicos	Antraciclinas	Daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina (mitoxantrina), (amascrina)	Múltiples efectos sobre la síntesis de ADN y acción de topoisomerasa
	Otros	Bleomicina, dactinomicina, mitomicina	
Derivados de plantas	Taxanos	Paclitaxel, docetaxel	Ensamblaje de microtúbulos; evita la formación de husos Inhibición de la topoisomerasa
	Alcaloides de vinca Camptotecinas	Vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina Irinotecán, topotecán, trabectedina	
	Otros	Etopósido	
Hormonas/ antagonistas	Hormonas/análogos	Dietilestilbestrol, etinilestradiol, medroxiprogesterona, megestrol, noretisterona, goserelina, leuprorelina, triptorelina, lanreótido, octreótido	Actúan como antagonistas fisiológicos o como inhibidores de la síntesis de hormonas para interrumpir el crecimiento tumoral dependiente de dichas hormonas
	Antagonistas	Tamoxifeno, toremifina, fulvestrant, ciproterona, flutamida, bicalutamida	
	Inhibidores de la aromatasa	Anastrozol, letrozol, exemastina	
Inhibidores de las proteína cinasas	Inhibidores de las tirosina cinasas Inhibidores de las pan cinasas	Dasatinib, erlotinib, imatinib, nilotinib, sunitinib Sorafenib	Inhibición de las cinasas implicadas en la transducción de señales de receptores de factores de crecimiento
Anticuerpos monoclonales	Anti-EGF, EGF-2	Panitumumab, trastuzumab	Bloqueo de la proliferación celular
	Anti-CD20/CD52	Rituximab, alemtuzumab	Inhibición de la proliferación de linfocitos
	Anti-VEGF	Bevacizumab	Prevención de la angiogénesis

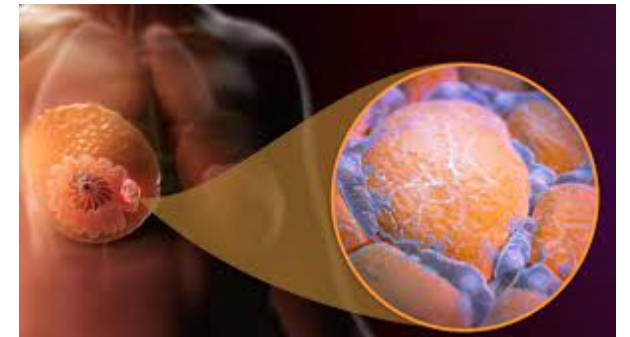
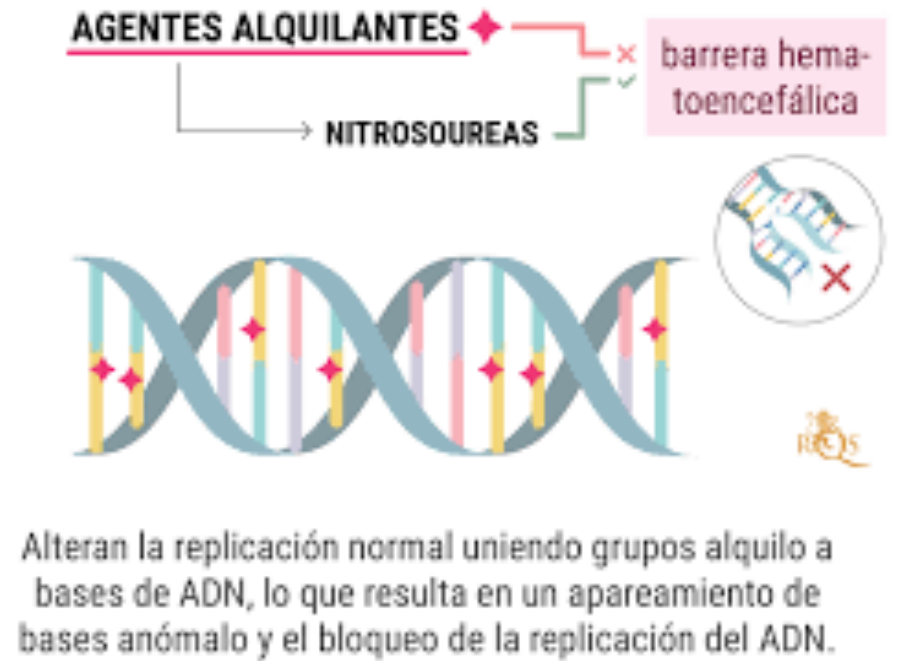
Los fármacos entre paréntesis presentan efectos farmacológicos similares pero no están necesariamente relacionados desde el punto de vista químico.

Fases del ciclo celular



Fármacos citotóxicos

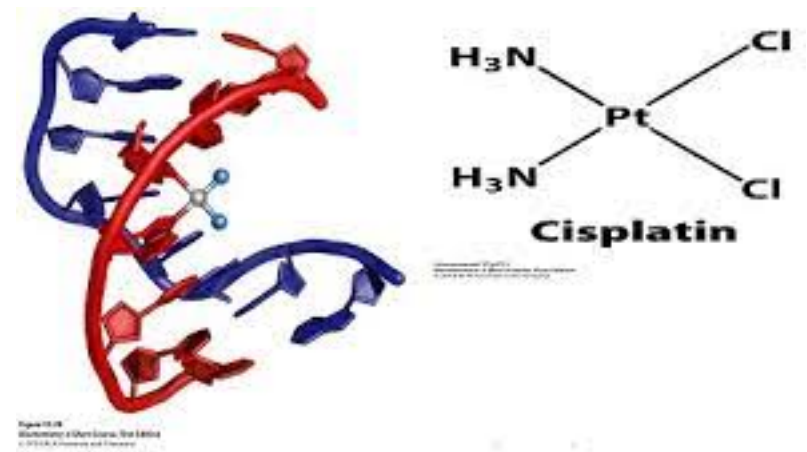
- **Agentes alquilantes** forman enlaces covalentes con el ADN e impiden de esta manera su replicación, bloqueando la div celular
 - Mostazas nitrogenadas: **Ciclofosfamida**
leucemia, LNH, cáncer mama y ovario
RA: cistitis hemorrágica, esterilidad
 - Nitrosoureas: **Carmustina**, **Estreptozocina**
tumores cerebrales, enf de Hodgkin, LNH
RA: fibrosis pulmonar, toxicidad renal y hepática
 - Triazenos: **Descarbazina**
enf de Hodgkin, melanoma
RA: S. pseudogripal y mialgias





• Platinos

- Enlaces intracatenarios en ADN inh replicación y transcripción
- **Cisplatino, Carboplatino, Oxaliplatino**
- Tumor testicular, cáncer ovario y pulmón
- RA: GI, neurotoxicidad, nefrotoxicidad (st cisplatino), etc.



El cisplatino es altamente nefrotóxico, imp hidratar al pcte y controlar las concentraciones de creatinina para prevenir o detectar su posible aparición.



- **Antimetabolitos** Se incorporan ADN /ARN → defectuosas

1. Antagonistas del ácido fólico: **Metotrexato**

Los folatos son esenciales para la síntesis de nucleótidos purínicos y de timidilato, a su vez son fundamentales para la síntesis de ADN y la división celular.

cáncer de mama, LNH, linfoma cutáneo de cel T

RA: nefro hepato y neurotoxicidad

2. Análogos pirimidina: **Fluorouracilo**

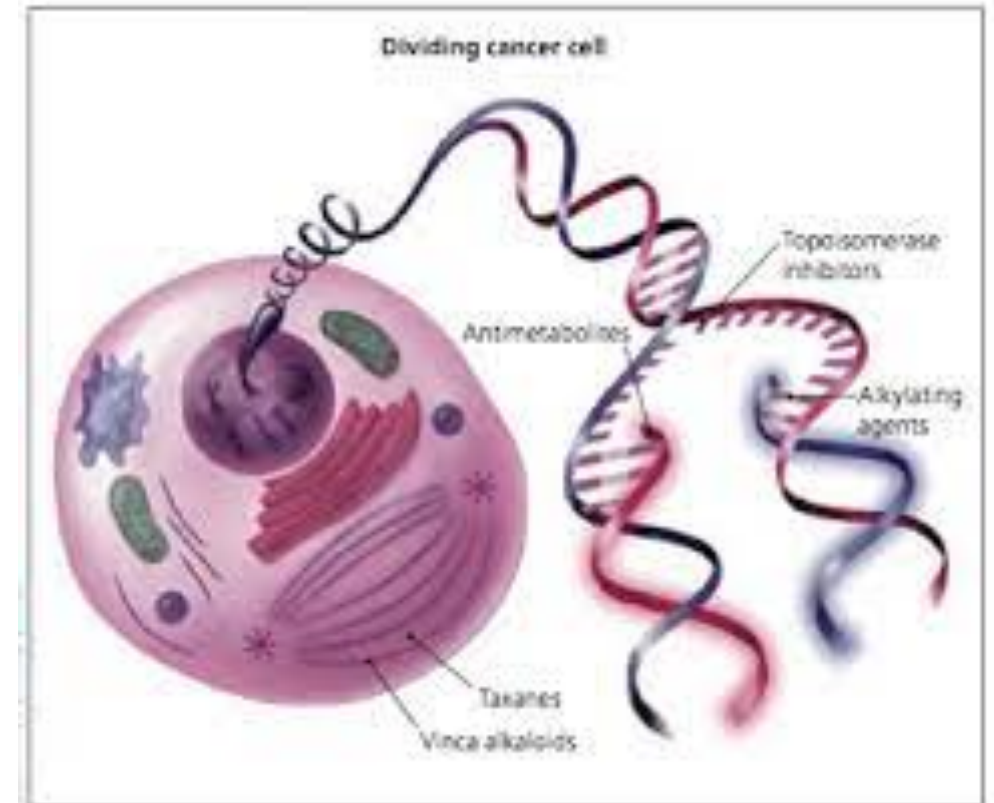
cáncer cabeza y cuello, colorrectal, mama y ovario y queratosis cutáneas

3. Análogos de purina: **Mercaptopurina**

leucemias

4. Análogos de adenosina: **Pentostatina**

leucemias y linfomas



- **Antibióticos antitumorales**

- Alquilante tras biotransformación o cortes en el ADN
- Antraciclinas: **Doxorubicina**
Linf de Hodgkin, LNH, leucemias, cáncer mama, pulmón, ovario, tiroides
RA: cardiotoxicidad
- Otros: **Mitomicina**, **Bleomicina**

ANTIBIÓTICOS ANTITUMORALES ●



Interfieren con las enzimas implicadas en la replicación del ADN durante el ciclo celular. Se unen al ADN para que las células no puedan copiarlo, y por tanto no puedan dividirse en nuevas células.

- **Inh topoisomerasa I**

- **Camptotecinas: Irinotecán, Topotecán**
- Se une ADN-topoisomerasa I e impide la reconstrucción del ADN
- Cáncer colorrectal, ovario, pulmón
- RA: S. colinérgico y diarrea

INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA



Una sustancia que bloquea las topoisomerasas (🌀, unas enzimas que alteran la topología de las cadenas de ADN y son necesarias para la división celular). Al bloquear estas enzimas, el ADN no puede replicarse.

- **Inh topoisomerasa II**

- Etopósido

- Se une ADN-topoisomerasa II e impide la reconstrucción del ADN
 - Cáncer testicular, pulmón, leucemia
 - RA: hipotensión, diarrea, anorexia

- **Alcaloides de la vinca**

- inh la mitosis uniéndose a la tubulina e impidiendo el huso mitótico

- Vincristina, Vinblastina, Vinorelbina

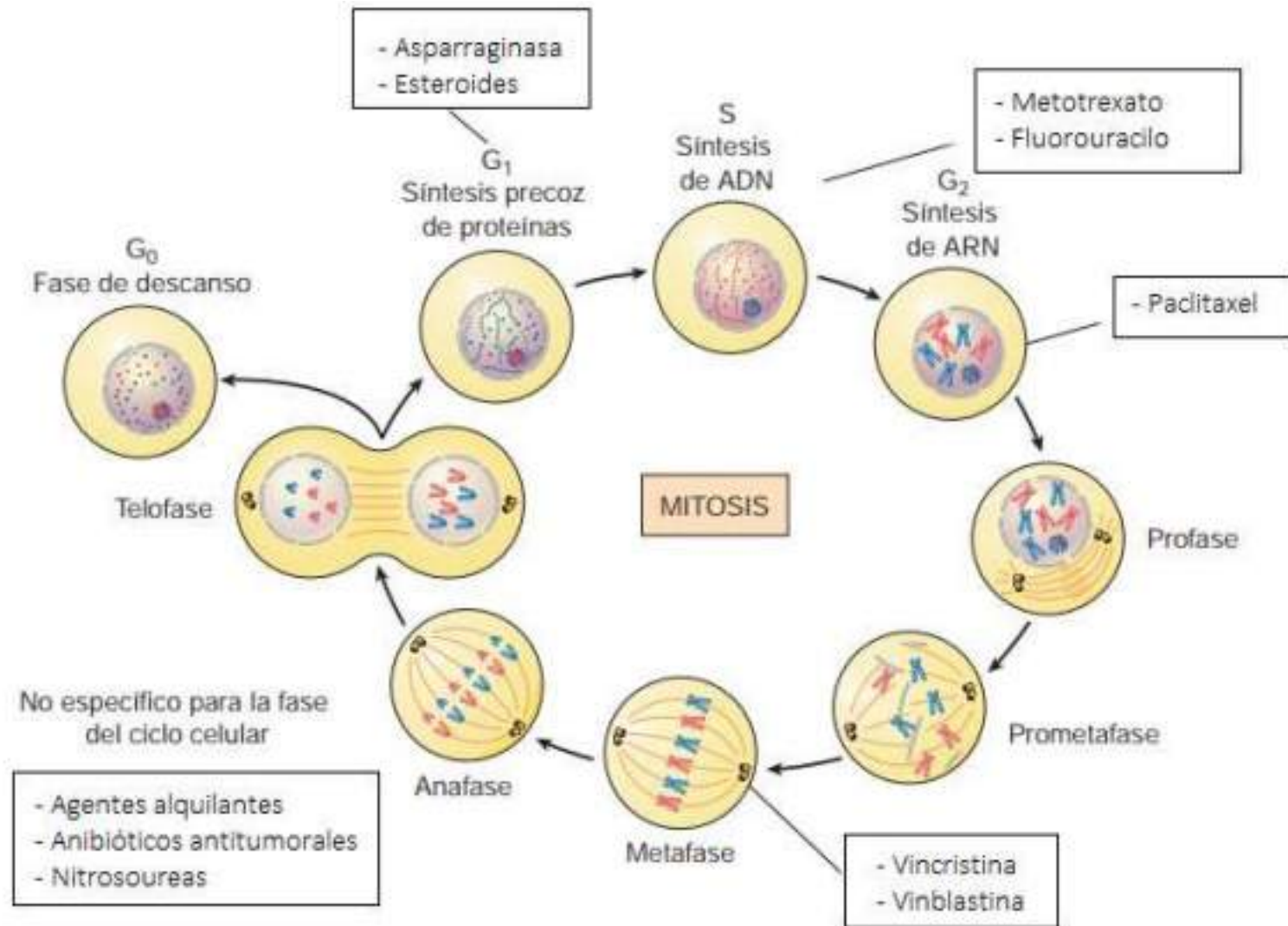
- **Derivados de la corteza del tejo**

- inh la mitosis, forman estructuras tubulares estables

- Paclitaxel, Docetaxel



CICLO CELULAR Y ANTINEOPLÁSICOS



Toxicidad

- No actúan de forma selectiva sobre células tumorales
- Toxicidad hematológica
- Toxicidad no hematológica

Toxicidad hematológica

- puede afectar diferentes líneas celulares médula ósea o sangre perif
- Leucopenia, neutropenia, linfopenia, plaquetopenia y anemia
- Trat previo con antibióticos
- Filgrastim y Pegfilgrastim => ↑ granulocitos
- Eritropoyetina, Darbepoetina => anemia



Toxicidad no hematológica

- Náuseas y vómitos
- Antiemético en función del grupo de antineoplásico y dosis
- Antagonistas 5-HT(antiserotoninérgicos):
Ondansetron
- Corticoides: dexametasona
- Metoclopramida
- Aprepitant

TABLA 56-2. Clasificación de los antineoplásicos según su capacidad emetógena**Nivel 5 (frecuencia de emesis > 90%)**Carmustina > 250 mg/m²Ciclofosfamida > 1.500 mg/m²Cisplatino ≥ 50 mg/m²Dacarbazina ≥ 500 mg/m²

Estreptozocina

Lomustina > 60 mg/m²

Mecloretamina

Pentostatina

Nivel 4 (frecuencia de emesis 60-90%)Actinomicina D > 1,5 mg/m²

Carboplatino

Carmustina < 250 mg/m²Cisplatino < 50 mg/m²Ciclofosfamida 750 mg/m²-1.500 mg/m²Citarabina ≥ 1.000 mg/m²Doxorubicina > 60 mg/m²

Melfalán (i.v.)

Metotrexato ≥ 1.000 mg/m²Mitoxantrona > 15 mg/m²

Procarbazina (v.o.)

Nivel 3 (frecuencia de emesis 30-60%)

Aldesleukina

Ciclofosfamida 750 mg/m²

Ciclofosfamida (v.o.)

Dactinomicina ≤ 1,5 mg/m²Doxorubicina 20-60 mg/m²Epirubicina ≤ 90 mg/m²

Idarubicina

Ifosfamida

Irinotecán

Metotrexato 250-1.000 mg/m²Mitoxantrona ≤ 15 mg/m²**Nivel 2 (frecuencia de emesis 10-30%)**

Asparraginas

Capecitabina (v.o.)

Citarabina < 1.000 mg/m²

Docetaxel

Doxorubicina < 20 mg/m²

Etopósido

5-fluorouracilo < 1.000 mg/m²

Gemcitabina

Metotrexato < 250 mg/m²

Mitomicina

Paclitaxel

Tenipósido

Tiotepa

Topotecán

Nivel 1 (frecuencia de emesis <10%)

Bleomicina

Busulfán < 4 mg/kg/día (v.o.)

Clorambucilo (v.o.)

Cladribina

Fludarabina

Hidroxiurea

Melfalán (v.o.)

Mercaptopurina

Metotrexato ≤ 50 mg/m²

Tioguanina (v.o.)

Vinblastina

Vincristina

Vinorelbina

PAUTAS TERAPÉUTICAS

Tto combinado de varios antineoplásicos

- ↑ citotoxicidad frente a células cancerosas sin incrementar la toxicidad general.
- Pej, **metotrexato**, toxicidad fundamentalmente mielodepresora + **vincristina** fundamentalmente neurotóxica.
- Los pocos fármacos con baja mielotoxicidad, **cisplatino** y la **bleomicina**, son buenos candidatos para pautas de combinación.
- reduce la probabilidad de desarrollar resistencia a fármacos individuales.

Admon fármacos en dosis elevadas de manera intermitente en varios ciclos en lugar de en pequeñas dosis de manera continua

- intervalos de 2-3 semanas entre los ciclos, permite que la médula ósea se regenere durante los intervalos.
- la misma dosis total de un fármaco es más eficaz cuando se administra en una o dos dosis elevadas que en muchas dosis pequeñas.

Hormonas



- **Antiestrógenos**

- Tamoxifeno, Megestrol

- Bloquean la unión de estrógenos a los receptores específicos que se encuentran en algunas células cancerosas, pudiendo estimular su crecimiento
 - Cáncer de mama con receptores estrogénos positivos.

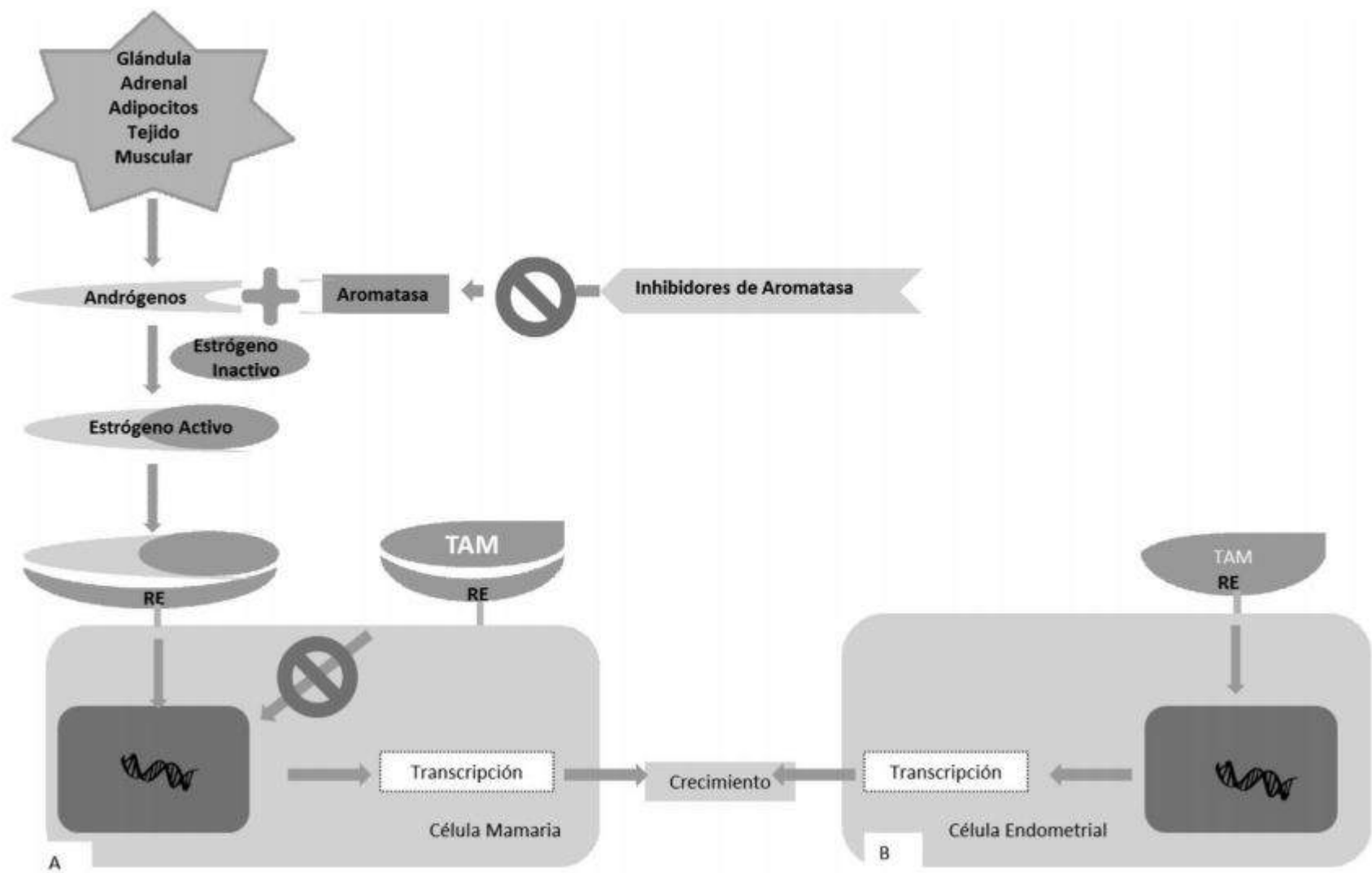


- **Inh aromatasa**

- Anastrozol, Letrozol

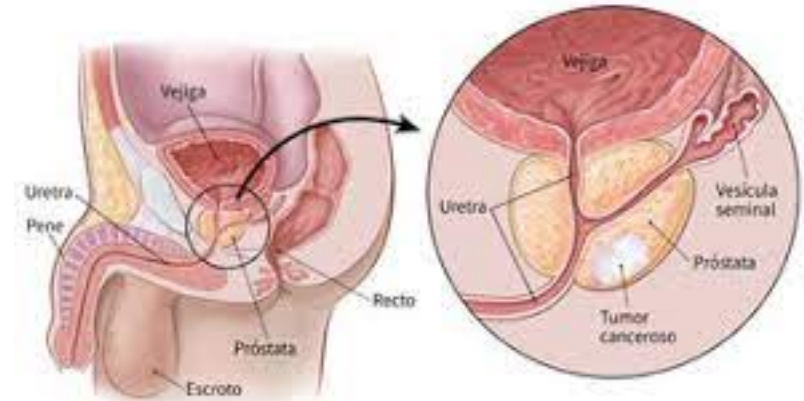
- Los inhibidores de la aromatasa reducen los niveles de estrógeno al impedir que una enzima del tejido adiposo (aromatasa) transforme a otras hormonas en estrógeno. (El estrógeno puede estimular el crecimiento de las células del cáncer de mama).





- **Antiandrógenos**

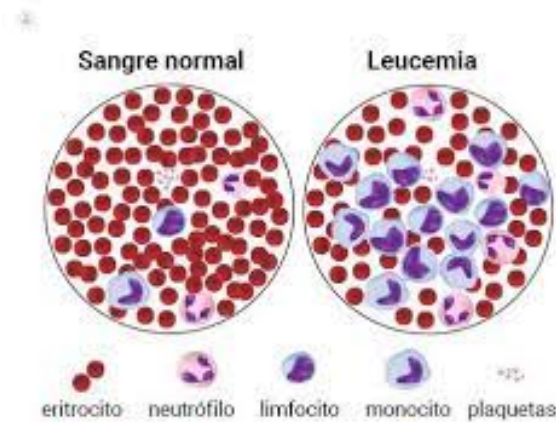
- Ciproterona, Flutamida
- Bloquean los recept androgénicos
- Cáncer de próstata



- **Glucocorticoides**

prednisolona y dexametasona

- notables efectos inhibidores sobre la proliferación de los linfocitos y se emplean en **leucemias** y **linfomas**.
- Tto de soporte de otros cánceres y tto paliativos pq reducen la presión intracraneal elevada y atenúan las náuseas y los vómitos de otros fcos antineoplásicos.



DESARROLLOS FUTUROS

- La búsqueda de formas de tratamiento menos tóxicas es una parte esencial de las iniciativas en oncología, y hay muchos fármacos en fase de ensayo clínico o en las primeras fases de desarrollo.

NUEVAS TERAPIAS DIRIGIDAS CONTRA EL CÁNCER



CITOTÓXICOS
RADIOTERAPIA

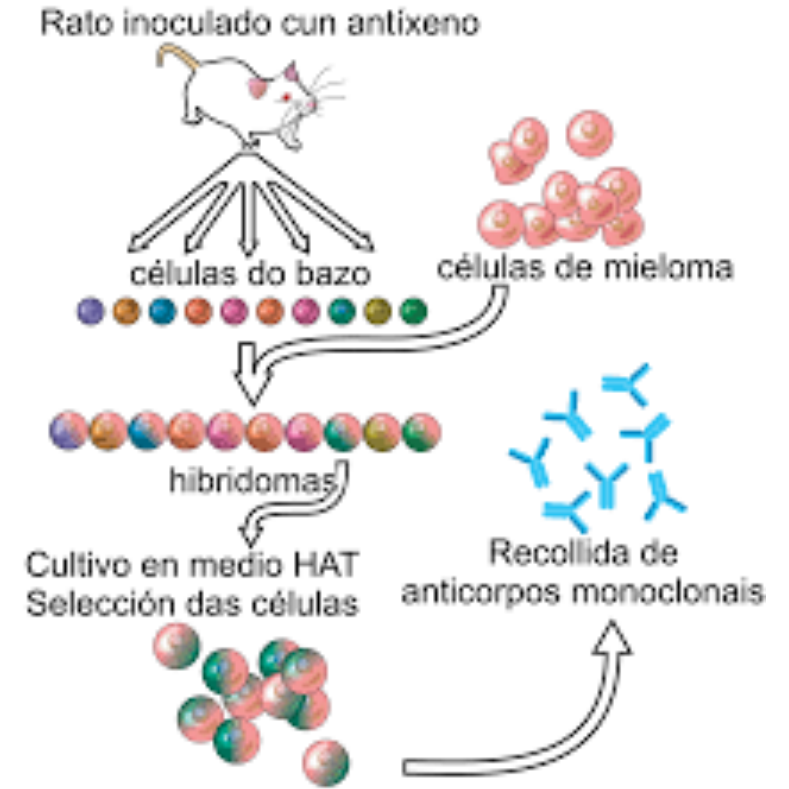


FÁRMACOS DIRIGIDOS A DIANAS
ESPECÍFICAS

-Necesitamos conocer la función de las dianas
-Necesitamos conocer la constitución genética del tumor
previamente al tratamiento

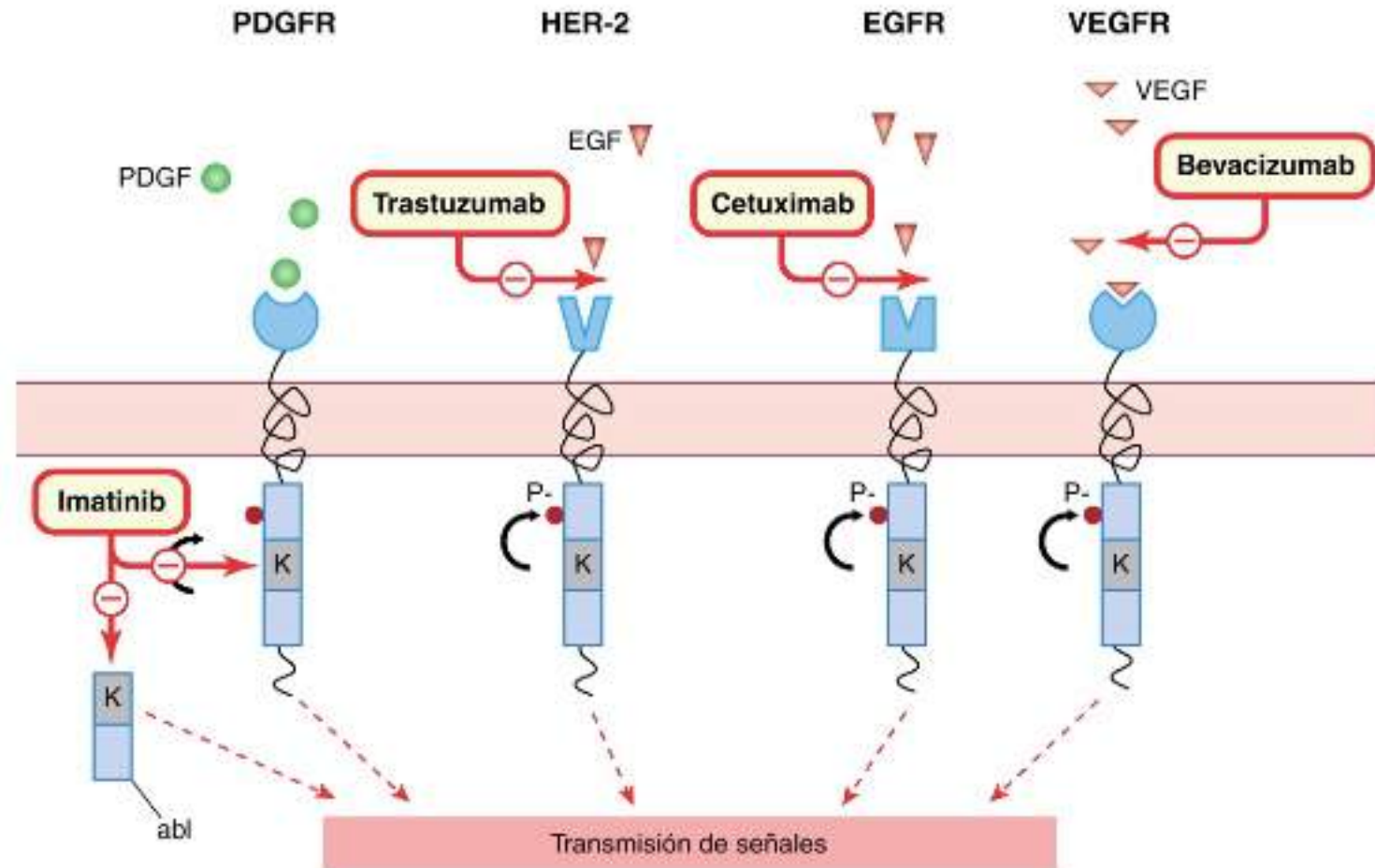
ANTICUERPOS MONOCLONALES

- Numerosos tumores sobreexpresan los receptores de factores de crecimiento como el **EGFR** (receptor del factor de crecimiento epidérmico), el protooncogén **HER2** (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) o el **VEGFR** (receptor de factor de crecimiento endotelial vascular) .
- Los anticuerpos monoclonales terapéuticos pueden inhibir estos receptores interactuando directamente con el propio receptor (p. ej., **trastuzumab**, **cetuximab**) o con el ligando (p. ej., **bevacizumab**).
- Son inmunoglobulinas de un solo tipo molecular (En contraposición a los anticuerpos «policlonales» que se suelen producir en el organismo en respuesta a un antígeno extraño, y que comprenden una mezcla de especies moleculares compleja y variable).
- Producidas por células de hibridoma en cultivo y que se han seleccionado para reaccionar con proteínas que se expresan de manera específica en las células cancerosas.



Un **hibridoma** es una línea celular híbrida obtenida mediante la fusión de un linfocito B productor del anticuerpo específico de interés, con una línea celular de mieloma (linfocito B canceroso) que no produce una inmunoglobulina propia.

Mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales antineoplásicos e inhibidores de las proteína cinasas.



Numerosos tumores sobreexpresan los receptores de factores de crecimiento como el EGFR, el protooncogén HER2 o el VEGFR. Los anticuerpos monoclonales terapéuticos pueden inhibir estos receptores interactuando directamente con el propio receptor (p. ej., **trastuzumab**, **cetuximab**)

o con el ligando (p. ej., **bevacizumab**)

Una opción alternativa es reducir el estímulo de proliferación celular inhibiendo la cascada de transmisión de señales.

Los receptores asociados a tirosina cinasas son buenas dianas, al igual que determinadas cinasas oncogénicas como bcr/abl.

INHIBIDORES DE LAS PROTEÍNA CINASAS

inhiben las proteína cinasas (habitualmente tirosina cinasas) que actúan como transductores de señales de crecimiento en células de división rápida

Imatinib

- ha mejorado el hasta ahora mal pronóstico de pacientes con LMC. Tb tto de tumores gastrointestinales no operables.
- Admon vía oral.
- RA síntomas digestivos (dolor, diarrea, náuseas), fatiga, cefalea y en ocasiones exantema.

TERAPIA DE CÉLULAS T CON RECEPTORES QUIMÉRICOS DE ANTÍGENOS CAR-T

- Las células cancerosas también tienen antígenos, pero si las células inmunitarias no tienen los receptores adecuados, no pueden adherirse a los antígenos y ayudar a destruir a las células cancerosas.
- Hacemos que las células inmunitarias llamadas *células T* (un tipo de glóbulos blancos) luchan contra el cáncer al alterarlas en el laboratorio para que puedan encontrar y destruir a las células cancerosas.
- Las células T son obtenidas de la sangre del paciente y se alteran en el laboratorio al añadirles un gen con un receptor (llamado *receptor quimérico de antígenos* o *CAR*) el cual ayuda a las células T adherirse a un antígeno específico de las células cancerosas. Luego, las células CAR-T son devueltas al paciente.
- los diferentes tipos de cáncer tienen distintos antígenos, cada CAR está hecho para el antígeno específico de un cáncer:
 - ciertos tipos de **leucemia** o **linfoma**, las células cancerosas contienen un antígeno en el exterior llamado CD19. Las terapias de células CAR-T para tratar estos cánceres están diseñadas para adherirse al antígeno CD-19 y no funcionarán contra un cáncer que no contenga el antígeno CD19.
- Útil incluso cuando otros ttos oncológicos no son efectivos.



[Inicio](#) > [Prensa](#) > [Actualidad](#) > [Sanidad](#)

 [Escuchar](#)

Sanidad duplica la red de centros de terapias avanzadas CAR-T contra enfermedades graves como el cáncer

[Sanidad](#) - 9.6.2022

El Ministerio de Sanidad informó a las comunidades y ciudades autónomas y a las asociaciones de pacientes, de la designación de 14 nuevos centros hospitalarios a la red de terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud (SNS).

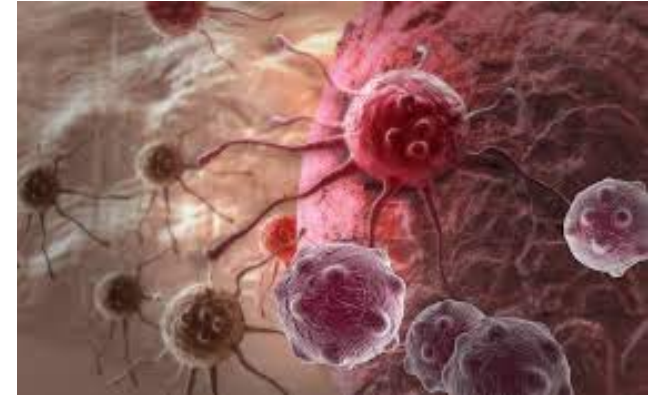
Estos centros, a los que se suma un centro que tiene únicamente abordaje pediátrico, se incorporan a los existentes para administrar los tratamientos con CAR-T en la lucha contra enfermedades graves como las onco-hematológicas.

La ministra de Sanidad, Carolina Darias, ha explicado esta mañana en Lucena (Córdoba) que con esta acción "el Gobierno de España continúa avanzando para mejorar la vida de la gente, apostando por la medicina de vanguardia en hospitales punteros en la lucha contra el cáncer con tratamientos que mejorarán tanto la



https://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasprensa/sanidad14/Paginas/2022/090622-darias_car-t.aspx

VIRUS ONCOLÍTICOS

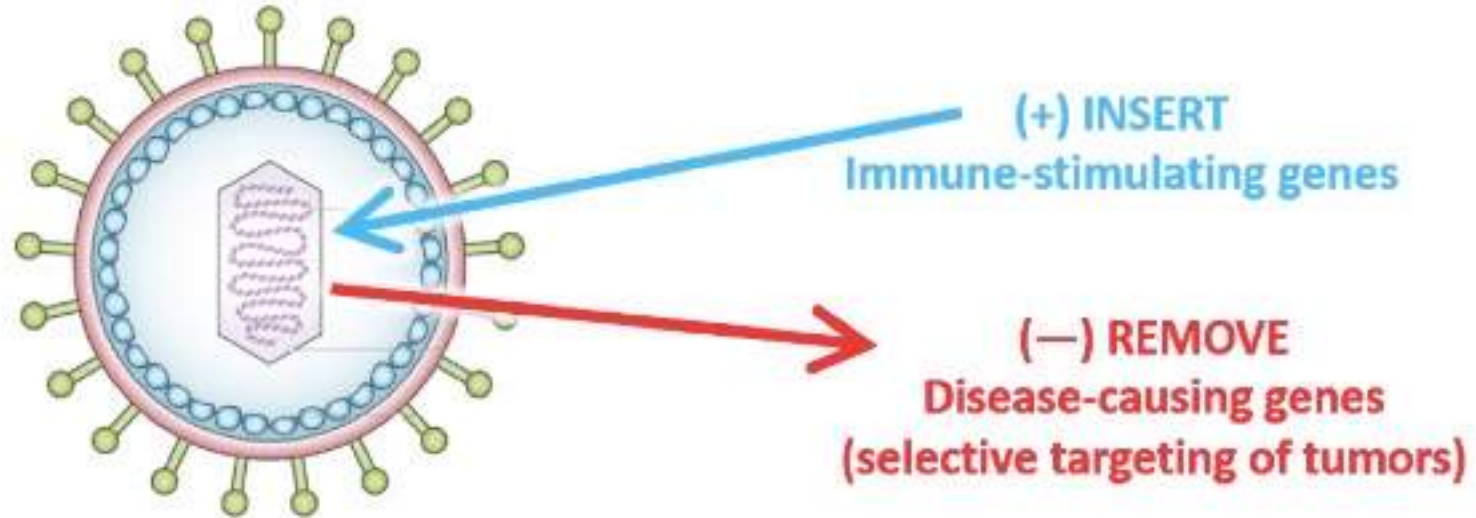


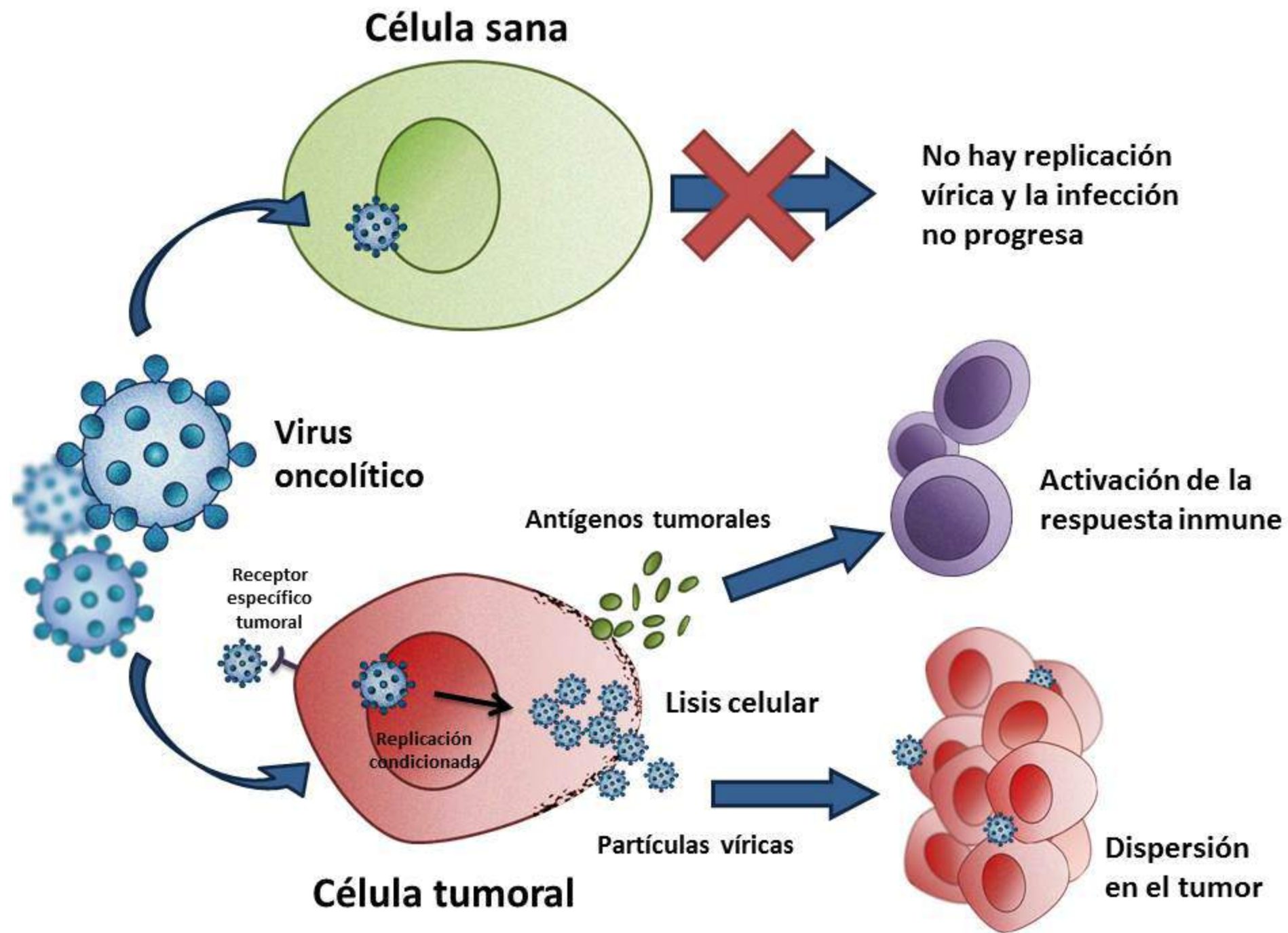
- Los virus oncolíticos son una forma de inmunoterapia que utiliza un virus para infectar y destruir las células cancerosas.
- Se han relacionado las infecciones provocadas por ciertos virus con el desarrollo de determinados tipos de cáncer, como el virus de la hepatitis B (VHB) en el cáncer de hígado y el virus del papiloma humano (VPH) en el cáncer de cuello uterino y el cáncer de cabeza y cuello.
- Se han utilizado virus para dirigirlos a tumores ya formados y atacarlos. Estos virus, algunos de los cuales han sido modificados, se denominan virus oncolíticos.

Método prometedor para tratar el cáncer pq:

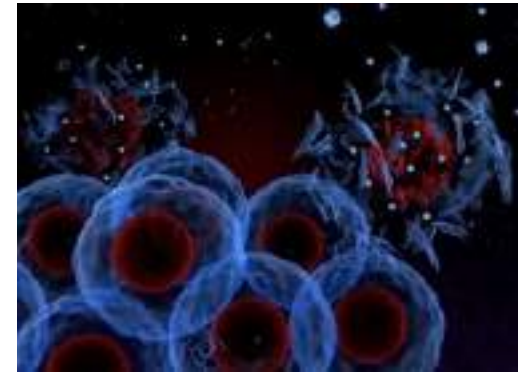
- Las células cancerosas tienen defensas antivirales deficientes que las hacen propensas a la infección.
- Estos virus naturales pueden modificarse para darles propiedades favorables:
 - disminución de la capacidad de infectar células sanas
 - capacidad de llevar cargas útiles terapéuticas específicamente a los tumores, y producir moléculas inmunoestimuladoras una vez que infectan las células tumorales.
- Tras la infección, estos virus oncolíticos pueden hacer que las células cancerosas «exploten», matándolas y liberando antígenos cancerosos.
- Estos antígenos estimulan luego las respuestas inmunitarias que pueden buscar y eliminar las células tumorales remanentes circundantes, y potencialmente las que estén en cualquier otra parte del cuerpo.

Oncolytic Virus





Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) con virus oncolítico



- Consiste en llenar con un virus oncolítico a las células T con receptor de antígeno quimérico (manipuladas para buscar antígenos en las células cancerosas).
- las células T con receptor de antígeno quimérico pueden llevar al virus oncolítico hasta el tumor. Luego, el virus se infiltra en las células tumorales, se reproduce para abrirlas y estimula una potente respuesta inmunitaria.
- Permite que el virus y las células T con receptor de antígeno quimérico eliminen al tumor.
- Tasas más altas de curación en tumores ubicados en varios sitios, sin ocasionar toxicidad significativa.
- Protección aparente frente a una recurrencia del tumor.

Preparación y administración

- Riesgo inherente (carcinogénicos, mutagénicos y teratogénicos)
- Especial precaución => preparación
- Área aislada, flujo laminar vertical, guantes, bata, mascarilla, gorro.
- Estricta asepsia
- Excretas: manipular con guantes y eliminar con abundante agua y lejía a través inodoro



Extravasación de citostáticos

- Salida no intencionada de su administración intravenosa hacia espacio perivascular y subcutáneo
- clasificación según efecto sobre el tejido subcutáneo
 - a) Poco irritantes
 - b) Irritantes (irritación, quemazón, inflamación)
 - c) Vesicantes (ulceración local y/o necrosis tisular)



- Precauciones (estado previo de la vía):
 - Vía venosa central pacientes politratados, venas difíciles o muchos ciclos o más 24 h
 - Advertir a pcte que comunique cualquier dolor o quemazón
 - Comprobar vía antes
 - Comprobar regularmente que no hay extravasación
 - Varios => vesicante en último lugar (lavando SF entre tomas)
 - Lavar sistema y vena con SF

- Protocolo en caso de extravasación:
 - Detener *ipso facto* la administración, sin retirar la aguja e inmovilizar la extremidad
 - Extraer 3-5 ml de sangre para eliminar el F extravasado
 - Ampolla subcutánea => extraer jeringa insulina
 - Medidas generales (infiltración corticoides o vía tópica / antídoto)
 - Retirar vía y elevar extremidad, para mejorar retorno venoso
 - Nunca aplicar presión ni vendajes
 - (médico responsable / cirugía plástica)

TABLA 56-3. Clasificación según toxicidad local en el lugar de administración

Poco irritantes		Irritantes		Vesicantes	
Asparraginasa	Gemcitabina	Carmustina	Mitoxantrone	Actinomicina D	Idarubicina
Bleomicina	Ifosfamida	Cladribina	Paclitaxel	Amsacrina	Mecloretamina
Carboplatino	Irinotecán	Dacarbazina	Tenipósido	Daunorubicina	Mitomicina ²
Cisplatino	Melfalán	Docetaxel	Tiotepa	Doxorubicina	Vinblastina
Ciclofosfamida	Metotrexato	Etopósido		Epirubicina	Vincristina
Citarabina	Pentostatina			Estramustina	Vindesina
Fludarabina	Raltitrexel			Estreptozocina	Vinorelbina
Fluorouracilo	Topotecán				

TABLA 56-4. Tratamiento para la extravasación de citostáticos

Citostático	Medidas específicas
Actinomicina D Amsacrina Daunorubicina Doxorubicina Eirubicina Idarubicina Mitomicina Mitoxantrone	Dimetilsulfoxido (DMSO) 95% tópico + frío — Administrar 1-2 ml de DMSO 95% vía tópica alrededor de la zona de extravasación, dejar secar al aire. Aplicar cada 6 h durante la primera semana y cada 12 h durante la segunda semana o hasta resolución — Aplicar frío durante 15-30 min cada 4-6 h durante 72 h
Cisplatino Dacarbazina Mecloretamina Melfalán	Tiosulfato sódico 1/6 M — Administrar 10 ml de tiosulfato sódico 1/6 M por el mismo catéter — Infiltraciones subcutáneas de 0,3 ml según la extensión de área afectada
Etopósido Tenipósido Vinblastina Vincristina Vindesina Vinorelbina	Hialuronidasa (100 tru/2 ml) + calor — Administrar 2 ml de hialuronidasa, en múltiples inyecciones subcutáneas (0,5 ml) alrededor del área (nunca encima de ésta), cada 12 h hasta un total de 3 administraciones — Aplicar compresas calientes durante 15-20 min



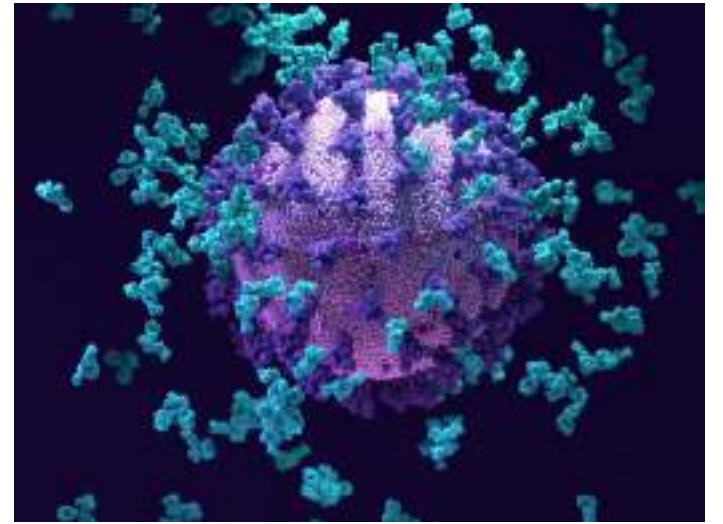
FARMACOLOGÍA HUMANA

2º CURSO GRADO ENFERMERÍA

**Tema 22. Farmacología inmunológica. Vacunas. Sueros.
Inmunodepresores.**



Vacunas



- Las vacunas son medicamentos que contienen antígenos Ag que generan inmunidad (anticuerpos Ac) frente a algunos gérmenes que causan enfermedades infecciosas.
- Las vacunas son productos biológicos compuestos por microorganismos muertos (inactivados), atenuados o partes de ellos, que se administran para prevenir enfermedades infecciosas en las personas susceptibles de padecerlas.

- Según los Ag que contienen pueden ser:
 - **Víricas** o **bacterianas**
 - **Monovalentes** o **polivalentes**. Si contiene uno o más Ag de uno o varios serotipos de un germen (neumococo hepta, deca o tridecavalente)
 - **Combinadas**. Varios Ag de varios gérmenes (hexavalente (DTPa-Hb-VPI-Hib))
 - **Conjugadas**. Si contiene alguna proteína (carrier) que unida al Ag aumenta su inmunogenicidad
 - **Vivas** (atenuadas) o **muertas** (inactivadas)

DTPa: difteria-tétanos-tos ferina.

HB: hepatitis B.

VPI: poliomeilitis inactivada

Hib: Haemophilus influenzae tipo b.

MCC: meningocócica C conjugada.

Triple vírica: sarampión-paperas-rubeola

BCG: bacilo de Calmette-Guérin (BCG)=tuberculosis

Mecanismos de defensa

a) Inmunidad innata

- Mecanismos inespecíficos (piel, mucosas, flora habitual, moco, medio H^+ ...)
- fagocitos y células NK (Natural Killer, es un linfocito)

b) Inmunidad adquirida

- Mecanismos específicos del sist immune
- Amígdalas, timo, bazo, ganglios, mucosa intestinal y médula ósea
- consta de un componente humoral (anticuerpos y gammaglobulinas) y otro celular (linfocitos B y T).



Tipos de inmunidad

- Infección => inmunidad activa natural
- Vacuna => inmunidad activa artificial
- Madre al hijo => inmunidad pasiva natural
- Administración Ac => Inmunidad pasiva artificial



Vacunación

- Respuesta inmunitaria específica
- Agente biológico antigénico-inmunizante
- Individuo sano
- Inmunidad similar a la natural (sin síntomas de la enfermedad)



Composición de las vacunas

- Ag
- Adyuvantes: sustancias que aumentan la respuesta inmunitaria frente a los Ag de las vacunas (sales Al)
- Estabilizantes: propiedades y potencia (azúcares, aa, proteínas)
- Conservantes: Hg (tiomersal) y antibióticos (Neomicina)

Tiomersal; compuesto mercurial, se emplea como conservante en vacunas, las vacunas de nuestro país no lo contienen, ha estado en estudios por su relación con autismo y alt del desarr neurológico

Conservación de las vacunas

- Cadena de frío
- 2 y 8°C
- Control temperaturas (almacenamiento)
- Las vacunas víricas atenuadas (triple vírica o varicela) son las más sensibles a cambios de temperatura.
- Vía de administración
- Zona de punción (desinfección AGUA DESTILADA O SUERO FISIOLÓGICO, no alcohol, dejar secar, inactivación)
- Correcta activación (mezcla)



Reacciones adversas y Contraindicaciones

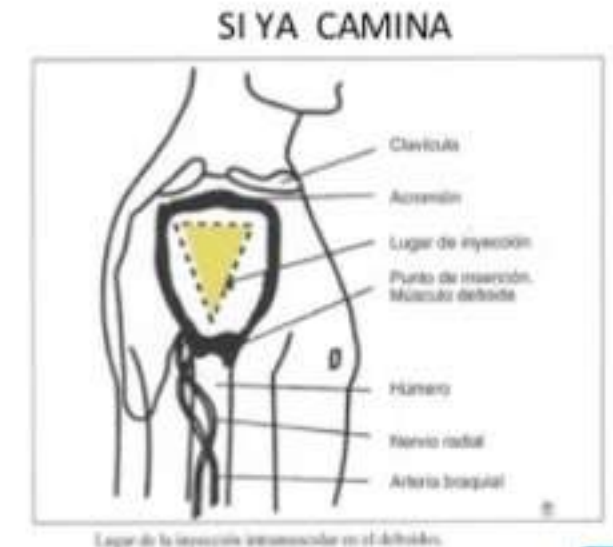
- ¡¡ SON EFICACES Y SEGURAS !!
- No en hipersensibilidad (reacción anafiláctica previa a la vacuna o a algún componente)
- Alergia neomicina (no triple vírica, gripe, poliomielitis inactivada) o estreptomicina (poliomielitis inactivada)
- Reacción anafiláctica alergia huevo (no gripe, fiebre amarilla, tripe vírica?)
- Anafilaxia a gelatina (no triple vírica, varicela)
- Alérgicos a levadura (no hepatitis B, papiloma humano)
- Fiebre > 38 °C, infección aguda
- Inmunodeprimido o Embarazo no vacunas con gérmenes vivos atenuados

Falsas contraindicaciones

- Enfermedad febril aguda leve
- Tratamiento antibiótico simultáneo
- Convalecencia de una enfermedad
- Exposición reciente a una enfermedad infecciosa
- Embarazo de la madre y vacunación de los convivientes
- Alergia a la penicilina u otros antibióticos, excepto neomicina (no triple vírica, gripe, poliomielitis inactivada) o estreptomicina (poliomielitis inactivada)
- Antecedente familiar de convulsiones, muerte súbita del lactante, reacciones graves a vacunas
- Desnutrición
- Prematuridad. Los RNP > 2.000g seguirán el esquema de vacunación de los RNT.
- Reacción vacunal previa leve o moderada
- Vacunación de la madre que esté lactando

Administración

- Algunos estudios: en muslo duele más, en el deltoides más reacciones locales
- El dolor y las reacciones locales dependen de la vacuna y de la técnica
- La recomendación general es:
 - Si camina, en el deltoides
 - Si no camina, en el muslo



Administración

Intramuscular (IM):
vacunas muertas

90°



Subcutánea (SC):
vacunas vivas (TV y varicela)

45°



Oral:
rotavirus, fiebre tifoidea y cólera

Intradérmica: BCG



	VIVAS / ATENUADAS	MUERTAS / INACTIVADAS
Bacterianas		
Enteras	Tuberculosis (vacuna BCG) Cólera oral Fiebre tifoidea oral	Cólera i.m. Tos ferina Fiebre tifoidea parenteral
Subunidades/toxoides		Tétanos Difteria
Polisacáridos capsulares		Meningococo A, C, Y, W135* Neumococo 23 valente
Conjugadas		Meningococo C Neumococo 7 valente <i>Haemophilus influenzae</i> b
Componentes acelulares		Tos ferina acelular
Víricas		
Enteras	Varicela Fiebre amarilla Polio oral Polio oral Sarampión Rubeola Paperas Rotavirus Herpes zóster	Rabia Gripe Polio inyectable Hepatitis A Encefalitis japonesa* Encefalitis Centroeuropea*
Subunidades		Hepatitis B Gripe Papilomavirus

* Solo disponibles a través de Sanidad Exterior y los Centros de Vacunación a Viajeros autorizados.

Reacciones adversas

- Reacciones locales: Dolor, calor, rubor, edema
 - Leves
 - Graves
- Reacciones sistémicas: Fiebre, urticaria, hipotonía...
- Reacciones alérgicas
- Anafilaxia. Tto:
 - Adrenalina 1/1000 (1mg=1ml)
dosis 0,01 ml/kg, hasta un max de 0,5 ml
vía intramuscular

Calendario vacunal

CALENDARIO VACUNAL INFANTIL

Vigente durante el año 2022



Región de Murcia
Consejería de Salud
Dirección General de Salud
Pública y Adicciones



EDAD	Difteria	Tétanos	Tosferina	H. influenzae b (Hib)	Hepatitis B (1)	Polio (inactivada)	Neumococo (conjugada)	Meningococo	Triple Virica	Varicela	Papilomavirus (VPH)
M E S E S	2										
	4							(Men C)			
	11										
	12							(2) (Men ACWY)			
	15										
A Ñ O S	4									(3)	
	6					(4)					
	11-12							(5) (Men ACWY) Vacunación Escolar		(6) (2 dosis)	(7) (2 dosis) Vacunación Escolar
	14										

- (1) En recién nacidos de madre portadora de AgsHB: 1.ª dosis de vacuna e inmunoglobulina al nacer, la 2.ª dosis de vacuna a los 2 meses, la 3.ª a los 4 meses y la 4.ª dosis a los 11 meses.
- (2) Nacidos a partir del 1 de marzo de 2021.
- (3) La dosis de los 4 años (2ª dosis de sarampión, rubeola, parotiditis y varicela) se administrará utilizando la vacuna Tetravirica.
- (4) En los niños nacidos a partir del 1 de Julio de 2016. Se utilizará una vacuna combinada en forma de tetravalente.
- (5) Vacunación sistemática a niñas y niños nacidos en el 2011. Recaptación de no vacunados previamente nacidos entre 2001 y 2010.
- (6) Para aquellos niños que no la hayan padecido y no hayan sido vacunados con anterioridad.
- (7) Vacunación sistemática a niñas nacidas en el 2011. Recaptación de no vacunados previamente nacidos entre 2004 y 2010. Esquema de vacunación 2 dosis (0 y 6 meses) con 14 años o menos y 3 dosis (0, 1-2 y 6 meses) para las de 15 o más años.

2022

CALENDARIO GRÁFICO DE VACUNACIONES. AÑO 2022

Edad	Vacunas
2 meses	  
4 meses	   
11 meses	  
12 meses	Nacidos A PARTIR de 01/03/2021  Nacidos ANTES de 01/03/2021  
15 meses	
4 años	
6 años ¡CAMBIO DE CALENDARIO!	Nacidos ANTES de 01/07/2016*   Nacidos A PARTIR de 01/07/2016 
11 años	 Niños a riesgo susceptibles (no vacunados o que no hayan pasado la enfermedad): 1 dosis con intervalo de 6 meses.
6.º de E. Primaria 11 - 12 años (Vacunación Escolar)	 
14 años	 

En los cuadros en rojo se muestra la codificación en OMI-AP de las vacunas y los laboratorios

- 1 Completar vacunación hasta 5 dosis desde 15 a 64 años. No administrar dosis de recuerdo cada 10 años. Solo se administrará dosis de recuerdo a los 65 años.
- 2 En forma de tetravírica (TV + VVZ).
- 3 Se recomienda la vacunación en personas sin vacunación documentada nacidas en España a partir de 1970 (2 dosis separadas por 4 semanas).
- 4 Para nacidos a partir de 1 de enero 2015 y a partir de 11 años de edad en susceptibles (2 dosis separadas por 4 semanas o completar pauta si lleva solo 1 dosis previa). A partir de los 15 años, si susceptible o padecimiento incierto de enfermedad, realizar serología previa a la vacunación.
- 5 Se administrarán 4 dosis (0, 2, 4 y 11 meses para hijos de madre con AgHBs positivo en el embarazo). Primera dosis en primeras 24 h de vida junto con inmunoglobulina. En personas hasta 18 años no vacunadas con anterioridad comprobar la recepción de pauta completa de 3 dosis (0, 1 y 6 m).
- 6 Men B para nacidos a partir de 1 de enero 2023.
- 7 VACUNACIÓN ESCOLAR para nacidos en 2012.
- 8 No vacunados por encima de los 10 años nacidos en 2001 y años posteriores.
- 9 Varones no vacunados nacidos en 2011 y mujeres no vacunadas nacidas entre 2005 y 2011. 2 dosis separadas por 6 meses hasta los 14 años y 3 dosis (0, 2 y 6 meses) a partir de los 15 años.
- 10 VCN20 en personas de entre 65 y 80 años de edad no vacunados con anterioridad o vacunados previamente con una única dosis de VPN23 antes de los 65 años (intervalo entre esta dosis y la de VCN20 de, al menos, 5 años).
- 11 Herpes zóster para personas nacidas en 1958.

CALENDARIO DE VACUNACIÓN A LO LARGO DE TODA LA VIDA 2023



EDAD															
VACUNACIÓN	PRE NATAL	0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	11 meses	12 meses	15 meses	4 años	6 años	11 años	13-14 años	15-18 años	19-64 años	≥ 65 años
Poliomielitis			VPI	VPI		VPI				VPI					
Difteria - tétanos - tosferina	dTpa		DTPa	DTPa		DTPa				DTPa		Td	Td ¹		Td ¹
Haemophilus influenzae b			Hib	Hib		Hib									
Triple vírica							TV		TV ²			TV ³			
Varicela								VVZ	VZ ²			VVZ ⁴			
Hepatitis B		HB ⁵	HB	HB		HB				HB ⁵					
Enfermedad meningocócica ⁶			MenB	MenC MenB			MenACWY MenB				MenACWY ⁷	MenACWY ⁸			
Virus del papiloma humano											VPH ⁷	VPH ⁹			
Enfermedad neumocócica			VCN13	VCN13		VCN13									VCN20 ¹⁰
Gripe anual	Gripe														Gripe ≥60 años
Herpes zóster															HZ ¹¹



Administración
sistemática



Administración en personas susceptibles
o no vacunadas con anterioridad



	HERIDA LIMPIA	HERIDA SUCIA
No vacunado Vacunación dudosa Menos de 3 dosis	Vacunación	Vacunación IGT
Vacunación completa	Nada (pacientes vacunados hace menos de 10 años). Vacunación (pacientes vacunados hace más de 10 años).	Nada (pacientes vacunados hace menos de 5 años). Vacunación (pacientes vacunados hace más de 5 años).

Tabla 7. Actuación en caso de herida tetanígena.



Lameduras sobre piel intacta	• No hacer nada.
Mordeduras de piel descubierta, arañazos o erosiones leves sin sangrado.	• Zonas de alto riesgo: vacunación inmediata. • Zonas de bajo riesgo: se puede esperar, haciendo observación directa del animal si es doméstico; en caso de no serlo habría que sacrificarlo. Si el animal sigue sano tras 10 días de observación veterinaria o si las muestras analizadas de los animales sacrificados son negativas, no será necesario vacunar al paciente.
Mordeduras o arañazos con lesión de mucosas y sangrado	• Zonas de alto riesgo: vacunación inmediata con administración de Ig específica. • Zonas de bajo riesgo: se puede esperar, haciendo observación directa del animal si es doméstico; en caso de no serlo habría que sacrificarlo. Si el animal sigue sano tras 10 días de observación veterinaria o si las muestras analizadas de los animales sacrificados son negativas, no será necesario vacunar al paciente.

Tabla 37. Pautas de actuación para la prevención antirrábica.

TABLA 1. Principales riesgos biológicos del personal sanitario y vacunas disponibles

Transmisión sérica HIV/sida Hepatitis B* Hepatitis C Transmisión respiratoria Tuberculosis* Gripe* Sarampión* Tos ferina* Parotiditis* Rubéola* Virus respiratorio sincitial Infección meningocócica* Parvovirus B19	Transmisión entérica Hepatitis A* Rotavirus* <i>Salmonella*/Shigella</i> Transmisión por contacto Herpes simple Herpes varicela-zóster* <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus</i> grupo A Escabiosis Conjuntivitis vírica

*Vacuna disponible.

Tabla 6: Vacunas en sanitarios

Vacunas especialmente recomendadas

Hepatitis B.

Gripe.

Triple vírica.

Varicela.

Tétanos-difteria.

Vacunas con recomendaciones específicas

Hepatitis A.

Polio.

Tos ferina.

Meningococo.

Neumococo.

Fiebre tifoidea.

Tuberculosis.

Estrategia de vacunación COVID-19



- Producir una vacuna segura y eficaz ha sido un elemento clave en la estrategia de control de la pandemia.
- Esfuerzo colectivo sin precedentes en el que participan países, instituciones, investigadores y compañías de todo el mundo.
- La vacuna frente al COVID-19 reduce el riesgo de infectarse por SARS-CoV-2, el virus que causa la enfermedad por coronavirus (COVID-19) y en caso de enfermar reduce la probabilidad de desarrollar enfermedad grave y de morir.
- La Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España se ha ido modificando a medida que se han ido autorizando y recibiendo vacunas en nuestro país, de acuerdo al avance de los conocimientos científicos y los cambios en la pandemia.

Coronavirus



3 tipos de vacunas disponible:

- Las primeras que estuvieron disponibles (**Comirnaty**, de **Pfizer/BioNTech** y **Spikevax**, vacuna de **Moderna**) tienen como componente principal el ARNm que codifica para la producción de la proteína S de SARS-CoV-2.
- Las vacunas **Vaxzevria** de **Astrazeneca** y **Jcovden** de **Janssen**, son vacunas de vector vírico no replicativo, ambas de adenovirus, aunque de diferente tipo, que contiene el material genético (ADN) que codifica para la producción de la proteína S de SARS-CoV-2.
- **Nuvaxovid** del laboratorio **Novavax** (también conocida como NVX-CoV2373) es la primera vacuna autorizada basada en una plataforma de proteínas recombinantes.

Vacunas de ARNm contra el COVID-19 de Pfizer-BioNTech y Moderna



Nanopartículas
de lípidos rodean
el ARNm

Para las vacunas de ARNm se usa un ARNm creado en un laboratorio para enseñar a nuestras células a producir una proteína, o tan solo una porción de una proteína, que desencadena la respuesta inmunitaria de nuestros organismos. El ARNm de las vacunas se descompone a los pocos días de la vacunación, y el organismo lo elimina.

Coadministración de vacunas. Las vacunas de ARNm frente a COVID-19 se pueden administrar de manera concomitante con cualquier vacuna, en lugares anatómicos diferentes, incluida la vacuna frente a gripe y neumococo. No es necesario guardar ningún intervalo temporal entre la administración de vacunas COVID-19 y otras vacunas.

Vacuna contra el COVID-19 de vector viral Janssen de Johnson & Johnson (J&J/Janssen)



ADN en el
interior
un adenovirus

Las vacunas de vectores virales utilizan una versión modificada e inocua de un virus diferente (un vector viral) que no causa la COVID-19. El vector viral da instrucciones importantes a nuestras células sobre cómo reconocer y combatir el virus que causa la COVID-19.

Las vacunas para la COVID-19 basadas en adenovirus son más resistentes que las de ARNm de Pfizer y Moderna. El ADN no es tan frágil como el ARN, y la resistente cubierta proteica del adenovirus ayuda a proteger el material genético que contiene. Como resultado, la vacuna de Johnson & Johnson puede ser refrigerada hasta tres meses a 2-8°C (36-46°F).

Seguridad de las vacunas contra el COVID-19



- Estas vacunas se administran como **inyecciones** en el **músculo** de la parte superior del **brazo** o en el **muslo** si se trata de un niño pequeño.
- **Se considera que los ingredientes de la vacuna contra el COVID-19 son seguros para la mayoría de las personas.** Casi todos los ingredientes de las vacunas contra el COVID-19 son ingredientes presentes en muchos alimentos, como grasas, azúcares y sales.
- **Ninguna de las vacunas contra el COVID-19 afectan ni interactúan con nuestro ADN.**
- **No contienen conservantes** como timerosal o mercurio, ni otros conservantes.
- **No contienen antibióticos** como sulfonamida u otros antibióticos.
- **No contienen medicamentos ni otros productos terapéuticos** como ivermectina u otros medicamentos.
- **No contienen tejido** como células de fetos abortados ni otros materiales de ningún animal.
- **No contienen proteínas de alimentos** como huevo o derivados del huevo, gluten, cacahuates, nueces, derivados de frutos secos ni productos secundarios a los frutos secos. (Las vacunas contra el COVID-19 no se fabrican en instalaciones que producen o procesan alimentos).
- **No contienen metales** como hierro, níquel, cobalto, titanio ni aleaciones de tierras raras. Tampoco contienen ningún producto manufacturado como artículos de microelectrónica, electrodos, nanotubos de carbono ni otras nanoestructuras o nanocables semiconductores.
- **No contienen látex.** Los tapones de los viales de la vacuna tampoco contienen látex.



Efectos secundarios

- suceden dentro de los 7 días posteriores a la vacunación
- comunes pero mayormente leves: fiebre, escalofríos, cansancio y dolor de cabeza
- más comunes después de recibir la segunda dosis de la vacuna contra el COVID-19 de Pfizer-BioNTech, Moderna, o Novavax.

Reacciones adversas

- Poco frecuentes.
- [miocarditis y pericarditis](#) asociado a las vacunas contra el COVID-19 de ARNm, principalmente entre personas de sexo masculino de entre 12 y 39 años de edad.
- [síndrome de trombosis-trombocitopenia TTS](#) coágulos sanguíneos con recuento bajo de plaquetas. Posible relación causal con la vacuna contra el COVID-19 J&J/Janssen y una reacción adversa poco frecuente pero grave.
- Por ahora, ninguno de los acontecimientos adversos notificados ha variado el balance beneficio-riesgo de las diferentes vacunas frente a la COVID-19 como para modificar sus condiciones de autorización.

Recomendación de vacunación frente a la COVID-19 2022

VACUNA	PRIMOVACUNACION			DOSIS DE RECUERDO		
	1ª dosis	Intervalo mínimo entre dosis	2ª dosis	Tipo vacuna de recuerdo	Tiempo mínimo desde última dosis	Edad para el recuerdo
Pauta de vacunación sin antecedente de infección por SARS Cov2						
Pfizer/BioNTech (Comirnaty®) Vacuna ARNm	X	21 días	X	Vacuna ARNm	5 meses	18 y más años
Moderna (Spikevax®) Vacuna ARNm	X	28 días	X	Vacuna ARNm	5 meses	18 y más años
AstraZeneca (Vaxzevria®) (pauta homóloga)	AZ	10-12 semanas	AZ	Vacuna ARNm	3 meses	18 y más años
AstraZeneca (Vaxzevria®) + Vacuna ARNm (pauta heteróloga)	AZ	10-12 semanas	ARNm	Vacuna ARNm	5 meses	18 y más años
Janssen	X	No procede		Vacuna ARNm	3 meses	18 y más años
Pfizer/BioNTech PEDIATRICA (5-11 años)	X	8 semanas	X			No procede
Pauta de vacunación con infección por SARS Cov2 antes de la vacunación*						
Pfizer o Moderna	X	1 dosis (4 semanas tras la recuperación) se considera pauta completa por antecedente de infección	**	Vacuna ARNm	5 meses	18 y más años
AstraZeneca o Janssen	X	1 dosis (4 semanas tras la recuperación) se considera pauta completa por antecedente de infección	**	Vacuna ARNm	3 meses	18 y más años
Pfizer/BioNTech PEDIATRICA (5-11 años)	X	Primera dosis a las 8 semanas tras la infección. Se recomienda segunda dosis a las 8 semanas de la primera dosis	X			No procede
Pauta de vacunación con infección por SARS Cov2 después de completar la primovacuna						
AstraZeneca (pauta homóloga con dos dosis) o Janssen (1 dosis)	X	Según vacuna	X (Según vacuna)	Vacuna ARNm	5 meses tras el diagnóstico de la infección	18 y más años
AstraZeneca + Vacuna ARNm (pauta heteróloga) o dos dosis de vacuna ARNm	X	Según vacuna	X	Vacuna ARNm	5 meses tras el diagnóstico de la infección	18 y más años

Vacunación de embarazadas, puerperio y lactancia

- Mayor riesgo de COVID grave en las mujeres embarazadas, así como de parto prematuro, preeclampsia y eventos trombóticos.
- La vacuna evita complicaciones durante el embarazo, especialmente si existen factores de mayor riesgo como pueden ser obesidad, edad mayor de 35 años, hipertensión arterial, diabetes o preeclampsia.
- No existe contraindicación para la vacunación frente a COVID-19 en ningún trimestre del embarazo.
- Se debe facilitar que las mujeres embarazadas lleguen completamente vacunadas al periodo de máximo riesgo de complicaciones en caso de infección por COVID-19 (finales del 2o trimestre y 3o trimestre del embarazo).
- Se utilizarán vacunas de ARNm, independientemente de la edad de la gestante.
- Si se está planificando un embarazo, es conveniente completar la vacunación antes.





- Durante la lactancia, en leche materna no se han encontrado componentes de las vacunas, pero sí Ac que podrían conferir protección a los recién nacidos que reciben lactancia materna de mujeres que han recibido ARNm, por lo que se recomienda su administración a mujeres en periodo de lactancia y en aquellas que deseen quedarse embarazadas.
- Las vacunas de ARNm frente a COVID-19 se pueden administrar de manera concomitante con otras vacunas, en lugares anatómicos diferentes, incluida la vacuna frente a la gripe y dTpa.

Vacunación frente a COVID-19 en población infantil de 5 a 11 años

- La vacunación en la población infantil disminuye la carga de enfermedad en este colectivo y puede disminuir la transmisión en el entorno familiar, en los centros educativos y en la comunidad, contribuyendo a la protección de las poblaciones más vulnerables.
- La presentación pediátrica de la vacuna Comirnaty (Pfizer/BioNTech) ha mostrado una eficacia frente a COVID-19 sintomático del 90,7% en los ensayos clínicos con niños y niñas entre 5 y 11 años.
- La reactogenicidad (frecuencia en la que se producen reacciones adversas) es, en general, inferior a la observada en el grupo de 16 a 25 años.
- La protección más elevada, tras 7 días después de 2ª dosis.
- Se pueden administrar de manera concomitante con cualquier vacuna, en lugares anatómicos diferentes.
- Si no se administran de forma concomitante, no es necesario esperar ningún intervalo entre las diferentes vacunas.



Movimientos antivacunas



- Los llamados *grupos antivacunas*, se manifiestan abiertamente en contra de la vacunación colectiva de la población, podría acarrear consecuencias nefastas.
- Nos movemos en una sociedad cada vez más informada que desea que su opinión se tenga en cuenta en la toma de decisiones, sobre todo si afectan como es nuestro caso a la información sobre vacunas.

VACUNA	EFFECTO ADVERSO
Sarampión	Autismo, alteraciones relacionadas con el desarrollo.
DTP	Síndrome de la muerte súbita del lactante, epilepsia.
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B	Diabetes mellitus.
VPI	Poliomielitis paralítica.
Hepatitis B	Esclerosis múltiple.
Carbunco	Fatiga, síndrome de la Guerra del Golfo.
Enfermedad de Lyme	Artritis inflamatoria crónica.
Restos de vacunas	Problemas sistémicos múltiples
Vacunación múltiple	Efectos inmunológicos nocivos sin definir provocados por interacción entre vacunas.

Tabla 62. Reacciones adversas a vacunas no fundamentados (Tomado de N Engl J Med. 2002; 347: 1477-82).

FLUIDOTERAPIA

Introducción

- Terapia médica encargada de mantener o restaurar el **equilibrio hidroelectrolítico** y la **volemia**, por vía intravenosa.



Reponer las pérdidas de líquido y electrolitos

Aportar las necesidades mínimas diarias de agua y electrolitos

Compensar las pérdidas anormales de líquido que se producen durante la estancia hospitalaria

Realizar una **nutrición** adecuada

TABLA 29-1. Parámetros clínicos útiles

Parámetros	Valor
pH	7,35-7,45
PaCO ₂	35-45 mmHg
HCO ₃	21-28 mEq/l
PaO ₂	80-100 mmHg
Na ⁺	135-145 mEq/l
K ⁺	3,5-5 mEq/l
Cl ⁻	98-106 mEq/l
Anión GAP	8-12
Ácido láctico	0,6-17 mmol/l

Indicaciones

Todas aquellas situaciones en las que existe ausencia de la ingesta vía oral o enteral, alteración de la volemia o del equilibrio hidroelectrolítico.

Complicaciones

Derivadas del volumen perfundido	Derivadas de la técnica
Insuficiencia cardiaca	Flebitis
Edema agudo de pulmón	Extravasación
Edema cerebral	Punción arterial
Edema cutáneo	Embolismo gaseoso
Edema gastrointestinal	Hematoma



Normas generales para su uso

- No existe un protocolo general.
- Individualizar.



Volumen y tipo de solución

Monitorización

- **Osmolaridad:** concentración osmótica, nivel de concentración de los componentes en diversas disoluciones.
- **Hiperosmolaridad:** situación en la que la sangre tiene una concentración alta de sodio, glucosa y otras sustancias.
- **Hipovolemia:** disminución del volumen sanguíneo habitual
- **Solución isotónica:** tiene la misma osmolaridad que la célula
- **Solución hipotónica:** menor concentración en el medio externo que dentro de la célula, la célula tiende a hincharse de agua hasta igualar la concentración de sales con el medio externo
- **Solución hipertónica:** aquella que tiene mayor osmolaridad en el medio externo, por lo que una célula en dicha solución pierde agua, debido a la diferencia de presión (presión osmótica).

TABLA 29-7. Tipos de sueros. Indicaciones en la práctica clínica

Tipo de suero	Indicaciones
Soluciones NO electrolíticas normotónicas Glucosa 5%	Situaciones de deshidratación intracelular donde se debe administrar agua
Soluciones NO electrolíticas hipertónicas Glucosa 10% Glucosa 20% Glucosa 40%	Situaciones de hiperhidratación intracelular Elaboración de mezclas de nutrición parenteral
Soluciones electrolíticas hipotónicas NaCl 0,49% NaCl 0,3%	Para situaciones de hiperosmolaridad extracelular
Soluciones electrolíticas normotónicas NaCl 0,9% (suero fisiológico) Glucosalino 0,33% Lactato de Ringer Bicarbonato sódico 1/6 M	Como expansor de volumen en pacientes con hipovolemia Poco útil para mantener un balance de fluidos en enfermos con importantes pérdidas de Na ⁺ (diarreas, SNG) Para el mantenimiento del equilibrio de líquidos en pacientes normovolémicos y normosódicos Expansor extracelular con electrolitos. Ideal en la fluidoterapia de las primeras 48 h del paciente postoperado Para expansión del volumen extracelular en enfermos acidóticos
Soluciones electrolíticas hipertónicas NaCl 2%	Situaciones de hiperhidratación intracelular

SNG: sonda nasogástrica.

PROTOCOLOS

Fluidoterapia en



- ☐ Cetoacidosis diabética
- ☐ Coma hiperosmolar
- ☐ Hipoglucemia
- ☐ Shock hipovolémico
- ☐ Hemorragia digestiva alta
- ☐ Gastroenteritis aguda
- ☐ Accidente Cerebrovascular

Hipoglucemia (urgencia más frec.)

Diagnóstico

- Signos y síntomas hipoglucemia
- Glucemia < 50 mg/dl
- Desaparición clínica al corregir glucemia

Síntomas

- ADRENÉRGICOS
- CENTRALES

TRATAMIENTO

Glucosa hipertónica iv

- 50ml glucosa al 50% en 5 minutos

Si no hay respuesta

- Glucagón 1 mg IM o
- hidrocortisona 100 mg IV o
- Adrenalina sc 1mg al 1/1000

Gastroenteritis aguda

Flúidos:
Requerimientos
diarios +
pérdidas

- 2000-3000 S.Glucosalino + 40 mEq ClK + pérdidas
- 1500 ccSF 0,9% + 1500 ccSG5% + 20 mEq ClK + pérdidas

Inmunosupresores

- El sistema inmunitario se activa al reconocer como extrañas una serie de sustancias denominadas antígenos, desencadenándose una cascada de respuestas: proliferación y maduración de linfocitos, liberación de anticuerpos, activación de células fagocíticas y del complemento, procesos inflamatorios dirigidos a la destrucción del antígeno.
- Respuesta desproporcionada
- No favorece la salud del paciente
- Ocurre en: Enfermedades autoinmunes, trasplantes
- Suprimimos la respuesta con fcos inmunosupresores



Enfermedades autoinmunes

- Artritis reumatoide
- Enfermedad de Crohn
- Lupus eritematoso sistémico
- Psoriasis
- Miastenia gravis



- Se manifiestan por la aparición gradual de procesos inflamatorios desencadenados por la respuesta inmune del propio individuo

Inmunosupresores

Indicados en:

- Procesos autoinmunes
- Prevención o tratamiento trasplantes
 - Terapia de inducción (1º ↑dosis)
 - Terapia de mantenimiento
 - Si rechazo → cb inmunosupresor
 - mayor eficacia: 2 ó 3 inmunosupresores (efecto sinérgico y ↓ efectos adversos)



- Ac monoclonales Ac activos obt por Ing Genética, que reconocen y bloquean un mediador específico que participa en la activación del Sist Inmunitario.

- Infliximab
- Adalimumab
- ...

TABLA 57-1. Anticuerpos monoclonales

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicación	Efectos adversos
Adalimumab	Bloquea el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)	Artritis reumatoide en casos graves o refractarios al tratamiento convencional	Dolor y reacción en lugar de inyección, cefalea, cuadro seudogripal, astenia, neoplasias secundarias e infecciones, hipercolesterolemia
Basiliximab	Bloquea la subunidad alfa del receptor de la IL-2 (antígeno CD25)	Profilaxis del rechazo agudo en trasplante junto a ciclosporina y corticoides	Dolor abdominal, vértigos, insomnio y reacciones de hipersensibilidad
Daclizumab	Bloquea la subunidad alfa del receptor de la IL-2 (antígeno CD25)	Profilaxis del rechazo agudo en trasplante junto a ciclosporina y corticoides	Dolor de cabeza, hipotensión o hipertensión, infección y reacciones de hipersensibilidad
Infliximab	Bloquea el factor de necrosis tumoral (TNF)	Enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, artritis psoriásica resistente a tratamiento convencional	Hipotensión, hipertensión, cefalea, náuseas, fiebre, escalofríos, mareos, prurito, urticaria, dolor torácico y disnea
Muromonab	Se une a la subunidad CD3 de linfocitos T inactivándolos	Tratamiento del rechazo agudo de trasplante	Vértigo, cefaleas, fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos, disnea, edema pulmonar, taquicardia y reacciones de hipersensibilidad



- Ac policlonales generan Ac contra gran variedad de estruct celulares
- Fcos que se unen a inmunofilinas
inmunofilinas son moléculas del citoplasma implicadas en crecim de linfocitos T
 - Inh calcineurina: inh prolif y activación de linf T **Ciclosporina, Tacrolimus**
 - Inh mTOR: inh prolif linf T y la prod de Ac por linf B **Sirolimus y Everolimus**
- Citostáticos detienen el crecimiento de las células
 - **Metotrexato**
 - **Ciclofosfamida**
 - **Micofenolato de mofetilo**





FARMACOLOGÍA HUMANA

2º CURSO GRADO ENFERMERÍA

Tema 29. Tratamiento de la hipertensión arterial.



INTRODUCCIÓN



- **Hipertensión Arterial:** incremento de la presión diastólica y sistólica por encima de 80/120 mm de Hg, respectivamente.
- **25 % población adulta.**
- Problema: **asintomática** (asesina silenciosa)
- **Efectos**
 - Corazón: hipertrofia ventricular cardiaca, que puede desembocar en infarto.
 - SNC: hemorragias cerebrales, aneurismas...
 - Riñón: deterioro de la función renal por déficit en la llegada de sangre.
 - Retina: visión borrosa, desprendimiento de retina....
- **Tto:** fcos antihipertensivos + cambios estilo de vida

Algunos fármacos antihipertensivos no ejercen su acción a pleno rendimiento hasta pasado un tiempo (algunos 2 semanas) por tanto, no suspender tratamiento por falta de respuesta hasta pasadas estas 2 semanas.

La **hipertrofia del ventrículo izquierdo** es el engrosamiento de la pared de la cámara de bombeo principal del corazón. Es posible que este engrosamiento genere un aumento de la presión dentro del corazón y, en ocasiones, una debilitación de la acción de bombeo. La causa más común es la presión arterial alta.

Un **aneurisma** es una protuberancia o abombamiento anormal en las paredes de un vaso sanguíneo. Un aneurisma se puede romper (reventar), lo que causa sangrado interno y a menudo provoca la muerte.

Categorías de Presión Arterial



CATEGORÍA DE LA PRESIÓN ARTERIAL	SISTÓLICA mm Hg (número de arriba)		DIASTÓLICA mm Hg (número de abajo)
NORMAL	MENOS DE 120	y	MENOS DE 80
ELEVADA	120 - 129	y	MENOS DE 80
PRESIÓN ARTERIAL ALTA (HIPERTENSIÓN) NIVEL 1	130 - 139	o	80 - 89
PRESIÓN ARTERIAL ALTA (HIPERTENSIÓN) NIVEL 2	140 O MÁS ALTA	o	90 O MÁS ALTA
CRISIS DE HIPERTENSIÓN (consulte a su médico de inmediato)	MÁS ALTA DE 180	y/o	MÁS ALTA DE 120

©American Heart Association

heart.org/bplevels

¿CÓMO TIENE LA PRESIÓN ARTERIAL? Y CÓMO PUEDE CONTROLARLA

Por AMERICAN HEART ASSOCIATION NEWS



Nuevas guías de práctica clínica sobre la hipertensión:

PRESIÓN ARTERIAL NORMAL

*Recomendaciones: Estilo de vida saludable y chequeos anuales.

PRESIÓN ARTERIAL ELEVADA

*Recomendaciones: Cambios de vida saludables, reevaluar 3-6 meses.

PRESIÓN ARTERIAL ALTA / FASE 1

*Recomendaciones: Evaluar riesgo de desarrollar cardiopatía y ataque cerebral en 10 años. Si riesgo es menos de 10 %, cambios de vida saludables, reevaluar 3-6 meses. Si es más alta, cambios de vida saludables, medicamento y chequeos mensuales hasta que se controle la presión.

PRESIÓN ARTERIAL ALTA / FASE 2

*Recomendaciones: Cambios de vida saludables, 2 tipos de medicamentos, chequeos mensuales hasta que se controle la presión.

**Las recomendaciones personalizadas las debe hacer su médico.*

*Fuente: Hypertension, Revista científica de la American Heart Association.
Se publicó el 13 de noviembre de 2017*

FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS



- 1 **Diuréticos** (furosemida y torasemida): 1a elección y en urgencias hipertensivas.
- 2 **Bloqueadores betabloqueantes**: disminuyen gasto cardíaco, volumen sistólico y frecuencia cardíaca, así como inhiben secreción de renina. Extremar precauciones: casos de bradicardia, enfermedades crónicas de las vías respiratorias...
 - β_1 : atenolol, bisoprolol...
 - β_1/β_2 : sotalol, carteolol...
- 3 **Bloqueadores α - β -adrenérgicos** (labetalol y carvedilol). Además de vasodilatación, efecto protector sobre el gasto cardíaco.
- 4 **Bloqueadores α -adrenérgicos** (doxazosina, prazosina). Disminuyen efecto catecolaminas, 2a línea (HTA refractaria o otros tratamientos).
- 5 **Inhibidores centrales**: en desuso. α -metildopa (preeclampsia)
- 6 **Antagonistas del calcio** (Verapamilo, diltiazem, nifedipino...)
- 7 **Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina** (captopril, enalapril, benazepril...)
- 8 **Antagonistas de los receptores específicos de la angiotensina (ARA-II)** (losartan, valsartan..)
- 9 **Vasodilatadores directos** (hidralazina, minoxidilo, diazóxido y nitroprusiato)



Antagonistas del calcio Verapamilo, diltiazem, nifedipino, amlodipino...

- Mecanismo de acción

Bloquean los canales del calcio --- Impidiendo su entrada --- ↓ tono, contractibilidad y resistencia periférica vascular --- ↓ PA (acción vasodilatadora)

Algunos efectos inotrópicos – y acciones antiarrítmicas (**verapamilo**)

- Acciones farmacológicas

- Vasodilatación específica sobre mm lisa de arterias y miocardio: útiles en hipertensión y procesos isquémicos coronarios (angina vasospástica, angina estable).

- Hipotensión: activación del sistema simpático (taquicardia). **Nifedipino** (nivel vascular periférico). Urgencias hipertensoras **Verapamilo** (cardíaco) **Diltiazem** (intermedio)

- RA: Bastante inocuos: hipotensión, mareos, rubor, cefaleas... También reflujo gastroesofágico (relajan esfínter esofágico) y estreñimiento (inhiben motilidad). Taquicardia refleja.

Los **inótrópos negativos** reducen la fuerza de las contracciones del corazón.

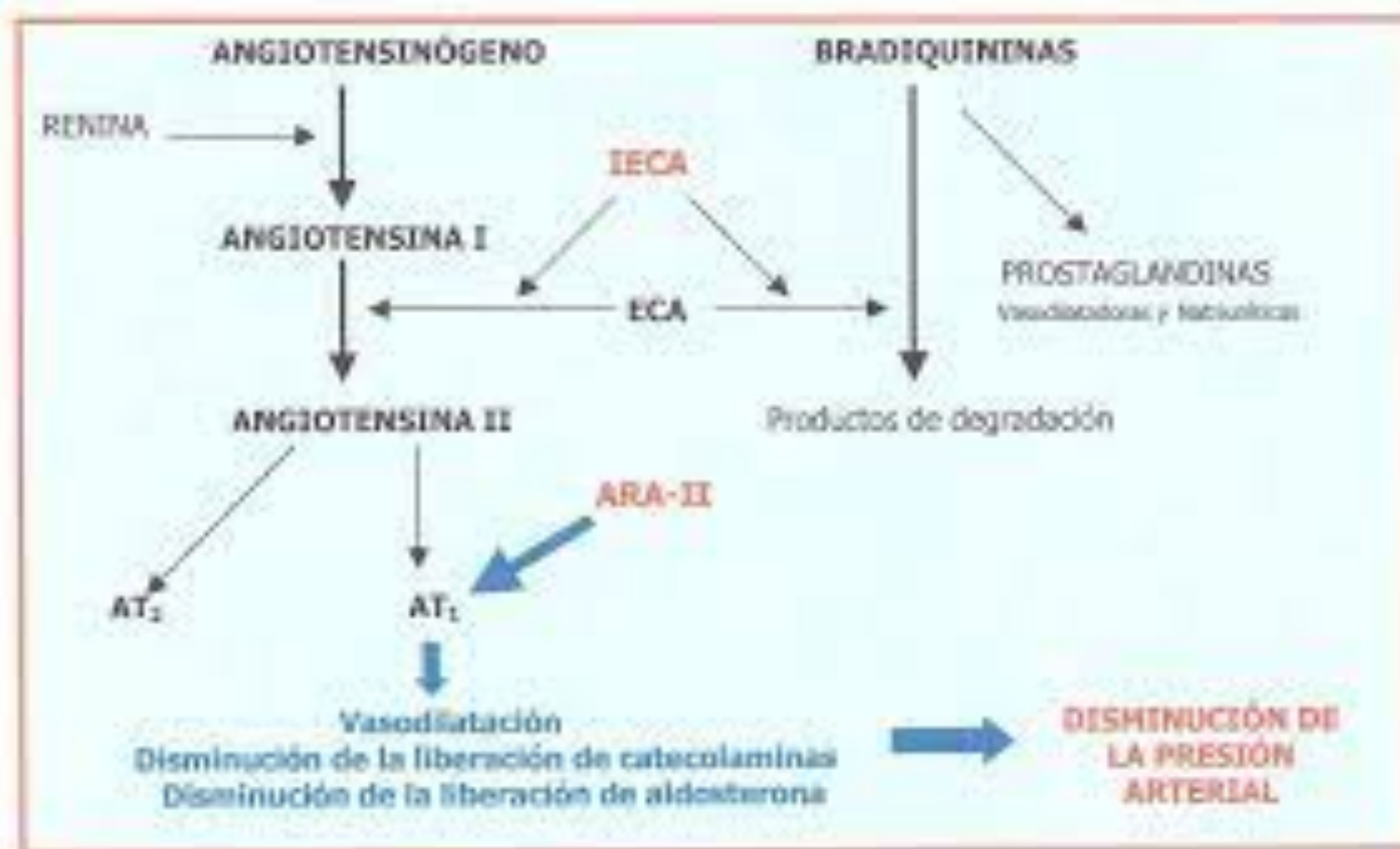


Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina IECA captopril, enalapril, benazepril...

- Mecanismo de acción y Acciones farmacológicas

Inhiben la ECA, inhibiendo la conversión a angiotensina I a angitensina II. Inhibe aldosterona
Inhibe tono simpático

- La mayoría son profármacos Se administran vía oral y vía IV.
- RA: Bastante seguros y bien tolerados:
 - Tos seca y persistente, no productiva y repetitiva (1o mes de tratamiento, por la noche, motivo de suspensión del tratamiento).
 - Hipotensión
 - Hiperpotasemia: frecuentemente en pacientes con diuréticos ahorradores de potasio o AINEs, sustitutivos de la sal común...
 - Cefaleas y angioedema
 - Erupciones cutáneas.....



- Aplicaciones terapéuticas

FÁRMACOS DE 1ª LINEA EN EL TRATAMIENTO DE LA HTA

Muy útil en HTA y diabéticos por que protegen la nefropatía diabética

También en HTA asociada a hiperlipidemias y gota, ya que no alteran el metabolismo de los glúcidos, lípidos y ácido úrico.

Urgencias hipertensoras (vía oral o sublingual de captopril).





Antagonistas de los receptores específicos de la angiotensina II (ARA-II)

losartan, valsartan...

- Mecanismo de acción

Bloquean los receptores tipo 1 de la angiotensina II presentes en pared arterial y otros tejidos --- Impidiendo su acción vasoconstrictora y liberación de aldosterona

- RA: Bastante inocuos, similares a los IECAs, pero sin tos seca irritativa: hipotensión, cefaleas, hiperpotasemia (por bloque de liberación de aldosterona)....
- Aplicaciones terapéuticas

Alternativa a los IECAs en caso de tos como efecto adverso u otro que no sea tolerado

No son 1a elección, no presentan ventajas frente a los IECAs en términos de mortalidad cardiovascular.

No se asocian a IECAs por que los efectos adversos aumentan.



Vasodilatadores directos hidralazina, minoxidilo, diazóxido y nitroprusiato

- Mecanismo de acción

Vasodilatación arterial y venosa por relajación de fibra muscular lisa

- Efectos adversos

-Minoxidilo: Hipertrichosis

- Aplicaciones terapéuticas

Minoxidilo: HTA con Insuf Renal grave

Diazóxido y nitroprusiato: crisis hipertensivas

Crisis hipertensiva: PAS mayor de 210 mm de Hg, PAD mayor de 150 mm de Hg. Paciente con complicaciones (Insuf Card, hemorragias..) PAD mayor de 130 mm de Hg. **Nitroprusiato sódico vía IV**

Intoxicación: **tiosulfato sódico**



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

Uno de los efectos adversos de los IECA que puede obligar a cambiar el tratamiento es:

- a) Bradicardia.
- b) Tos no productiva.
- c) Disminución del potasio en sangre.
- d) Sequedad de boca.
- e) Hirsutismo.

TEST DE AUTOEVALUACIÓN

Señale un efecto secundario del minoxidilo en el que se fundamenta su uso por vía tópica:

- a) Reacciones fotoalérgicas.
- b) Hirsutismo.
- c) Hiperglucemia.
- d) Melanosis.
- e) Sordera de percepción.



FARMACOLOGÍA HUMANA

2º CURSO GRADO ENFERMERÍA

Tema 30. Digitálicos, antiarrítmicos, antianginosos .



Las **enfermedades cardiovasculares** son la principal causa de muerte en los países occidentales.

Es importante recordar que los trastornos cardiovasculares **suelen estar relacionados** con:

- Hábitos de vida poco saludables
- Dietas poco equilibradas o ricas en grasa
- Tabaquismo...

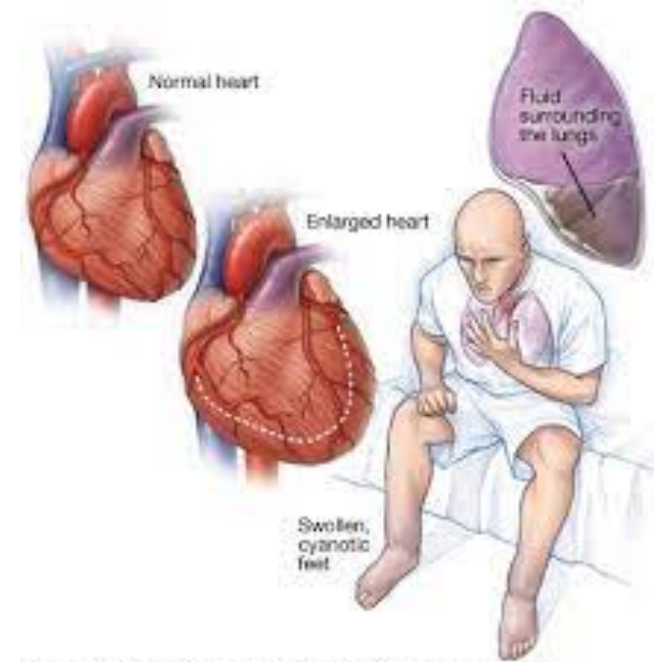


No es suficiente el tratamiento farmacológico

DIGITÁLICOS

INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA ICC

- Estado en el que el **corazón** es **incapaz** de mantener una **circulación satisfactoria** por **depresión de su contractilidad**
- Sangre se acumula en las venas (estasis venosa) y congestión en diversas regiones del organismo → ICC
- Síndrome clínico complejo (hipertensión arterial, estenosis u la oclusión arterial...)
- Síntomas: disnea de esfuerzo, fatiga y edema (periférico, pulmonar o ambos)
- Trastorno incapacitante y tiene una elevada morbimortalidad



Fármacos inotrópicos

- Inotrópicos +: ↑ fuerza contráctil del corazón
- Inotrópicos -: ↓ fuerza contráctil del corazón

Fármacos cardiotónicos: aquel fármaco que permite realizar al corazón el mismo trabajo, pero con menor consumo de oxígeno (↑ eficiencia).

Fármacos Cronótropos +/-: Aumentan o disminuyen la frecuencia cardíaca.

GLUCÓSIDOS CARDÍACOS

- = *glucósidos cardiotónicos, glucósidos digitálicos, digitálicos o digital.*
- Corazón insuficiente: $\downarrow$ inotropismo($\downarrow$ FC) $\rightarrow$ $\downarrow$ GC, $\uparrow$ FrecC, $\uparrow$ cons.O₂, $\downarrow$ flujo renal, $\uparrow$ edemas
- Glucósidos Cardiotónicos: $\uparrow$ inotropismo($\uparrow$ FC) $\rightarrow$ $\uparrow$ GC, $\downarrow$ FrecC, $\uparrow$ flujo renal, $\downarrow$ edemas ($\uparrow$ W cardíaco sin $\uparrow$ cons.O₂)
Inotrópos +, cardiotónicos, cronótropos -
- Proceden de div plantas: *Digitalis purpurea*, *Digitalis lanata*, ..., tb por síntesis.
- 2 ppos activos:
 - *digoxina*, + utilizada (comprimidos, solución oral y ampollas)
 - *metildigoxina* (sólo comprimidos).Los dos tienen las mismas acciones farmacológicas y las mismas aplicaciones terapéuticas.

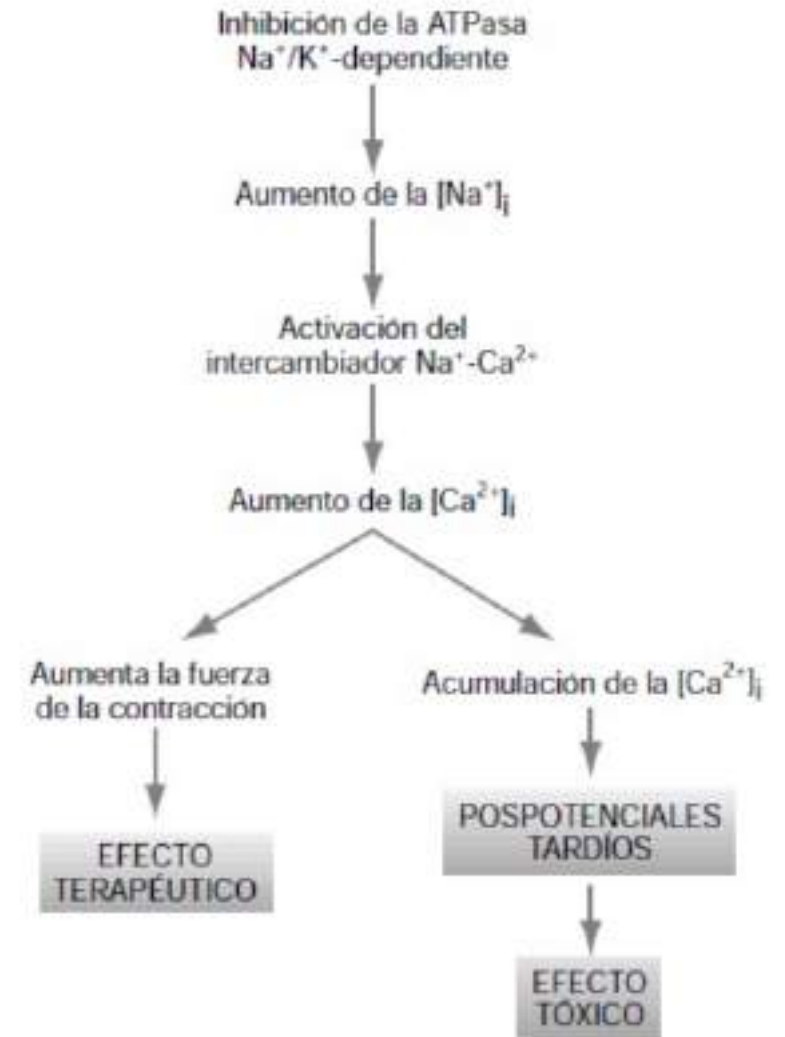


Digitalis purpurea

Mec. acción: inhib. $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa membr. $\rightarrow \uparrow \text{Ca}^{2+}$ intracelular

En las células del mm cardiaco
inhibe la enzima Na-K-ATPasa $\rightarrow$
Aumenta el Na intracelular $\rightarrow$
estimula el intercambio Na-Ca $\rightarrow$
Aumenta calcio intracelular $\rightarrow$
Aumenta contractibilidad
(inotrópico +).

También $\downarrow$ Frecuencia cardiaca
(cronotopo -) por reducir
conductividad eléctrica:
antiarrítmicos



<https://www.youtube.com/watch?v=2OpZuXupmhc>

Digoxina Teofarma
0,25 mg comprimidos
VIA ORAL
Comprimidos



RA

- margen terapéutico muy estrecho. No cambiar marca comercial.
- a dosis terapéuticas son infrecuentes
- muy frecuentes las manifestaciones por *sobredosificación*
 - síntomas iniciales GI (*náuseas, vómitos y anorexia*, pudiendo haber también *dolor abdominal y diarrea*).
 - *efectos neurológicos: cefaleas, vértigos, somnolencia, desorientación y alteraciones visuales*
 - pueden ser preaviso de *cardiotoxicidad* (arritmias, taquicardia supraventricular)
 - **Factores que predisponen: hipopotasemia, edad, tratamiento con diuréticos**, hipotiroidismo
 - siempre que el paciente tratado con digoxina presente alguno de éstos hay que notificarlo de inmediato al médico.
- Suspensión tto inmediata
 - Si hipopotasemia: K vo/vi
 - Si sobredosis: Ac antidigoxina
 - Si intox aguda: lavado gástrico, carbón activo

CUIDADOS DE ENFERMERIA



Antes de administrar un glucósido cardíaco:

- Leer detenidamente el principio activo y/o el nombre comercial, ya que tienen nombres similares pero se diferencian mucho en potencia y dosificación.
- Tomar el pulso del paciente. Una frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos por minuto en adultos o 70 en niños → no administrar y avisar al médico.
- Enseñar al paciente a tomar el digitálico a la misma hora cada día para evitar olvido de dosis. Informar de que tomar una dosis adicional tiene más riesgo que suprimir una dosis.

CUIDADOS DE ENFERMERIA



Durante el tratamiento:

- Para ajustar el tratamiento según las concentraciones plasmáticas hay que asegurarse de que la muestra se ha tomado después de transcurridos, al menos, 7 días con la misma dosis.
- El control de las concentraciones plasmáticas se realizará de una a dos veces al año para controlar que se mantengan dentro del rango terapéutico. Además, se debe determinar siempre que haya un cambio de dosis, si se introduce tratamiento con algún fármaco que pueda interaccionar, si se sospechan cambios en la función renal y siempre que se sospeche toxicidad. Las muestras de sangre deben extraerse al menos 6-8 h después de la última dosis.
- Controlar más estrechamente a niños, ancianos y pacientes con insuficiencia renal.
- Una dosis de digitálico que antes se toleraba puede producir toxicidad si las condiciones clínicas del paciente cambian (hipopotasemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, hipoxia debida a problemas pulmonares). Hay que informar al médico de cualquier cambio que haya en el equilibrio de fluidos.
- No cambiar de marca comercial para evitar eventuales diferencias en biodisponibilidad.

CUIDADOS DE ENFERMERIA



Durante una intoxicación:

- Conocer primeros síntomas: gastrointestinales-adultos y cardíacos-niños.
- Las intoxicaciones dan lugar a arritmias de cualquier tipo, sólo con medir el pulso se pueden apreciar trastornos del ritmo, una frecuencia inferior a 65 latidos por minuto puede deberse a toxicidad por digoxina, por lo que hay que suspender la administración.
- La acción y la toxicidad de los digitálicos están relacionadas con las concentraciones séricas de potasio, por lo que habrá que prestar atención a estos valores, sobre todo si el paciente recibe tratamiento simultáneo con diuréticos.

CUIDADOS DE ENFERMERIA



Vías de administración:

- La digoxina se administra lentamente en inyección intravenosa directa, como mínimo en 5 min. Se debe diluir previamente la dosis en 4-10 ml de suero salino fisiológico, glucosado al 5% o en agua para inyección.
- La vía intramuscular se reserva sólo si no es posible la vía oral o intravenosa mediante inyección profunda y realizando masajes en la zona.

TEST DE AUTOEVALUACIÓN



En un control sistemático de constantes vitales detecta que un paciente tratado con digoxina presenta una frecuencia cardíaca < 60 latidos por minuto. ¿Qué debo hacer?:

- a) Administrar lo antes posible la dosis de digoxina prescrita.
- b) No darle importancia porque es el efecto que se desea conseguir.
- c) Obtener una muestra de sangre para determinar digoxinemia y administrar la dosis correspondiente de digoxina.
- d) Interrumpir el tratamiento y comunicarlo al médico responsable.
- e) Preparar una perfusión de cloruro sódico (ClNa) como antídoto.

TEST DE AUTOEVALUACIÓN



¿Cuáles son los síntomas clínicos de una intoxicación digital?:

- a) Náuseas y vómitos.
- b) Arritmias.
- c) Alteraciones visuales y de la percepción de colores.
- d) Anorexia y alucinaciones.
- e) Todas las opciones anteriores son correctas.

TEST DE AUTOEVALUACIÓN



La digoxina:

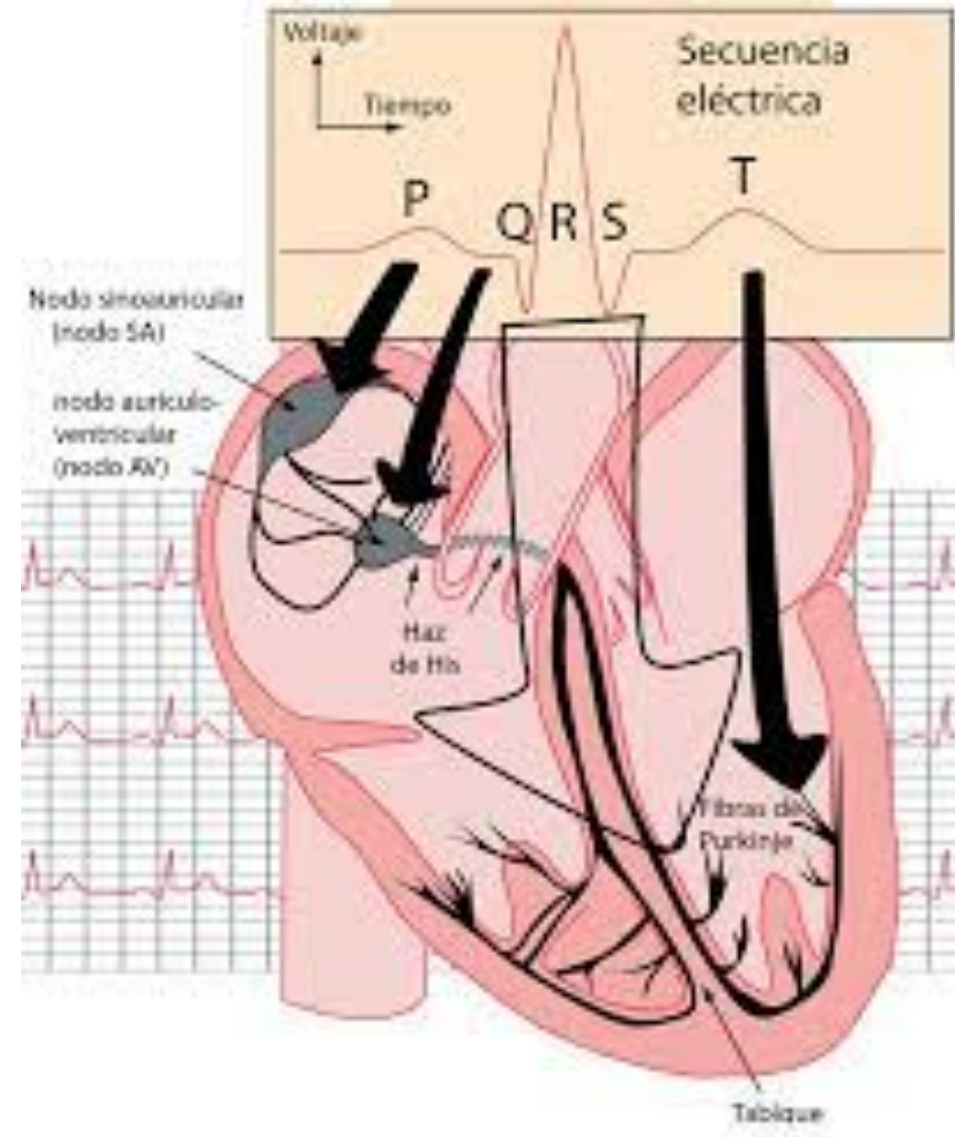
- a) Tiene un margen de seguridad o índice terapéutico bajo, por lo que deben controlarse con regularidad las concentraciones plasmáticas (digoxinemia).
- b) Sólo presenta toxicidad con dosis muy elevadas y es entonces cuando se habla de digoxinemia.
- c) Tiene un margen de seguridad bajo, pero no pueden hacerse determinaciones plasmáticas.
- d) Es un fármaco de primera línea en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.
- e) Presenta efectos secundarios que no dependen de la concentración.

ANTIARRITMICOS

- La función primaria del corazón es bombear sangre al resto del organismo, lo cual depende de una continua actividad eléctrica bien coordinada dentro del músculo cardíaco.
- El movimiento de iones a través de la membrana celular genera un potencial de acción iniciándose una contracción cardíaca.



- El ritmo cardíaco normal (sinusal) se origina de forma espontánea en el nódulo sinoauricular, distribuyéndose por las aurículas y ventrículos a través del haz de His y las fibras de Purkinje.



ARRITMIAS CARDÍACAS

- son alteraciones de la formación y/o conducción del impulso eléctrico que despolariza las células miocárdicas
- Causas:
 - Alteraciones estructurales del miocardio
 - Efectos cardíacos de enfermedades sistémicas
 - Fármacos y/o trastornos electrolíticos
 - Circunstancias fisiológicas (ejercicio, bebidas estimulantes)

- Síntomas:
 - Anomalías sintomáticas del electrocardiograma (ECG)
 - Episodios graves y potencialmente mortales



Ritmo sinusal normal



Ritmo de fibrilación auricular

- Clasificación:

- a) Según localización:

- Arritmias ventriculares: alteraciones en el ventrículo (nodo A-V, Hiss, Purkinje).
- Arritmias supraventriculares: alteraciones en las aurículas y en el nodo sinoauricular.

- b) Según frecuencia cardiaca:

- Bradicardia: menos 60 latidos/min.
- Taquicardia: más de 100 latidos/min.
- Fibrilación: las fibras cardiacas se contraen sin coordinación entre ellas, de forma individual. Grave, puede producir la muerte.

TABLA 25-1. Denominación y clasificación de las arritmias

Lugar de origen	Supraventricular Ventricular	Encima haz de His Debajo haz de His
Frecuencia	Taquicardia (ritmo rápido) Bradicardia (ritmo lento)	Más de 100 latidos/min Menos de 60 latidos/min
Según anchura QRS y forma	Fino Ancho Monomorfos Polimorfos	Arritmia supraventricular Arritmia supraventricular y ventricular Todos los QRS son de igual forma QRS de diferente forma en cada latido
Forma de presentarse	Paroxística No paroxística	Comienzo brusco y bien definido Comienzo solapado. Son graduales
Por el contexto clínico	Esporádica Recurrente	Desaparece al corregirse la causa (extracardiaca) Causa física cardiaca (ejemplo: prolapso mitral)
Pronóstico	Benigna Maligna	No riesgo de muerte. Riesgo muerte por paro eléctrico o fibrilación ventricular
Hemodinámica	Estable Inestable	Buena tolerancia clínica Mala tolerancia con hipotensión
Duración	No sostenidas Sostenidas	Menos de 30 s Más de 30 s

QRS es la representación de la despolarización del miocardio ventricular.

TABLA 25-2. Clasificación y características de las principales arritmias

Arritmia	Frecuencia (latidos/min)	Tratamiento y observaciones
Supraventriculares		
Taquicardia sinusal	100-180	La causa subyacente (hipovolemia, estrés, etc.).
Bradicardia sinusal	< 60	Normal en deportistas y durante el sueño. Si no responde, atropina más marcapaso
Taquicardia auricular automática (foco ectópico)	120-250	La causa subyacente (p. ej., EPOC)
Taquicardia supraventricular por reentrada auriculoventricular (intranodal o vía accesoria)	170-250	Agudo: maniobras vagales, adenosina, verapamilo o diltiazem intravenoso, procainamida o propafenona Crónico: ablación o bloqueadores β , diltiazem, verapamilo, clases IA o IC
Flúter auricular	240-340	Agudo: cardioversión eléctrica o farmacológica (bloqueadores auriculoventriculares), clases IA, IC o III
Fibrilación auricular	400-700	La más frecuente. Bloqueadores del nodo auriculoventricular y anticoagulación oral durante 3 semanas y hospitalización para cardioversión eléctrica o farmacológica
Taquicardia de la unión (taquicardia nodal automática)	< 130	La causa subyacente
Ventriculares		
Fibrilación ventricular	130-200	Mortal. Si IAM previo: DAI y amiodarona o sotalol
Trastornos de la conducción		
Ritmos de la unión auriculoventricular	40-60	
Bloqueos auriculoventriculares		Primer grado: todos los estímulos atraviesan la unión pero retrasados con PR > 0,20 s Segundo grado: algunos estímulos pasan y otros no (tipos 1 y 2) Tercer grado: ningún estímulo se conduce al ventrículo

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAM: infarto agudo de miocardio; DAI: desfibrilador automático; PR: período refractario.

FCOS ANTIARRITMICOS

- Utilización compleja y márgenes ↓ efectos adversos graves
- Grupo muy heterogéneo en sus características químicas y farmacológicas
- Se caracterizan por suprimir las alteraciones del ritmo cardíaco, mejorar pronóstico y evitar muerte súbita.
- Otras opciones terapéuticas: implantación de marcapasos, cardioversión, desfibrilación, ablación mediante catéter o cirugía.

- varias clasificaciones, más extendida Vaughan Williams, basada en los efectos electrofisiológicos *in vitro* de los fármacos sobre las células del miocardio y el potencial de acción implicado en la contracción del músculo cardíaco.
- Esta clasificación tiene limitaciones, ya que los fármacos suelen presentar varias acciones, ciertos fármacos no están incluidos (digitálicos, adenosina y magnesio) y algunos metabolitos ejercen acciones diferentes a las del fármaco de procedencia.

TABLA 25-3. Clasificación de los antiarrítmicos (Vaughan Williams)

Clase I Bloquean los canales de sodio. Son estabilizadores de membrana	IA: retrasan la repolarización y alargan la duración del potencial de acción (quinidina, procainamida, disopiramida, ajmalina) IB: aceleran la repolarización y acortan la duración del potencial de acción (lidocaína, mexiletina, fenitoína, tocainida, aprindina) IC: Sin efectos sobre la repolarización y no modifican el potencial de acción (propafenona, flecainida, encainida)
Clase II Son los bloqueadores β . Disminuyen el automatismo y la contractibilidad	Propranolol, atenolol, celiprolol, metoprolol, bisoprolol, carvedilol, nadolol, timolol, esmolol
Clase III Bloquean el canal del K^+ . Prolongan la repolarización celular y el período refractario del miocardio; por tanto, la duración del potencial de acción	Amiodarona, sotalol, bretilio, dofetilida, ibutilida
Clase IV Son los antagonistas del calcio. Disminuyen la frecuencia sinusal y la contractibilidad	Verapamilo y diltiazem

TABLA 25-4. Clasificación de los antiarrítmicos según su utilidad clínica

Arritmia	Fármaco
Arritmias supraventriculares	Adenosina, digoxina, verapamilo, bloqueadores β
Arritmias supraventriculares y ventriculares	Amiodarona, disopiramida, flecaínida, procainamida, quinidina
Arritmias ventriculares	Bretillo, lidocaína, mexiletina, moracizina, fenitoína, propafenona, tocinida

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS ARRITMIAS: CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Compleja porque la etiología, los factores desencadenantes, las alteraciones electrofisiológicas, la gravedad y el pronóstico son variables.
- Terapia individual considerando la situación clínica del paciente y las diferentes alternativas terapéuticas y farmacológicas.
- En situaciones graves cardioversión + antiarrítmicos vi.
- Tto profiláctico o en ptes asintomáticos es controvertida para algún tipo de arritmias, sólo ofrecen un aumento de reacciones adversas.
- Terapia combinada riesgo interacciones.

TABLA 25-7. Antiarrítmicos utilizados en diversas enfermedades

Arritmia	Fármaco
Taquicardia supra-ventricular paroxística	Adenosina, verapamilo, procainamida, digitálicos o propranolol
Fibrilación auricular y aleteo auricular	En fibrilación auricular aguda flecainida, propafenona o amiodarona, y en crónica digitálicos, bloqueadores β o antagonistas del calcio
Síndrome de Wolf-Parkinson-White	De elección procainimida y en profilaxis crónica antiarrítmicos de las clases IA o IC
Arritmia por digitálicos	Fenitoína o lidocaína y bloqueadores β (con precauciones)
Taquicardia ventricular	Lidocaína, procainamida, tosilato de bretilio intravenoso, sotalol o amiodarona
Fibrilación ventricular	Cardioversión eléctrica, lidocaína o procainamida

TABLA 25-6. Efectos adversos más comunes de la amiodarona

Órgano o sistema	Efecto
Neurológico	Temblor, atonía y disestesias
Gástrico	Náuseas, vómitos y estreñimiento
Tiroides	Hipertiroidismo o hipotiroidismo
Cardíaco	Bradicardia sintomática, bloqueo auriculoventricular de tercer grado
Piel	Fotosensibilidad; coloración azul grisácea de la piel
Pulmonar	Fibrosis pulmonar y alteración en la radiografía del tórax
Ojos	Alteraciones visuales: halos visuales
Hepático	Aumento de las transaminasas con valores tres veces superiores al normal

CUIDADOS DE ENFERMERIA



- El principal problema en la utilización de fármacos antiarrítmicos es que pueden originar y agravar más la arritmia cardíaca. Los efectos proarrítmicos aparecen a cualquier dosis. Los de clase IC son los que más lo producen, seguidos de la clase IA. La clase IB lo produce muy poco y los de la clase II no producen proarritmia, pero sí bradicardia.
- Recordar los ajustes de dosis en caso de insuficiencia hepática y renal.

CUIDADOS DE ENFERMERIA



- La intoxicación con digitálicos es una situación en la cual se producen arritmias graves que determinan un tratamiento específico.
- Informar al paciente de los efectos secundarios que pueden ocasionarle los fármacos, tales como fotosensibilidad y efectos tiroideos con amiodarona, y la necesidad de ponerse en contacto con un profesional sanitario ante el menor síntoma.
- La administración de fármacos por vía intravenosa requiere vigilancia, tanto en su velocidad de administración como en el control electrocardiográfico, constantes vitales y analítico del paciente.

CUIDADOS DE ENFERMERIA



- Recordar que existen factores que por sí solos pueden llevar a una arritmia, tal como alteraciones hidroelectrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia), hipoxemia, fármacos que prolongan el intervalo QT (teofilina, digitálicos, cotrimozacol, macrólidos, astemizol, terfenadina, cisaprida, antidepresivos tricíclicos, fenotiacidas, entre otros), causas físicas (mecánicas: catéteres), eléctricas (mal funcionamiento del marcapasos) y pacientes en situación de riesgo (con cardiopatías, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], tromboembolia pulmonar, hipertiroidismo), situaciones en que el personal de enfermería debe extremar las precauciones.

TEST DE AUTOEVALUACIÓN



Indique el tratamiento de elección para las extrasístoles ventriculares asociadas al infarto agudo de miocardio:

- a) Lidocaína.
- b) Propranolol.
- c) Digoxina.
- d) Atropina.
- e) No precisan tratamiento.

TEST DE AUTOEVALUACIÓN



¿Cuál de los siguientes efectos indeseables no corresponden a la amiodarona?:

- a) Fotosensibilidad.
- b) Depresión grave de la contractibilidad.
- c) Fibrosis pulmonar.
- d) Depósitos corneales.
- e) Disfunción tiroidea.

TEST DE AUTOEVALUACIÓN



¿Cuál de los siguientes antiarrítmicos no se incluye dentro de la clase I?

- a) Procainamida.
- b) Quinidina.
- c) Amiodarona.
- d) Lidocaína.
- e) Disopiramida.

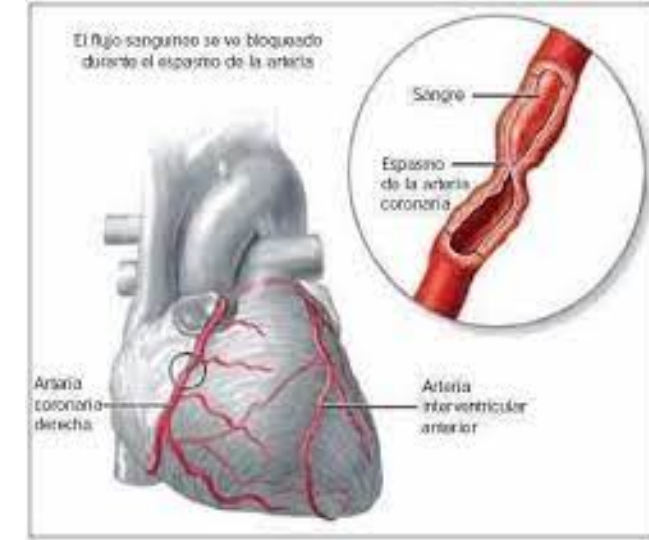
ANTIANGINOSOS

INSUFICIENCIA CORONARIA, CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Trabajo del corazón necesita oxígeno para el mm cardiaco. Si no llega suficiente oxígeno—insuficiencia coronaria (90% estrechamiento u obstrucción de las arterias coronarias: aterosclerosis), que se manifiesta Angina de pecho.

ANGINA DE PECHO: dolor esternal y opresivo que irradia el cuello, brazo izquierdo y mandíbula. Antecesor del infarto de miocardio.

- La causa en el 90% de los casos es el estrechamiento o la obstrucción de las arterias coronarias (aterosclerosis)



Formas de angina de pecho:

- **Angina estable o de esfuerzo:** al realizar un esfuerzo, con emociones fuertes y con el frío. El dolor se calma rápidamente con el reposo. Factores de riesgo: edad, obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y diabetes.
- **Angina inestable o de reposo:** el dolor aparece de forma espontánea, no aparece con el esfuerzo sino en reposo y va empeorando de forma gradual durante días, puede llevar a infarto agudo de miocardio o mejorar de forma espontánea. Evolución es impredecible, se caracteriza por ser una angina creciente.
- **Angina variante o de Prinzmetal:** variedad de angina inestable, el dolor aparece durante el reposo o el sueño debido a un espasmo coronario (contracción de las arterias coronarias).
- **Angina por rotura de la placa de ateroma:** infarto de miocardio.

http://www.dailymotion.com/video/x6ogy_e_infarto-de-miocardio-factores-de-ri_school

FÁRMACOS ANTIANGINOSOS

- La angina de pecho es consecuencia de un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno del músculo cardíaco, cualquier sustancia que consiga aumentar la oferta de oxígeno, disminuir el esfuerzo cardíaco o ambos al mismo tiempo se podrá emplear como antianginosa.
- Los fármacos antianginosos no tienen actividad analgésica directa, pero al restablecer el equilibrio en el miocardio, suprimen el dolor.

La farmacología de la angina incluye tres grupos de fármacos: **nitratos**, **bloqueadores betaadrenérgicos** y **antagonistas del calcio**.

- Los **nitratos** y los **antagonistas del calcio** son vasodilatadores.
El vasodilatador ideal para la angina de pecho debería actuar específicamente sobre las arterias coronarias próximas a la zona isquémica, pues una vasodilatación generalizada provoca un «robo» de sangre por parte de las zonas sanas a la zona isquémica. Además, no debe aumentar el trabajo cardíaco y la energía consumida (demanda de oxígeno), es decir, no debe disminuir la eficacia mecánica del corazón (relación entre trabajo producido y energía consumida).
- Los **bloqueadores β** $\downarrow$ frecuencia cardíaca y la contractilidad ($\downarrow$ trabajo cardíaco y $\downarrow$ demanda de oxígeno).



NITRATOS Y NITRITOS

- Son compuestos de origen sintético, orgánicos o inorgánicos, líquidos o sólidos.
- nitratos orgánicos: **nitroglicerina** (líquido oleoso moderadamente volátil y explosivo), **dinitrato de isosorbida** y **mononitrato de isosorbida** (sólidos).

Mecanismo de acción

- liberan óxido nítrico (NO) (nitrovasodilatadores). El NO es un relajante del músculo liso de los vasos → vasodilatación y disminución de la resistencia periférica vascular → ↑caudal sanguíneo (↑oferta de oxígeno en el músculo cardíaco) y desaparece la anoxia.
- También actúan sobre casi todas las fibras musculares lisas no vasculares del organismo: músculo liso bronquial, aparato gastrointestinal, vías biliares, uréteres y útero.

- Las principales diferencias entre los principios activos son la rapidez de inicio y la duración de acción.
- Dentro del mismo fármaco también hay diferencias importantes de biodisponibilidad según la vía de administración.
- Según la duración de acción distinguimos dos tipos de nitratos:
 - a) nitratos de acción corta, como la **nitroglicerina** (líquido). Se llaman así porque la acción no dura más de 60 min.
 - b) nitratos de acción prolongada, **como dinitrato y mononitrato de isosorbida**. Son sólidos poco solubles, se administran por vía oral y se absorben lentamente en el tracto gastrointestinal.

Aplicaciones terapéuticas

- Nitroglicerina sublingual (ataque anginoso agudo): 0.4-0.8 mg. Si no hay respuesta a los 5 minutos, se repite dosis, hasta un máximo de 3 veces. No mejoría: infarto de miocardio.
- Nitratos de acción prolongada vía oral o parches: profilaxis de la angina de pecho o infarto.

TABLA 26-1. Propiedades farmacocinéticas de los nitratos orgánicos

Principio activo	Vía de administración	Biodisponibilidad (%)	Inicio de acción (min)	Acción máxima (min)	Duración de la acción
Nitroglicerina	Sublingual	30-40	1-3	4-8	30-60 min
	Oral retardada	1-20	20-45	45-120	2-6 h
	Transdérmica (parches)	75-90	30-60	60-180	24 h
	Intravenosa	100	< 1		3-5 min
Dinitrato de isosorbida	Sublingual	30-60	2-5	15-60	45-120 min
	Oral	20-25	15-45	45-120	2-6 h
Mononitrato de isosorbida	Oral	90-100	15-45	60-120	4-10 h
	Oral retardada	90-100	60-90	180-240	10-14 h

TABLA 26-2. Nitratos orgánicos. Presentaciones e indicaciones

Principio activo	Presentación	Vía de administración	Dosis	Indicación
Nitroglicerina	Comprimidos (0,4 y 0,8 mg)	Sublingual	A demanda cada 5 min Máximo: 3 comprimidos	Crisis aguda de angina estable
	Aerosol (400 µg/puls)	Inhalado	A demanda cada 5 min Máximo: 3 pulsaciones	Crisis aguda de angina estable
	Ampollas (50 mg/10 ml y 5 mg/5 ml)	Infusión i.v.: diluir 50 mg en 500 ml SG 5%. Utilizar cristal, no PVC	Inicio: 5-10 µg/min e ir aumentando	Angina inestable
	Parches (5, 10 y 15 mg)	Tópico	1 vez al día	Angina crónica estable
Dinitrato de isosorbida	Comprimidos (5 mg)	Sublingual	1 comprimido	Crisis de angina
	Comprimidos retard (20 y 60 mg)	Oral	20-120 mg/12h 40-80 mg/8h	Angina crónica estable Angina vasoespástica
Mononitrato de isosorbida	Comprimidos (20 y 40 mg)	Oral	20-40 mg/12h	Angina crónica estable Angina vasoespástica
	Comprimidos retard (20, 40 y 60 mg)	Oral	40-120 mg/24h	Angina crónica estable Angina vasoespástica

i.v.: vía intravenosa; SG 5%: suero glucosado al 5%.

La rapidez de inicio de acción, así como su duración en las distintas presentaciones determinarán la indicación en tratamiento de crisis de angina o profilaxis de nuevos ataques

Tolerancia a los nitratos

- Los nitratos orgánicos pueden perder sus efectos antianginosos y antiisquémicos.
- Generalmente en pacientes con terapia continua
- en mayor grado con las formas retardadas o los parches de liberación continua
- aparece en 24 h y desaparece con un período libre de tratamiento (8- 12 h).
- Existe tolerancia cruzada con las sustancias del grupo
- no se conoce bien el mecanismo por el cual se desarrolla.
- Para minimizar la aparición de tolerancia se mantiene al paciente sin nitratos durante intervalos de tiempo (con el riesgo de que se produzca isquemia); en el caso de los parches se retiran durante 12-14 h, habitualmente por la noche.

RA

- consecuencia vasodilatación: *náuseas y vómitos* (vía oral), *cefaleas, palidez, sudor frío, debilidad muscular* y a veces *pérdida de conocimiento*.
↑↑ Dosis *hipotensión*.
- No con alcohol porque la vasodilatación de ambos puede provocar hipotensión arterial intensa.
- *erupciones cutáneas y dermatitis de contacto*, especialmente con las formas transdérmicas, ir cambiando el punto de aplicación.
- La nitroglicerina sublingual produce una *sensación de quemazón en la boca*.
- En caso de intoxicación grave puede aparecer *metahemoglobinemia* por la acción oxidante del nitrito sobre la hemoglobina. (tto: oxígeno y azul de metileno iv).

BLOQUEADORES β

- se utilizan en distintas alteraciones cardiovasculares: hipertensión, angina de pecho, arritmias cardíacas, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca.
- La acción antianginosa es consecuencia de:
 - efecto inotrópico -
 - ↓ contractilidad → ↓ W cardíaco y ↓ demanda de oxígeno.
 - ↑ tolerancia al ejercicio y ↓ frecuencia de los ataques.
- La eficacia de los principios activos del grupo es similar.
- No son útiles en la angina de reposo ni en la angina vasoespástica, ya que pueden incluso agravar el cuadro anginoso

- Son eficaces en el tratamiento preventivo a largo plazo de la angina de esfuerzo, disminuyen el consumo diario de nitroglicerina y la incidencia de arritmias.
- La administración repetida no genera tolerancia.
- No suspender de forma brusca con insuficiencia coronaria grave, puede haber una respuesta de abstinencia con dolor anginoso, infarto de miocardio o muerte súbita.
- Efectos secundarios: *impotencia, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, depresión, fatiga, hipoglucemia y broncoconstricción* (contraindicados en pacientes con broncoespasmos).

ANTAGONISTAS DEL CALCIO

- Actúan sobre el músculo liso vascular → prod vasodilatación coronaria y ↓resistencia periférica por dilatación arterial. ↓Frec C (no todos) y ↓demanda de oxígeno.
- Tto de la angina de pecho y la hipertensión; algunos utilizan en arritmias cardíacas (act inotrópica -).
- Como antianginosos se pueden asociar a nitratos o bloqueadores β en casos refractarios a la monoterapia.
- No reducir la dosis bruscamente en pacientes con angina de pecho grave, puede desencadenar una crisis anginosa como efecto rebote.

- Se emplean como tales el **nifedipino**, **amlodipino**, **verapamilo** y **diltiazem**, con diferencias de actividad entre ellos:
 - a) **dihidropiridinas** (**nifedipino**, nicardipino, **amlodipino**, felodipino, nisoldipino): efecto vasodilatador coronario y periférico, sin actividad sobre la conducción cardíaca y sin actividad inotrópica-; en hipertensión y profilaxis de angina de pecho
 - b) **diltiazem**: prop vasodilatadoras menos marcadas que el nifedipino, actividad inotrópica- limitada, en hipertensión y profilaxis de angina de pecho
 - c) **verapamilo**: efecto vasodilatador y actividad inotrópica-, se utiliza como antiarrítmico y antianginoso.

TRATAMIENTOS COMBINADOS EN ANGINA

- Además del fármaco antianginoso, hay que considerar el
 - tratamiento farmacológico de todos los factores que favorecen la aparición de la angina: hipolipemiantes, antihipertensivos y antiagregantes plaquetario
 - no farmacológico (dieta, ejercicio físico, estilo de vida, etc.).
- El tratamiento dependerá del tipo de angina e incluye
 - Tto para el dolor anginoso agudo
 - Tto prolongado para prevenir nuevas crisis.

CUIDADOS DE ENFERMERIA



- A nivel ambulatorio, es el propio paciente quien constata y trata la crisis angina, por lo que es importante educarle. Si la angina está desencadenada por un esfuerzo, debe cesar la actividad, lo que en ocasiones es suficiente.
- La nitroglicerina sublingual es el fármaco de elección para tratar la crisis anginosa aguda.
- Indicar al paciente que tenga la precaución de tomar la nitroglicerina sentado o acostado por la posible aparición de hipotensión ortostática.
- El comprimido se debe dejar disolver lentamente debajo de la lengua, no tragar. Una vez pasado el dolor se debe escupir lo que sobra para evitar la sensación de quemazón, ya que resulta desagradable, y evitar posibles dolores de cabeza.

CUIDADOS DE ENFERMERIA



- Puede repetir la dosis cada 5 min hasta un máximo de tres comprimidos. Si al cabo de 15 min el dolor anginoso no cede, acudir urgentemente al hospital, ya que puede ser un infarto agudo de miocardio que requiere otro tratamiento.
- No se debe tomar más de tres dosis por ataque, ya que se puede producir un descenso del flujo coronario por hipotensión sistémica.
- Las cefaleas tras la administración de nitroglicerina son frecuentes, normalmente duran 5 min y raramente pasan los 20 min. Informar al médico si persisten o son graves.
- Los comprimidos sublinguales se toman profilácticamente a los 3-5 min antes de realizar ejercicio o cualquier otra actividad que el paciente haya observado que desencadena angina. El efecto durará 30 min.

CUIDADOS DE ENFERMERIA



- Son factores desencadenantes la tensión emocional, comidas copiosas, fumar, temperatura elevada, excesiva ingestión de café, té o refrescos de cola, aumento de actividad física, actividad sexual, subir escaleras o cuestras y cargar bultos.
- Rotar el punto de aplicación con las presentaciones de administración tópica para evitar la dermatitis o erupciones cutáneas.
- Informar al paciente que no debe ingerir alcohol tras la administración de nitroglicerina, ya que puede sufrir un colapso.
- Hay que ajustar siempre individualmente las dosis intentando administrar la dosis mínima eficaz para minimizar los efectos secundarios.
- No suspender de forma brusca un tratamiento prolongado con antianginosos y reducir las dosis progresivamente.

TEST DE AUTOEVALUACIÓN



Los «nitratos» son:

- a) Fármacos vasoconstrictores y hemostáticos.
- b) Fármacos antiulcerosos.
- c) Fármacos hipolipemiantes.
- d) Fármacos vasodilatadores y antianginosos.
- e) No son fármacos.

TEST DE AUTOEVALUACIÓN



¿Qué afirmación de las siguientes sobre la angina de esfuerzo no es correcta?:

- a) Aparece al realizar un esfuerzo.
- b) Su etiología es vasoespástica.
- c) El tratamiento de elección son los antagonistas del calcio.
- d) Favorecen su aparición la obesidad, hipercolesterolemia, tabaco y alcohol.
- e) Su etiología principal es ateromatosa.



FARMACOLOGÍA HUMANA

2º CURSO GRADO ENFERMERÍA

Tema 35. Farmacología del calcio. Tratamiento farmacológico de la osteoporosis.



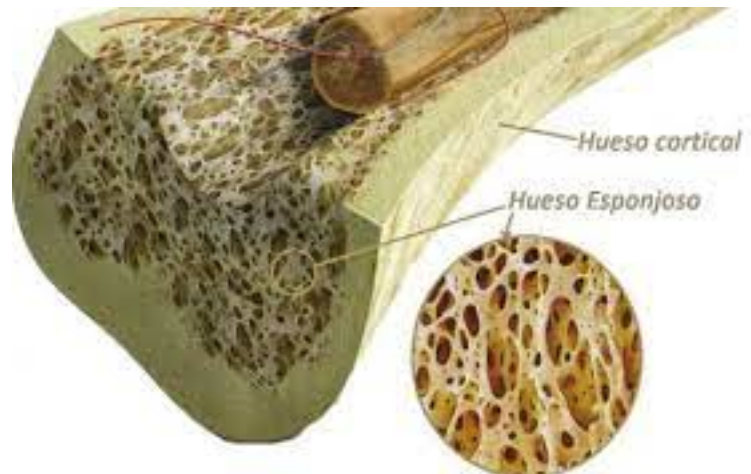
INTRODUCCIÓN

- **Calcio en organismo 1.000-1.500 g**
 - **98% en tejido óseo**
 - **resto en líquido extracelular**intercambio continuo entre calcio extracelular y óseo.
- **Cplasm Calcio 8,5-10 mg/dl** y depende del equil entre
 - **absorción intestinal**
 - **eliminación renal**
 - **cantidad depositada y reabsorbida en el hueso**
- Está **regulada** fundamentalmente por **tres hormonas**:
 - **PTH**
 - **metabolitos activos de la vitamina D3**
 - **calcitonina**secundariamente por **corticoides, estrógenos, prolactina, tiroxina y hormona del crecimiento.**

ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN DEL HUESO

El **esqueleto humano** consta de un **80% de hueso cortical** y un **20% de hueso trabecular**:

- El **hueso cortical** es la porción externa, densa y compacta
- El **hueso trabecular** es la malla interior.



Esqueleto (hidroxiapatita)



98%

Calcio

2%

- Transmisión nerviosa
- Lib. de neurotransmisores
- Contracción muscular
- Fertilización
- Segundo mensajero
- Coagulación

85%

Fósforo

15%

- Ácidos nucleicos
- Proteínas estructurales
- Enzimas
- Nucleótidos cíclicos
(Almacén de energía, ej. ATP)
- Tampón intracelular



CÉLULAS ÓSEAS



osteoblasto

- **Osteoblastos,**
encargados de formar hueso a través de la síntesis del osteoide y de controlar su mineralización.
- **Osteoclastos,**
encargados de destruir hueso en sitios específicos.
- **Osteocito,**
que son osteoblastos inactivos, incorporados en el osteoide mineralizado.

REMODELADO ÓSEO

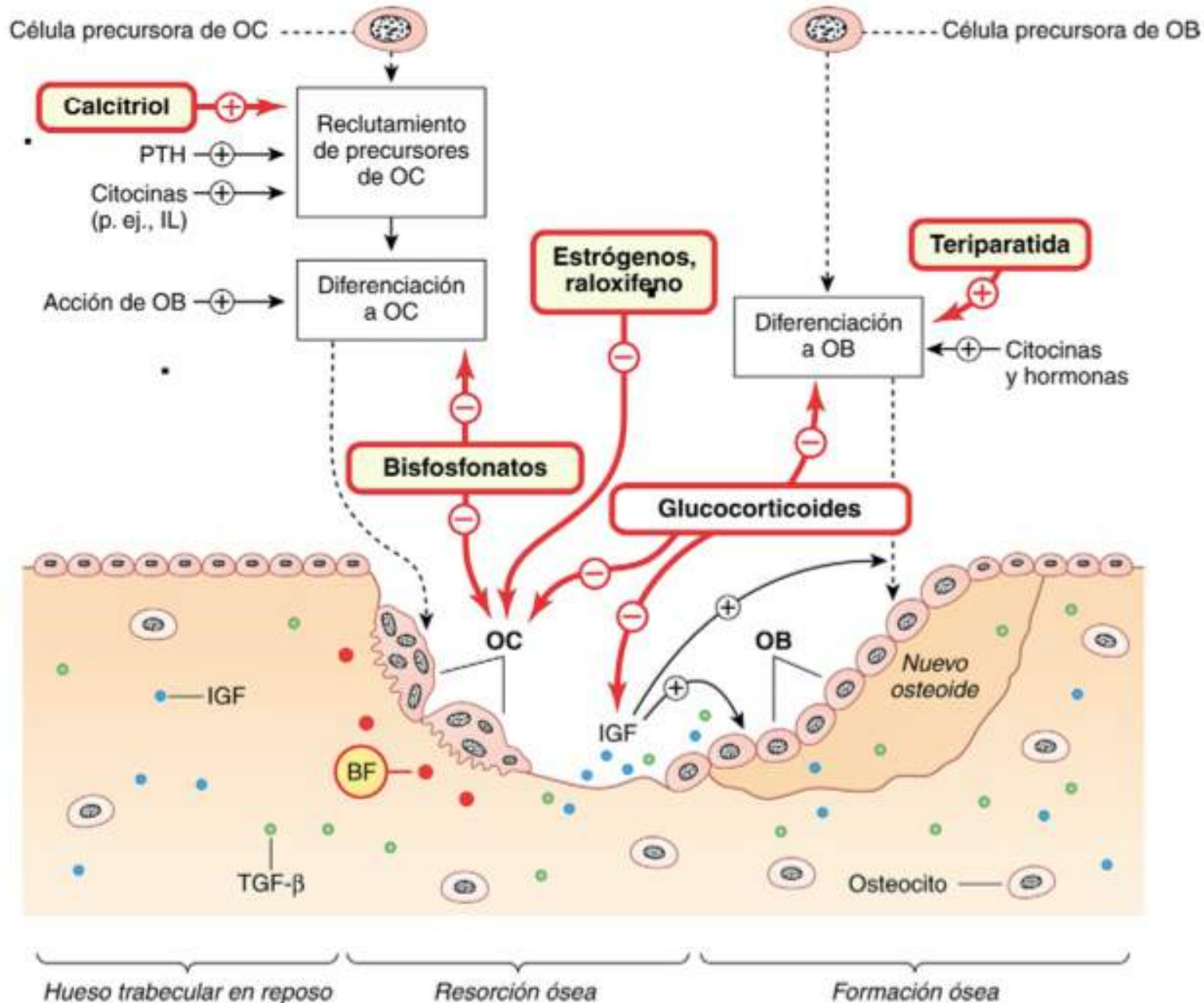
- El esqueleto humano experimenta un **proceso continuo de remodelado durante toda la vida**, con resorción y formación de hueso nuevo, lo que hace que todo el **conjunto esquelético sea reemplazado por completo cada 10 años**.

El proceso de remodelado comprende:

- La actividad de dos tipos celulares principales: osteoblastos y osteoclastos.
- Las acciones de diversas citocinas.
- El recambio de los minerales óseos: en especial, calcio y fosfato.
- Las acciones de diversas hormonas: hormona paratiroidea (PTH), la familia de la vitamina D, estrógenos, hormona del crecimiento, esteroides, calcitonina y diversas citocinas.

- **vitamina D3** favorece la absorción de calcio procedente de la dieta
 - **PTH** regula la eliminación.
 - El depósito y la resorción ósea se llevan a cabo por **células del tejido óseo**:
 - **osteoblastos**, depositan calcio y forman hueso
 - **osteoclastos**, extraen calcio del hueso y lo liberan al plasma (resorción ósea).
- PTH** y **vitD3** estimulan a los osteoclastos, responsables de la resorción ósea, dando lugar $\uparrow C_{\text{plasm}} \text{Ca}^{2+}$
- calcitonina** y las $\uparrow C$ **fosfato** estimulan el paso de calcio plasmático al hueso.

Ciclo de remodelado óseo y participación de hormonas, citocinas y fármacos.



factor pseudoinsulínico de crecimiento (IGF)-1

factor transformador del crecimiento (TGF)- β

Dist alteraciones pueden producir hipocalcemia o hipercalcemia:

- ***Hipocalcemia (calcio plasmático total por debajo de 8,5 mg/dl).***
 - síntomas: parestesias, signos de Chvostek y Trousseau, calambres musculares, laringoespasma, tetania y convulsiones.
 - causas: hipoparatiroidismo idiopático o posquirúrgico, déficit de vitamina D, enfermedades malignas, insuficiencia renal, hipomagnesemia, pancreatitis aguda, *shock* y pacientes tratados con hemodiálisis.
 - Tto:
 - hipocalcemia aguda: infusión lenta iv de **calcio**
 - hipocalcemia crónica: suplementos vo de **calcio** y **vitamina D** para mejorar la absorción

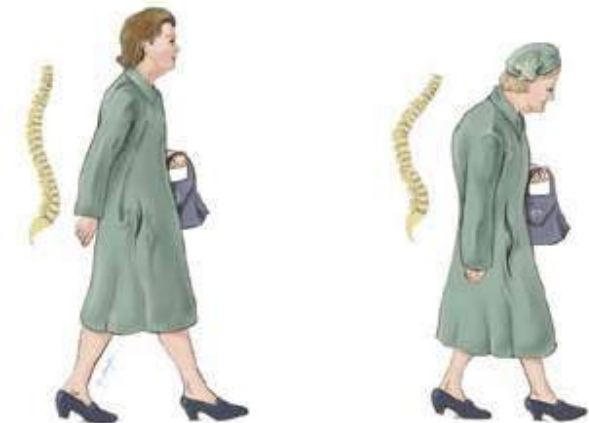


- ***Hipercalcemia (calcio plasmático por encima de 10,5 mg/dl).***

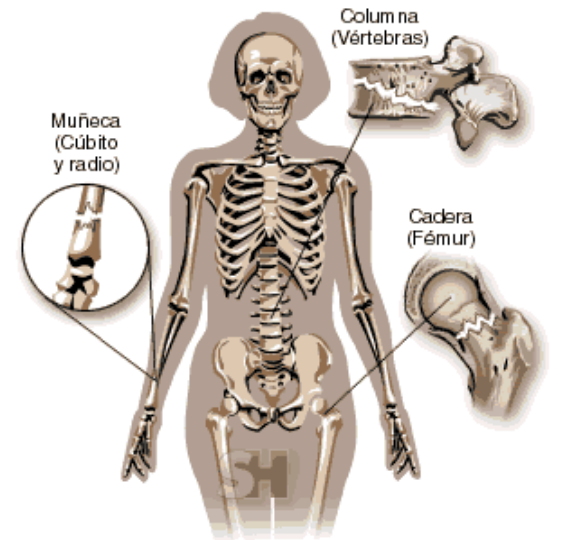
- síntomas: anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento y, si grave, somnolencia, hipotonía, hiporreflexia, coma y muerte si no se trata.
- causas : hiperparatiroidismo, procesos malignos (carcinomas metastásicos, mieloma), sobredosis de vitamina D, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis, lepra), insuficiencia renal y diuréticos tiazídicos.
- Tto:
 - hipercalcemias leves: consumo de **agua** y **sal** abundante, si síntomas gastrointestinales o neurológicos no lo permiten, **suero fisiológico** iv, + **diurético de asa** que disminuirá rápidamente las concentraciones séricas de calcio.
 - hipercalcemias graves: (urgencia, causa procesos malignos);admon iv **suero fisiológico**, **diurético de asa** y disminuir la resorción ósea con **bisfosfonatos**.

OSTEOPOROSIS

- **La osteoporosis es una enfermedad crónica que afecta entre 20 y 30% de la población mayor de 50 años.**
- **Enfermedad esquelética caracterizada por una disminución de la resistencia esquelética que predispone a un aumento del riesgo de fractura.**
- **RESISTENCIA OSEA: integración de cantidad y calidad**



La pérdida de altura y aspecto encorvado de una persona con osteoporosis resultado de colapso parcial de vértebras debilitadas.



CLASIFICACIÓN

Preparados de calcio

- Vía oral (carbonato, fosfato, pidolato, hidroxiapatita, lacto-gluconato)
 - Vía parenteral (cloruro, glubionato)
-

Vitaminas D

- Naturales (D₂ o ergocalciferol, D₃ o colecalciferol)
 - Derivados hidroxilados en posición 1 (calcitriol, alfacalcidol, paricalcitol)
 - Derivados hidroxilados en posición 25 (calcifediol)
-

Calcitoninas

- De salmón (salcatonina)
 - De anguila (elcatonina)
-

Bisfosfonatos

- Alendronato
 - Clodronato
 - Etidronato
 - Ibandronato
 - Pamidronato
 - Risedronato
 - Tiludronato
 - Zoledronato
-

Otros

- Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (raloxifeno)
 - Fluoruro sódico
 - Nitrato de galio
 - Estroncio ranelato
-

PREPARADOS FARMACOLÓGICOS DE CALCIO

- dieta equilibrada → mejor vía
- Suplementos farmacológicos → aporte dietético insuf
- ***Farmacocinética.***
 - admon intravenosa y oral
 - absorción en intestino delgado en dosis no superiores a los 500 mg (>500mg saturan mec de transp act)
 - excrección heces 80% y resto orina. La excreción urinaria depende de la calcemia (determinación de calcio urinaria da una idea del nivel plasmático).

- ***Efectos adversos.*** molestias gastrointestinales (estreñimiento, flatulencia y náuseas) y en trat prolongados hipercalcemia. Contraindicado en la insuficiencia renal, hipercalcemia, hipercalciuria e inmovilización prolongada y pctes tendencia a litiasis renales.
- ***Interacciones farmacológicas.*** Potencian los efectos de los digitálicos. Con diuréticos tiazídicos, aumenta el riesgo de hipercalcemia por disminución de la secreción renal. Disminuye la absorción de tetraciclinas y sales de hierro.
- ***Aplicaciones terapéuticas.*** carencias de calcio y procesos que cursan con *descalcificación* (osteoporosis, síndrome de Cushing y tirotoxicosis). cloruro cálcico en: hipocalcemia grave, parada cardíaca que no responde a la adrenalina, toxicidad por bloqueadores de canales de calcio y arritmias asociadas a hiperpotasemia, hipermagnesemia o hipocalcemia.

- ***Cuidados de enfermería.***

- Las sales de calcio una vez al día, preferentemente por la noche (cena) o dos veces al día (comida y cena).
- Controles periódicos de calcemia y calciuria en pacientes con tto prolongado de sales de calcio y vitamina D (riesgo de hipercalcemia, mayor en insuficiencia renal).
- No en pctes inmovilizados.
- No utilizar suero fisiológico para perfundir suplementos de calcio (puede ↑ pérdidas de calcio).
- No añadir sales de calcio a soluciones intravenosas que contengan bicarbonato porque precipitan rápidamente.

VITAMINA D

- Dos vit D naturales:
 - La **vit D2 (ergocalciferol)** se sintetiza en los vegetales por la acción de los rayos ultravioleta. Se absorbe en el yeyuno y se transforma en los metabolitos activos 25-hidroxiergocalciferol y el 1,25-dihidroxiergocalciferol que tiene una actividad biológica idéntica a la vitamina D3.
 - La **vit D3 (colecalfiferol)** se sintetiza en la piel a partir el colesterol procedente de la dieta, por la acción de los rayos ultravioleta. Se metaboliza en el hígado donde se produce el 25-hidroxicolecalciferol o **calcifediol**, que a su vez se metaboliza en el riñón formándose el 1 α ,25-dihidroxicolecalciferol o **calcitriol**, que es la forma más activa de la vitamina D3 y actúa con mayor rapidez que cualquier otro preparado.
- El 1 α -hidroxicolecalciferol (**alfacalcidol**) es un metabolito sintético de la vitamina D de eficacia parecida al calcitriol pero con mayor vida media.
- Otro derivado sintético de reciente introducción es el **paricalcitol**, que se emplea exclusivamente en el hiperparatiroidismo asociado a insuficiencia renal crónica.

- ***Mecanismo de acción.*** Estimula la absorción intestinal y la reabsorción tubular de calcio y fosfato, mediante mecanismos de transporte activo, y favorece la resorción ósea.
- ***Acciones farmacológicas.*** Mantiene las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfato y la mineralización ósea.
- ***Farmacocinética.*** Admon: vía oral, también vía parenteral (alfacalcidol). Absorción: intestino delgado, requieren sales biliares. Disminuye con la edad y con cirrosis hepática, o que hayan experimentado una resección intestinal. El colecalciferol y ergocalciferol tienen una semivida muy larga, debido a que son liposolubles y permanecen en depósito en el tejido adiposo, desde donde se van liberando lentamente.

- ***Efectos adversos.*** Derivan de sobredosificación → cuadro de *hipercalcemia* (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, hipertensión y posible depósito de calcio en tejidos blandos). Tto: suspensión inmediata vit D, dieta baja en calcio, infusión abundante de líquido y glucocorticoides, que inhiben la absorción de calcio e incrementan su excreción.
- ***Interacciones farmacológicas.*** Con antiácidos posible toxicidad ósea por ↑ depósito de aluminio en hueso, por mayor absorción del ión. Con corticoides posible pérdida del efecto de la vit D. Con anticonvulsionantes y barbitúricos posible ↓ metab de la vit D → ↓ su eficacia.

- ***Aplicaciones terapéuticas.***

- *Trat y prev del raquitismo y osteomalacia* carencial por falta de aporte dietético, poca exposición a la luz solar, o por un síndrome de malabsorción.
- osteomalacia por disfunción hepática (debido a la administración de anticonvulsivos)
- *hipocalcemia* asociada a hipoparatiroidismo
- osteodistrofia renal
- Osteoporosis postmenopáusica y senil

Debido a la liposolubilidad de la vitamina D no es preciso un aporte permanente, sino que puede administrarse en dosis semanales de 5.000 U o incluso de 100.000 U cada 4- 6 meses

- ***Cuidados de enfermería.*** riesgo de hipercalcemia tratamientos prolongados (determ periódicas calcemia y calciuria).

TABLA 40-3. Indicaciones y posología del grupo de la vitamina D

Fármaco	Efecto	Dosis habitual*
Colecalciferol (vitamina D ₃)	Prevención déficit vitamina D (niños)	200-400 U
	Prevención déficit vitamina D (> 25 años)	200-400 U
	Prevención déficit vitamina D (en perimenopausia y ancianos)	400-800 U
	Osteomalacia déficit de vitamina D	
	— con absorción intestinal normal	1.000-8.000 U
	— con malabsorción intestinal	40.000 o 10.000 U (i.m.)
	Raquitismo nutricional (niños)	
	— con absorción normal	1.000-5.000 U
Calcifediol	— con mala absorción intestinal	10.000-25.000 U
	Raquitismo vitamina D dependiente	3.000-15.000 U
	Prevención déficit vitamina D (niños)	200-400 U
	Prevención déficit vitamina D (en perimenopausia y ancianos)	400-800 U o 16.000 U/2-4 semana
	Osteomalacia déficit de vitamina D	16.000 U/48h
	Raquitismo nutricional	240-960 U o 180.000 U/2-3 meses
Calcitriol	Osteomalacia por anticonvulsionantes	16.000 U/4-5 días
	Osteodistrofia renal	Inicial 0,25 µg/24-48 h
	Raquitismo dependiente de vitamina D	Mantenimiento 0,5-1 µg 4-60 µg

* Dosis diarias por vía oral si no se especifica lo contrario. Dosis orientativas, existen diferencias según autores.

CALCITONINA

- Hormona sintetizada en las células C del tiroides, interviene en la regulación del metabolismo del calcio en el organismo y se opone a la acción hipercalcémica de la PTH.
- Su secreción está modulada por las conc plasm de calcio;
 - ↑calcio provoca su síntesis y liberación
 - ↓calcio la reduce.
- Para uso terapéutico, calcitonina de salmón (**salcatonina**) y la calcitonina de anguila (**elcatonina**).
- **Mecanismo de acción.** Inhiben la resorción ósea, mediante una acción directa sobre los osteoclastos.
- **Acciones farmacológicas.** Producen hipocalcemia y están dotadas de un efecto analgésico, posiblemente mediado por la liberación de endorfinas.

- ***Farmacocinética.*** vía parenteral (im o sc) e intranasal (-náuseas). La **calcitonina de salmón**, +utilizada. vía nasal biodisponibilidad menor, dosis mayores.
- ***Efectos adversos.***
 - + frecuentes son alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal) y vasomotoras (congestión y rubefacción).
 - Vía nasal puede originar rinitis, sequedad nasal, epistaxis y sinusitis.
 - Por su naturaleza peptídica, las calcitoninas pueden dar lugar a reacciones alérgicas, generales o locales.

- ***Aplicaciones farmacológicas.***

- enfermedad de Paget (sustituidas por los bisfosfonatos)
- Hipercalcemias
- osteoporosis
- dolor asociado a procesos metastásicos óseos.

- ***Cuidados de enfermería.***

- Los ppales efectos adversos se producen vía parenteral. Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar una prueba de sensibilización (vs 0,1 ml sol de 10 U/ml, diluyente solución salina fisiológica) aparición erupción o roncha a los 15 min es señal de sensibilización.
- Informar al paciente de la posible aparición de náuseas, vómitos y rubor facial.
- En admon vía nasal, alternar fosas nasales.

TABLA 40-4. Indicaciones y posología de la calcitonina

Fármaco	Enfermedad de Paget	Hipercalcemia	Osteoporosis	Dolor procesos metastásicos óseos
Calcitonina de salmón (salcatonina)	50 U/48 h a 100 U/día vía i.m., o s.c. 200 UI/día vía nasal	4-8 UI/kg/ 6-12 h i.m., s.c. 0,5-1,5 U/kg/h en infu- sión i.v. coninua 1-5 UI/kg/12 h bolo i.v.	100 U/día, s.c., i.m. 200 U/día, vía nasal de forma cíclica 10-15 días/mes por 3-6 meses/año	100-200 U /día, s.c., i.m.
Calcitonina de anguila (elcatonina)	40 UE/1-24 h a 80 UE/12 h, i.m. 80 UE/día, vía nasal (40 UE en cada fosa)		40 UE/12-24 h, i.m.	80-120 UE/día, i.m.

i.m. : intramuscular; i.v.: intravenosa; s.c.: subcutánea.

BISFOSFONATOS

- Son compuestos sintéticos
- Análogos al pirofosfato inorgánico, que constituye la estructura mineral ósea.
- Se sustituye un enlace P-O-P por uno P-C-P, más resistente a la hidrólisis enzimática.
- Tienen características farmacológicas y aplicaciones terapéuticas diferentes.
- Efectos a muy largo plazo desconocidos.
- ***Mecanismo de acción.*** A dosis bajas inhiben la resorción ósea por parte de los osteoclastos al disminuir tanto su número como su actividad e inducir su apoptosis, ejerciendo un efecto antirresortivo y a dosis más elevadas inhiben también la acción osteoblástica.

- ***Acciones farmacológicas.***

- Por su gran afinidad por el fosfato cálcico, se unen a la hidroxapatita y se acumulan en el hueso.
- Al igual que los pirofosfatos, inhiben tanto la formación como la disolución de los cristales de fosfato cálcico e hidroxapatita.
- su acción fundamental es su *capacidad antirresortiva*.
- Reducen la pérdida de mineralización y minimizan el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.

- ***Farmacocinética.*** La absorción intestinal es escasa, disminuida con las comidas, (st leche y hierro), se recomienda ingerir la cápsula o el comprimido enteros y sin disolver en boca, preferentemente al levantarse por la mañana (30-60 min antes del desayuno) con un vaso de agua corriente (cualquier bebida incluyendo el agua mineral, zumos o café, disminuyen la absorción). Quedan retenidos en el hueso durante mucho tiempo, probablemente toda la vida. Atravesan la placenta, con lo que sus efectos pueden producirse también en el feto.

- ***Efectos adversos.***

- la mayoría de los bisfosfonatos produce *intolerancia gastrointestinal* (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea e incluso ulceraciones de la mucosa)
- *hipocalcemia*
- *dolor óseo*
- *osteonecrosis de mandíbula*

- ***Aplicaciones terapéuticas.***

- osteoporosis, el **etidronato** disminuye el riesgo de fractura vertebral, pero no es eficaz en fracturas no vertebrales; relegado. El **alendronato** , **risedronato** (por vía oral) disminuyen el riesgo de fracturas vertebral y no vertebral.
- enfermedad de Paget vía oral el **etidronato**, el **clodronato**, el **risedronato** y el **tiludronato** como alternativa de segunda línea en los casos que no responden a etidronato y calcitonina. Por vía intravenosa, el **pamidronato**.
- hipercalcemias de las enfermedades malignas están indicados el **clodronato**, el **pamidronato** y el **zoledronato** (por vía intravenosa)

- ***Interacciones farmacológicas.***

- con aminoglucósidos se potencia la acción hipocalcémica de los bisfosfonatos.
- clodronato en ptes alérgicos al ácido acetilsalicílico puede prod broncoespasmo.

MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENOS

- acción
 - agonista estrogénica en hueso e hígado
 - antagonista estrogénica en mama y útero.

efectos beneficiosos de los estrógenos y no los perjudiciales.

- **raloxifeno**
 - alta eficacia en la prevención de fracturas vertebrales, semejante a los bisfosfonatos, pero no en las de cadera
 - admon vía oral, rápida absorción.
 - ↑ masa ósea y efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico (disminuye las concentraciones de colesterol total y LDL).
 - RA: sofocos (en los primeros meses de tratamiento), calambres en piernas y procesos tromboembólicos venosos.

TEST DE AUTOEVALUACIÓN



La administración conjunta de tetraciclinas y calcio no está recomendada porque:

- a) Se puede originar hipercalcemia.
- b) Se origina hipocalcemia.
- c) Se disminuye la absorción intestinal de las tetraciclinas.
- d) Pueden aparecer molestias gastrointestinales.
- e) No está contraindicado su uso conjunto.

TEST DE AUTOEVALUACIÓN



Entre las reacciones adversas que se pueden presentar con la vitamina D se encuentran:

- a) Las vitaminas no producen efectos adversos.
- b) Hipercalcemia derivada de la sobredosificación.
- c) Hipocalcemia.
- d) Hiperglucemia.
- e) Fracaso renal.

TEST DE AUTOEVALUACIÓN



La respuesta falsa con respecto a la calcitonina es:

- a) Interviene en la regulación del metabolismo del calcio.
- b) Se opone a la acción hiperglucémica de la parathormona.
- c) Se administra por vía oral.
- d) Produce hipocalcemia.
- e) Inhibe la resorción ósea.

TEST DE AUTOEVALUACIÓN



Señalar cuál de los fármacos que citamos a continuación está indicado en las hipercalcemias producidas por las enfermedades malignas:

- a) Zoledronato.
- b) Etidronato.
- c) Alendronato.
- d) Tiludronato.
- e) Risedronato