

TEMA 1 FARMACOLOGÍA DE LA ANGINA DE PECHO

La cardiopatía isquémica es una de las causas más frecuentes de muerte en los países desarrollados producida por un déficit de riego a nivel coronario. Las manifestaciones clínicas son varias y van desde la angina de pecho hasta el infarto agudo de miocardio.

La angina de pecho o ángor se caracteriza por un dolor opresivo a nivel precordial que a menudo se irradia al cuello, espalda, brazo izquierdo u otros. También se acompaña de cortejo vegetativo (sudoración, náuseas, vómitos, etc.).

FISIOPATOLOGÍA:

En el ataque anginoso se produce una isquemia transitoria del miocardio como consecuencia de un desequilibrio entre el aporte u oferta coronaria de O₂ y las necesidades o demandas miocárdicas de O₂.

- Frecuencia. Cardíaca
- Contractilidad del miocardio
- Tensión de la pared:
 - *Retorno venoso
 - *Presión arterial
- Contenido arterial de O₂
- Flujo sanguíneo coronario

Con el tratamiento farmacológico de la angina pretendemos evitar la crisis anginosa y mejorar la calidad de vida del paciente. El objetivo básico de los fármacos antianginosos es mejorar el balance entre la entrega y la utilización de oxígeno por parte del miocardio.

TIPOS DE ANGINA:

❑ SEGÚN PRESENTACIÓN CLÍNICA:

- ❑ **Angina de esfuerzo** (orgánica)
- ❑ **Angina de reposo y variante** (funcional: se da en reposo, en sueño, por vasoespasmo coronario)
- ❑ **Angina mixta**

❑ SEGÚN FORMA EVOLUTIVA:

- ❑ **Angina estable** ❑ aquella cuyas características clínicas no han cambiado en el último mes.
- ❑ **Angina inestable** ❑ aquella de reciente inicio (menos de un mes de evolución), o que va cambiando sus características y requiere ingreso hospitalario.

POSIBILIDADES DE ACTUACIÓN FARMACOLÓGICA:

Disminuyendo la demanda o aumentando el aporte de O₂. Así...

- 1 Se restablece el equilibrio entre demanda y oferta de oxígeno al miocardio.
- 2 Se suprime el dolor anginoso establecido y se previene su aparición.

Nota: "Carecen de actividad antiálgica propiamente dicha". NO SON ANALGÉSICOS.

PRINCIPALES GRUPOS DE FÁRMACOS ANGINOSOS:

- 1 **NITRATOS**
- 2 **ANTAGONISTAS DEL CALCIO**
- 3 **β- BLOQUEANTES (en SN vegetativo)**

NITRATOS

FÁRMACOS EMPLEADOS:

- Nitroglicerina (trinitrato de glicerilo)
- Dinitrato de isosorbida
- Mononitrato de isosorbida

NITROGLICERINA (Trinitrato de glicerilo): es muy volátil, hay que protegerla de la luz y calor, se renuevan cada 3-6 meses porque pierden actividad.

• **Farmacocinética:**

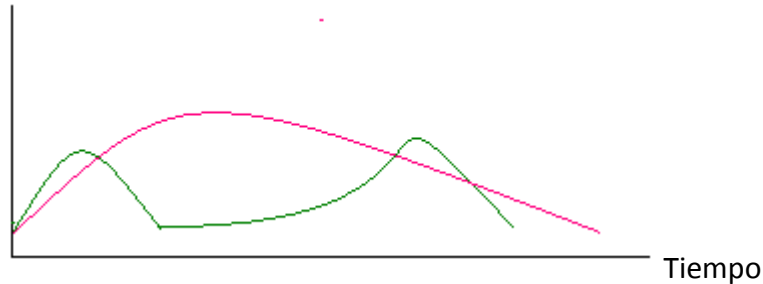
- 1) Elevado metabolismo hepático de primer paso (excepto mononitrato de isosorbida).
Condiciona la forma de administración, no llega mucha cantidad a la sangre por lo que habrá que aumentar la dosis o poner parches.
- 2) Formas de administración:
 - Sublingual: +rápida y -efecto de duración
 - Oral: biodisponibilidad baja
 - Cutánea: parches transdérmicos, gel
 - Intravenosa: perfusión continua

• **Biodisponibilidad:**

- 1 Fármaco que llega a la **circulación sistémica**.
- 2 **Vida media de eliminación de minutos**.

- 3 Preparados orales retard (no manipular ni machacar), formas cutáneas (parches 24h), infusión intravenosa (dura el tiempo de la infusión).
- 4 **Mononitrato de isosorbida**: mayor biodisponibilidad oral y $t_{1/2}$ más prolongado.

Nota: "Los preparados retard no se deben machacar porque pierden sus propiedades de liberación del fármaco".



- **Mecanismo de acción:**

Liberación de Óxido Nítrico (NO) → activación de la guanilato ciclasa → se forma GMPc intracelular (disminución de Ca^{++}) → relajación músculo liso de los vasos sanguíneos, vasodilatación, disminución del calcio.

- **Acciones farmacológicas:**

a) Relajación de la musculatura lisa vascular:

- **Vasodilatación venosa** (dosis mínimas)
 - **Disminución de la demanda miocárdica de O_2** (por disminución del retorno venoso y de la precarga)
- **Vasodilatación arterial** (dosis mayores)
 - Coronaria: **augmenta el aporte miocárdico de O_2** (por redistribución del flujo a la zona isquémica y mejoría del vasoespasmo)
 - **Cutánea, meníngea: efectos indeseables**

b) Relajación de la musculatura lisa no vascular.

- **Usos terapéuticos:**

1) Angina de pecho de esfuerzo y reposo:

a) Tratamiento del ataque anginoso instaurado:

- 1 NTG por vía sublingual 3 comprimidos espaciados cada 5min, si no cede... al hospital, signo de infarto.

- b) Prevención del ataque a corto plazo:
 - 2 NTG por vía sublingual (efecto +rápido, duración +corta)
 - 3 Dinitrato de isosorbida sublingual (efecto + lento, +duración)El uso de uno u otro depende del sujeto
- c) Prevención a largo plazo:
 - 4 Preparados orales y cutáneos (parches).

2) **Angina inestable:**

- a) Control exhaustivo hospitalario (NTG IV)

3) **Otros:**

- a) ICC (Insuficiencia Cardíaca Congestiva)
- b) IAM (Infarto de Miocardio). Uso dudoso

PROBLEMAS DEL EMPLEO DE NITRATOS:

REACCIONES ADVERSAS:

- ☒ Derivado de su efecto vasodilatador:
 - ☒ Cefaleas pulsátiles
 - ☒ Enrojecimiento cutáneo
 - ☒ Taquicardia reactiva
 - ☒ Hipotensión arterial (x efecto vasodilatador sobretodo hipotensión ortostática)
- ☒ Fenómenos irritativos locales (parches) ☒ cambiar sitio colocación.

- **Tolerancia:** Sobretudo en la prevención a largo plazo
 - ☒ Con la consiguiente pérdida de eficacia. La dependencia se manifiesta mediante una reacción de abstinencia con ataques anginosos e incluso IAM al suspender la exposición continua del fármaco.
 - ☒ Problemas con los parches y preparados de liberación sostenida (no con vía sublingual o duración corta)
 - ☒ Se disminuye dejando un intervalo libre de tratamiento durante el día

Nota: “Los parches se dejan 16h y se quitan 8h”. Se quitan por la noche y se les coloca por la mañana.

- **Interacciones Farmacológicas:**

- 1 Otros fármacos vasodilatadores potencian su efecto hipotensor
 - ☐ **Ejemplo: Sildenafil o VIAGRA: contraindicada su asociación.**

ANTAGONISTAS DEL CALCIO (administrar asociados a β -bloqueantes o Nitratos)

- 1 **Dihidropiridinas, (Nifedipino, Amlodipino)**
- 2 **Verapamilo y Diltiazem**
- 3 Otros: **Flunarizina y Cinarizina**

- **Farmacocinética:**

- ☐ Vías de administración: Oral, algunos i.v (otras indicaciones)
- ☐ T $\frac{1}{2}$ variable entre compuestos (3h Nifedipino, 40h Amlodipino)
- ☐ Existen preparados de liberación retardada.

- **Mecanismo de acción:**

- ☐ Bloqueo selectivo de los canales de Ca^{++} voltaje-dependientes
- ☐ Bloqueo de la entrada de Ca^{++} al interior de la célula.
- ☐ Relajación del músculo liso.

- **Acciones farmacológicas:**

- ✓ **Relajación del músculo liso vascular: (vasodilatación)**

- ☐ Arterioles mayor que venosa ☐ **Dihidropiridinas >> Verapamilo > Diltiazem**
- ☐ Disminuye demanda miocárdica de O_2 por disminución de la postcarga (Dihidropiridinas)
- ☐ Aumenta el aporte de O_2 (vasodilatación coronaria y redistribución de flujo a la zona isquémica)

- ✓ **Depresión de la función cardíaca:**

- ☐ **Verapamilo > Diltiazem >> Dihidropiridinas**
- ☐ Disminuye la frecuencia cardíaca
- ☐ Disminuye la contractilidad
- ☐ Disminuye la demanda miocárdica de O_2 .

- **Usos terapéuticos:**

- 1 Angina de pecho de esfuerzo y de reposo
 - ☐ Prevención a largo plazo
 - ☐ Posibilidad de asociar a otros antianginosos (excepto Verapamilo)
- 2 Antiarrítmicos (Verapamilo y Diltiazem)

- 3 Antihipertensivos (Todos ellos)
- 4 Otros usos: Migrañas, Insuficiencia Vascular Periférica, Espasmo cerebral...

PROBLEMAS DEL EMPLEO DE ANTAGONISTAS DEL CALCIO:

REACCIONES ADVERSAS:

- ☒ Derivadas de la vasodilatación (Dihidropiridinas)
 - ☒ Cefaleas
 - ☒ Enrojecimiento
 - ☒ Taquicardia refleja (Puede desencadenar en una crisis) (se produce menos con preparados de liberación prolongada) (+ Frecuencia. Con Dihidropiridinas)
 - ☒ Hipotensión
 - ☒ Edemas maleolares

- ☒ Derivadas de la depresión cardiaca (Verapamilo y Diltiazem)
 - ☒ Bradicardia
 - ☒ Bloqueos cardíacos
 - ☒ Disminución excesiva de la contractilidad cardiaca
 - ☒ Estreñimiento

- ☒ DEPENDENCIA: Respuesta de rebote tras retirada brusca (puede aparecer crisis de angina de pecho). Retirar poco a poco. "No crean tolerancia"

BLOQUEANTES BETA-ADRENÉRGICOS

MECANISMO DE EFECTO ANTIANGINOSO:

- ☒ Disminución de la demanda de O₂ cardiaco por:
 - ☒ Disminución frecuencia y contractilidad cardiaca
 - ☒ Disminución de la presión arterial (disminución de la postcarga)

- ☒ Aumento del aporte de O₂:
 - ☒ Redistribución del flujo al endocardio (angina de esfuerzo)

USOS CLINICOS COMO ANTIANGINOSOS:

- 1) Angina de pecho de esfuerzo:
 - ☒ Prevención a largo plazo
 - ☒ Asociación con otros antianginosos (excepto Verapamilo)

- 2) Prevención secundaria del infarto de miocardio
 - ☒ Administración inmediata y mantenida a largo plazo
 - ☒ Disminución de la mortalidad

REACCIONES ADVERSAS:

- ❓ **Las típicas del grupo**
- ❓ Fenómeno de rebote tras suspensión brusca del ttº
- ❓ Peligro de asociación con Verapamilo

TERAPÉUTICA DE LA ANGINA DE PECHO:

I. NORMAS GENERALES:

- Diagnóstico y tratamiento de los factores de riesgo.
- Detención y eliminación de los factores desencadenantes de la crisis.

II. TTº FARMACOLÓGICO:

- Fármacos antianginosos en la crisis de angina:
 - De elección: NTG vía sublingual
 - De 2ª elección: Dinitrato de Isosorbida vía sublingual (tarda mas en actuar)
- Fármacos antianginosos en la profilaxis del ataque de angina
- AAS a dosis bajas en la prevención 2ª (disminuye la incidencia de muerte en IM)

III. TTº QUIRÚRGICO = Angioplastia

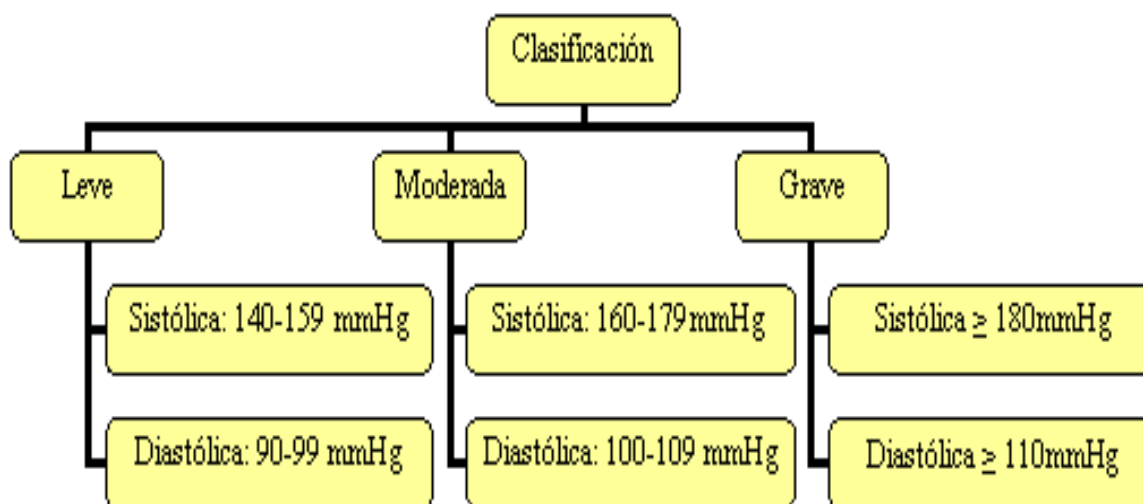
TEMA 2 TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

- 1 Enfermedad de elevada prevalencia (afecta al 20-30% de la población española).
- 2 Factor de riesgo para el infarto de miocardio.
- 3 Primera causa de ACV en pacientes mayores de 65 años.
- 4 Después de la diabetes, principal causa de insuficiencia renal.

OBJETIVO DEL TRATAMIENTO:

- 1 Disminuir la mortalidad.
- 2 Disminuir las complicaciones disminuyendo la cifra de TA.

CATEGORIZACIÓN DE LA HTA EN FUNCION DE SU INTENSIDAD:



FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES ASOCIADOS:

- Obesidad abdominal.
- Tabaquismo
- Edad avanzada
- Hiperlipoproteinemia
- Antecedentes:
 - **Diabetes Mellitus**
 - **Patología cardiovascular y/o renal asociada**

FÁRMACOS: ANTIHIPERTENSIVOS

1. Diuréticos
 2. Betabloqueantes adrenérgicos
 3. Antagonistas del calcio
 4. Antagonistas de la angiotensina
- } FÁRMACOS DE PRIMERA ELECCIÓN
5. Otros antihipertensivos:
 - Vasodilatadores directos
 - De acción central

DIURÉTICOS

Actúan a nivel del túbulo renal promoviendo la eliminación de agua y electrolitos (fundamentalmente el Na^+).

Existen diferentes tipos de diuréticos según su capacidad de eliminar Na^+ :

- Eficacia ligera
- Eficacia moderada
- Eficacia elevada

TIPOS PRINCIPALES DE DIURÉTICOS:

Los vamos a clasificar según la capacidad de eliminar sodio.

DIURÉTICOS DE EFICACIA MODERADA

1. Tiazídicos: **Hidroclorotiazida**
2. Análogos no tiazídicos: **Clortalidona**

- Efecto y vida media más prolongada > 48h
- Son los diuréticos más utilizados
- Eficacia diurética moderada (5-10% del sodio filtrado), ésta es la cantidad que elimina de sodio
- Efecto antihipertensivo propio, disminuyen las resistencias periféricas (producen vasodilatación por acción directa sobre los vasos sanguíneos).
- Actúan en el túbulo contorneado distal.

REACCIONES ADVERSAS:

- 1 Hidroelectrolíticas:
 - hiponatremia
 - **hipopotasemia** (pudiendo llegar a ser grave)

- hipocloremia

2 Metabólicas:

- hiperglucemia
- hiperuricemia (↑ ácido úrico en sangre)
- hiperlipemia (↑ colesterol total LDL, y ↓ HDL o sin cambios)

DIURÉTICOS DE EFICACIA ELEVADA O DIURÉTICOS DEL ASA

- Agente prototipo: **Furosemida** (Seguril®)
- Diuréticos muy eficaces (10-25% del sodio filtrado)
- Actúan en el asa de Henle
- No son normalmente de elección en HTA. Se reservan para patologías edematosas, ya que son de actuación rápida pero de corta duración (diuresis muy copiosa)

REACCIONES ADVERSAS: similares a tiazídicos pero:

- **Hidroelectrolíticos:**
 - más frecuentes
 - más severos
 - hipocalcemia → pérdida de Ca (no con tiazídicos)
- **Metabólicos:**
 - hiperglucemias menos frecuentes
- **Ototoxicidad** (efecto solo de la furosemida)

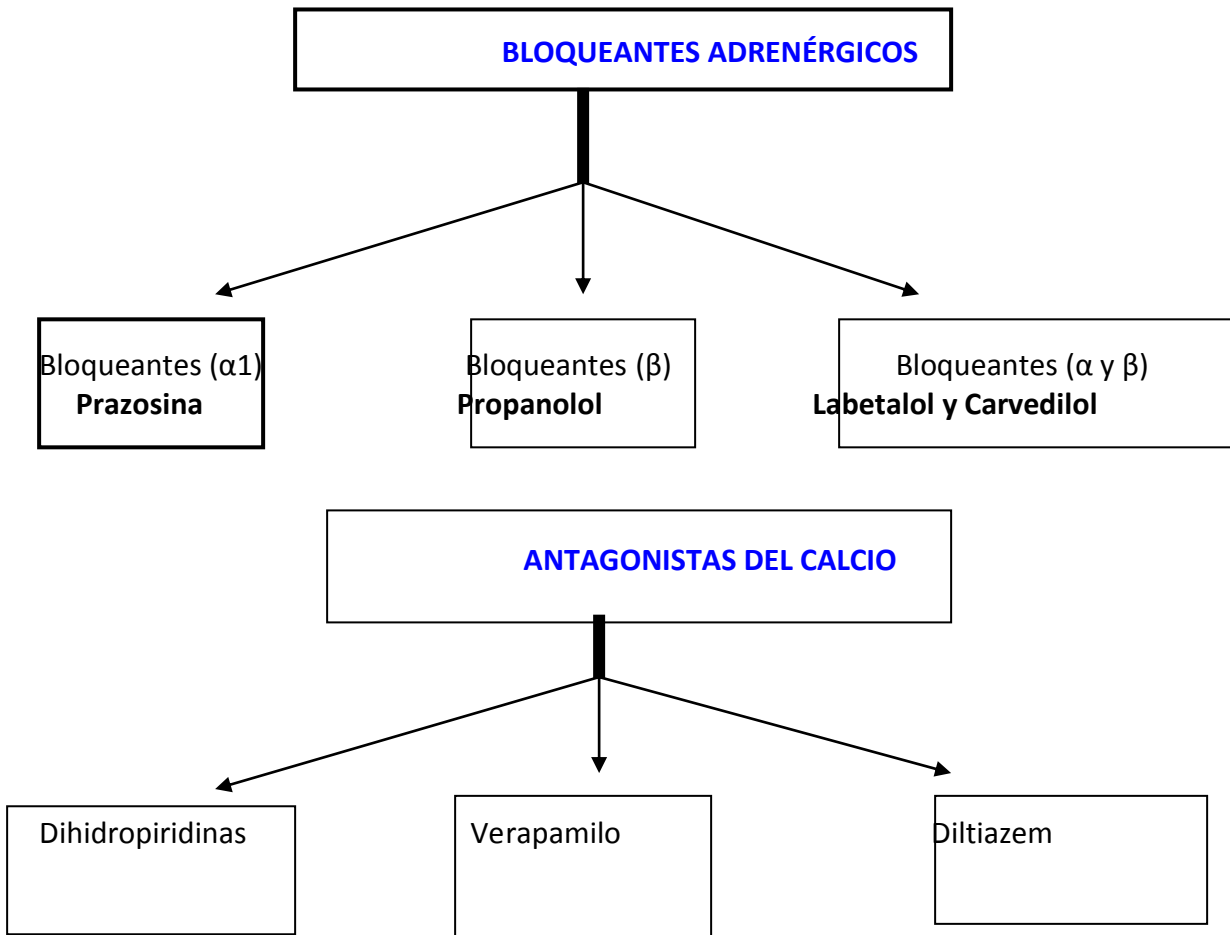
Con los grupos anteriores se guarda calcio en sangre y en éste se pierde.

DIURÉTICOS DE EFICACIA LIGERA O AHORRADORES DE POTASIO

- Antagonistas de la aldosterona:
 - **Espironolactona** (actúan bloqueando el sitio en el que actúa la aldosterona)
- Pseudoantialdosterónicos:
 - **Triamtereno**
 - **Amilorida** (falsos porque no actúan realmente en el sitio de la aldosterona pero al final obtenemos lo mismo, bloquean los canales del sodio)
- Eficacia baja ($\leq 5\%$ del sodio filtrado)
- Actúan a nivel del túbulo contorneado distal y colectores
- Se utilizan siempre en asociación (para la HTA) → así conseguimos + eficacia y evitar la hipopotasemia.

REACCIONES ADVERSAS:

- Hiperpotasemia
- Efectos antiandrogénicos de la aldosterona (antagonistas de la aldosterona)
 - ↑ de las mamas e impotencia en el varón (ginecomastia...)
 - alteraciones menstruales en mujeres

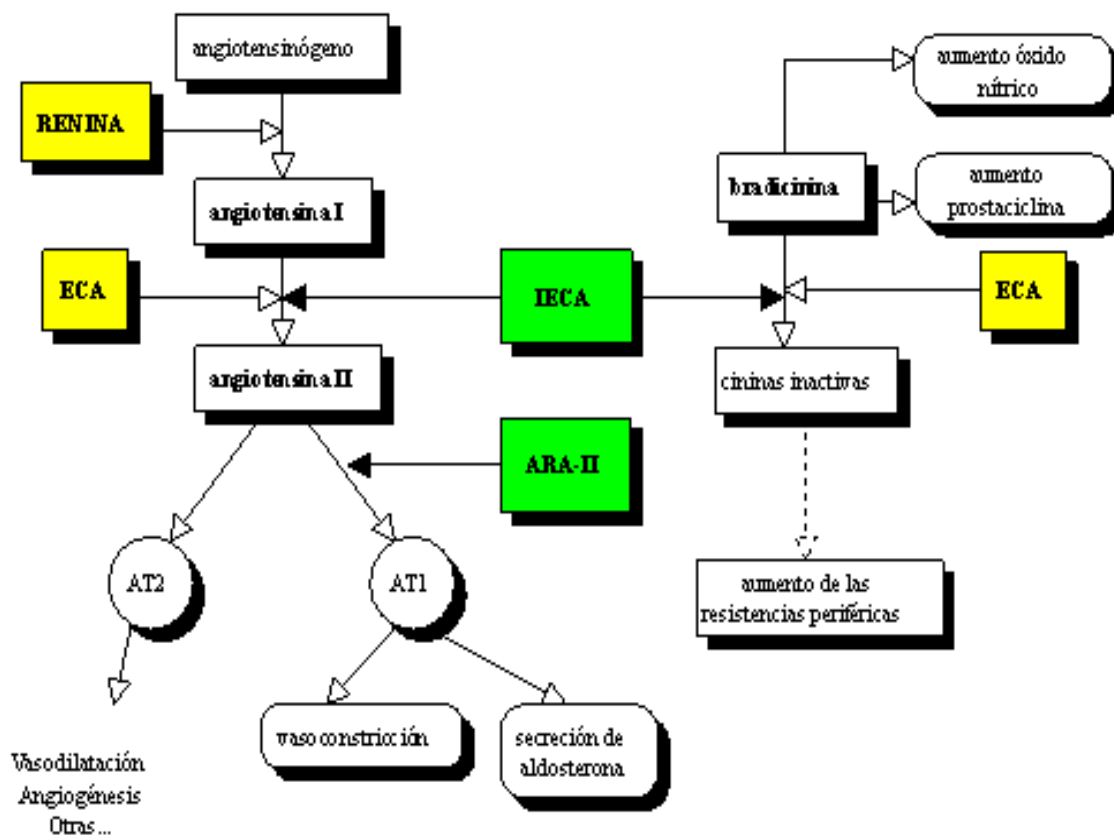


ANTAGONISTAS DE LA ANGIOTENSINA

- 1 Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA): Enalapril (impiden que se forme Angiotensina II)
- 2 Antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA-II): Losartán (impiden que actúe la Angiotensina II)

Estos fármacos actúan como vasodilatadores y promueven la diuresis
Indicados también en la insuficiencia cardíaca

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA



ACCIONES DE LA ANGIOTENSINA II:

- **Vasoconstricción** (directamente puede aumentar la TA)
- **Retención de sodio y agua** (cuando la PA cae a nivel del riñón se libera renina que actúa sobre el angiotensinógeno, lo cual da lugar a la angiotensina II que es quien retiene agua y sodio)
- **Efectos tróficos a nivel vascular y del miocardio** (participa en el remodelado vascular y cardíaco que es el que actúa en la IC y hace que progrese)

REACCIONES ADVERSAS:

IECA

FRECUENTES (>10%)

- Tos seca

OCASIONALES (1-9%)

- Disgeusia (pérdida o alt. del gusto)

Hiperpotasemia

- Erupciones cutáneas
- Proteinuria
- Hiperpotasemia
- Insuficiencia renal aguda

RARAS (<1%) diferidos

- Hipotensión inicial brusca
- Angioedema (inflamación de glotis)
- Agranulocitosis
- Toxicidad fetal

ARA-II

MUCHO MENOS FRECUENTES

- Cefaleas
- Mareos
- No tos ni angioedema
- Toxicidad fetal equival.

TOTALMENTE CONTRAINDICADOS EN EL EMBARAZO

OTROS ANTIHIPERTENSIVOS

VASODILADORES DIRECTOS

NITROPRUSIATO SÓDICO

- Vasodilatador arterial y venoso de gran potencia
- Vida media muy breve
- Administración exclusivamente intravenosa
- Se reserva para el tratamiento de crisis hipertensivas siempre a nivel hospitalario (nunca más de 48h seguidos ni en infusión)

PRECAUCIONES EN LA ADMINISTRACIÓN (Se producen efectos tóxicos con la luz y se adhiere a los plásticos)

DE ACCIÓN CENTRAL: AGONISTAS α_2

Moxonidina (actual)

Clonidina

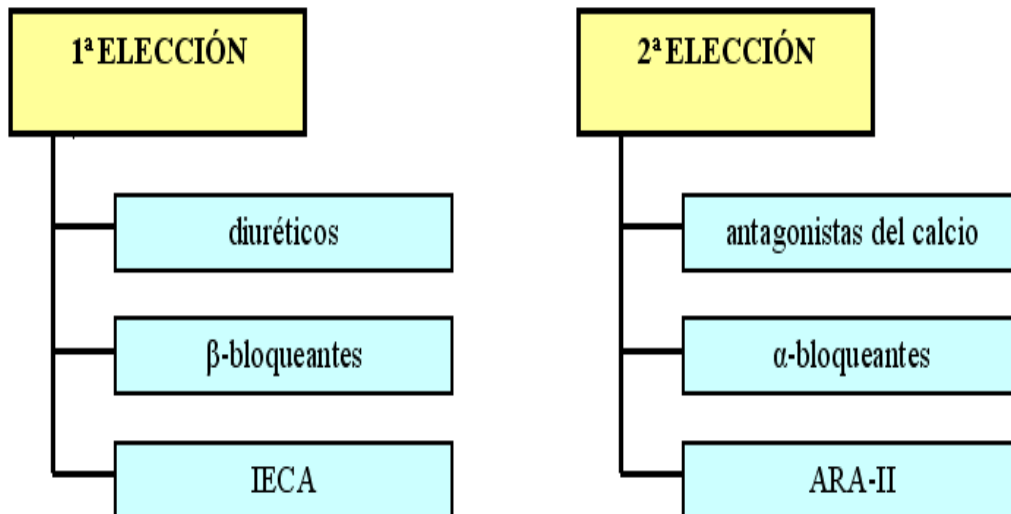
Metildopa

- Se reservan para pacientes con hipertensión refractaria

REACCIONES ADVERSAS:

- Sedación
- Somnolencia
- Cuadros de depresión

CATEGORIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS:



“CONSIDERANDO EFICACIA, TOLERABILIDAD Y PRECIO”

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO:

- ☒ En hipertensión leve sin factores de riesgo asociados puede ser suficiente modificar el estilo de vida.
- ☒ El fármaco a utilizar debe elegirse en función de los posibles factores de riesgo asociado a la tolerabilidad individual.
- ☒ En pacientes mal controlados puede ser necesario el uso de 2 o 3 antihipertensivos asociados.
- ☒ Importancia de establecer medidas encaminadas a prevenir incumplimiento del tto.

MEDIDAS COMPLEMENTARIAS DEL TRATAMIENTO:

- Limitar la ingesta de sal
- Limitar la ingesta de alcohol
- Reducir sobrepeso
- Aumentar la practica de ejercicio.

“EL TRATAMIENTO DE LA HTA EVITA EL ACV SEGUIDO DE MUERTE”

TEMA 3 TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

FISIOPATOLOGÍA:

La IC es un estado fisiopatológico en el cual existe una anomalía en la función cardíaca que hace que el corazón no pueda bombear la cantidad de sangre necesaria para los requerimientos metabólicos de los tejidos, o lo hace sólo a partir de una presión de llenado anormalmente elevada.

CONCEPTO:

Síndrome clínico complejo caracterizado por anomalías de la función ventricular izquierda y alteraciones de la regulación neurohormonal.

SINTOMATOLOGÍA:

- Disnea
- Intolerancia al ejercicio físico
- Retención de líquidos y edema.
- Reducción de la longevidad.

CAUSAS PRINCIPALES DE INSUFICIENCIA CARDIACA:

Cardíacas

- Cardiopatía isquémica
- Valvulopatías
- Arritmias
- Miocardiopatía

Extracardíacas

- HTP
- Diabetes
- EPOC
- Anastomosis arteriovenosa

- Existencia de daño miocárdico y/o sobrecarga hemodinámica.

MECANISMOS COMPENSATORIOS:

Existencia de daño miocárdico y/o sobrecarga hemodinámica, que hacen que se pongan en marcha los mecanismos de adaptación o compensación:

1) Remodelación cardíaca:

- Dilatación (cardiomegalia)
- Hipertrofia

2) Activación neurohormonal:

- Activación del sistema simpático.
- Activación del sistema Renina-angiotensina-aldosterona
- Liberación de sustancias vasoactivas:
 - ☐ Vasopresina-arginina, endotelina1, péptido atrial natriurético,...

CONSECUENCIAS:

- Reducción del gasto cardiaco
- Aumento de la precarga → edema (por aumento de la presión capilar)
- Descenso de la perfusión tisular
- Aumento de la postcarga (por la vasoconstricción periférica)

FARMACOS UTILIZADOS EN TRATAMIENTO DE LA IC:

1 MEJORAN LA SINTOMATOLOGÍA

- ☐ *Fármacos inotrópicos*
- ☐ *Diuréticos*

1 REDUCEN EL REMODELADO CARDIACO

- ☐ *Vasodilatadores* (IECAS y otros)
- ☐ *Bloqueantes β -Adrenérgicos* (↓FC, ↓Contrac)
- ☐ *Antagonistas de la aldosterona*

A. FARMACOS INOTRÓPICOS (↑contractilidad del miocardio)

- **GLUCÓSIDOS DIGITÁLICOS: Digoxina**
- **OTROS**

❖ GLUCÓSIDOS DIGITÁLICOS: DIGOXINA

- Mecanismos de acción:

Los pacientes que consumen digital presentan las siguientes modificaciones en el ECG: aumento del intervalo PQ, disminución del intervalo QRS, disminución del segmento ST y disminución de la onda T.

<u>MECANISMO DE ACCIÓN</u>	<u>EFECTOS FARMACOLÓGICOS</u>
Bloqueo de la Na/K-ATPasa (↑Na→↑Ca intracelular)	- Aumento inotropismo (↑contractilidad) - Aumento excitabilidad (puede haber arritmias) - Vasoconstricción
Aumento del tono vagal	- Bradicardia (cronotropismo) - Depresión de la conducción AV, que puede originar bloqueos
Reducción de la actividad simpática	- Disminución de la noradrenalina - Reducción actividad renina-angiotensina-aldosterona - Disminución de la aldosterona
Acciones neurohormonales	- Aumento de péptidos natriuréticos (PNA) - Aumento de la GMPc

- **Acciones de la Digoxina:**

Sujeto sano:

- Aumento del inotropismo
- Vasoconstricción → aumento pre/postcarga
- Aumento del tono vagal → bradicardia
- ☐ GASTO CARDIACO NORMAL O REDUCIDO

Insuficiencia cardiaca:

- Aumento del inotropismo
- Descenso pre/postcarga
- Reducción del tono simpático
- ☐ GASTO CARDIACO AUMENTADO

- **Farmacocinética: Digoxina**

- Vías de administración: oral, i.v., no i.m.
- Biodisponibilidad oral; 75%
- Unión a proteínas plasmáticas; 25%
- Distribución tisular: corazón, hígado, riñón,...
- Volumen aparente de distribución; 4-7 l/Kg.
- Vida media de eliminación; 36-48h (cada 24h ó ocasionalmente cada 48h).se da dosis inicial de choque/impregnación y luego dosis normales.
- Vías de eliminación (no se elimina a nivel hepático, prácticamente se elimina de forma activa)
 - Excreción renal; 75% (sin metabolizar)
 - Excreción biliar; 15%

Al no tener eliminación hepática produce menos interacciones con fármacos que se eliminan por el hígado.
- Rango terapéutico estrecho: 0.8-2.0 ng/ml (por debajo no afecta y por encima intoxicación → por esto la utilidad de medir los niveles plasmáticos).

- **Indicaciones**

- IC
- Taquiarritmias supraventriculares (produce bloqueo AV)

EFFECTOS ADVERSOS: DIGOXINA

☒ Cardiovasculares

- ☒ Bradicardia sinusal
- ☒ Bloqueo auriculo-ventricular
- ☒ Taquiarritmias supraventriculares/ventriculares

☒ Gastrointestinales

- ☒ Anorexia, náuseas, vómitos,...
- ☒ Dolor abdominal, diarrea

☒ SNC

- ☒ Cefaleas
- ☒ Sedación/confusión mental
- ☒ Delirium (muy raro)
- ☒ Neuralgias faciales

☒ Oculares

- ☒ Escotomas (manchas oscuras por encima de los objetos, por afectación de una parte del campo visual)
 - Cromatopsias (alteración de la percepción de los colores por acumulación del fármacos sobre el nervio óptico, sobretodo del verde y del amarillo)
- ☒ Visión borrosa/diplopia
- ☒ Neuritis óptica (muy raro)

☒ Endocrinas

- ☒ Ginecomastia y galactorrea, ya que inhibe el metabolismo de los estrógenos.

FACTORES QUE AFECTAN A LA EFICACIA DE LA DIGOXINA

Aumento del efecto

- 1) Hipopotasemia
- 2) Hipercalcemia
- 3) Hipomagnesemia
- 4) Neonatos y ancianos, puede existir
Una disminución de la filtración renal.

Descenso del efecto

- 1) Hiperpotasemia
- 2) Hipocalcemia
- 3) Hipermagnesemia
- 4) lactantes y niños

FARMACOS QUE POTENCIAN EL EFECTO DE LA DIGOXINA:

- **Por interacción farmacocinética:** (↓ del aclaramiento).
 - Amidarona
 - Diltiazem
 - Verapamilo
 - Propafenona
 - Quinidina
- **Por interacción farmacodinámica:** (es la causa más frecuente de intoxicación digitálica) Importante.
 - Diuréticos no ahorradores de potasio.
 - β -Bloqueantes
 - Diltiazem
 - Propafenona (antiarrítmico)

OTROS FARMACOS INOTROPICOS

SIMPATICOMIMÉTICOS:

- 1 **Dopamina:** actúan sobre receptores adrenérgicos (β y/o $\alpha\beta$) y dopaminérgicos según la dosis.
 - ☒ A dosis bajas: vasodilatación
 - ☒ A dosis intermedias: acción inotropa y vasodilatación
 - ☒ A dosis alta: acción inotropa y vasoconstricción
- 2 **Dobutamina:** acción preferente β_1

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA: Amrinona

- 1 Inhiben la fosfodiesterasa tipo III → aumenta AMPc intracelular → acción inotropa (+) y vasodilatadora.
 - 2 Toxicidad frecuente: hipotensión, intolerancia digestiva, plaquetopenia.
- ☒ **Ambos grupos** producen vasodilatación y aumento del inotropismo, carecen de efectos neurohormonales.
 - ☒ Son útiles a corto plazo (vía i.v, perfusión) en el tratamiento del paciente hospitalario descompensado.
 - A largo plazo aumenta la mortalidad, por lo que su utilización es muy restringida.

B. DIURÉTICOS

C. VASODILATADORES

D. BLOQUEANTES β - ADRENÉRGICOS

E. ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA

IC: FARMACOS DE PRIMERA ELECCIÓN

- **IECA:** reducen la mortalidad.
- **Digoxina:** no afecta a la mortalidad, pero reduce la frecuencia de la hospitalización.
- **Diuréticos:** especialmente indicados en pacientes con retención hídrica importante.
- **β -bloqueantes:** reducen la mortalidad. Administrarlos con precaución.

IC: FARMACOS DE SEGUNDA ELECCIÓN

- **ARA-II:** alternativa a los IECA en pacientes que no lo toleran.
- **Nitratos + hidralazina:** pueden asociarse a los IECA en pacientes que responden parcialmente a los mismos o sustituirlos en aquellos que no los toleran.
- **Espironolactona:** reduce la mortalidad y el riesgo de hospitalización del paciente con IC severa.

TEMA 4 FARMACOLOGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO

- 1) **ANTIASMÁTICOS**
- 2) **MUCOLÍTICOS**
- 3) **ANTITUSÍGENOS**
- 4) **ANTIISTAMÍNICOS H1**

VENTAJAS DE LA VÍA INHALATORIA EN RELACIÓN A LA SISTÉMICA:

- Baja Biodisponibilidad sistémica → igual efecto a nivel respiratorio pero menos efectos sistémicos.
- De la dosis administrada:
 - ☒ 80-90% se deposita en la boca, orofaringe, faringe y tráquea → puede ser deglutida.
 - ☒ 10-20% llega a los bronquios.

La mayor parte de estos fármacos no se absorbe, aunque se deglutan. Hay otros que si se absorben pero sufren un marcado efecto de primer paso (corticoides)→Se eliminan mucho en el hígado, no en la circulación sistémica.

DISPOSITIVOS UTILIZADOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS VÍA INHALATORIA:

1. Inhaladores:

- Inhaladores presurizados de dosis controlada (cámara espaciadora)
- Inhaladores de polvo (dependen de la capacidad inhalatoria del sujeto).

2. Nebulizadores: generan partículas más finas que penetran a mayor profundidad, en el árbol bronquial → mayor posibilidad de efectos adversos (toxicidad).

ASMA BRONQUIAL

CONCEPTO:

Enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas a la que se asocia intensa hiperreactividad bronquial frente a diversos estímulos, originando una obstrucción bronquial generalizada generalmente reversible.

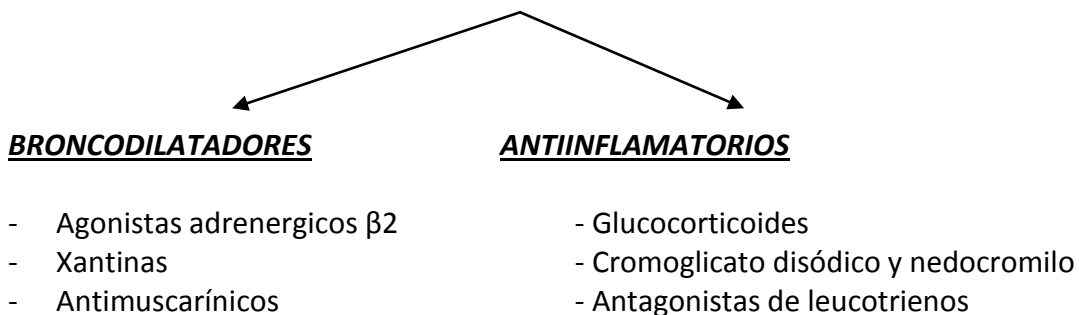
SINTOMATOLOGÍA:

- Disnea
- Tos
- Sibilancias

FASES DE LA CRISIS DEL ASMA:

- **FASE PRECOZ O INMEDIATA** a la exposición del estímulo: que se debe a un broncoespasmo.
- **FASE TARDÍA:** broncoespasmo e inflamación. Se inicia en la fase precoz y está provocada por la liberación de mediadores de distintas clases (mastocitos, eosinófilos y los linfocitos T).

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DEL ASMA



BRONCODILATADORES

AGONISTAS ADRENERGICOS β_2

- **Mecanismos de acción: Agonistas de Receptores β_2 → Broncodilatación:**

(Broncodilatadores mas eficaces que tenemos hoy día. Su principal acción es la relajación de los bronquios por acción directa sobre los receptores adrenérgicos β_2 . No actúan nada sobre el componente inflamatorio. Si hay que utilizarlos como tratamiento crónico, nunca se utilizan solos porque pueden empeorar el cuadro).

- **Clasificación:**
- **Corta duración (4-6h) y rápido inicio (5-15min): Salbutamol → (Ventolín)**
 - Vía inhalatoria de elección
 - Otras vías: oral, parenteral → mayor riesgo
 - Tratamiento de elección en el ataque asmático instaurado
 - Prevención a corto plazo del asma ejercido por ejercicio u otros estímulos

- Larga duración (10-12h) y lento inicio: Salmeterol
 - Utilidad preventiva a largo plazo en el asma pero no en el ataque instaurado.
 - Uso en EPOC

EFFECTOS ADVERSOS:

- Escasos por vía inhalatoria.
 - Por sobreutilizar el inhalador:
 - ☒ Temblor
 - ☒ Taquicardia
 - ☒ Nerviosismo
 - ☒ Insomnio
- (También depende de la sensibilidad que tenga cada paciente)

XANTINAS

- Preparados:
 - *Teofilina*
 - Sales que liberan Teofilina: ***Aminofilina***
- Farmacocinética:
 - Vías de administración:
 - Oral (preparados normal y retard) 3 o 4 veces/día
 - Intravenosa (Aminofilina)
 - Metabolismo hepático elevado (puede saturarse), excreción renal
 - Numerosos factores pueden influir en su metabolismo → aumentando o disminuyendo su vida media de eliminación (t1/2) (fármacos y alimentos)
 - Utilidad de la determinación de los niveles plasmáticos, ya que tienen un rango terapéutico muy estrecho, sobretodo en ancianos, enfermos hepáticos y renales.
- Mecanismo de acción:
 - No bien conocido, parece que bloquea receptores de Adenosina y también inhiben a la Fosfodiesterasa.
- Acciones Farmacológicas:
 - Broncodilatación (por acción directa sobre el músculo liso bronquial)
 - Vasodilatación (HTA)
 - Aumento de la frecuencia y contractilidad cardiaca (producen taquicardia que en dosis elevadas dan lugar a arritmias)

- Estimulación del SNC (té, café...)
- Otros (aumento de la contractilidad del diafragma,...)
- **Usos Clínicos:**
 - De segunda elección en asma y EPOC
 - Se utiliza en apnea del prematuro (estimula el centro respiratorio)

EFFECTOS ADVERSOS:

- **Gastrointestinales:** Irritantes
 - Anorexia
 - Nauseas
 - Diarrea
- **Cardiacos:**
 - Arritmias
 - Taquicardia
- **Estimulación del SNC:**
 - Insomnio
 - Convulsiones: a dosis altas.

INTERACCIONES con otros fármacos y con alimentos.

ANTIMUSCARÍNICOS

- **Preparados:**
 - ☐ Duración corta: **Bromuro de Ipratropio** (Atrovent®)
 - ☐ Duración larga: **Bromuro de Tiotropio 1**(Spiriva.®.)

1 Son antagonistas competitivos de la acetilcolina en receptores bronquiales

- **Farmacocinética:**
 - Administración inhalatoria
 - Mínima absorción sistémica
- **Efectos farmacológicos y usos clínicos:**
 - Broncodilatación de inicio lento y duración corta (ipratropio) o larga (tiotropio).
 - Utilidad en EPOC (mayor utilidad en EPOC que en asma)
 - Asma (ancianos o asociados a agonistas β_2)

Los broncodilatadores no son antiinflamatorios: hay que poner también antiinflamatorios si es de forma continua porque estamos tratando inflamación de base además al dilatar pueden entrar mas "cosillas".

EFFECTOS ADVERSOS:

- Infrecuentes y poco graves (como mucho se quejan de mal sabor de boca, sequedad de boca, garganta...)

☒ **TIOTROPIO:** mayor duración del efecto → 1dosis/día. Mejoran el cumplimiento y es más cómodo para el paciente).

ANTIINFLAMATORIOS BRONQUIALES

- GLUCOCORTICOIDES
- CROMOGLICATO DISÓDICO Y NEDOCROMILO
- ANTAGONISTAS DE LEUCOTRIENOS

GLUCOCORTICOIDES:

- **Preparados:**
 - Vía inhalatoria: **Beclometasona y Budesonida**
 - Vía sistémica: **Prednisona y Metilprednisolona (Urbason®)**
- **Mecanismo de acción:**
 - Actúan sobre distintos componentes de la respuesta inflamatoria en el asma
- **Acción farmacológica en el asma bronquial:**
 - Disminuye la respuesta inflamatoria tardía
 - Reduce la hiperreactividad bronquial (uso crónico)
 - Potencian el efecto broncodilatador de los adrenergicos β_2
- **Uso en el Asma:**
 - ☒ **Vía inhalatoria:**
 - ☒ Tratamiento a largo plazo en el asma persistente.
 - ☒ **Vía sistémica (oral, iv):**
 - ☒ Status asmático (tratamiento de las crisis que no responden a los broncodilatadores, en pauta corta)
 - ☒ Exacerbaciones del asma grave

REACCIONES ADVERSAS:

- **Vía sistémica:**
 - Muy numerosas (**las típicas del grupo**)
- **Vía inhalatoria:**
 - Locales:
 - Disfonías
 - Candidiasis orofaríngea
 - Sistémicas:
 - Pueden aparecer a dosis elevadas, parece que a dosis bajas-medias no los producen. (Parece que inhiben el crecimiento de los niños)

CROMOGLICATO DISÓDICO Y NEDOCROMILO:

- Mecanismo de acción debatido
- Vía de administración: inhalatoria
- Utilidad exclusivamente profiláctica
- El efecto máximo tarda 2-4 semanas en manifestarse
- Variabilidad interindividual en la respuesta
- Son más eficaces en los niños

REACCIONES ADVERSAS: mínimas

- Irritación local:
 - Tos
 - Irritación faríngea
- Cefaleas ocasionales

ANTAGONISTAS DE LEUCOTRIENOS:

- **Compuestos:**
 - **Montelukast**
 - **Zafirlukast**
- Vía de administración: oral
- Antagonistas de receptores de leucotrienos
- Utilidad como preventivos
- Variabilidad interindividual en la respuesta
- Uso como coadyuvantes en pacientes no controlados con corticoides inhalados y agonistas β_2

EFFECTOS INDESEABLES:

- Cefaleas
- Aumento de las transaminasas

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS EN EL ASMA BRONQUIAL

MEDIDAS PREVENTIVAS

- Disminuir o suprimir la exposición a los agentes desencadenantes.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- Siempre que sea posible se utilizará vía inhalatoria.
- Para el tratamiento crónico existen distintos protocolos en los que se establece un tratamiento escalonado en función de la gravedad de la enfermedad.
- El tratamiento en las crisis de asma será:
 - Se inicia con un β -2 por vía inhalatoria con inhalador o nebulizador.
 - Si la respuesta es incompleta se añade prednison vía oral.
 - Si la respuesta es incompleta se traslada a urgencias.

FÁRMACOS ANTITUSÍGENOS

➤ Tipos de tos:

- **Productiva:** es un mecanismo de defensa del organismo.
- **Improductiva:** debe ser suprimida.

➤ Los fármacos antitusígenos se emplean para suprimir la tos

➤ Actúan en los centros reguladores de la tos situados en SNC

➤ No actúan sobre la causa que provoca la tos

➤ Existen numerosos antitusígenos disponibles en nuestro país:

- La mayoría mal estudiados
- En preparados con varios principios activos (antitusígenos mas mucolíticos y expectorantes, antihistamínicos de primera generación, adrenérgicos, analgésicos, anticolinérgicos).

ANTITUSÍGENOS:

- **Agonistas de receptores opioides**
- **Dextrometorfano**
- **Otros antitusígenos**

AGONISTAS DE RECEPTORES OPIOIDES:

Codeína y dihidrocodeína:

- Marcada eficacia antitusígena
- La codeína constituye el fármaco de referencia para evaluar otros antitusivos
- La codeína posee una mínima capacidad de adicción
- Uso vía oral cada 4-6h
- Existen preparados retard de codeína que permiten una administración más cómoda.

REACCIONES ADVERSAS:

- Náuseas
- Broncoconstricción y espesamiento del esputo
- Estreñimiento
- Sedación y somnolencia
- Depresión respiratoria (aumenta la probabilidad en niños < 2 años)

Otros antagonistas de receptores opioides:

Poseen alta capacidad de adicción y mayor riesgo de sedación y depresión respiratoria.

DEXTROMETORFANO: (Rominar[®])

- Derivado opioide que no produce analgesia ni depresión respiratoria.
- Mínima capacidad de adicción
- Eficacia antitusígena comparable a la de la codeína
- Uso vía oral cada 6h
- De elección incluso en niños < 2 años

EFFECTOS INDESEABLES: escasos

- Intolerancia gastrointestinal
- Disminución de secreciones bronquiales

FÁRMACOS MUCOLÍTICOS Y EXPECTORANTES

- Son fármacos modificadores de la secreción bronquial → facilitan la expulsión de dicha secreción.
- Su índice de prescripción es muy elevado, sobre todo en patologías en las que su uso no estaría indicado.
- No existen ensayos clínicos controlados que evidencie de forma creciente la eficacia de estos fármacos.
- El principal abordaje terapéutico de las patologías respiratorias que cursan con hipersecreción y/o retención de moco debe orientarse al mantenimiento de una adecuada hidratación del paciente, inhalaciones de vapor y medidas de fisioterapia. Los fármacos tienen un papel complementario.

1. Acetilcisteína y análogos

- Rompen los puentes disulfuro de las glicoproteínas del moco → reducción de la viscosidad del esputo.
- Vías de administración: oral, iv, im, inhalatoria, nasal, endotraqueal (sonda o broncoscopio)
- Utilidad en patologías en las que haya retención de moco (bronquitis crónica)

REACCIONES ADVERSAS:

- 1 Molestias gastrointestinales
- 2 Reacciones de hipersensibilidad

2. Bromhexina y ambroxol: (Bisolvon[®] y Mucosan[®])

- Reducen la viscosidad del moco in Vitro, pero efectos **variables** in vivo
- Eficacia dudosa
- Vías de administración: oral, inhalatoria, parenteral

REACCIONES ADVERSAS:

- Molestias gastrointestinales: pirosis
- Reacciones de hipersensibilidad: cutáneas y respiratorias.

ANTIISTAMÍNICOS H1:

- **Mecanismo de acción:**

Antagonistas competitivos a nivel de los diversos subtipos de receptores para histamina.

Receptores de la histamina H1	Receptores de la histamina H2
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Actúan en : <ul style="list-style-type: none"> ➤ el músculo liso vascular, (aumenta la motilidad) ➤ corazón, ➤ SNC, ➤ músculo liso bronquial (vasoconstricción) ➤ músculo liso GI, ➤ glándulas exocrinas ➤ terminaciones nocicepticos (bloquean el prurito, picor, y dolor) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Mucosa gástrica: aumenta la producción de jugo gástrico.

- **Clasificación**

1ª generación: clorfeniramina, dimenhidrinato, prometazina.

2ª generación: astemizol, cetirizina, terfenadina.

1ª generación	2ª generación
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Clásicos. ➤ Poco selectivos(actúan sobre otros receptores que son útiles en otras patologías) ➤ Atraviesan la BHE Y producen efectos en el SNC. ➤ Vida media es breve hay que darlo con frecuencia. ➤ El inicio es rápido. ➤ Se da en cuadro agudo. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Selectivos frente a receptores H1 sin acción relevante sobre otros neurotransmisores. ➤ Dificultad de paso a través de la BHE. ➤ Vida media prolongada. Mayor duración del efecto. ➤ El inicio del efecto es más tardío. ➤ No sirven en casos de cuadros agudos.

- **Indicaciones**

- Aficciones alérgicas e inflamatorias: eficacia elevada frente a aquellos procesos en los que la liberación de histamina juega un papel relevante; menor eficacia frente a procesos en los que interviene la liberación de otras sustancias.
- **Otras indicaciones (los de 1ª generación) de origen central:**
 - Cinetosis (mareos con el movimiento).
 - Náuseas y vómitos
 - Vértigos idiomáticos
 - Inducción del sueño (no producen sueño producen sedación)

Elevada	Moderada / escasa.
Conjuntivitis alérgica. Rinitis alérgica. Rinitis estacional. Urticaria aguda.	Rinitis vasomotora. Urticaria crónica. Asma bronquial. Reacciones anafilácticas y sistémicas.
Dermatitis atópica.	Resfriado común
Picadura de insecto	
Otras afecciones pruriginosas	

REACCIONES ADVERSAS.

- Intolerancia GI
- Mayor frecuencia con antihistamínicos de 1ª generación:
 - Sedación / excitabilidad
 - Sequedad de boca
 - Aumento de apetito y peso
 - Reacciones alérgicas (pomadas)
- Antihistamínicos de 2ª generación (astemizol, terfenadina):
 - Arritmias ventriculares

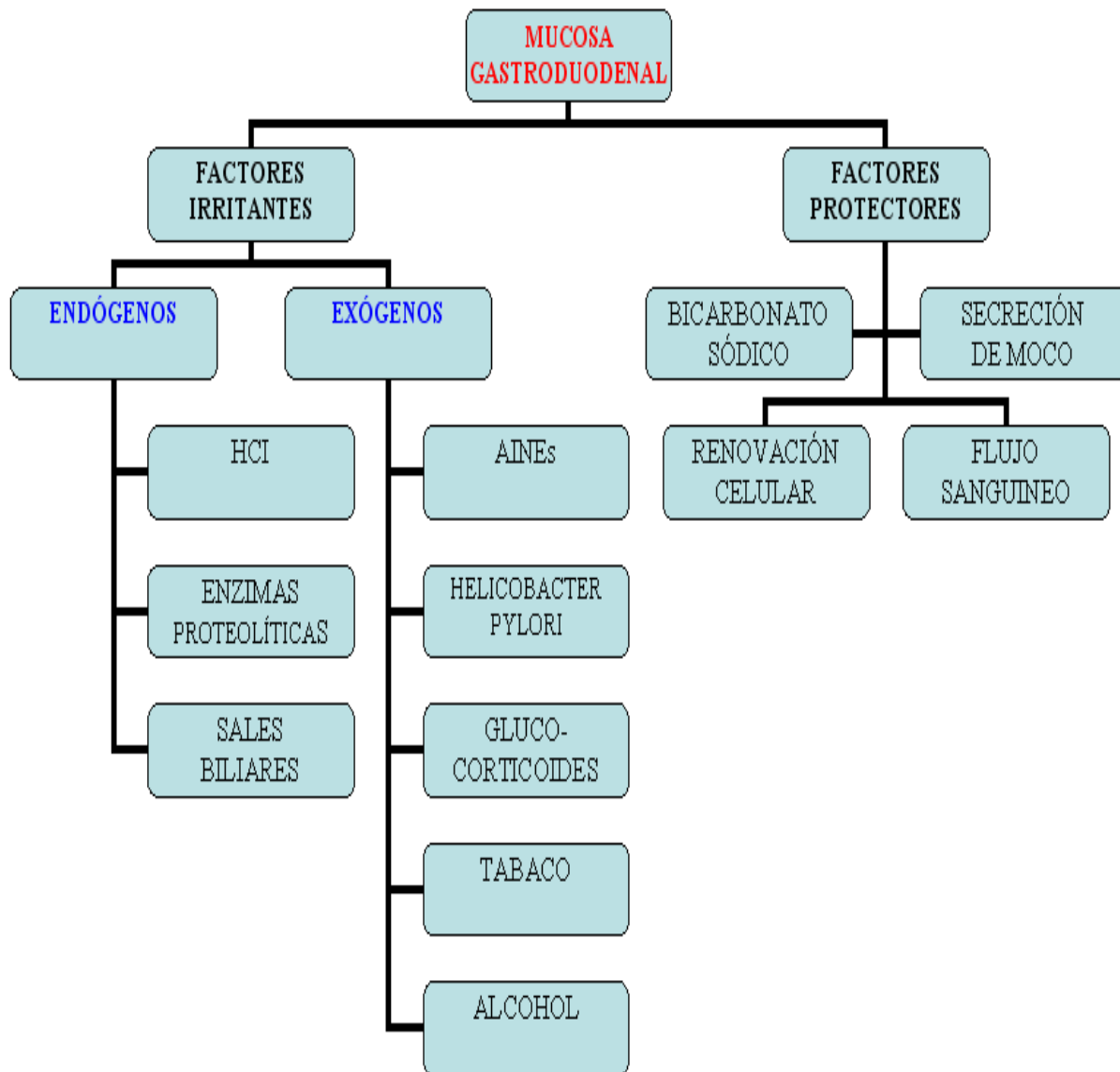
TEMA 5 FARMACOLOGÍA DEL APARATO DIGESTIVO I

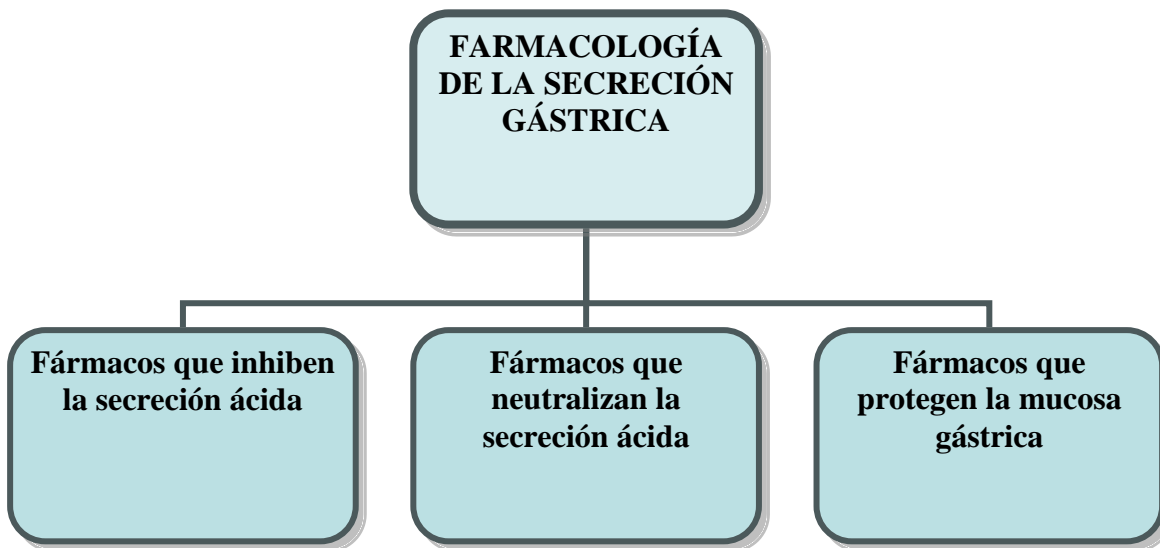
I. FARMACOLOGÍA DE LAS SECRECIONES GÁSTRICAS

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA SECRECIÓN ÁCIDA GÁSTRICA:

- Úlcera péptica/gástrica/duodenal.
- Esofagitis de reflujo.
- Gastropatía por AINEs

Las lesiones de la mucosa se van a producir en las zonas de la mucosa bañadas por el ácido. Se produce un desequilibrio entre factores irritativos y protectores.





GLÁNDULA DEL FUNDUS GÁSTRICO:

- ⊗ Célula mucosa superficial.
- ⊗ Célula mucosa del cuello.
- ⊗ Célula parietal.
- ⊗ Célula endocrina.

CARACTERÍSTICAS DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA:

- El estómago secreta a la luz gástrica iones, especialmente hidrógeno, cloro, sodio y potasio, factor intrínseco, pepsinógenos y moco.
- El ácido clorhídrico y el factor intrínseco proceden de las células parietales (oxínticas) localizadas en el cuerpo y en el fundus.
- Los pepsinógenos son secretados inactivos en el cuerpo y en el fundus por las células principales, así como por las células mucosas del cardias, cuerpo, antro, fundus y píloro. En presencia de ácido, los pepsinógenos se convierten autocatalíticamente en pepsina.
- El moco es producido por las células epiteliales superficiales y por las células mucosas de los cuellos glandulares de la mucosa gástrica.

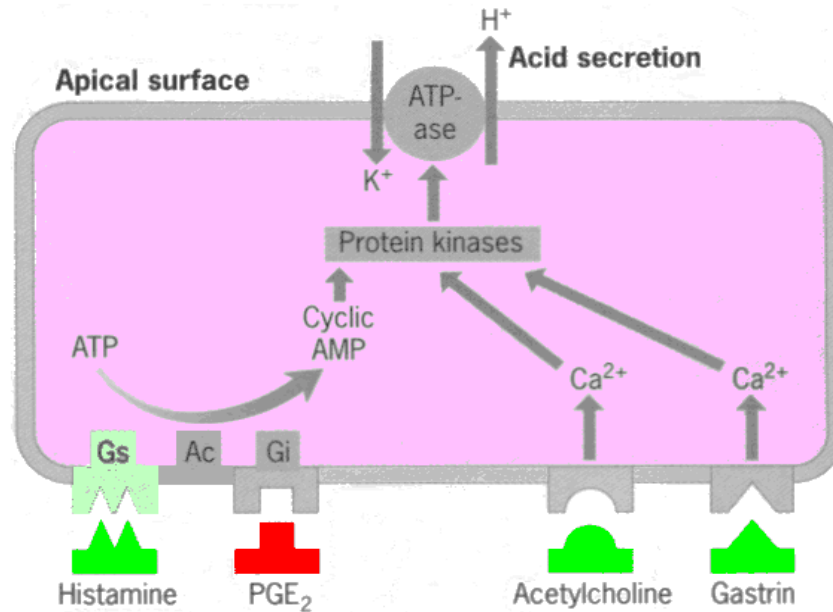
MECANISMOS QUE REGULAN LA SECRECIÓN DEL ÁCIDO CLORHÍDRICO

Cuando se produce la secreción de acetilcolina, histamina o gastrina se estimula la enzima H^+ / K^+ -TPasa o bomba de protones interviniendo en el último paso de la formación del ácido clorhídrico introduciendo hidrogeniones y cloro a la luz gástrica en intercambio con potasio. La producción de ácido se puede inhibir con:

- Inhibidores de la enzima H^+ / K^+ -TPasa.
- Antagonistas de los receptores de gastrina, acetilcolina o histamina.

I. FÁRMACOS QUE INHIBEN LA SECRECIÓN ÁCIDA

ANTI-HISTAMÍNICOS H₂:



1 Compuestos:

- ☐ **Famotidina** (20-40 mg/día)
- ☐ **Ranitidina** (300-600 mg/día)

- ☐ Antagonistas competitivos de los receptores H₂ (No dejan actuar a la histamina).
- ☐ Disminuyen la producción de jugo gástrico mediada por la Histamina y por otros estímulos.
- ☐ Poseen gran eficacia antiulcerosa.

2 Farmacocinética:

- ☐ Vías de administración: oral, i.v
- ☐ Pasan al LCR, Feto y leche materna ☐ atraviesan Barrera HematoEncefálica
- ☐ T_{1/2} de corta duración pero de mayor duración (se administra 1 sola toma/día)

REACCIONES ADVERSAS: (poco frecuentes pero importantes)

- Cefaleas, mialgias
- Sedación, confusión mental (en ancianos)

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES:

Prototipo:

- **Omeprazol** (20mg/día)
- Actúan bloqueando irreversiblemente la ATPasa (H^+/K^+ ATPasa) de membrana, una enzima que intercambia hidrógeno por potasio a ambos lados de la bicapa lipídica, llamada también bomba de protones. (Mete hidrogeniones en la luz intestinal)
- Reducen la acidez del jugo gástrico, independientemente del estímulo desencadenante de la secreción, en más de un 99%.

Farmacocinética:

- Vías de administración: oral, i.v
- Son profármacos, no son activos, tienen que activarse en el organismo
- Se destruyen en medio ácido por lo que los comprimidos poseen un recubrimiento entérico que no se debe machacar.
- Su vida media de eliminación es corta (0.5-2 horas) pero el efecto de una simple dosis persiste unos 2-3 días debido a la acumulación del fármaco en las células parietales y a la naturaleza irreversible de la inhibición.
- Metabolismo hepático y excreción renal

REACCIONES ADVERSAS (Muy escasas)

- Náuseas
- Diarreas ocasionales
- SON FÁRMACOS MUY EFICACES PARA LA ERRADICACIÓN DE ULCERAS Y PREVENCIÓN DE AGRESIONES POR AINEs.

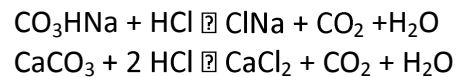
II. FÁRMACOS QUE NEUTRALIZAN LA SECRECIÓN ÁCIDA (ANTIÁCIDOS)

ANTIÁCIDOS O NEUTRALIZANTES:

Tipos:

- Sistémicos o absorbibles: **Bicarbonato sódico y carbonato cálcico.**
 - Al reaccionar con el ácido clorhídrico una parte se absorbe y puede producir efectos en el cuerpo. Suelen ser de efecto rápido pero con efecto de rebote.
- No sistémicos o no absorbibles: **Sales de aluminio, magnesio y mixtas de ambas.**
 - Al reaccionar con el ácido clorhídrico forman una sal que no se absorbe. Acción más lenta y prolongada, por lo general sin efecto rebote.

- Actúan reaccionando químicamente con el HCl de forma que elevan el pH gástrico:



- Para que se mantenga su efecto deben administrarse a intervalos frecuentes, porque el efecto dura mientras se mantengan en el estómago.
- El efecto se prolonga si se administran con alimentos retrasando el vacío gástrico. Su máximo efecto lo tiene aproximadamente una hora después de comer.
- El bicarbonato Na^+ y el carbonato Ca^{++} se absorben a nivel intestinal, por lo que pueden producir efectos sistémicos, **ALCALOSIS** (por **hipernatremia e hipercalcemia**), si se administran dosis excesivas.
- Los Hidróxidos de Al y Mg suelen combinarse para contrarrestar sus reacciones adversas (estreñimiento y diarrea, respectivamente).
- Hay que tener en cuenta la formación de INTERACCIONES originándose quelatos, por lo que la solución estará en distanciar la administración de otros fármacos unas 2h.

III. FÁRMACOS QUE PROTEGEN LA MUCOSA GÁSTRICA (Se dan 3-4 veces/día)

SUCRALFATO:

- Polímero de Sales de Aluminio y Sacarosa Sulfatada
- Recubren el epitelio lesionado impidiendo la acción del HCl y otros agentes irritantes.
- A pH ácido forma una pasta que se adhiere al cráter ulceroso impidiendo que esa zona sea atacada por el ácido.
- Otras acciones protectoras: actúa sobre la mucosa estimulando la formación de moco, bicarbonato, prostaglandinas...
- Dado que apenas se absorbe (< 5%) no produce efectos adversos sistémicos.
- Puede originar estreñimiento
- Puede provocar interacciones con otros fármacos al absorberlos y reducir su absorción intestinal.

SALES DE BISMUTO COLOIDAL: (dicitrato tripotásico de bismuto)

- A pH ácido forma una disolución coloidal que se une a la superficie ulcerosa.
- Se absorbe muy poco.
- Posee efecto bactericida frente al Helicobacter Pylori que provoca que las recurrencias en las úlceras sean menores. (importante)
- Pocos efectos adversos (**tiñe de negro boca y heces**)

MISOPROSTOL: (Derivado de Prostaglandinas)

- Es un análogo sintético de la prostaglandina E1.
- Es un protector de la mucosa y antisecretor.
- Es muy eficaz cuando se administran fármacos (como por ejemplo AINEs) que inhiben la síntesis de prostaglandinas.

- Constituye el tratamiento de elección para la profilaxis de las gastropatías inducidas por AINE: 200mg cada 6-12h por vía oral. (junto con el omeprazol)

REACCIONES ADVERSAS MISOPROSTOL: (frecuentes)

- Náuseas, diarreas, dolor abdominal
- Dismenorrea, Hipermenorrea
- Produce estimulación uterina por lo que está contraindicado en embarazo por poder inducir aborto.

TRATAMIENTO DE ERRADICACIÓN DEL HELICOBACTER PYLORI:

Utilización conjunta de **antiulceroso (Omeprazol)** y **antibióticos** (generalmente dos) durante 10-15 días para la erradicación definitiva de la úlcera sin recurrencias posteriores.

II. FARMACOLOGÍA DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

- **ANTIEMÉTICOS**
- **PROCINÉTICOS**
- **ANTIDIARREICOS**
- **LAXANTES**

CENTRO DEL VÓMITO

IMPULSOS AFERENTES

Periféricos:
 Mucosa Gástrica
 Pared Intestinal
 Vestibulares
 Zona Gatillo
 Otras áreas del SNC

IMPULSOS EFERENTES

Mucosa Gastrointestinal
 Músculo Liso GI:
 Musc. Abdominales
 Intercostales
 Diafragma
 Centro Respiratorio
 Centro Vasomotor

En el proceso del vómito también intervienen una serie de neurotransmisores, que son: dopamina, acetilcolina, histamina y serotonina.

1. ANTIEMÉTICOS

- Con acción sobre receptores H1/AChM (Centro vómito y ap. vestibular)
- Con acción sobre receptores D2 y/o 5-HT3 (serotonina →Zona gatillo)
- Con otros mecanismos: SN Entérico AChM 5-HT3, 5-HT4 opioides.

FÁRMACOS QUE ACTUAN SOBRE RECPTORES H1 O COLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS:

- Antihistaminicos de 1ª generación: dimenhidrato

- Anticolinérgicos muscarínicos: **escopolamina**
- Especialmente eficaces frente a vómitos de origen vestibular (movimiento)
- También se utilizan en vómitos postoperatorios.
- Indicados en el ttº de la hiperemesis gravídica (Embarazo)

REACCIONES ADVERSAS:

- Sedación
- Somnolencia
- Sequedad de boca...

FÁRMACOS QUE ACTUAN SOBRE RECEPTORES D2/5-HT3:

- Antidopaminérgicos D2 selectivos: **domperidona**
 - Antiserotonérgicos 5-HT3 selectivos: **ondansetróna** (Zofran®)
 - Agentes poco selectivos o de acción mixta: **metoclopramida** (Primperam®)
- Son muy eficaces en vómitos postoperatorios y por quimioterapia antineoplásica.
 - NO eficaces frente a vómitos de origen vestibular.

REACCIONES ADVERSAS:

- Aumentan la Prolactina (domperidona y metoclopramida)
- Extrapiramidales (domperidona y metoclopramida)
 - Disonía
 - Paristimesia
- Cefaleas (ondansetróna)

DOMPERIDONA → no atraviesa la BHE por lo que produce reacciones extrapiramidales.

OTROS ANTIEMÉTICOS:

En vómitos inducidos por quimioterapia:

- Antagonistas de la sustancia P: Aprepitant
- Glucocorticoides
- Benzodiazepinas
- Cannabinoides: NABILONA (No® en nuestro país y que produce náuseas e hipotensión)

2. FÁRMACOS PROCINÉTICOS

- Agonistas selectivos de receptores 5-HT4: **cinitaprida** (Kelosal®)
 - Menos selectivos: **metoclopramida y domperidona**
- Aumentan la motilidad intestinal y mejoran la coordinación motora.
 - Mejoran el tránsito del bolo alimenticio a través del tubo digestivo

- Se emplean en la gastroparesia, colon irritable, esofagitis por reflujo, dispepsias funcionales y atonía G.I. postoperatoria.

EFFECTOS ADVERSOS: (a dosis elevadas)

- Todos los fármacos, excepto la cinitaprida, provocan efectos derivados del bloqueo dopaminérgico.
- La Cinitaprida produce:
 - Reacciones adversas derivadas del aumento de la motilidad intestinal como gorgorismos, diarrea...
 - Arritmias cardíacas, por lo que se han restringido sus indicaciones. Si se prescribe controlar con análisis de electrolitos y EKG. (importante)
- Aumentan la Prolactina (domperidona y metoclopramida)
- Extrapiramidales (domperidona y metoclopramida)
 - Disonía
 - Paristimesia

3. ANTIDIARREICOS

- La diarrea se produce porque aumenta la cantidad de líquido intestinal y aumenta el peristaltismo.
- La finalidad de los fármacos antidiarreicos es combatir la deshidratación.

FÓRMULAS DE REPOSICIÓN HIDROELECTROLÍTICA:

- Son mezclas compuestas por agua, glucosa y electrolitos.
- Su finalidad es combatir la deshidratación que puede provocar la diarrea.

INHIBIDORES DE LA MOTILIDAD:

1) OPIOIDES

- Inhiben la motilidad a lo largo de todo el tubo digestivo y en menor medida, disminuyen la actividad secretora.
- A nivel gastroduodenal disminuye la motilidad y aumenta el tono, provocando un retraso en el vaciado gástrico.
- A nivel de intestino delgado y colon aumenta el tono y las contracciones no propulsivas, disminuyendo las contracciones propulsivas y dificultando el avance de la masa fecal, lo que provoca que el bolo este más tiempo en contacto con la mucosa fecal, absorbiéndose agua y endureciéndose las heces.
- Se prefieren los de escasa absorción oral para evitar efectos sistémicos
- Prototipo: **loperamida** (No dar en menores de 2 años ya que en estos si puede atravesar la BHE desorientándoles.)
- Son los más utilizados.

2) ANTICOLINÉRGICOS

- Se utilizan poco en la actualidad siempre como preparados que llevan un opioide o **atropina**.
- Debemos huir de esos fármacos porque no sabemos los efectos que producen.

ANTIINFECCIOSOS:

- La mayoría de los cuadros diarreicos comunes son autolimitantes y/o de etiología viral.
- Deben reservarse exclusivamente para el tratamiento de diarreas severas de etiología bacteriana comprobada: Salmonella, Shigella, etc.

4. LAXANTES

FÁRMACOS FORMADORES DE MASA :

- **Metilcelulosa,**
- **Plántago ovata.**

Son polímeros de polisacáridos que no se absorben. El mecanismo de acción es similar al de la fibra dietética.

- Se administran por vía oral.
- No se absorben ni son degradados por procesos normales de la digestión y tienen capacidad para retener agua. Por ello aumentan el contenido intestinal y estimulan el peristaltismo.
- Tienen una acción lenta y suave (de 1 a 3 días).
- Presentan como reacciones adversas:
 - Flatulencia
 - Peligro de obstrucción intestinal si existe patología intestinal como diverticulosis, adherencias, etc...

FÁRMACOS OSMÓTICOS:

- Pueden ser salinos o derivados de azúcares.
- Se administran por vía oral y se absorben poco en el intestino.
- Actúan de forma osmótica atrayendo agua hacia la luz intestinal.
- Son de acción lenta
- Pueden originar:
 - Calambres intestinales, sobre todo las sales de magnesio.
 - Flatulencia
- **Sales de Magnesio,**
 - Acción rápida e intensa a todo lo largo del tubo digestivo.
 - Hay peligro de hipermagnesemia.

- **Lactulosa**

- Acción lenta.
- Disacárido de galactosa y fructosa que llega al colon sin degradarse, y allí, por acción de las bacterias intestinales se transforma en ácidos grasos que aumentan el poder osmótico, aumentando con ello el volumen de líquido.

FÁRMACOS ABLANDADORES DE LAS HECES

- **Docusato.**

- Se administra por vía oral.
- Agente tensoactivo que favorece la mezcla de agua con los líquidos de las heces, humedeciéndolas y emulsionándolas.
- Actúa como laxante débil y tarda de 24-48 horas en actuar.
- Puede originar: Nauseas, vómitos y anorexia.

FÁRMACOS LUBRICANTES FECALES:

- **Parafina:**

- Se administra por vía oral y no se absorbe.
- Es un aceite que recubre la masa fecal, evitando la pérdida de agua y facilitando el tránsito intestinal de las heces.
- Por sus efectos adversos se utiliza poco, al ser un aceite: puede pasar al pulmón y provocar neumonías, y también puede producir un déficit de vitaminas liposolubles. (reacciones adversas graves).

- **Glicerina:**

- Se administra por vía rectal para lubricar las heces.
- Estimula el reflejo de la defecación por irritación local, provocando una evacuación rápida del colon.

FÁRMACOS ESTIMULANTES:

- Son los laxantes más activos.
- Se creía que su acción se debía a una estimulación directa de la mucosa.
- Se usan cuando se necesita una evacuación intestinal rápida, como por ejemplo en cirugía.
- Disminuye la absorción de líquido y aumenta la secreción de líquido, provocando un aumento del contenido intestinal que produce un aumento del peristaltismo.
- Reacciones adversas:
 - Calambres abdominales (por aumento del peristaltismo).
 - Atonía del colon tras su uso prolongado.

○ **DERIVADOS DE LA ANTRAQUINONA :**

- **Sen,**
- **cáscara sagrada.**

Llegan al intestino grueso (colon) sin absorberse y por la acción de bacterias intestinales que producen una sustancia que se libera de forma activa, produce mecanismos de estimulación que provoca la evacuación en 6-8 horas.

○ **Bisacodilo** (Dulcolaxo[®]):

- Se administra por vía oral y rectal.
- Actúa a nivel del colon, donde por acción de las bacterias intestinales se transforma en una serie de sustancias que actúan sobre la mucosa.
- Lleva cubierta entérica

○ **Picosulfato** (Evacuol[®]):

- Se administra por vía oral.
- Actúa a nivel del colon, donde por acción de las bacterias intestinales se transforma en una serie de sustancias que actúan sobre la mucosa.
- Su efecto se consigue en 10-12 horas.
- Si se administra por vía rectal se consigue su efecto en 1-2 horas.
- Lleva cubierta entérica

○ **Ácido ricinoléico:** Aceite de Ricino.

- Es un irritante muy potente que actúa en el intestino delgado.
- Consigue la evacuación de 1-3 horas.

INDICACIONES DE LOS LAXANTES

- Cuando es necesario evitar esfuerzos (hemorroides, postparto...)
- Previo a exploraciones/intervenciones del tracto intestinal
- Para acelerar la expulsión de parásitos
- En caso de impactación fecal
- En el estreñimiento transitorio
- En el estreñimiento yatrogénico

El uso indiscriminado de laxantes puede llevar a un hábito que conduce a una dependencia de laxantes. No debe realizarse un uso indiscriminado de laxantes, ya que puede producirse:

- Alteraciones electrolíticas por pérdida de sodio, potasio y agua.
- La disminución de potasio puede producir pereza intestinal.
- Estimula la aldosterona, por lo que retiene sodio y agua.

TEMA 6 FARMACOLOGÍA DE LA COAGULACIÓN

La hemostasia es el principal mecanismo de defensa para evitar la pérdida de sangre tras la lesión de un vaso.

FASES DE LA HEMOSTASIA:

HEMOSTASIA PRIMARIA

Respuesta vascular y plaquetaria

1. Lesión de los vasos
↓
2. Adhesión de las plaquetas y liberación de los gránulos
↓
3. Agregación de las plaquetas y formación del tapón de fibrina

HEMOSTASIA SECUNDARIA

Coagulación

HEMOSTASIA Terciaria

Fibrinólisis

FISIOLOGÍA DE LA COAGULACIÓN:

La coagulación de la sangre consiste en la conversión de la sangre líquida en un gel sólido o coágulo.

La coagulación es un proceso complejo que consta de una cascada de reacciones proteolíticas que terminan en convertir el fibrinólítico (soluble) en fibrina (insoluble).

Los factores que intervienen en la coagulación están presentes en la sangre como factores inactivos, que son activados por dos estímulos diferentes:

- vía intrínseca: los activadores se encuentran en la sangre, y la
- vía extrínseca: en la que los factores activadores se encuentran fuera de la sangre. (factor hístico).

Todos aquellos factores que participan en el proceso de coagulación se denominan serinoproteasas.

La cascada enzimática está controlada por una serie de ***inhibidores plasmáticos*** que evita la coagulación de la sangre en el organismo, en unos minutos. Uno de los más importantes es la Antitrombina III que no sólo inhibe a la trombina (factor IIa), sino también al resto de serinoproteasas de la cascada. (II, Xa, IXa, XIa y XIIa).

Otro inhibidor es el Cofactor II de la heparina que inhibe sólo a la trombina. Hay otras 2 sustancias inhibitoras que son liberadas por el endotelio vascular: Heparan sulfato y Heparina. Ambas sustancias actúan como cofactor de la Antitrombina III.

CONTROL DE LA CASCADA DE LA COAGULACIÓN

Inhibidores plasmáticos

- Antitrombina III (neutraliza: IIa, Xa, IXa, XIa y XIIa)
- Cofactor II de la heparina (inhibe IIa, protombina IIa)
- Heparán sulfato y heparina
- Sistema de la proteína

PATOLOGÍAS DE LA HEMOSTASIA:

- Trastornos tromboembólicos
- Trastornos hemorrágicos

POSIBILIDADES DE ACTUACIÓN FARMACOLÓGICA:

- 1) Sobre la coagulación
- 2) Sobre la agregación plaquetaria
- 3) Sobre la fibrinólisis

FARMACOLOGÍA DE LA COAGULACIÓN

ANTICOAGULANTES

INYECTABLES

Heparinas

ORALES

Anticoagulantes orales

1. HEPARINAS

Anticoagulante fisiológico, se encuentra de forma natural en los tejidos de mastocitos y en plasma y que es muy abundante en el riñón, pulmón, hígado....

ESTRUCTURA QUÍMICA:

- 1 Polisacáridos sulfonados de carácter ácido y elevado peso molecular
- 2 Se extrae de bovino o cerdo: mezclas de polisacáridos de diferentes longitudes; 3000-4000 Dalton de p/m.

HEPARINA. TIPOS:

Heparinas no fraccionadas

Heparina sódica (IV)

Heparina cálcica (SC)

PM: 12-15000 Da

Heparinas fraccionadas o HBPM

Enoxaparina

Nadroparina

Dalteparina

PM: 3500-6000 Da

HEPARINA NO FRACCIONADA, CLÁSICA Ó DE ALTO PESO MOLECULAR:

1 Acciones farmacológicas y mecanismos de acción:

1. **Acción anticoagulante:**

- Efecto inmediato “in vivo” o “in vitro”
- Acelera la reacción de la ATIII con los factores IIa (trombina) y otros (Xa) → inactivándolos.
- Acciones adicionales a altas dosis.

2. **Acción hemoclarante:**

- Libera lipoproteinlipasas del endotelio hacia el plasma, disminuyendo los triglicéridos. Favorece la fibrinólisis.

2 Farmacocinética:

- No absorción vía oral
- Administración iv (c/6 h o perfusión) o sbc profunda (c/8-12h) nunca por vía im.
- No atraviesa la placenta, ni la BHE.
- Se elimina por captación por el endotelio y vía renal
- Vida media plasmática muy variable y depende de la dosis

☒ **Control de dosificación:** midiendo tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA)

3 Usos clínicos:

- Prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa.
- Otros usos.

EFFECTOS ADVERSOS:

- Hemorragias (de cualquier localización)
- Trombocitopenia:
 - *Aguda* (aparece por un fenómeno de agregación plaquetaria)
 - *Tardía* (aparece por un fenómeno inmunológico → más grave y rara)
- Reacciones alérgicas: erupciones cutáneas, fiebre (por su naturaleza animal)
- Osteoporosis en tratamientos prolongados

ANTÍDOTO:

Sulfato de protamina es una proteína de carácter básico que neutraliza molécula a molécula a la heparina que es ácida, neutralizando perfectamente a la HAPM (clásica) (pero no hay seguridad de que neutralice a la HBPM) formando un complejo inactivo. Se administra por vía intravenosa en infusión lenta → diluído en suero salino y hay que dejarlo unos 15 min porque produce hipotensión.

HEPARINAS FRACCIONADAS O HBPM:

DIFERENCIAS CON LA HEPARINA NO FRACCIONADA:

- 1) Menor tamaño en la longitud de las cadenas
- 2) Facilitan la inhibición por ATIII del factor Xa pero no del IIa
- 3) No requieren determinación de TTPA para su dosificación.
- 4) Sólo se administra por vía subcutánea
- 5) Mayor biodisponibilidad y vida media más prolongada.
- 6) Menor riesgo de hemorragias, trombocitopenia y osteoporosis
- 7) Menor efectividad de la protamina como antídoto. Tenemos una reversión parcial.

2. ANTICOAGULANTES ORALES

• Compuestos:

- ❑ Acenocumarol (Sintron®)
- ❑ Warfarina

• Acción Anticoagulante:

- ❑ Sólo se produce “in vivo”
- ❑ **Mecanismo de acción:** interfieren la acción de la vitamina K → no síntesis hepática de factores de la coagulación vitamina k dependientes
 - El efecto anticoagulante no se observa de forma inmediata, por lo que tiene un periodo de latencia de 12-24horas o más para que aparezca el efecto.
- ❑ **Control de dosificación:**
 - Tiempo de protombina
 - INR (razón normalizada internacional)

• Farmacocinética:

- ❑ Buena absorción vía oral (activos por vía oral)
- ❑ Elevada unión a proteínas plasmáticas (>95%) por lo que pueden interactuar con otros fármacos desplazándolos de su unión, pudiéndose provocar hemorragias.
- ❑ Atraviesan la placenta y pasan a la leche materna
- ❑ Elevado metabolismo hepático (alimentos, medicamentos...) por ello el elevado control.
- ❑ Vida media de eliminación plasmática larga.

• Interacciones medicamentosas: (muy frecuentes)

1 De tipo farmacocinético:

- ❑❑❑❑❑Fármacos inductores o inhibidores enzimáticos
- ❑ Fármacos que desplazan de su unión a proteínas plasmáticas

2 De tipo farmacodinámico:

- Ingestión de vitamina K
- Antibióticos de amplio espectro
- Antiagregantes plaquetarios
- Alteración de la flora intestinal

• Factores no medicamentosos que modifican su actividad:

- 1) Grasas de la dieta (la vit k es una vitamina liposoluble y necesita a las grasas para absorberse, mayor cantidad de grasas mayor absorción)
- 2) Diarreas crónicas
- 3) Hepatopatías
- 4) Icteria obstructiva → no llegarían las grasas al intestino y no se absorbería la vit. k.
- 5) Déficit dietético de vitamina k

EFFECTOS ADVERSOS

- Hemorragias
- Diarreas
- Reacciones alérgicas
- En el embarazo:
 - ☒ Primer trimestre: efectos teratógenos
 - ☒ Tercer trimestre: hemorragia en el RN

Antídoto: vitamina k

- vía oral o iv
- tarda varias horas en actuar

INDICACIONES DE LOS ANTICOAGULANTES: cuadros de obstrucción arterial aguda

1. Trombosis venosas profundas: prevención y tratamiento
2. Embolia pulmonar
3. Infarto agudo de miocardio para evitar trombosis cerebral o pulmonar.
4. Otras patologías cardiovasculares

Heparinas: uso a corto plazo.

Anticoagulantes orales: si se necesita hipocoagulación de larga duración

TEMA 7 FARMACOLOGÍA DE LA FIBRINOLISIS Y DE LA AGREGACION PLAQUETARIA

I. ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

PAPEL DE LAS PLAQUETAS EN LA HEMOSTASIA

Ante una lesión vascular se va a producir un proceso de activación de las plaquetas que participan en la reparación de lesiones vasculares y ponen en marcha el mecanismo de coagulación.

FASES DE LA RESPUESTA PLAQUETARIA

1. Adhesión → Adhesión de las plaquetas a la superficie lesionada. Cambio de forma de las plaquetas.

2. Activación → Liberación o secreción del contenido de los gránulos, como ADP o serotonina.

3. Agregación → Agregación plaquetaria mediante puentes de fibrinógeno. Cuando se produce este fenómeno se liberan unas sustancias como el tromboxano A₂, que da lugar a una mayor agregación plaquetaria.

- En la superficie plaquetaria se exponen fosfolípidos que hacen que se inicie el proceso de la coagulación en esa zona.

En condiciones normales el organismo tiene mecanismos para evitar la agregación espontánea de las plaquetas. El endotelio no lesionado libera sustancias que inhiben la agregación plaquetaria (protacilinas o prostaglandina I₂), que se unen a los receptores de la superficie de la plaqueta y que hace que se forme AMPc y que inhibe la liberación de los gránulos de las plaquetas.

POSIBILIDADES DE INTERFERENCIA FARMACOLÓGICAS:

- Receptores para glicoproteínas GP IIb/IIIa
- Tromboxano A₂
- Prostacilinas I₂

INDICACIONES GENERALES DE LOS ANTICOAGULANTES PLAQUETARIOS:

- Prevención de cuadros de obstrucción arterial aguda:
 - ☐ Angina de pecho e infarto agudo de miocardio
 - ☐ AIC (accidente isquémico cerebrovascular)
 - ☐ Otras: cirugía vascular y en diálisis.

CLASIFICACIÓN:

- Antiagregantes de uso ambulatorio:
 1. **Inhibidores de la ciclooxigenasa (COX)**
 2. **Antagonistas del ADP.**
 - Vía de administración oral
- Antiagregantes de uso hospitalario:
 1. **Bloqueantes de los receptores GPIIb/ IIIa**
 2. **activadores del receptor de prostaciclina.**
 - Vía de administración: intravenosa
 - Riesgo de hemorragias alto
 - Restringir a patologías graves

ANTIAGREGANTES DE USO AMBULATORIO

1. INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA:

1) Ácido acetilsalicílico: (Aspirina[®])

- Inhibidor irreversible de la enzima COX
 - No síntesis de TXA₂ por las plaquetas
 - No síntesis de PGI₂ por el endotelio (Inhibe TXA₂ y PGI₂)
- A dosis bajas el efecto predomina en las plaquetas → sólo inhibe la síntesis de TXA₂ (Tromboxano A₂)
- Vida media de eliminación corta pero duración del efecto prolongado → Administración oral 1 dosis/día por la inhibición irreversible de la COX, hasta que se sinteticen nuevas plaquetas

⇒ EFFECTOS INDESEABLES

- Molestias gástricas (principalmente)
- Reacciones de hipersensibilidad
- Riesgo de hemorragias

2) Trifusal: (Disgren[®])

- Derivado trifluorado del ácido salicílico
- Administración 1 vez/día
- Menos experimentado

- Efectos similares AAS

2. ANTAGONISTAS ADP:

1) Ticlopidina y Clopidogrel:

- Antagonistas no competitivos del receptor de membrana plaquetario para el ADP
- Inhiben irreversiblemente la unión del ADP durante la activación plaquetaria
- Alteran la fijación del fibrinógeno a los receptores GP IIb/IIIa
- Son profármacos con vida media de eliminación prolongada
- Administración 1vez/día
- La Ticlopidina puede administrarse 2veces/día



EFFECTOS INDESEABLES: (FRECUENTES)

- Irritación gastrointestinal
- Reacciones de hipersensibilidad
 - Erupciones cutáneas
 - Artritis
- Alteraciones hematológicas graves (mas con ticlopidina)
- Riesgo de hemorragias

ANTIAGREGANTES DE USO HOSPITALARIO

Características comunes:

- Administración IV exclusiva
- Restringidos a patologías graves, se reservan para emergencias.
- Son eficaces y potentes, tienen mayor riesgo de producir hemorragia.

1. BLOQUEANTES DE LOS RECEPTORES GP IIb/IIIa: Gran utilidad en patología coronaria aguda.

1) Abciximab:

- Anticuerpo monoclonal del receptor GP IIb/IIIa
- Riesgo de reacciones alérgicas

2) Eptifibatida y Tirofiban:

- Antagonistas competitivos del receptor GP IIb/ IIIa (no deja que se agreguen las plaquetas)
- Muy potentes
- Administración vía iv (en principio en bolo después perfusión)
- Uso en patologías graves:
 - Prevención de trombosis coronaria aguda
 - Angina inestable



EFFECTOS INDESEABLES: numerosos

- Riesgo de hemorragia elevada
- Posibilidad de reacciones alérgicas

2. ACTIVADORES DEL RECEPTOR DE PROSTACICLINA:

1) Epoprostenol (PGI₂ o prostaciclina) y derivados (Iloprost):

- Análogos de la prostaglandina natural → aumento del AMPc intraplaquetario
- Muy potentes y eficaces
- Uso:
 - Hemodiálisis
 - Vasoespasmo periférico grave
- Acciones vasodilatadores → efectos indeseables (hipotensión, rubor, taquicardia,... cuando se utiliza hay que monitorizar la F.C y T.A.)

II. FIBRINOLÍTICOS

FISIOLOGÍA DE LA FIBRINOLISIS

La fibrinólisis es un proceso enzimático llevado a cabo por una serinoproteasa llamada plasmina (enzima proteolítica). La plasmina lo que hace es atacar a la fibrina y degradarla, disolviendo el coágulo de fibrina.

La plasmina se forma a partir de un precursor inactivo que es el plasminógeno, el cual existe libre en plasma y también unido a fibrina, y es activado por unos factores. Hay también activadores como el activador tisular del plasminógeno (tpA) que se encuentra en los tejidos.

FÁRMACOS FIBRINOLÍTICOS

Se utilizan para producir el proceso fisiológico de la fibrinólisis, disuelven el coágulo.

1) estreptoquinasa

- Activador indirecto del plasminógeno ya que por sí mismo carece de actividad, por lo que se tiene que unir al plasminógeno para ser activo. Actúa activando tanto el plasminógeno libre como el que está unido a la fibrina, produciendo un estado de hiperplasminemia.
- Tiene poder antigénico, pudiendo producir reacciones alérgicas.
- Es el más barato

2) anistreplasa

- **Estreptoquinasa + plasminógeno**
- Posee las mismas características que la estreptoquinasa.

- Puede ser administrada en bolo i.v
- vida media de eliminación elevada

3) uroquinasa

- activador directo del plasminógeno
- carece de poder antigénico

4) alteplasa o rtPA

- Es un activador del plasminógeno tisular o coagulo-selectivo, ya que actúa sobre el plasminógeno que está unido a la fibrina.
- Tiene una vida media de eliminación muy corta por lo que se asocia a heparina intravenosa para evitar este efecto.

5) reteplasa

- Tiene una vida media de eliminación más prolongada que la alteplasa

TODOS

• Mecanismo de acción:

- Activación del paso de plasminógeno a plasmina (directa o indirectamente)

• Farmacocinética:

- Administración vía iv
- Vida media de eliminación corta
- Vida media más prolongada: anistreplasa y reteplasa

• Indicaciones:

- Infarto agudo de miocardio (tratamiento precoz, 1º 6h del inicio de la clínica)
- Trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar
- Oclusión arterial aguda periférica

⇒ REACCIONES ADVERSAS:

- Hemorragias (**antídoto**→ **antifibrinolíticos**), (se produce en muchos niveles, en cualquier sitio del organismo donde se use fibrina)
- Reacciones alérgicas por su origen animal e hipotensión con estreptoquinasa y anistreplasa
- Todos: riesgo de arritmias transitorias en pacientes con infarto

III. ANTIFIBRINOLÍTICOS

- Compuestos: **ácido tranexámico (oral, iv).** (Anchafibrín®) Categoría B
Ácido aminocaproico (iv). (Caproamín®) Categoría C embarazo
- Se unen al plasminógeno y lo inactivan, evitando la formación de plasmina, impidiendo que actúe sobre la fibrina.
- Uso: prevención y tratamiento de hemorragias asociadas a aumento de la fibrinólisis y hemorragias por fibrinolíticos
- Otras formas de administración: taponamientos bucales y vaginales

⇒ **EFFECTOS ADVERSOS:** (menos frecuentes en ácido tranexámico)

- ☒ Náuseas y diarrea
- ☒ Hipotensión ortostática
- ☒ Riesgos de trombos extravasculares
- ☒ El ácido aminocaproico está contraindicado en el embarazo.

TEMA 8 FARMACOLOGÍA DE LA HEMATOPOYESIS

1. ANTIANÉMICOS

FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICO

● HEMATOPOYESIS

Formación de las células sanguíneas

● ANEMIA

Disminución de la concentración de hemoglobina por debajo de los valores normales para la edad y sexo, pudiendo acompañarse de la disminución de la masa eritrocitaria.

TIPOS:

- Anemias por déficit de los factores necesarios para la eritropoyesis: **anemias carenciales**
 - Hierro: anemia hipocrómica microcítica o anemia ferropénica.
 - Ácido fólico y vitamina B₁₂: anemia megaloblástica.
- Anemias causadas por depresión de la médula ósea: puede estar causa por tóxicos, infecciones, fármacos... **Anemias arregenerativas**.
- Anemias debidas a una destrucción masiva de los hematíes o **anemias hemolíticas**

I. HIERRO

PAPEL FUNCIONAL DEL HIERRO EN EL ORGANISMO

Hierro esencial o funcional:

- Forma parte de:
 - Hemoglobina (80% del hierro)
 - Mioglobina
 - Enzimas mitocondriales
 - Citocromos
 - Otras enzimas

Hierro no esencial o de almacenamiento:

- En forma de depósito en el sistema retículo-endotelial y en los hepatocitos en forma de ferritina y hemosiderina.

RECAMBIO METABÓLICO Y BALANCE DE HIERRO

- **NECESIDADES DIARIAS NORMALES:**
 - 5 mg para el hombre.
 - 15 mg para la mujer y para los niños en crecimiento.
 - En el embarazo las necesidades se multiplican por 10.

- **ABSORCIÓN (Fe)**
 - A partir de los alimentos: en forma de hierro férrico (Fe^{+3}) o ferroso (Fe^{+2}).
 - A partir de preparados: en forma de hierro férrico o ferroso.
 - Se absorbe en duodeno y en la primera porción de yeyuno. Para poder absorberse debe estar en forma de hierro ferroso.
 - La absorción se produce según las necesidades de hierro que tenga el organismo. Si hay necesidad pasará al plasma y si no hay necesidad quedará almacenado en las células de la mucosa, en forma de ferritina.
- **TRANSPORTE PLASMÁTICO:** unido a **TRANSFERRINA**
- **ALMACENAMIENTO**
 - Como Ferritina (soluble)
 - Como Hemosiderina (insoluble)
- **EXCRECIÓN**
 - Pérdidas diarias de 1 mg de Fe por descamación de las células de la mucosa que contienen ferritina.
 - Bilis, sudor y orina.
 - Sangre menstrual: se pierden 2mg/por cada día de menstruación.

PREPARADOS DEL HIERRO

- **ORALES** (son los de elección)
- **PARENTERALES** (no hace que la m.o. produzca Hb con más rapidez y puede tener efectos indeseables graves)

1. PREPARADOS ORALES:

- **Sales ferrosas:** sulfato ferroso
- **Sales férricas**
- Las sales ferrosas son las que tienen mayor Biodisponibilidad
- NO ventajas: los preparados más costosos (ej. Fe unido a proteínas) o los de liberación retardada
- Cálculo de dosis según Fe elemental que contenga el preparado
 - Ej. de sulfato ferroso: Fero gradumet® 525mg
- **Factores que influyen en la absorción (ORALES):**
 - **Presencia de alimentos:** ↓ absorción
 - fibra, filatos, fosfatos, tanino: ↓ absorción
 - ácido ascórbico, lactoferrina y ph ácido: ↑ absorción

- Presencia de fármacos:
 - antiácidos, tetraciclinas: ↓ absorción
- Forma farmacéutica:
 - preparados con cubierta entérica
 - preparados de liberación retardada

➡ REACCIONES ADVERSAS:

- molestias gastrointestinales:
 - náuseas y vómitos
 - estreñimiento/diarrea
- colorean las heces de negro o verde oscuro,
- en los niños pueden teñir los dientes si se toma prolongadamente
- **HIERRO: INTOXICACIÓN :**
 - **Aguda** → produce gastritis necrotizante aguda que puede ocasionar hemorragias. Como antídoto se utiliza la **Deferoxamina** (vía parenteral) que actúa como quelante del hierro. Normalmente vía IV. (no asociado a preparados del Fe, sólo en transfundidos)
 - **Crónica** → produce hemocromatosis. De forma profiláctica se administra Deferoxamina para evitarla.

2. PREPARADOS PARENTERALES:

- Fe en forma férrica
 - Administración exclusiva iv (lenta o perfusión con goteo)
 - Dosis inicial de prueba
 - Sólo si no es posible la vía oral
 - No hace que la médula ósea produzca Hb.

➡ EFFECTOS INDESEABLES (PARENTERAL)

- Reacciones anafilácticas graves o alérgicas.
- Flebitis en el lugar de administración
- Hipotensión arterial
- Sabor metálico, náuseas, vómitos

● INDICACIONES DEL HIERRO

- ✓ Profilaxis y tratamiento de las anemias ferropénicas
- ✓ La causa más frecuente: pérdida hemática crónica
 - Ésta pérdida es más frecuente en el tracto GI (hemorroides, úlcera péptica, alimentos, ingesta AAS) y útero.

II. VITAMINA B12

IMPORTANCIA EN EL SER HUMANO

Papel en la síntesis de bases para el ADN

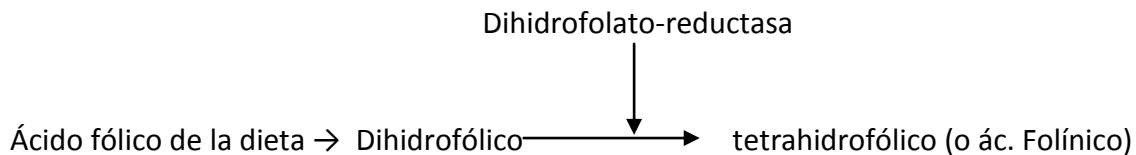
- Esencial para el desarrollo y trofismo normales de todos los tejidos con rápido recambio:
 - Hematopoyesis
 - Trofismo nervioso: (adecuada mielinización que evitará las parestesias y las afectaciones nerviosas, por ejemplo)
 - Otros tejidos

VITAMINA B12 O COBALAMINA

- **Preparados:** **Cianocobalamina**
 Hidroxicobalamina
- **Vía de administración:**
 - IM
 - vía oral en deficiencias nutricionales
- **INDICACIONES**
 - Anemia Perniciosa: se produce por atrofia de la mucosa gastrointestinal y por falta de Factor Intrínseco.
 - Anemia Megaloblástica: se produce por déficit de vitamina B₁₂. Suele aparecer en personas gastrectomizados, ileotomizados o pacientes con resección ileal.
- **Farmacocinética:**
 - La vitamina B₁₂ necesita unirse al Factor Intrínseco del estómago para que pueda ser absorbida.
 - La absorción se produce a nivel del ileon, donde se disocia del complejo (B₁₂-Factor Intrínseco) y pasa al plasma donde se fija a transcobalaminas.
 - Paso al hígado y a otros tejidos, como la médula ósea.
 - Eliminación:
 - Por la bilis.
 - mediante: orina y heces.

III. ÁCIDO FÓLICO

- Las **formas fisiológicamente activas** actúan como coenzimas, y son:
 - **Formas Tetrahidro (importante).**
 - **Interviene la Dihidrofolato-reductasa.**



- **Funciones:**

- Interviene en la síntesis de las bases nitrogenadas (púricas y pirimidínicas) del ADN.
- Interviene en la hematopoyesis.
- Interviene en la embriogénesis.

- **Preparados:** Ácido fólico (oral)

Ácido folínico (oral, iv, im) (**folinato cálcico** o **leucovorina**).

- **INDICACIONES**

- Tratamiento de anemias megaloblásticas por déficit de ácido fólico, que no sea por déficit de vit. B (no perniciosas)
- Profilaxis de anemias megaloblásticas ej. embarazo
- Prevención de alteraciones en el desarrollo del tubo neural. Se debe de dar en el periodo periconcepcional.
- Tratamiento de rescate en la terapia con metrotexato

- **Farmacocinética**

- Su absorción se produce en duodeno y yeyuno.
- Es captado por el hígado y otros tejidos, como la médula ósea.
- Eliminación:
 - Se elimina por la bilis.
 - También se elimina por orina.
- La causas más frecuente de déficit de Ácido Fólico son:
 - Disminución del aporte dietético.
 - Aumento de los requerimientos: embarazo.

⇒ **EFFECTOS INDESEABLES** (Mínimos)

- Riesgo de neuropatía si se administra sólo en la anemia perniciosa.

2. FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICO (o estimulación de la hematopoyesis)

- Regulan la producción y diferenciación de las células progenitoras hematopoyéticas
- Se obtienen por ingeniería genética
- Se suelen administrar por vía parenteral (sbc o iv)
- Precauciones en el manejo de los preparados y durante la administración

1. Eritropoyetina o epoetina:

- Favorece la producción de hematíes
- Requiere monitorización del hematocrito
- Usos:
 - anemia en insuficiencia renal crónica
 - otras anemias: como ocurren en el caso de VIH (fármacos anti VIH) o en los tratamientos de quimioterapia.



Efectos adversos:

- HTA
- Síntomas gripales tras la administración
- Trombocitosis

2. Filgrastim, lenograstim y Pegfilgrastim:

- Factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF)
- Estimulan la producción de neutrófilos
- Usos:
 - En diversos tipos de neutropenias



Efectos adversos:

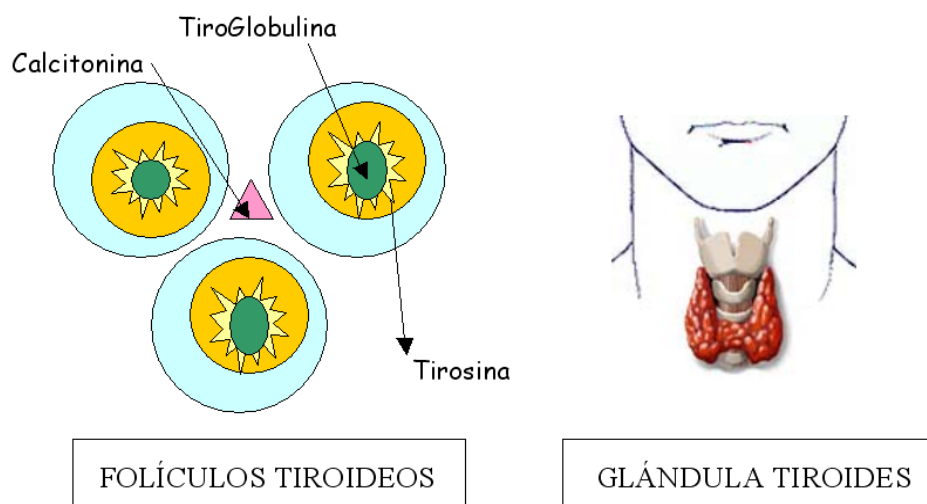
- Dolor óseo y muscular
- Leucocitosis
- Otros:
 - dolor en punto de inyección
 - reacciones alérgicas.

TEMA 9 FARMACOLOGÍA DE LAS PATOLOGÍAS TIROIDEAS

La glándula tiroides es un órgano situado en la región anterior del cuello, consta de 2 lóbulos simétricos adosados a los lados de la tráquea y la laringe que están unidos entre sí por el istmo y constituye una de las estructuras endocrinas de mayor tamaño pesando entre 10-20 gramos. La glándula tiroidea se irriga a partir de las dos arterias tiroideas superiores que nacen de las carótidas externas y de las dos arterias tiroideas inferiores que surgen de la subclavia y está inervada por los sistemas adrenérgico y colinérgico.

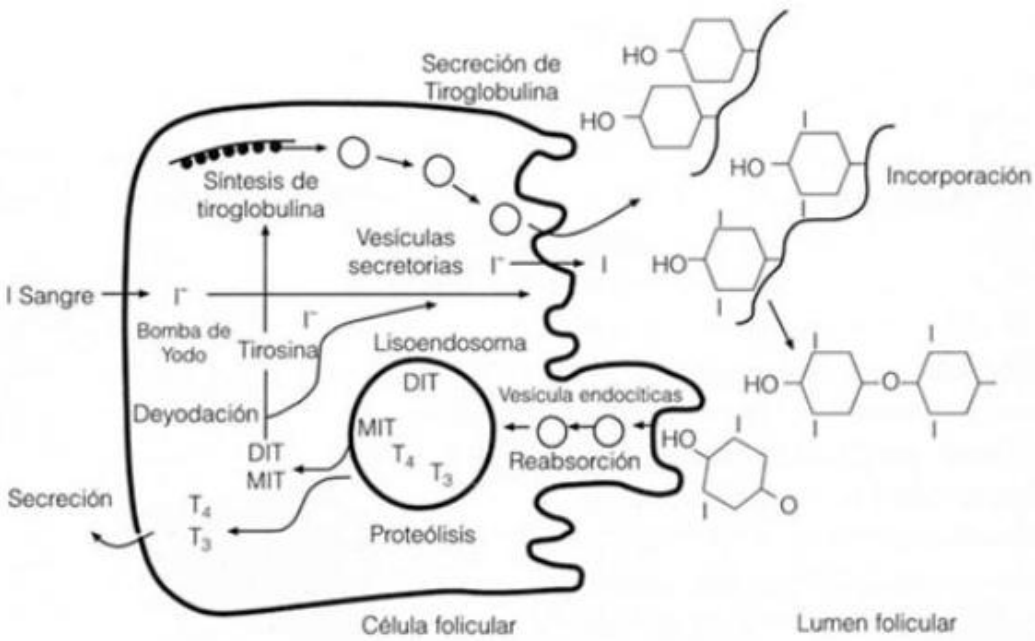
HORMONAS SECRETADAS POR EL TIROIDES:

- 1 **Calcitonina:** encargada del control de calcemia en sangre
- 2 **Hormonas Tiroideas (HT):** que derivan de la tirosina
T3 = L-triyodotironina o liotironina
T4 = Tiroxina o tetrayodotironina



SÍNTESIS DE HORMONAS TIROIDEAS:

- Se sintetizan a nivel de los Folículos tiroideos (ver imagen superior izqda.), mientras que la calcitonina se sintetiza en las células parafoliculares o células C.
- Estos folículos en su interior tienen una cavidad semilíquida que está constituida por una sustancia llamada **Coloide**, que está compuesta por **Tiroglobulina**, la cual tiene en su estructura residuos del aminoácido Tirosina
- Para la biosíntesis hormonal es **básica la captación del yoduro circulante** que constituye la fase inicial del proceso. Una vez elaboradas las hormonas son almacenadas en la sustancia coloide en la molécula de la tiroglobulina y de ahí son vertidas a la sangre según las necesidades del organismo.
- Síntesis y Secreción de las HT: **HORMONOSÍNTESIS TIROIDEA**



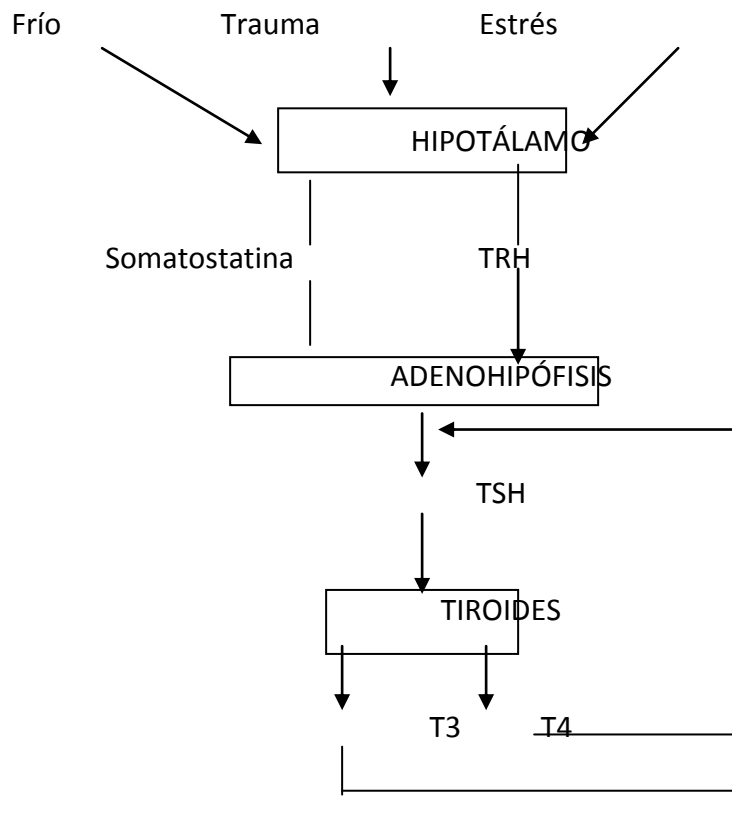
La tiroglobulina es la precursora de las hormonas tiroideas, su yodación se efectúa en el lumen del foliculo tiroideo; los residuos de tirosina yodados forman la monoyodotirosina (MIT) y la diyodotirosina (DIT); una DIT se acopla con otra DIT para formar la tiroxina y una MIT con una DIT para formar triyodotironina. Al reincorporarse la tiroglobulina al interior de la célula folicular, sufre proteólisis, permitiendo la liberación de las hormonas tiroideas a la circulación.

1. Captación del yodo plasmático, mediante la bomba de yoduro de la célula tiroidea, hasta la luz folicular.
2. Oxidación del yodo \rightarrow enzima Tiroperoxidasa.
3. Iodación de la Tirosina unida a la Tiroglobulina: (el I se organifica)
 - \rightarrow Resultado: Elaboración de tirosinas monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT).
4. Reacción de Acoplamiento de las iodotirosinas para formar triyodotironina (T₃) y tetraiodotironina o tiroxina (T₄)



5. Almacenamiento en la luz folicular, en el coloide, unidas a la Tiroglobulina
6. Liberación:
 - \rightarrow **Endocitosis de la TG:** Se introduce, interacciona con lisosomas y por rotura proteolítica de los enlaces tiroglobulina-hormonas tiroideas, liberación de T₃ y T₄ a la circulación.
 - \rightarrow **Secreción:** es del 90% (tanto de T₃ como de T₄).
 - \rightarrow **T₄ es como una PROHORMONA...**
 - T₄ \rightarrow T₃ (Forma Activa Intracelular)

REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA:



NOTA: También puede aparecer **efecto trófico** por parte de la glándula tiroides sobre el propio tiroides por lo que pueden crecer las células descontroladamente y aparecer bocio por TSH muy elevada.

- **Regulación de la función Tiroidea:**
 - El hipotálamo libera TRH que actúan sobre la hipófisis anterior, provocando la liberación de TSH, que actúa sobre el tiroides y libera T₃ y T₄.
 - Ambas hormonas (TRH y TSH) ejercen una **retroalimentación negativa**, produciendo una inhibición a nivel del hipotálamo y de la hipófisis anterior.
- **Autorregulación:** No vinculada a la secreción de TSH. Se relaciona íntimamente a la cantidad de iodo del organismo. A mayor iodo en la dieta, menos lo capta el tiroides y viceversa.

I. TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO: EMPLEO SUSTITUTIVO DE HORMONAS TIROIDEAS

- **Preparados de hormonas tiroideas:**
 - ☒ **Levotiroxina** (Tiroxina o T₄) oral, i.v.
- **Vías de administración**
 - Vía oral o intravenosa

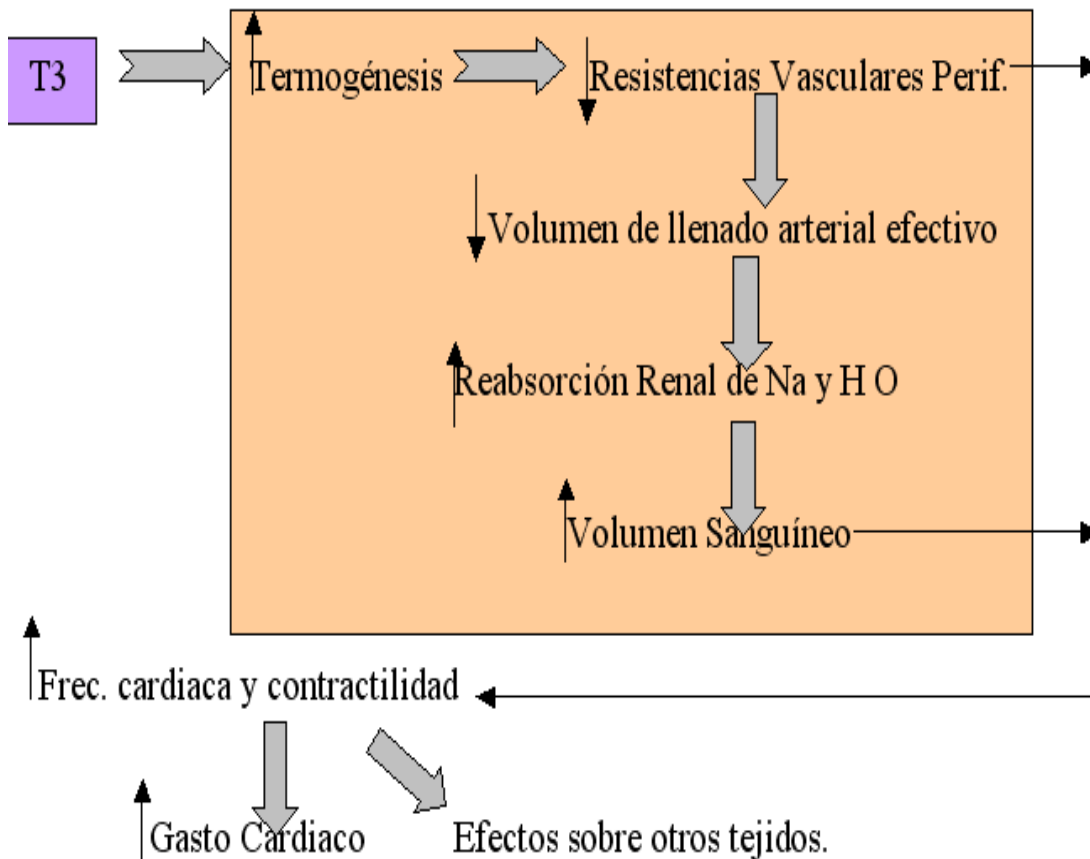
- **Farmacocinética:**
 - ☒ Buena Absorción Oral
 - ☒ ↑↑ Unión a proteínas plasmáticas (99.9%)
 - ☒ Larga t_{1/2} : 7días. Por lo que se administra 1 vez/día antes del desayuno.

- **Metabolismo:**
 - ☒ Periférico de T4 a T3 (activación) y a T3 inversa (T3 o inactivación)
 - ☒ Hepático por conjugación

- **Excreción:**
 - ☒ Renal
 - ☒ Biliar ☒ Circulación Enterohepática (de bilis a intestino y al hígado)

- **Mecanismo de Acción:**
 - ☒ Interacción sobre receptores intracelulares (nucleares), con mayor afinidad de la T3 modificando la transcripción genética. (De esa manera se produce síntesis de proteínas)
 - ☒ Otros mecanismos: (A nivel de otros canales y bombas)

- **Efectos Fisiofarmacológicos de las HT:**
 - ☒ Promoción del crecimiento y desarrollo de todas las células del organismo: SNC y Mielinización.
 - ☒ Calorígenos:
 - Aumento del metabolismo basal
 - Aumenta el consumo de oxígeno para mantener la temperatura corporal
 - Metabólicos:
 - Aumento del metabolismo de los H.C, grasas y proteínas.
 - ☒ Efectos Cardiovasculares:
 - Aumento de la FC→ Aumento del volumen sanguíneo
 - Aumento de la contracción cardíaca→disminución de la resistencia vascular sistémica.



➔ **EFFECTOS ADVERSOS:**

- Signos de hipertiroidismo:
 - ☐ Insomnio
 - ☐ Nerviosismo, temblor, diarrea...
 - ☐ Aumento de la FC y arritmias ☐ Instruir al paciente para que aprenda a tomarse el pulso, su frecuencia y si es rítmico. También es importante enseñar al paciente los síntomas hipertiroides.
- Agravamiento de patología cardiovascular ☐ Angina de pecho, IAM, ICC, HTA...

II. TRATAMIENTO DEL HIPERTIROIDISMO: ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ANTITIROIDEOS.

- **Derivados de la Tiourea:**
 - Preparados disponibles → **Metimazol o Tiamazol y Carbimazol**
 - Vías de administración:
 - por vía oral,
 - dosis única diaria,
 - buena absorción.

- Mecanismo de acción:
 - Inhiben la síntesis de hormonas tiroideas.
 - Su efecto tiene un periodo de latencia (1-2 semanas), es decir, hasta que se agoten las hormonas tiroideas almacenadas no encontraremos el efecto del fármaco.

- Farmacocinética:
 - El Carbimazol se transforma en Metimazol. (metabolismo hepático)
 - Atraviesan la placenta y pasan a la leche materna, por lo que pueden producir hipotiroidismo en el feto, pero si son necesarias hay que seguir el tratamiento.
 - Metabolismo hepático y excreción renal.
 - No se concentran en el Tiroides, lo que facilita ajustar la dosis.

- Indicaciones:
 - Hipertiroidismo.(a largo plazo)
 - Crisis tiroideas.
 - Previo a cirugía o radiación del tiroides.(a corto plazo)
 - Hipetiroidismo en el embarazo y niños.

- Reacciones adversas:
 - Pueden aparecer erupciones cutáneas y otras reacciones alérgicas.
 - Artralgias y molestias GI (náuseas).
 - El efecto más grave que se produce es la **agranulocitosis**. Debemos instruir al paciente para que informe sobre cualquier signo o síntoma característico como pueden ser las infecciones, fiebre (importante), etc.(raro)
 - Puede aparecer hipotiroidismo: si nos pasamos en la dosis, en el recién nacido puede causar un cuadro de cretinismo. Durante el embarazo se suspenderá el tratamiento dos semanas antes del parto. Aparecerá la clínica típica del hipotiroidismo como estreñimiento, bradicardia, frío,...
 - Leucopenia transitoria (no tiene mayor gravedad).

- **Sales de yodo:**
 - Preparados disponibles: **Yoduro potásico** (oral) y **Yoduro sódico** (iv)

 - Acciones farmacológicas:
 - A *dosis altas* interfieren en la síntesis (inhibiéndola) y en la liberación de hormonas tiroideas y disminuyen la vascularización del tiroides (muy útil en cirugía). Se produce un fenómeno de escape tras la administración continuada, por lo que habrá que usarlo en periodos cortos.(no más de 2 semanas).
 - A *dosis bajas* son esenciales para la síntesis de hormonas Tiroideas.

 - Indicaciones:

- Crisis hipertiroideas.
- Preparación para la cirugía del tiroides.
- Accidentes nucleares, ya que impiden que penetre el yodo radiactivo y destruya la glándula.

▪ Toxicidad:

- Reacciones de hipersensibilidad (erupciones cutáneas).
- Intoxicación crónica o yodismo, la cual provoca irritación a nivel de las mucosas (oral, digestiva, ocular) y un aumento de las secreciones glandulares (salivación, bronquiales, nasales,...). Instruir al paciente sobre los signos clínicos de yodismo.

● **Yodo radiactivo (I_{131}):**

- Es el tratamiento más usado hoy en día. Es un isótopo del I_{127} que libera RX y $R\beta$. Las radiaciones β son tóxicas pero de corta distancia, se quedan en el tiroides.
- Radiofármaco con vida media de eliminación larga.
- Se administra por vía oral a dosis única y en ayunas.
- Se acumula en el tiroides produciendo una lesión selectiva de sus células debido a la radiación beta de emisión corta, la cual solo afecta al tiroides.
- El efecto citotóxico completo tarda en producirse 1-2 meses, no es inmediato.
- Su radiactividad desaparece aproximadamente a los dos meses, por lo que debemos tener precaución, ya que las radiaciones se eliminarán por orina, heces, etc.
- Existe riesgo de hipotiroidismo tardío ya que el efecto de este fármaco es la destrucción del tiroides, lo que supondrá que tengamos que administrar hormonas tiroideas de por vida.
- Está contraindicado en niños y en embarazadas.
- Es el tratamiento de elección salvo en casos excepcionales.

● **Otros fármacos:**

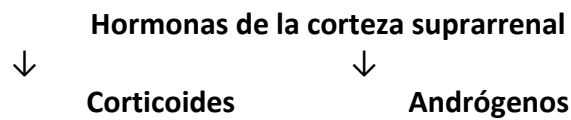
- **β -Bloqueantes:** controlan signos de hiperactividad simpática en el hipertiroidismo junto con otros fármacos.

TEMA 10 FARMACOLOGÍA DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

IMPORTANCIA FUNCIONAL DE LA CORTEZA SUPRARRENAL:

- Homeostasis: controla el metabolismo energético y el hidrosalino.
- Hormonas suprarrenales son:
 - **Glucocorticoides:** Cortisol*, regulan el metabolismo energético.
 - **Mineralcorticoides:** Aldosterona, regulan el metabolismo hidrosalino.
 - **Andrógenos.** (Hormonas sexuales)

* El cortisol también tiene actividad mineralcorticoide (1:1)
La aldosterona solo tiene actividad mineralcorticoide (0:300)



HORMONAS DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

SÍNTESIS Y REGULACIÓN DE LAS HORMONAS SUPRARRENALES:

- Se sintetizan a partir del colesterol
- Según las necesidades del organismo
- No se almacenan
- Esta síntesis está **regulada** por:
 - La regulación de la síntesis de GLUCOCORTICOIDES la lleva a cabo el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal a través de la ACTH (Hormona de la hipófisis o corticotropina). La ACTH tiene un efecto trófico sobre las glándulas suprarrenales, ya que si no hay ACTH se produce una atrofia de las glándulas suprarrenales.

Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal

Está regulado por el ciclo sueño-vigilia, por lo que hay que darlo por la mañana.
El estrés también influye

- El eje renina-angiotensina-aldosterona (Angiotensina II) que regula la síntesis de MINERALCORTICOIDES.

Sistema renina-angiotensina

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS GLUCOCORTICOIDES:

Actúan uniéndose a receptores intracelulares (no son de membrana), teniendo la capacidad de acoplarse al ADN modificando la transcripción genética. Es importante saber esto ya que nos indica que el efecto del fármaco **no es inmediato**, sino que necesitaríamos al menos unas horas para que se produzca el efecto. Aunque hay algunos receptores de membrana que se que tienen respuesta inmediata.

- **Receptores intracelulares**
 - ↓
 - Respuestas lentas
- **Receptores a nivel de las membranas (son los menos)**
 - ↓
 - Respuestas rápidas

1. MINERALCORTICOIDES

- Compuestos :
 - Naturales: **Aldosterona** (no está comercializado)
 - De síntesis: **fludrocortisona** (vía oral), tiene una potente acción mineralcorticoide y menos glucocorticoide 10:250
- Acciones farmacológicas:
 - Reabsorción de sodio
 - Excreción de potasio
- Indicaciones:
 - Tratamiento sustitutivo en la insuficiencia suprarrenal (asociado a glucocorticoides)

⇒ EFFECTOS ADVERSOS:

- HTA
- Edemas
- Cefaleas
- Alcalosis
- Hipopotasemia
- Mas efectos indeseables de glucocorticoides

2. GLUCOCORTICOIDES

- **Compuestos:**

- Se diferencian por la *duración* de la asociación, *potencia* glucocorticoide y si tienen o no *actividad* mineralcorticoide debido a la existencia de numerosos preparados. Así como de sus múltiples vías de administración.

1. **Duración corta:**

- ☒ **Hidrocortisona (Cortisol):** acciones gluco y mineralcorticoide equivalentes. (1:1)

2. **Duración intermedia:** mayor actividad glucocorticoide.

- ☒ **Prednisona:** cierta actividad mineralcorticoide (4:0'8)
- ☒ **Metilprednisolona (Urbasón®):** mínima actividad mineralcorticoide (5:0'5)
- ☒ **Trimcinolona:** posee una actividad mineralcorticoide prácticamente nula (5:0)

3. **Duración larga:**

- ☒ **Betametasona**
 - ☒ **Dexametasona**
- } Poseen una acción glucocorticoide pura, con gran potencia y sin acción mineralcorticoide.

- **Acciones fisiofarmacológicas:**

-  **Metabólicas:**

- ☒☒☒☒ sobre los glúcidos: Orientados a acumular glucosa (en hígado y músculo) y obtener una glucemia suficiente para soportar un estrés. Esto produce:

- Aumento glucogenogenesis
- Aumento neoglucoénesis
- Disminución en la utilización de la glucosa, potenciando un efecto hiperglucemiante

- ☒ Sobre los lípidos:

- Aumento lipólisis y redistribución de la grasa corporal, disminuyendo en las extremidades y aumentando en el tronco, la cara y el cuello.

- ☒ Sobre las proteínas:

- Aumento catabolismo proteico

-  **Musculoesqueléticas:**

- Músculo:
 - Disminución masa muscular
 - Debilidad muscular
- Hueso:

- Inhiben la actividad de osteoblastos
- Reducen la absorción intestinal de calcio, favoreciendo la osteoporosis.
- Estimulan la actividad de osteoclastos
- Inhiben la liberación de hormona del crecimiento

 **En la diferenciación y desarrollo de diversos órganos:**

- Responsables de la aparición del surfactante pulmonar y de la maduración pulmonar en el feto

 **Hidroelectrolíticas y cardiovasculares:**

- HTA

 **S.N.C.:**

- Sobre el estado de ánimo y otros efectos sobre la permeabilidad vascular: ↓ edema cerebral

 **Inmunosupresoras:**

- ↓ el número y funciones de los linfocitos

 **Antiinflamatorias:**

- ↓ vasodilación y permeabilidad vascular
- ↓ la llegada de células a zona inflamada
- ↓ síntesis de mediadores de la inflamación
- Producen sustancias con actividad inflamatoria
- Otras acciones

● **Utilización terapéutica:**

● **TRATAMIENTO SUSTITUTIVO EN LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL:**

- Uso de dosis fisiológicas
- Uso preferentemente del cortisol
- Necesidad de aumentar la dosis ante situaciones de estrés.
- Efectos adversos: raros con glucocorticoides, más frecuentes con mineralcorticoides.
- Necesidad de monitorizar la presión arterial y electrolitos séricos.

- **TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE ENFERMEDADES NO ENDOCRINAS:**

- Uso por sus efectos **antiinflamatorios e inmunosupresores**
- Utilización de dosis suprafisiológicas, mayor posibilidad de efectos adversos.
- Necesidad de valorar relación beneficio-riesgo antes de instaurar un tratamiento prolongado
- Medidas para disminuir la aparición de efectos adversos (retirar de forma gradual un tratamiento prolongado, terapia en días alternos)



EFFECTOS ADVERSOS

“Sólo se producen tras la administración crónica de dosis suprafarmacológicas”

1. **Por supresión brusca** (de tratamiento prolongado):

- **Insuficiencia suprarrenal aguda** (por inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal que puede tardar meses en recuperarse, o llevar a la muerte.)
- Síndrome de abstinencia: **pseudorreumatismo esteriodeo**

2. **Otros (síndrome de Cushing yatrógeno):**

- ☒ Alteraciones metabólicas:
 - ☒ Hiperglucemia
 - ☒ Miopatía-osteoporosis
- ☒ Redistribución lipídica
- ☒ Alteraciones mentales:
 - ☒ Euforia-depresión-insomnio-psicosis
- ☒ Aumento del apetito. Obesidad
- ☒ Mayor susceptibilidad a infecciones
- ☒ Inhibición/retraso del crecimiento en niños
- ☒ Úlcera péptica
- ☒ Aumento de presión intraocular (tópicos) y cataratas
- ☒ Atrofia piel y estrías cutáneas, hematomas, acné, hirsutismo
- ☒ HTA, edema

“SUELEN PROVOCAR UN SÍNDROME DE CUSHING YATRÓGENO”

TEMA 11 FARMACOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS Y DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO DEL CALCIO

OSTEOPOROSIS

CONCEPTO:

Enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por disminución de la masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo. Esto lleva a se produzca un aumento de la fragilidad ósea y de la susceptibilidad a la fractura.

Fracturas mas frecuentes: las vertebrales, las de la parte distal del brazo y, en la edad avanzada, las de cadera.

FACTORES PATOGÉNICOS:

- **Magnitud del pico de masa ósea que se alcanza:**

Está condicionado por los factores genéticos y por el estilo de vida, fundamentalmente. La masa ósea va aumentando con la edad hasta alcanzar un máximo a los 30-35 años de edad, para posteriormente ir disminuyendo. Cuando cesa el crecimiento longitudinal del hueso se alcanza el máximo de masa ósea, para posteriormente entrar en un proceso de remodelado óseo, mediante el cual se renueva la masa ósea a lo largo de toda la vida del individuo. Esta renovación es llevada a cabo por unidades de remodelación ósea. Estas unidades son microscópicas y están formadas por:

- Osteoblastos: son células formadoras de hueso.
- Osteoclastos: son células que destruyen el hueso.

- **Porcentaje y duración de la pérdida ósea asociada con la postmenopausia y con la edad.**

Al año, un individuo sano suele renovar el 7'6% de su masa ósea, aproximadamente. Cuando el número de unidades de remodelado óseo aumentan diremos que aumenta el recambio óseo, pero cuando se llega a la edad media de la vida el hueso formado por las unidades de remodelado es menor a la cantidad de hueso destruido. Se va ganando masa ósea hasta los 40-45 años, a partir de ahí se va perdiendo. Esta situación se agrava en la postmenopausia, provocando una mayor cantidad de pérdida de hueso, constituyendo la base de la osteoporosis. Su tratamiento consistirá en disminuir el número de unidades activas de remodelado óseo, es decir, el tratamiento irá dirigido a disminuir la actividad de los osteoclastos.

TEJIDO ÓSEO:

- Matriz ósea u osteoide
- Minerales (fosfatos, carbonatos de calcio)
- Diferentes tipos de células:
 - Osteocitos
 - Osteoclastos

- Osteoblastos

PROCESO DE REMODELADO ÓSEO:

Unidad de remodelación ósea:

- Grupos de osteoclastos y osteoblastos que actúan en lugares definidos y de dimensiones microscópicas.
- La velocidad de remodelado es variable, en situación de desacoplamiento aumenta el número de unidades que se ponen en marcha y por ello hay una pérdida fisiológica de masa ósea con el paso del tiempo.
- No hay pérdida de hueso en situación de acoplamiento

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO:

Prevenir la aparición de fracturas relacionado con la osteoporosis y sus complicaciones (inmovilidad,...)

➤ **TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO:**

- No fumar
- Evitar el consumo excesivo de alcohol
- Evitar sedentarismo
- Alimentación equilibrada
- Evitar riesgo de caídas
- Evitar déficit de vitamina D (sol)

➤ **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OSTEOPOROSIS:**

1. Fármacos que disminuyen la pérdida de hueso (antiresortivos):

- ☐ Calcio
- ☐ Vit. D
- ☐ Calcitonina
- ☐ Bifosfonatos
- ☐ THS: estrógenos
- ☐ SERMs: raloxifeno

2. Fármacos que estimulan la formación de hueso:

- ☐ PTH
- ☐ Otros en investigación: Estroncio (ranelato)

(TSH: tto. Hormonal sustitutivo)

CICLO DE REMODELADO ÓSEO Y ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS:

Hueso en reposo-resorción ósea-formación ósea

FÁRMACOS QUE DISMINUYEN LA PÉRDIDA DE HUESO O ANTIRRESORTIVOS (base del tratamiento actual)

1. CALCIO

FUNCIONES FISIOLÓGICAS (FUNCIONES DEL CALCIO EN EL ORGANISMO):

- Es fundamental para el desarrollo e integridad del esqueleto (aproximadamente el 99% del Calcio).
- Participa en las funciones vitales de las células como la coagulación, la contractilidad muscular, etc. (1%)

REGULACIÓN DEL CALCIO EN EL ORGANISMO:

- La hormona paratiroidea (PTH): se sitúa a nivel de la glándula paratiroidea. (la PTH actúa a nivel del riñón, hueso, intestino)
 - Función: mantener constante la concentración de Calcio en el líquido extracelular. Esto se consigue aumentando el Calcio y disminuyendo el Fosfato extracelular (aumenta en Calcio en sangre).
 - Regulación de la secreción: la lleva a cabo según la concentración del Calcio ionizado plasmático, lo que llamamos calcemia.
 - Acciones: consigue aumentar el Calcio actuando a diferentes niveles:
 - Facilita la destrucción de hueso.
 - Estimula la reabsorción tubular renal de Calcio.
 - Estimula la activación renal de la vitamina D, actuando sobre el intestino y favoreciendo la absorción de Calcio.
- La vitamina D y la Calcitonina: ambas disminuyen el Calcio en sangre. vitamina D (intestino, hueso), Calcitonina (hueso)

CINÉTICA DEL CALCIO EN EL ORGANISMO

- La absorción de Calcio se produce en el intestino delgado
 - por transporte activo (vitamina D) y
 - por transporte facilitado.
- Se produce una distribución tisular y un depósito en el hueso.
- Se excreta por vía renal, regulado por la PTH (paratohormona)

PREPARADOS DISPONIBLES DEL CALCIO:

- Diferentes **Sales de calcio**
- Vías de administración:
 - oral,
 - iv (monitorización EKG)
- Se diferencian en la cantidad de calcio elemental que contienen

FÁRMACO	PREPARADO	Ca (mg)
Carbonato de Ca	1.5gr	600mg
Pidolato de Ca	3.75gr	500mg
Fosfato de Ca	3.3gr	1500mg
Hidroxiapatita	444mg	175mg

- ☐ La cantidad óptima sería 500mg/día, a partir de ahí no se produce más absorción.
- ☐☐ Se administrará una vez al día y por la noche, ya que la acción de la PTH es menor., favoreciéndose así el almacenamiento del Calcio.

- Usos terapéuticos:

- OSTEOPOROSIS:

- ☐ tienen una acción antirresortiva indirecta, lo que produce una disminución de la PTH
 - ☐ Eficacia anti-fractura controvertida
 - ☐ Podría ser eficaz en poblaciones con ingesta baja

- HIPOCALCEMIAS: si se da I.V., monitorizar EKG.

⇒ EFFECTOS ADVERSOS: (poco frecuentes)

- Estreñimiento/diarrea
 - Flatulencia

2. VITAMINA D

Es una pro-hormona que en el organismo se convierte en la verdadera hormona. Como pro-hormonas de la vitamina D tenemos:

- Vitamina D₂ o Ergocalciferol: vitamina de origen vegetal.
- Vitamina D₃ o Colecalciferol: es la que se forma en la piel por la acción de los rayos ultravioletas al incidir sobre el 7-dihidrocolesterol.

La provitamina D para transformarse en vitamina D sufre la siguientes transformaciones:

- A nivel hepático se transforma en 25-hidroxicolecalciferol o Calcifediol animal.
- A nivel renal se transforma en 1-hidroxicolecalciferol o Calcitriol.

Si existe un fallo renal, por ejemplo, en el tratamiento podremos administrar 1-25 dihidroxicolecalciferol o 1-hidroxicalciferol.

- **Preparados comerciales:**
 - **Vitamina D2 o ergocalciferol**
 - **Vitamina D3 o colecalciferol**
 - **25- hidroxicolecalciferol o alfacalcidol**
 - **1-25- hidroxicolecalciferol o calcitriol**

- **Mecanismo de acción:**
 - Activación de un receptor intracelular tipo **ESTIROIDEO**

- **Farmacocinética:**
 - Absorción en intestino delgado, necesita las sales biliares
 - Acumulación del exceso de grasa

- **Funciones fisiológicas:**
 - Acciones intracelulares: crecimiento y diferenciación celulares
 - Homeostasis del calcio y los fosfatos → aumento de calcio y fosfato plasmáticos
 - Acciones del aumento de calcio y fosfato plasmático:
 - Aumento absorción intestinal de calcio y de fosfato
 - Acciones en el hueso complejas:
 - ☐ favorece la mineralización ósea (si existe déficit)
 - ☐ estimula la maduración de los osteoclastos

- **Usos terapéuticos:**
 - Prevención y tratamiento del raquitismo y osteomalacia
 - Hipoparatiroidismo
 - Prevención y tratamiento de osteoporosis: eficacia antifractura en ancianos con déficit vitamina D. Se usa el fármaco a dosis bajas, ya que a dosis elevadas pueden ser peligroso. El Calcitriol parece útil en determinados subgrupos.



EFFECTOS ADVERSOS:

- Hipervitaminosis D, que cursa con signos de:
 - **Hipercalcemia:**

- Signos leves e inespecíficos como alteraciones gastrointestinales, somnolencia, etc.
- En niños puede originar una suspensión del crecimiento.
- En lactantes puede aparecer hiperirritabilidad, hiperactividad, etc.
- Osteoporosis, ya que a dosis altas puede producir un aumento excesivo del recambio óseo.
- Depósito de calcio en determinados órganos (en tejidos blandos).
- Embarazo:
 - Riesgo de malformaciones en el feto.
 - Supresión de la función paratifoidea en el recién nacido.

“Monitorizar la calcemia si se usan dosis elevadas”

3. CALCITONINA:

- **Preparados:**

- Calcitonina de salmón
- Elcatonina o calcitonina de anguila

- **Función fisiológica:**

- Disminuye la concentración de calcio plasmático

- **Acciones:**

- Hueso: inhibe la acción de los osteoclastos, impidiendo la destrucción de hueso→inhibe la resorción ósea.
- Riñón: disminuye la reabsorción de calcio y fosfato, favoreciendo la absorción renal.
- SNC: efecto analgésico

- **Farmacocinética:**

- No absorción vía oral (porque es un polipéptido y a nivel intestinal hay peptidasas que la destruyen)
- Vías de administración:
 - intranasal, (Calcitonina de salmón y Elcatonina).
 - parenteral (IM, SC)

- **Indicaciones:**

- Hipercalcemias
- Enfermedad de Paget

- Dolor asociado a metástasis óseas
- Osteoporosis: se utiliza asociada a calcio y vitamina D. Se suele usar vía intranasal. Tiene eficacia antifractura vertebral en mujeres menopausicas

⇒ **EFFECTOS ADVERSOS:**(poco frecuentes)

- Vía nasal:
 - bien tolerada
 - Puede aparecer rinitis o epistaxis.
- Vía parenteral:
 - Molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos)
 - Trastornos vasculares: enrojecimiento de cara, extremidades y dolor local en el sitio de inyección.
 - Erupciones cutáneas
- Desarrollo de anticuerpos contra la Calcitonina, pero que no aparecen con la Calcitonina humana.

4. BIFOSFONATOS O DIFOSFONATOS:

- **Preparados:**
 - Prototipo: alendronato, risedronato, ibandronato
- **Farmacocinética:**
 - Vía de administración: oral y parenteral (iv)
 - Biodisponibilidad oral muy baja (20%) (administrar en ayunas, unos 30 minutos antes y con abundante agua)
 - Se acumulan en la hidroxapatita ósea (matriz del hueso), fijándose y no dejando actuar a los osteoclastos, provocando una disminución de la resorción ósea → acción prolongada
 - Eliminación renal sin metabolizar.
 - Administración 1dosis/día ó 1dosis/semana ó 1dosis/mes
- **Mecanismo de acción:**
 - Inhiben la resorción ósea:
 - Interfieren el reclutamiento y la actividad de los osteoclastos e inducen la apoptosis (muerte celular programada)
- **Utilidad clínica:**
 - Osteoporosis: eficacia antifractura vertebral como en otras localizaciones
 - Hipercalcemia
 - Enfermedad de Paget

⇒ **EFFECTOS ADVERSOS:** (leves y poco frecuentes)

- Molestias GI
- Alteraciones esofágicas más frecuentes con alendronato → tomar en posición erecta con abundante agua.

5. OTROS FÁRMACOS ANTIRESORPTIVOS:

Estrógenos:

- Eficacia antifractura vertebral y en otras localizaciones
- Hoy, agentes de 2ª elección por relación beneficio/riesgo desfavorable
- El déficit de estrógenos acelera la pérdida de hueso.
- Existen receptores de estrógenos en los osteoblastos.
- Disminuyen la acción de los osteoclastos, provocando una disminución del recambio óseo.
- Inicio del tratamiento precoz tras la menopausia.
- Se requiere administración a largo plazo.
- Son los fármacos de elección para prevenir la **pérdida ósea en la postmenopausia**

Moduladores selectivos de los receptores de Estrógenos:

- **Raloxifeno:**
 - Se fija a los receptores de estrógenos y actúa como agonista a nivel óseo (actúa como estrógeno en el hueso), pero, sin embargo, actúa como antagonista a nivel de la mama y endometrio, evitando el problema de cáncer de mama y de endometrio.
 - *Eficacia antifractura vertebral demostrada con ensayos clínicos.*

FÁRMACOS QUE ESTIMULAN LA FORMACIÓN DE HUESO

1. TERIPAPÁTIDA:

- Es un fragmento de la hormona paratifoidea (PTH 1-34)
- Administración diaria vía subcutánea
- Eficacia antifractura vertebral
- **Uso:**
 - Tratamiento de la osteoporosis establecida en mujeres postmenopausicas

⇒ **EFFECTOS ADVERSOS:**

- Dolor en extremidades (> 10%)
- Nauseas, cefaleas, calambres en piernas,...)

2. OTROS FÁRMACOS

- **Estroncio** (ranelato®):
 - Aumenta la formación de hueso y disminuye resorción ósea
 - Administración diaria vía oral, con estómago vacío, y por la noche.....
 - Menos experimentado (eficacia antifractura vertebral y de cadera)
- **Indicaciones:**
 - Tratamiento de la osteoporosis establecida en mujeres postmenopausicas

EFFECTOS ADVERSOS:

- Similares a placebo pero poca experiencia clínica

CONSIDERACIONES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OSTEOPOROSIS:

- La evidencia disponible indica que deben ser tratados los pacientes de alto riesgo, aquellos con fracturas que tienen osteoporosis u osteopenia.
- También deben ser tratados los pacientes con osteoporosis antes de que ocurra la 1ª fractura
- No existe evidencias que justifique tratar individuos con solo osteopenia

TEMA 12 TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

CARACTERÍSTICAS DE LA DIABETES MELLITUS

Conjunto de síndromes que se caracterizan por la presencia de hiperglucemia crónica, a la que en general se asocian complicaciones vasculares y sistémicas.

- **Síndrome Tipo I:** existe un déficit absoluto en la secreción de insulina Hay destrucción de las células beta del páncreas, que son las que producen la insulina.
- **Síndrome Tipo II:** existe una resistencia a la acción de la insulina y una inadecuada secreción compensatoria de la misma.

OBJETIVO DEL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS:

Conseguir y mantener los niveles de glucemia óptimos y prevenir, como consecuencia, un buen número de graves complicaciones.

ESTRATEGIA TERAPEUTICA:

Programa de entretenimiento del paciente en el autocontrol de su enfermedad:

- Determinaciones frecuentes de glucemia capilar.(DTT frecuentes)
- Consejos nutricionales.
- Consejo nutricional.
- Prevención hipoglucemia.
- Evaluación periódica.
- Insulina/ADO.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA DIABETES MELLITUS:

- Insulina
- Antidiabéticos orales

1. INSULINA

Ⓢ Estructura química:

Polipéptidos de 51 aminoácidos, que se degrada vía oral.

Ⓢ Síntesis:

Células beta del páncreas

Ⓢ Regulación de su liberación:

- Glucemia
- Otros factores:
 - Glucagón,
 - Aminoácidos,
 - Ácidos grasos,
 - Hormonas GI,
 - SNA.

Ⓢ Orígenes de las insulinas comerciales:

- Insulina humana biosintética (tecnología genética)
- Análogos de la insulina humana (tecnología genética)
- Análogos de la insulina (alteración de los aminoácidos)

Ⓢ Mecanismo de acción:

Activación del receptor de membrana insulínico.

Ⓢ Efectos fisiofarmacológicos:

A) Acciones metabólicas:

- Ⓢ Estimula el uso y almacenamiento intracelular de glucosa, aa, y ácidos grasos, aumentando la glucogenogénesis, lipogénesis y síntesis de proteínas.

B) Bloquea procesos catabólicos:

- Ⓢ Disminuye la degradación de glucógeno, grasa y proteínas, disminuyendo la glucogenolisis, la lipólisis y la degradación de proteínas.

Ⓢ Tipos de insulina:

I. De acción rápida: (inicio rápido y corta duración de acción)

- Ⓢ Insulina normal (soluble o regular)
Es de solución transparente (Actrapid®). Es la única insulina que se puede administrar por vía intravenosa (importante). Se inicia el efecto a los 30 minutos de su administración y suele durar de 5-8 horas. Posible hipoglucemia postpandrial.
- Ⓢ Análogos ultrarrápidos: Insulina Lispro (prototipo)
Se inicia el efecto a los 15 minutos de la administración y la duración del efecto no es tan prolongada, de 2-5 horas. Menos hipoglucemia.

2. De acción intermedia:

- Insulina NPH (isofónica):
Tiene Protamina, la cual retarda la salida de insulina.(Insulatard NPH[®])
- Insulina lenta con cristales de Zinc.(Monotard[®])
- Análogo: Insulina lispro protamina (NPL) (Humulina[®] NPL, a la lispro le añade protamina y la hace de duración prolongada)

3. De acción prolongada: (lenta)

- Insulina ultralenta: su efecto dura de 24-36 horas.(Humulina[®] Ultralenta)
- Análogos lentos: Insulina glargina (prototipo)

4. Insulinas bifásicas:

- Mezclas de insulina rápida (normal o análogos) e intermedia (NPH o NPL)

Intermedia → Mixtard 10[®]: 10% I. regular + 90% I. isofónica

→ Humilina 20:80[®]; 20% I. regular + 80% I. isofónica

→ Humalog MIX 25[®]: 25% I. lispro + 75% I. lisproprotamina

📌 Perfiles farmacocinéticos de la insulina humana y análogos:

- Duración de acción (amplia variación intra e interindividual)

📌 Farmacocinética:

- No absorción vía oral (degradación GI)
- Vías:
 - SC (+frec.),
 - IV(solo insulina normal)
- Dispositivos:
 - 📌 Jeringuillas especiales graduadas en unidades internacionales
 - 📌 Inyectores en forma de pluma estilográfica
 - 📌 Jeringa precargada
 - 📌 Bombas de infusión
 - Concentración 100U/ml
- Gran variabilidad en la absorción subcutánea entre individuos.
- Los distintos tipos de insulina difieren en la duración de la absorción y, por tanto, en la duración del efecto.
- Vida media plasmática muy corta
- Eliminación hepática y renal

Ⓢ Pautas de dosificación de la insulina más utilizadas:

- Dos dosis (antes del desayuno y por la tarde) de una mezcla de insulina de acción rápida e intermedia (bifásica)
- Una dosis diaria de insulina de acción prolongada y tres inyecciones de insulina rápida al día antes de las principales comidas

Ⓢ Usos clínicos:

- Diabetes Mellitas tipo I y en algunos pacientes tipo II
- Diabetes gestacional

⇒ REACCIONES ADVERSAS:

- Hipoglucemia (+frec.)
- Aumento de peso
- Reacciones alérgicas y resistencia a la insulina (muy raro)
- Lipodistrofia:
 - ☒ Atrofia (muy raro)
 - ☒ Hipertrofia (se evita rotando los puntos de inyección)
- Edema pasajero al inicio del tratamiento
- Visión borrosa

2. ANTIDIABÉTICOS ORALES

- Fármacos estimulantes de la secreción de insulina
- Fármacos que disminuyen la resistencia a la insulina
- Fármacos que inhiben la absorción intestinal de glucosa

2.1 FARMACOS ESTIMULANTES DE LA SECRECIÓN DE INSULINA

SULFONILUREAS:

Ⓢ Compuestos:

Prototipos:

- **clorpropamida**
- **glibenclamida** (Daonil[®])

Ⓢ Mecanismos de acción:

- Estimulan la liberación de insulina por la células β del páncreas
- Aumenta la respuesta de los tejidos a la insulina (a largo plazo)

Ⓢ Farmacocinética:

- Buena absorción por vía oral (uso vía oral)
- Elevada unión a proteínas plasmáticas (hasta 99%), por lo que se pueden producir interacciones
- Atraviesan la placenta y pasan a leche materna → contraindicadas embarazo y lactancia
- Elevado metabolismo hepático y excreción renal (variable entre compuestos)
- Duración del efecto variable entre compuestos, en general 1 ó 2 tomas/día

Ⓢ Usos clínicos:

Diabetes Mellitus tipo II (exclusivamente)

REACCIONES ADVERSAS:

- Hipoglucemia (+ frecuente, puede producir incluso coma)
- Aumento de apetito, por lo tanto puede haber un aumento de peso.
- Molestias GI (náuseas, vómitos)
- Reacciones alérgicas locales o generalizadas (piel, médula ósea)

Ⓢ Interacciones farmacológicas:

- Farmacocinéticas: por su elevada unión a proteínas plasmáticas, otro fármaco puede desplazarlo y quedar mucha fracción libre.
- Farmacodinámicas: aparecen con fármacos con efecto hipergluceante.

MEGLITINIDAS

Ⓢ Compuestos:

- **Repaglinida** (prototipo)

- ☒ Perfil farmacológico y toxicológico similar a sulfonilureas
- ☒ Comienzo de acción más rápido
- ☒ Menor riesgo de hipoglucemias

2.2 FARMACOS QUE DISMINUYEN LA RESISTENCIA A LA INSULINA

BIGUANIDAS

Ⓢ Compuestos:

- **Metformina**

Ⓢ **Mecanismo de acción:**

- No bien conocido (no liberan insulina)
- Aumentan el metabolismo de la glucosa en los tejidos (fundamentalmente la glucólisis anaerobia)
- Disminuyen la producción de glucosa en el hígado
- No producen hipoglucemia.

Ⓢ **Farmacocinética:**

- Buena absorción por vía oral (uso vía oral)
- No unión a proteínas plasmáticas
- Eliminación renal sin metabolizar
- Vida media mas corta, lo que obliga a administrar 2-3 veces al día

Ⓢ **Usos clínicos:**

- Diabetes Mellitus tipo II (disminuyen el peso)

REACCIONES ADVERSAS:

- GI (+ frecuentes.):
 - Ⓢ Diarreas
 - Ⓢ Náuseas y vómitos
 - Ⓢ Anorexia
- Acidosis láctica (infrecuente pero muy grave)
 - Con dosis elevadas
 - En situaciones que predisponen a la producción de lactato, por ejemplo la insuficiencia renal, hepática, alcoholismo o infecciones graves. Usarlo con precaución.

Ⓢ NO HIPOGLUCEMIA NI AUMENTO DE PESO

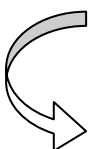
GLITAZONAS

Ⓢ **Compuestos:**

- **Rosiglitazona** (prototipo)

Ⓢ **Mecanismo de acción:**

Activan el receptor hormonal nuclear PPAR



Aumenta la transcripción de genes de enzimas que normalmente son inducidas por la insulina



Aumenta la sensibilidad de las células a la insulina

Ⓢ **Usos clínicos:**

- Diabetes Mellitus tipo II



REACCIONES ADVERSAS:

- ❓ Edemas
- ❓ Aumento de peso
- ❓ Anemia
- ❓ Molestias GI

❓ NO HIPOGLUCEMIA

2.3 FARMACOS QUE INHIBEN LA ABSORCIÓN INTESTINAL DE GLUCOSA

INHIBIDORES DE α -GLUCOSIDASAS INTESTINALES:

Ⓢ **Compuestos:**

- Acarbosa
- Miglitol

Ⓢ **Mecanismo de acción y acciones:**

- Inhiben α -glucosidasas intestinales (sacarosa, maltasa,...) y como consecuencia produce:
 - retraso de la degradación de los hidratos de carbono complejos de la dieta
 - retraso de la absorción de glucosa, el cual provoca que la hiperglucemia postprandial sea menor y más tardía.

Ⓢ **Usos clínicos:**

- Diabetes Mellitus tipo II, como coadyuvante del tratamiento con insulina u otros antidiabéticos orales



REACCIONES ADVERSAS: (FRECUENTES PERO LEVES)

- Molestias GI:
 - Meteorismo abdominal
 - Flatulencia debido a que los H.C han sido degradados

- Diarrea
- Aumento de transaminasas hepáticas
- Hepatitis (con acarbosa)

TRATAMIENTO DE LA HIPOGLUCEMIA:

Administración de glucosa:

- Vía oral
- Vía intravenosa

Administración de glucaqón:

- Vía subcutánea, intramuscular o intravenosa
- Acciones fundamentalmente opuestas a la de la insulina → aumento de la glucemia
- Efecto rápido y de corta duración
- Utilidad a corto plazo de hipoglucemias severas
- Efectos adversos más frecuentes: náuseas y vómitos.

TEMA 13 FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LAS HIPERLIPOPROTEÍNEMIAS

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN:

IMPORTANCIA PATOLÓGICA DE LAS ALTERACIONES DE LOS LÍPIDOS.

Hiperlipemia da lugar a:	Pancreatitis	
	Aterosclerosis	Enfermedad cardiaca isquémica (Principal causa de muerte prematura) Enfermedad cerebro vascular Enfermedad arterial periférica
	Manifestaciones clínicas	

ETÁPAS DE LA ATEROSCLEROSIS.

- Estría grasa: acumulo de lípidos debajo del endotelio. Se llena de células espumosas (macrófagos llenos de lípidos)
- Placa fibrosa (va aumentando el tamaño de la lesión)
- Lesión complicada (hay focos de necrosis, hemorragia. El elemento final es la ruptura de la placa fibrosa y proceso de coagulación, son los factores para la obstrucción de la luz arterial).

2. GENERALIDADES SOBRE LÍPIDOS

➤ TIPOS DE LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

- Lípidos: Colesterol, triglicéridos, fosfolípidos...
- Los lípidos son transportados por Lipoproteínas

Estructura	{	Núcleo: Colesterol y triglicéridos
	}	Superficie: fosfolípidos, colesterol libre y apolipoproteínas

Clases de lipoproteínas

- **Quilomicrón:** mayor tamaño y menor densidad. Son los que más TG tienen.
- **VLDL:** Ricos en triglicéridos
- **LDL** (más rica en colesterol)
- **HDL:** menor tamaño y mayor densidad (más rica en proteínas). Son las que menos TG tiene en su composición. Participan en el transporte inverso de colesterol mediante un proceso en el que recoge el colesterol de los tejidos extrahepáticos y lo dirige al hígado para ser eliminado por este.

➤ METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

Es un proceso complejo en el que interviene múltiples enzimas. El hígado y el intestino tienen un papel importante en la síntesis y en el catabolismo de las lipoproteínas. Debemos considerar:

- **Transporte de los lípidos exógenos o de la dieta:** el colesterol y los TG de la dieta en el intestino son incorporados a los quilomicrones que a través de los vasos linfáticos pasan a la sangre. Cuando ya están en los capilares del tejido adiposo y muscular sufren una lipólisis, pasando al tejido adiposo para almacenarse y al músculo como energía. Las partículas residuales son los quilomicrones remanentes, que son ricos en colesterol y que serán captados por el hígado a través de receptores específicos.
- **Transporte de los lípidos endógenos:** son los que se sintetizan en el organismo. El colesterol y los TG sintetizados en el hígado pasan a la circulación formando parte de las VLDL. Las VLDL, al igual que los quilomicrones, son ricos en TG y sufren lipólisis en el tejido adiposo y muscular. Las partículas resultantes que han perdido gran parte de los TG se llaman IDL, que son remanentes (residuos) de las VLDL. Las IDL son ricas en colesterol y tienen las siguientes características:
 - Son captadas por receptores específicos del hígado.
 - Permanecen en la circulación perdiendo todos sus TG y se convierten en LDL, que son ricas en colesterol, y que serán captadas en tejidos extrahepáticos a través de receptores específicos de LDL, donde el colesterol se utilizará para la síntesis de ácidos biliares que pasarán a la bilis.
- **Vía del receptor de LDL:** es responsable del aclaramiento del 70% de las partículas LDL que hay en el plasma. El 30% restante será captado por vías independientes del receptor, como por ejemplo los macrófagos, a partir de los cuales se comenzarán a formar las lesiones ateroscleróticas.

Cuando el colesterol libre llega a las células pueden ocurrir diversas cosas:

 - Si lo necesita, lo utiliza.
 - Si sobra, lo almacena en forma de ésteres de colesterol.
 - Si la célula ya tiene colesterol libre le da instrucciones a la célula para que no sintetice más colesterol, inhibiendo la enzima HMG-CoA reductasa, que es la enzima responsable de la síntesis de colesterol.
 - Disminuye el número de receptores de LDL, evitando la captación de colesterol de la sangre.

DEFINICIÓN DE HIPERLIPOPROTEÍNEMIA E HIPERLIPÉMIA

- **Concentraciones plasmáticas**

CT (colesterol total) > 200 mg/dl y/o TG (triglicéridos) > 200 mg/dl

Valores a partir de los cuales el riesgo cardiovascular está aumentado. Las hiperlipemias se van a originar por:

- Aumento de la síntesis de lipoproteínas.
- Disminución de la degradación de las lipoproteínas.

- **Clasificación de hiperlipemias o hiperlipoproteinemias**

- clasificación etiopatogénicas
 - Primaria: causa genética
 - Secundaria: Diabetes Mellitus, Hipotiroidismo, Síndrome nefrótico.
- Clasificación de la OMS
- Clasificación Simplificada o terapéutica
 - Hipercolesterolemia: → CT > 200 mg/dl y TG < 200 mg/dl
 - Hipertrigliceridemia: → CT < 200 mg/dl y TG > 200 mg/dl
 - Hiperlipemia mixta: → CT > 200 mg/dl y TG > 200 mg/dl
- Perfil lipídico aterogénico
 - Aumenta el colesterol total
 - Aumenta el LDL-colesterol
 - Disminuye el HDL-colesterol
 - Aumenta TG (triglicéridos)

3. TRATAMIENTO DE LAS HIPERLIPOPROTEÍNEMIAS

- OBJETIVO

Prevenir la aparición de enfermedades relacionadas con la aterosclerosis, y aumentar la supervivencia

- POSIBILIDADES DE ACTUACIÓN TERAPÉUTICA

- A) instauración de dieta hipolipemiente y control de factores de riesgo.
- B) Administración de fármacos hipolipemiantes
- C) una vez instaurado el tratamiento, salvo excepciones, se mantendrá de por vida.

- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- **Indicaciones:** según niveles de riesgo cardiovascular:
 - niveles de C-LDL
 - otros factores de riesgo (obesidad...)
- **Fármacos disponibles:**
 - Fármacos que reducen los niveles de colesterol
 - Fármacos que reducen los niveles de triglicéridos

1. FARMACOS QUE REDUCEN FUNDAMENTALMENTE LOS NÍVELES DE COLESTEROL

- Resinas de intercambio iónico
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa o Estatinas
- Inhibidores de la absorción intestinal de colesterol

1.1 RESINAS DE INTERCAMBIO IÓNICO O SECUESTRADORES DE ÁCIDOS BILIARES:

- **compuestos:**
 - **Colestiramina**
 - **Colestipol (Filicol®)**
- **farmacocinética:**
 - Son capaces de intercambiar iones con otras sustancias como los ácidos biliares, por lo que también se conocen como secuestradores de ácidos biliares.
 - No sufren absorción gastrointestinal.
 - No son degradados por las enzimas intestinales.
 - Se eliminan por las heces.
 - Se administran por vía oral 2-3 veces al día o en una sola dosis si el sujeto la tolera.
- **mecanismo de acción:**
 - unión irreversible a los ácidos biliares en el intestino (aumenta la excreción de ácidos biliares en las heces; al hígado, le llegan menos ácidos biliares, por lo que tiene que sintetizar más ácidos biliares y lo hace a expensas del colesterol endógeno, por lo que disminuye el colesterol intrahepático e intracelular; el hígado, aumenta más receptores al LDL, y absorbe más LDL de la sangre; se reduce el LDL plasmático en un 20 %, por lo que disminuye el colesterol plasmático a expensas del LDL)
- **efecto sobre los lípidos y las lipoproteínas plasmáticas:**
 - Disminuye el colesterol total a expensas de la disminución del LDL, que disminuye aproximadamente en un 20%.
 - Aumento de los TG, transitorio.
 - Sobre el HDL los efectos no son predecibles.

REACCIONES ADVERSAS:

- Son fármacos seguros, ya que no se absorben (pocos sistémicos).
- Son mal tolerados por 2 motivos, lo que hace que el paciente no se los tome:
 - Las características organolépticas de los preparados: sabor desagradable y consistencia arenosa.
 - Por las molestias GI que produce.
- Los más frecuentes son:
 - A nivel GI: náuseas, flatulencia, dolor abdominal, esteatorrea, estreñimiento, etc.

- Otras reacciones adversas: hipertrigliceridemia, aumento de la GOT y de la fosfatasa alcalina.
- Disminuyen las vitaminas liposolubles.
- Riesgo de interacciones farmacológicas:
 - Se recomienda que la administración de otro fármaco se realice una hora antes que las resinas o 4 horas después.
 - Pueden evitar la absorción de otros fármacos y de las vitaminas liposolubles.

1.2 INHIBIDORES DE LA HMG-COA REDUCTASA O ESTATINAS

- **compuestos:**
 - Lovastatina,
 - Simvastatina,
 - Pravastatina
 - Atorvastatina

- **farmacocinética:**
 - levastatina y simvastatina: son profármacos (tienen acción cuando se metabolizan)
 - baja biodisponibilidad (porque tiene un alto efecto de primer paso a nivel hepático, que es realmente lo que interesa)
 - diferencias en potencia.
 - elevado metabolismo hepático
 - administración: vía oral, 1 toma/día (se administra preferentemente por la noche, porque por la noche es cuando se da en mayor cantidad la síntesis de colesterol)

- **mecanismo de acción.**
 - Inhibición competitiva de la enzima HMG-CoA reductasa, provocando una disminución de la síntesis hepática de colesterol (aumento aclaramiento de LDL y de remanentes de VLDL).
 - Al inhibir la enzima HMG-CoA reductasa se produce:
 - Disminución del colesterol intracelular.
 - Aumento de los receptores de LDL.
 - Aumenta el catabolismo de VLDL.
 - Disminución importante de LDL.
 - A veces es útil combinar Estatinas y secuestradores de ácidos biliares.

- **Efecto sobre lípidos y lipoproteínas plasmáticas:**
 - Disminución del colesterol total a expensas de una disminución del LDL de 20-60%.
 - Disminución de los TG de 10-30%.
 - Aumento del HDL de 8-10%.

- **Efectos pleiotrópicos** (efectos variados): acciones independientes de la reducción de los niveles plasmáticos de LDL - C:

- Restauran la función endotelial
- Estabilizan la placa de ateroma
- Efecto antiinflamatorio
- Acciones antitrombóticas

➡ **REACCIONES ADVERSAS:**

- Son fármacos muy bien tolerados, lo que junto con su eficacia hace que sean muy usados.
- Los efectos adversos más frecuentes son a nivel GI, pero son molestias leves y pasajeras.
- Los efectos adversos más graves son:
 - A nivel hepático: aumento de transaminasas que a veces provoca hepatitis, por lo que será necesario monitorizar la función hepática (medir las transaminasas) 1 vez al año.
 - Musculares: aumenta la CPK (enzima del tejido muscular), miopatía, rabdomiolisis (destrucción muscular) e insuficiencia renal (es excepcional y sólo se produce cuando se asocian ciertos fármacos). Debemos indicar al paciente que comunique cualquier síntoma de debilidad muscular.
- Otras: cefaleas, trastornos del sueño, erupciones cutáneas, teratogénesis, etc.
- **Interacciones:**
 - Fibratos, ácido nicotínico, ciclosporina, eritromicina, etc.

1.3 INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN INTESTINAL DE COLESTEROL

- **compuestos:**
 - Ezetimiba
- **mecanismo de acción:**
 - Actúa a nivel intestinal e inhibe la absorción de colesterol.
 - Disminuye el colesterol intracelular y aumenta la síntesis de colesterol y de receptores LDL.
 - Disminuye LDL en plasma.
- **Efectos sobre los lípidos y lipoproteínas plasmáticas.**
 - Disminuye C-LDL (20%)
 - Aumenta C-HDL (4 - 8 %)
 - TG no cambia
 - No afecta la absorción intestinal de vitaminas liposolubles, de TG ni de ácidos biliares.
- **Farmacocinética:**
 - Se administra vía oral, 1 dosis/día;
 - Absorción rápida.
 - Metabolismo por conjugación --- no interacciones
 - Bien tolerado
 - Útil combinado con estatinas (tiene mecanismo de acción complementarias)

2. FARMACOS QUE REDUCEN FUNDAMENTALMENTE LOS NIVELES DE TRIGLICERIDOS

FIBRATOS

- **compuestos:**
 - Gemfibrozilo
 - Bezafibrato
 - Fenofibrato

- **Farmacocinética:**
 - Bezafibrato, Fenofibrato →son Profármacos.
 - Elevada biodisponibilidad.
 - Elevada unión a proteínas plasmáticas.
 - Eliminación hepática y renal, en un porcentaje importante sin metabolizar.
 - Administración:
 - Vía oral: dos tomas al día.
 - Formas retardadas: una toma al día.

- **Mecanismo de acción:**
 - No bien conocido.
 - Disminuye la síntesis hepática de partículas ricas en TG. Se van a disminuir principalmente las partículas VLDL, que son las ricas en TG y se elevan los de HDL-colesterol.
 - Aumento de la lipólisis.

- **Efectos sobre los lípidos y lipoproteínas plasmáticas:**
 - Disminución de TG de 10-40%, porque disminuye VLDL que son ricas en TG.
 - Aumentan el HDL 10-20%. (al destruir los TG, aumenta HDL).
 - LDL variable.

- **Reacciones adversas:**
 - En general son fármacos bien tolerados.
 - Las molestias más frecuentes son las GI, pero no son de gran importancia.
 - Favorecen la litiasis biliar, porque aumenta la excreción de colesterol y bilis.
 - Pueden aumentar la CPK y producir miopatías.(daño muscular)
 - Aumento de las enzimas hepáticas. Debemos monitorizar la función hepática.
 - Otros: Erupciones cutáneas, anemia, leucopenia (hemograma 1 vez al año), impotencia, alopecia, etc.

- **Interacciones farmacológicas**
 - Con Estatinas y Ciclosporinas:
 - Aumenta el riesgo de daño muscular (rabdomiolisis)
 - Con Anticoagulantes orales e hipoglucemiantes orales (sulfonilureas): los Fibratos pueden desplazar a estos fármacos, por lo que habría que disminuir la dosis, ya que aumentarían el efecto anticoagulante.

4. COMBINACIONES DE FARMACOS HIPOLIPEMIANTES.

Asociación de dos o más fármacos con diferentes mecanismos de acción

- estatinas + resinas = inhibidores de la absorción de colesterol.
- Fibratos + estatinas = resinas

Reducción de la morbimortalidad cardiovascular con fármacos hipolipemiantes.

- estudios de prevención secundaria.
- Estudios de prevención primaria.

5. CONSIDERACIONES FINALES SOBRE EL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LAS HIPERLIPEMIAS.

- Papel destacado en la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y en prevención de accidentes cerebrovasculares (estatinas).
- No indicado con el embarazo - con independencia del nivel de riesgo para el feto de cada fármaco.
- Importancia de establecer medidas para asegurar el cumplimiento.

TEMA 14 FARMACOLOGÍA CLÍNICA DEL CÁNCER

CÁNCER:

- Conjunto de enfermedades muy diversas que tienen en común la proliferación incontrolada de células.
- La evolución, el pronóstico y el grado de respuesta al tratamiento difiere notablemente entre los distintos tipos de cánceres
- Hay una pérdida de control del crecimiento
- En célula normal si hay daño celular → suicidio celular o apoptosis
- En célula cancerosa no control crecimiento → si hay crecimiento descontrolado → se desarrolla el cáncer
- Como característica, tenemos la invasión y la metástasis junto con el crecimiento incontrolado (característica del cáncer)

NEOPLASIA:

- Significa crecimiento nuevo
- Neoplasia benigna - el crecimiento es localizado
- Neoplasia maligna - se caracteriza por la invasión y capacidad de metastatizar

CÁNCER:

TUMOR:

TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO:

- CIRUGÍA
- RADIOTERAPIA
- FÁRMACOS

PROBLEMAS DE LA TERAPIA ANTINEOPLÁSICA:

- Lesión de células sanas
- Desarrollo de resistencias, bien por células previamente resistentes o por células mutantes

FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS:

- 1 CITOSTÁTICOS
- 2 HORMONAS
- 3 INMUNOTERAPIA

En todos influyen los agentes coadyuvantes (ej. Para tratar los vómitos, antiálgicos, hipoglucemiantes)

CITOSTÁTICOS

Fármacos cuyo objetivo es impedir la división celular, y, en consecuencia ser causa de muerte celular a corto, medio o largo plazo. (actúan en distintas fases del ciclo celular)

EFFECTOS INDESEABLES COMUNES A LOS CITOSTATICOS:

Debido a su acción antiproliferativa:

- Náuseas/vómitos
- Lesiones del tracto GI: estomatitis, mucositis intestinal
- Mielodepresión: leucopenia, trombocitopenia, anemia
- Alopecia
- Toxicidad gonadal, infertilidad, esterilidad
- Carcinogénesis
- Teratogénesis
- Aumento de ácido úrico

Debido a Asociación de fármacos para:

- Mejorar la eficacia
- Disminuir la aparición de resistencias y de toxicidad

ADMINISTRACIÓN EN CICLOS:

- Dosis elevadas de forma intermitente (es mejor)

PRECAUCIONES EN LA ADMINISTRACIÓN Y MANIPULACIÓN:

- 1 Por el riesgo potencial para la persona que los manipula
- 2 Por la toxicidad local, en el sitio de administración:
 - ☒ Irritación: flebitis
 - ☒ Reacciones alérgicas
 - ☒ Lesión en el tejido celular subcutáneo debido a extravasación:
 - ☒ Inflamación (fármacos irritantes)
 - ☒ Necrosis (fármacos vesicantes)

FÁRMACOS ACTIVOS CONTRA EL ADN

AGENTES ALQUILANTES:

1º Fármacos que se utilizaron en la terapia del cáncer

2º **Ciclosfamida:** Prototipo. Tiene una toxicidad específica que es la producción de cistitis hemorrágica que se produce por un metabolito del fármaco y por tanto para evitar este daño podemos hacer que haya mas diuresis y también administrando una sustancia como la acetilcisteína que se une al metabolito y lo inactiva.

- Éstos agentes alquilantes actúan provocando una lesión en el ADN formando enlaces covalentes evitando la replicación.
- Son muy carcinógenos
- Son muy usados generalmente en combinación con otros fármacos tanto en tumores hematológicos como en tumores sólidos

DERIVADOS DEL PLATINO:

• Cisplatino:

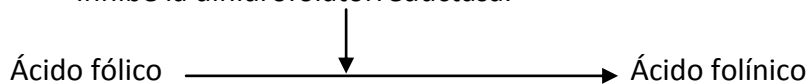
- El mecanismo de acción es similar al de los agentes alquilantes pero producen también otros mecanismos.
- Es muy nefrotóxico por lo que nos va a limitar la dosis que vamos a dar.
- Hoy día existen análogos que son menos nefrotóxicos.
- Hay que usarlo administrando muchos líquidos para reducir nefrotoxicidad
- También produce neuropatías periféricas y ototoxicidad
- Son bastantes útiles en tumores sólidos.

ANTIMETABÓLITOS:

Van a interferir la formación de sustancias que son esenciales para la vida celular.

• Análogos del ácido folínico: **Metotrexato**

- Inhibe la formación de ácido polínico.
- Inhibe la dihidrofolatorreductasa.



- Dosis bajas → “inmunosupresor” (artritis reumatoide)
- Dosis altas en diferentes cánceres
 - 3 Nefrotoxicidad → forzar diuresis (dar líquidos)
 - 4 Cuando se saltan hay que darle una terapia de rescate con Leucovorina o ácido folínico para que no se afecten las células normales y sí las dañadas.

- Análogos de las bases pirimidínicas: **5-fluoruracilo**
 - Análogos de purinas: **6-mercaptopurina**
- Actúan preferentemente en la fase S del ciclo celular.

ANTIBIÓTICOS CITOSTÁTICOS:

Provocan rupturas de las cadenas de ADN

- **Doxorubicina** (cardiotoxicidad)
- **Bleomicina** (fibrosis pulmonar)

INHIBIDOR DE TOPOISOMERASAS:

- Topoisomerasa I: **camptotecinas**
- Topoisomerasa II: **epipodofilotoxinas**

- ❓ Al bloquear estas enzimas, impiden la regeneración del ADN
- ❓ Ambos producen depresión en la médula ósea por lo que no se puede utilizar la dosis que se quiera.

FÁRMACOS QUE INHIBEN LA MITOSIS

IMPIDEN LA FORMACIÓN DEL HUSO MITÓTICO DURANTE LA MITOSIS:

- **Alcaloides de la vinca**: Se unen a la tubulina e impiden su polimerización a microtúbulos.
- **Taxanos**: Estabilizan de forma irreversible a los microtúbulos.

- ❓ Específicos de fase M.
- ❓ Nefrotoxicidad periférica

FÁRMACOS QUE ACTÚAN POR OTROS MECANISMOS

INHIBIDORES DE LA TIROSINQUINASA:

- **Imatinib**

- ❓ Enzimas que bloquean la acción de las tiroquinasas



- ❓ Disminuye la mitosis
- ❓ Aumenta la apoptosis

USO:

- Leucemia mieloide crónica
- Cáncer estómago, colon
- En estudio otras enfermedades mieloproliferativas

REACCIONES ADVERSAS:

- Retención de líquidos
- Edemas

INHIBIDORES DE PROTEOSOMAS:

- **Bortezomit**

USO:

- ☒ Mieloma múltiple

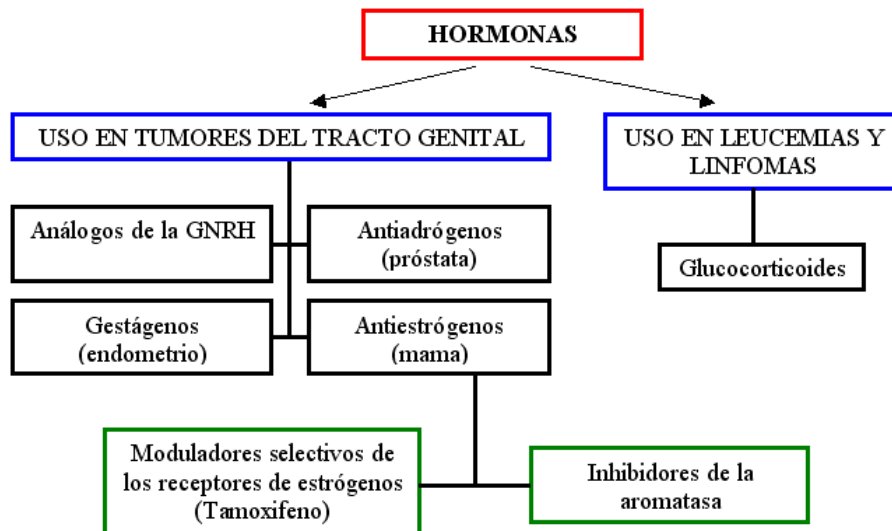
EFFECTOS ADVERSOS:

- Diferentes tipos de toxicidad.
- Náuseas.
- Neuropatías periféricas.

REACCIONES ADVERSAS GENERALES DE LOS AGENTES CITOSTÁTICOS:

- Directamente ocasionados por su efecto antiproliferativo:
 - Lesiones a nivel del tracto GI
 - Lesiones a nivel del tejido hematopoyético
 - Lesiones a nivel gonadal y de la piel
 - Potencial carcinogénico y teratogénico
 -
- Acción sobre órganos o tejidos diana (específica de determinados agentes):
 - Neurotoxicidad
 - Hepatotoxicidad
 - Nefrotoxicidad
 - Cardiotoxicidad
 - Fibrosis pulmonar

HORMONAS

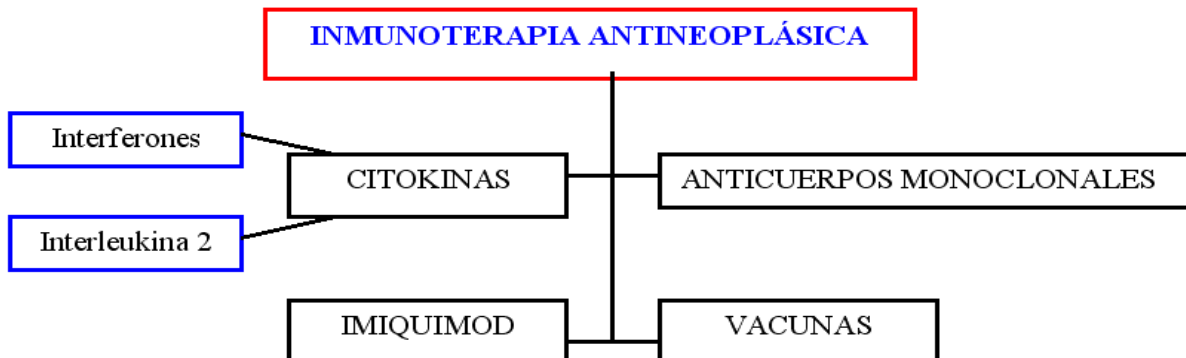


- Tamoxifeno: actúa como antagonista en la mama y agonista en el endometrio (puede provocar cáncer de endometrio)
- Inhibidores de la aromatasa (enzima que interfiere en la formación de estrógenos a partir de andrógenos suprarrenales)
- Cuando hay cáncer con estrógenos interesa eliminar cualquier frente de estos.
- Las hormonas son empleadas en el tratamiento de las neoplasias hormona-dependientes: tumores del tracto genital y de leucemias o linfomas.

VENTAJAS E INCONVENIENTES DEL TRATAMIENTO HORMONAL:

- Sólo puede utilizarse para el tratamiento de neoplasias específicas
- Tolerabilidad muy superior a la de los citostáticos

INMUNOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA:



CITOKINAS:

- **INTERFERÓN α :** leucemias, linfomas, melanoma
- **INTERFERÓN 2:** carcinoma renal, melanoma

IMIQUIMOD:

- Carcinomas cutáneos: basaliomas (cancer en los vasos)
- Se usa de forma tópica

ANTICUERPOS MONOCLONALES:

- Actualmente se dispone de agentes para el tratamiento de:
 - ☐ Carcinoma mamario
 - ☐ Leucemia linfocítica crónica
 - ☐ Linfoma no Hodgkin
 - ☐ Carcinoma colorrectal

VACUNAS:

- Uso de la BCG en el tratamiento del carcinoma vesical
- Otras en desarrollo.

TEMA 15 FARMACOLOGÍA DE LA INMUNIDAD

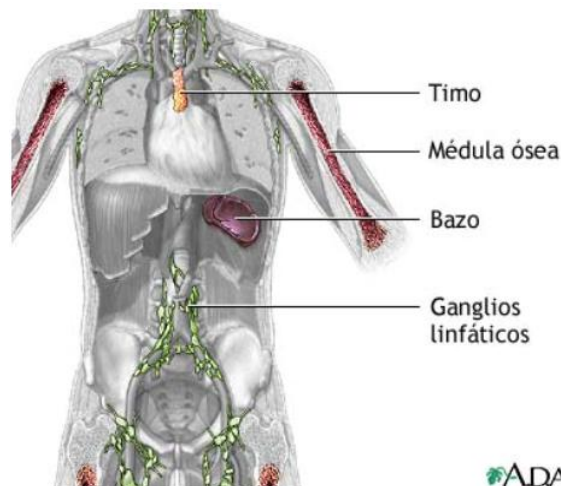
CONCEPTO Y TIPOS DE RESPUESTA INMUNOLÓGICA:

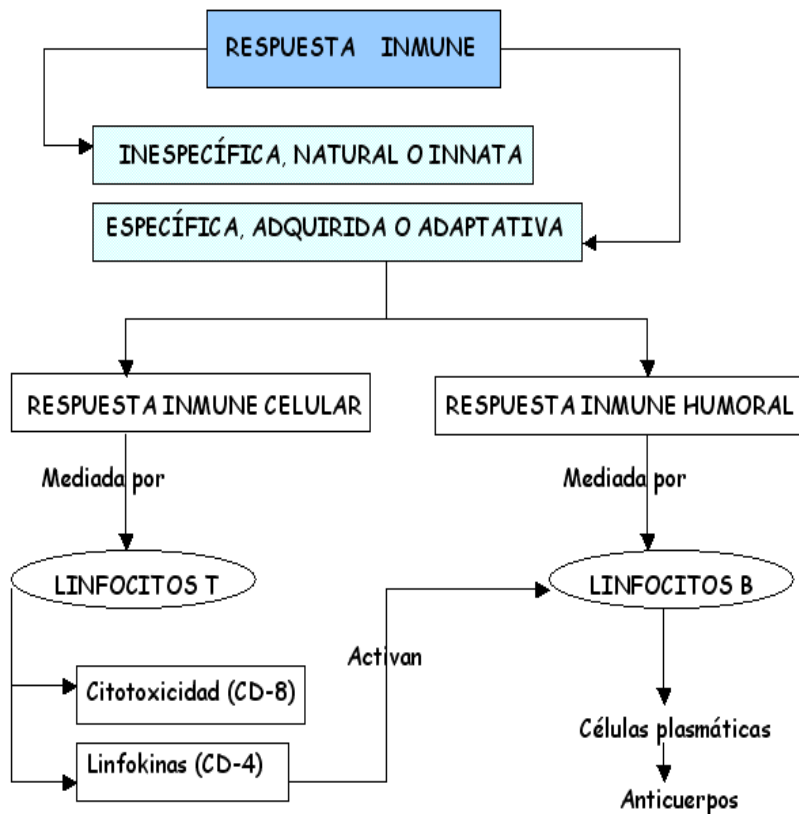
Los seres superiores defienden constantemente su integridad biológica frente a agresiones, procedentes del exterior así como del propio organismo. De no ser así, morirían como consecuencia de tumores e infecciones de bacterias, virus, hongos, etc. Para que estos fenómenos de defensa se lleven a cabo, los organismos disponen de un conjunto de elementos especiales, conocido como **sistema inmune** que hace que se lleve a cabo **la respuesta inmunológica**. La capacidad de defensa se adquiere antes de nacer y se madura y consolida en los primeros años de la vida fuera del seno materno.

La **respuesta inmune inespecífica, natural o innata** es la primera barrera defensiva del organismo y no requiere sensibilización previa. Este tipo de respuesta es mediada por células con capacidad fagocítica y células asesinas naturales. Las células que mediatizan esta respuesta, son los PMN neutrófilos y macrófagos, células que se caracterizan por activarse de forma inmediata siempre que cualquier sustancia extraña penetra en el organismo, entonces, se movilizan hacia dicho foco, lo reconocen y toman contacto con la sustancia extraña, a la que destruyen mediante el proceso de fagocitosis y posterior lisis intracelular.

La **respuesta específica, adaptativa o adquirida** se desarrolla solo frente a la sustancia que indujo su iniciación y en ella participan prioritariamente los *linfocitos* y los elementos solubles liberados por los mismos, *anticuerpos* y *linfocinas*. Todas las sustancias que se comportan como extrañas a un organismo frente a las cuales éste desarrolla una respuesta inmune específica, se conocen como *antígenos*. La respuesta inmune específica, se considera que puede ser de dos tipos: **humoral y celular**. En general se considera que cuando el elemento efector final son las inmunoglobulinas formadas por los linfocitos B se trata de una *respuesta tipo humoral*, mientras que cuando participan los linfocitos T tanto colaboradores como citotóxicos se trata de una *respuesta tipo celular*.

PRINCIPALES ESTRUCTURAS DEL SISTEMA INMUNE:





TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA INMUNIDAD:

FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES:

- **Actúan uniéndose a proteínas citosólicas:**
 - ☐ Bloquean la producción de Interleukina-2
 - ☐ Bloquean la respuesta de los linfocitos a la Interleukina-2
- **Antimetabolitos**
- **Anticuerpos:**
 - ☐ Policlonales
 - ☐ Monoclonales
- **Glucocorticoides**

FÁRMACOS INMUNOESTIMULANTES E INMUNOMODULADORE

- **Factores estimulantes de colonias**
- **Citocinas:**
 - Interferones
 - Interleukina 2
- **Imiquimod**
- **Inmunoglobulinas inespecíficas**
- **Anticuerpos monoclonales**
- **Vacunas**

FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

FÁRMACOS QUE ACTÚAN UNIÉNDOSE A PROTEÍNAS CITOSÓLICAS

- Bloquean la producción de Interleukina-2 (IL-2):
→ Inhibidores de la Calcineurina: Ciclosporina
- Bloquean la respuesta de los linfocitos a la Interleukina-2: **Sirólímo**

☐ Acciones de la IL-2:

- ☐ **Acción autocrina** ☐ Aumenta la proliferación de linfocitos T
- ☐ **Acción paracrina** ☐ Disminuye la respuesta de los linfocitos B

Ciclosporina:

Farmacocinética compleja:

- ☐ Absorción G.I de orden 0
- ☐ Requiere monitorización de concentración en sangre total

Interacciones numerosas:

- ☐ Agentes inductores e inhibidores del CYP3A4

REACCIONES ADVERSAS:

- ☐ HTA dosis dependiente (en 50% sujetos): a mayor dosis, mayor HTA
- ☐ Nefrotoxicidad (25/75 % de los sujetos)

Sirólímo:

- ☐ Puede combinarse con Ciclosporina presentando ambos fármacos sinergismo de acción.
- ☐ Puede sustituir a la Ciclosporina porque no origina Nefrotoxicidad.

REACCIONES ADVERSAS: (principal)

Hiperlipemia.

ANTIMETABOLITOS:

- 1 Mecanismo de acción menos selectivo que los inhibidores de la Calcineurina.
- 2 Prototipos: Azatioprina y Micofenolato de mofetilo
- 3 Inhiben la síntesis de bases púricas ☐ Se inhibe la síntesis de ADN, por lo que no proliferación de linfocitos T ni B.

REACCIONES ADVERSAS:

- Mielosupresión
- Toxicidad GastroIntestinal

ANTICUERPOS:

POLICLONALES:

- **Globulinas antitimocíticas (ATG) y antilinfocíticas (ALG)**
- Inducidos por clones múltiples de linfocitos humanos en animales
- Pueden producir reacciones alérgicas derivadas de su capacidad antigénica (fiebre, escalofríos, mialgias...)

MONOCLONALES:

- Actúan selectivamente frente al receptor de la IL-2
- Prototipo: **Basiliximab**
- Se utiliza en rechazos en trasplante renal

GLUCOCORTICOIDES:

- Muy utilizados en Terapia Inmunosupresora
- Modifican la expresión génica a través de la acción sobre sus receptores específicos: actúan en diferentes lugares del organismo.
- Problemas derivados de su toxicidad a largo plazo.

INDICACIONES:

- Prevención del rechazo en pacientes sometidos a trasplantes o injertos.
- Ttº de enfermedades autoinmunes.

TOXICIDAD GENERAL:

- Mayor susceptibilidad a las infecciones oportunistas
- Aumento del riesgo de presentación de neoplasia

FÁRMACOS INMUNOESTIMULANTES E INMUNOMODULADORES

- Su objetivo es estimular las defensas del organismo de forma más o menos específica según los casos.
- Se utiliza en el tratamiento de:
 - ❑ Síndromes de Inmunodeficiencias (VIH)
 - ❑ Enfermedades virales

- ❑ Neoplasias

FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS:

- Estimulan la proliferación celular de la serie blanca.
- Se administra a enfermos neutropénicos.

CITOKINAS:

- **Interferones:**

- ❑ Son glucoproteínas producidas por las células del sistema inmune
- ❑ Se utilizan 3 tipos: ❑, ❑ y ❑
- ❑ Actúan sobre receptores específicos de membrana modificando el metabolismo celular.
- ❑ Vía i.v, subc, infusión, i.m ...
- ❑ Actividad antineoplásica (las ❑)
- ❑ Actividad inmunosupresora (las ❑ y ❑)
- ❑ Actividad antiviral (las ❑)
- ❑ Indicaciones:
 - ❑ Hepatitis B, C y D
 - ❑ Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA
 - ❑ Condiloma acuminado
 - ❑ Granulomatosis de Wegener (❑)
 - ❑ Esclerosis múltiple (❑)

REACCIONES ADVERSAS:

- ❑ Agudas:
 - ❑ Síndrome pseudogripal
- ❑ Crónicas:
 - ❑ Fatiga
 - ❑ Dolor muscular
 - ❑ Alopecia
 - ❑ Anorexia
 - ❑ **Depresión**

- **Interleukina 2:**

- ❑ Es una citokina muy potente
- ❑ Estimula la activación y proliferación de linfocitos T
- ❑ Estimula la activación y proliferación de células citotóxicas naturales
- ❑ Indicación aprobada:
 - ❑ Tratamiento del carcinoma renal

REACCIONES ADVERSAS:

- ❑ Relacionadas con su capacidad de aumentar la vasodilatación capilar:
 - ❑ Edemas
 - ❑ Hipotensión
 - ❑ Taquicardia
 - ❑ Oliguria

IMIQUIMOD:

- ❑ Es un fármaco de síntesis capaz de activar a las células inmunocompetentes estimulando la síntesis y liberación de citokinas.
- ❑ Se utiliza exclusivamente la vía tópica en afecciones de la piel.
- ❑ Verrugas genitales y queratosis actínicas

INMUNOGLOBULINAS INESPECÍFICAS:

- Se obtienen de sangre de donantes con aumento de anticuerpos
- ❑ Se utilizan para potenciar la respuesta inmunológica en pacientes con síndromes de inmunodeficiencias
- ❑ Carecen de especificidad

ANTICUERPOS MONOCLONALES:

- ❑ Definidos contra antígenos específicos
- ❑ Todos acaban en -mab
- ❑ Suelen ser bien tolerados
- ❑ Se dispone de agentes para:
 - ❑ Artritis reumatoide
 - ❑ Enfermedad de Crohn
 - ❑ Virus Respiratorio Sincitial y varias neoplasias

TEMA 16 PRINCIPIOS GENERALES DE LA TERAPÉUTICA ANTIMICROBIANA

DESARROLLO HISTÓRICO DE LA QUIMIOTERAPIA ANTIMICROBIANA

La terapia antiinfecciosa se inició en los años treinta del siglo XX con el descubrimiento por Domagk de la 1ª sulfamida. Gracias al hallazgo de los quimioterápicos antiinfecciosos, como las sulfamidas, y de los antibióticos, la expectativa de vida de las poblaciones ha ido creciendo notablemente.

La era de los antibióticos comenzó con el descubrimiento en 1.928 de la Penicilina por Fleming, producida por un hongo del género *Penicilium*, pero tuvo que pasar más de una década hasta que Chain y Florey lograran purificar la Penicilina, descubrieran sus propiedades fisicoquímicas, su actividad y potencia antibacteriana. Posteriormente, en 1.944 Waksman descubre otro antibiótico, la Estreptomicina, con lo que comienza la llamada Época Dorada de la Antibioterapia.

CONCEPTO DE ANTIBIÓTICO

Aunque literalmente la palabra antibiótico significa “*antagonista de la vida*” desde el punto de vista farmacológico los antibióticos son sustancias de origen natural, sintético o semisintético, con efecto antimicrobiano que actúe a bajas concentraciones y ejerza su acción a nivel molecular en un proceso metabólico o en una estructura concreta de un microorganismo.

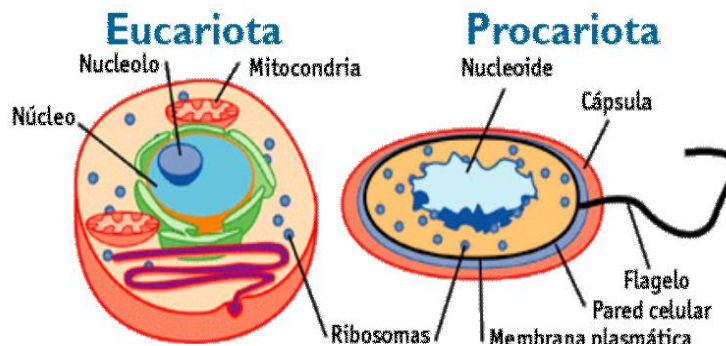
Los antibióticos pueden tener **acción bactericida**, cuando son capaces de provocar la destrucción de bacterias o **acción bacteriostática**, si impiden el desarrollo y crecimiento bacteriano.

Presentan **selectividad de acción**, es decir, son sustancias tóxicas para los organismos pero inocuas para el huésped.

BASES DE LA SELECTIVIDAD DE LOS ANTIMICROBIANOS

Diferencias bioquímicas y estructurales entre la Célula Parásita y la de el Huésped:

- Células Eucariotas ☑ Poseen núcleo
- Células Procariotas ☑ No poseen núcleo



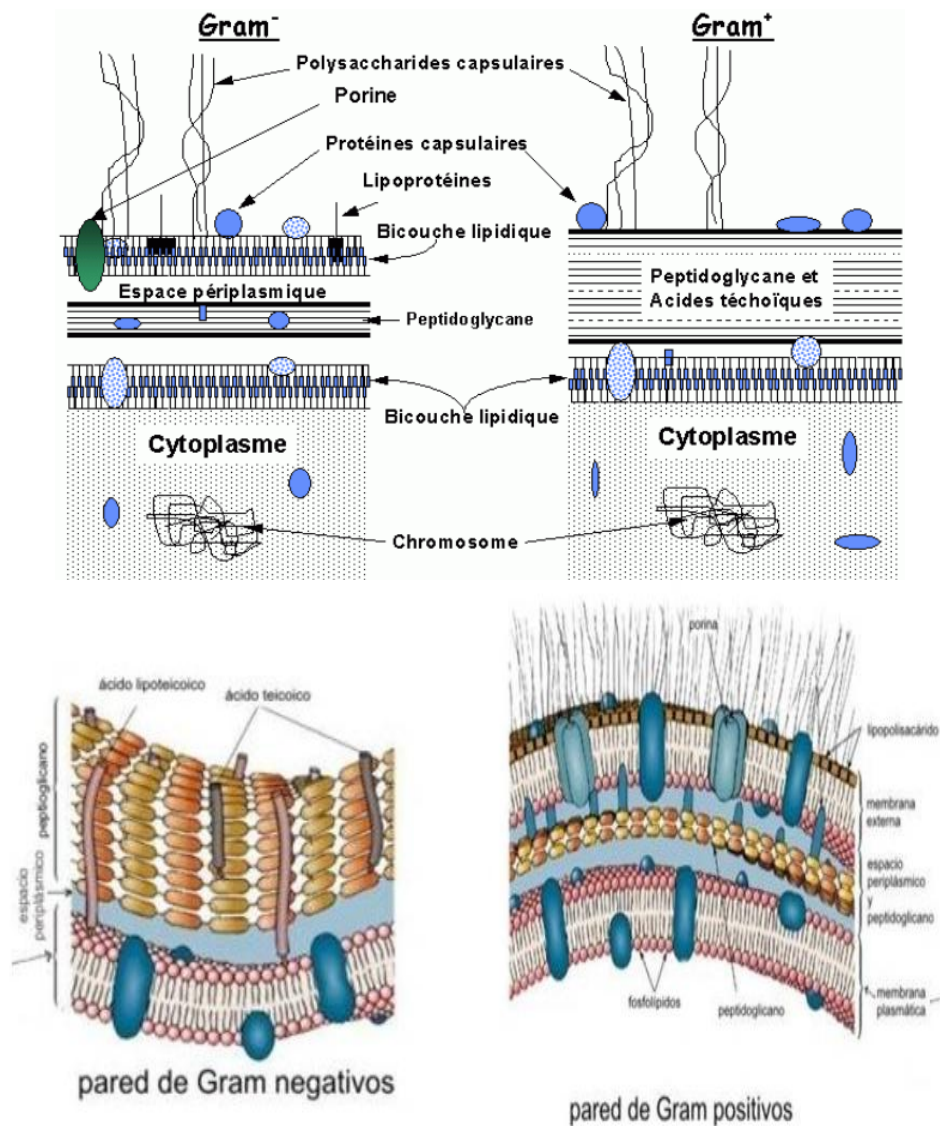
CONCEPTO DE ESPECTRO ANTIBACTERIANO O ANTIMICROBIANO

Conjunto de microorganismos patógenos sensibles a una concentración de antibiótico que no es tóxica para el sujeto al que se administra. Tipos: Antibacteriano, Antifúngico, Antivírico ...etc.

PRINCIPALES MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

1. Interferencia con la síntesis de la pared celular bacteriana
2. Alteración de la permeabilidad de la membrana celular
3. Interferencia con la síntesis de proteínas a nivel de los ribosomas
4. Interferencia con la síntesis de los ácidos nucleicos
5. Interferencia con procesos metabólicos específicos

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA PARED DE MICROORGANISMOS GRAM + Y GRAM -



CONSECUENCIAS DEL EFECTO ANTIMICROBIANO

- 1 **Efecto bacteriostático:** Se inhibe el crecimiento bacteriano. Serán las defensas del huésped las responsables de destruir la población bacteriana. Valoración mediante CIM (Concentración Inhibitoria Mínima)
- 2 **Efecto bactericida:** se produce la muerte bacteriana. Valoración mediante CBM (Concentración Bactericida Mínima)

FACTORES DE LOS QUE DEPENDE LA ACTIVIDAD BACTERIOSTÁTICA O BACTERICIDA

- 1) Del Mecanismo de Acción de los Antibióticos
- 2) Del Tipo de Bacterias, Tamaño del Inóculo
- 3) De la Concentración del Antibiótico en el Sitio de la Infección

ASOCIACIÓN DE AGENTES ANTIMICROBIANOS

- **Indiferencia** ☒ al combinarlos el efecto no es mayor que si se diera por separado
- **Sinergismo** ☒ el efecto combinado de los dos es mayor que la suma de ambos por separado
- **Antagonismo** ☒ el efecto combinado es menor que su administración por separado

☒ **Ventajas:**

- ☒ Sinergismo
- ☒ Disminución de la probabilidad de resistencias
- ☒ Tratamiento de infecciones producidas por gérmenes diversos

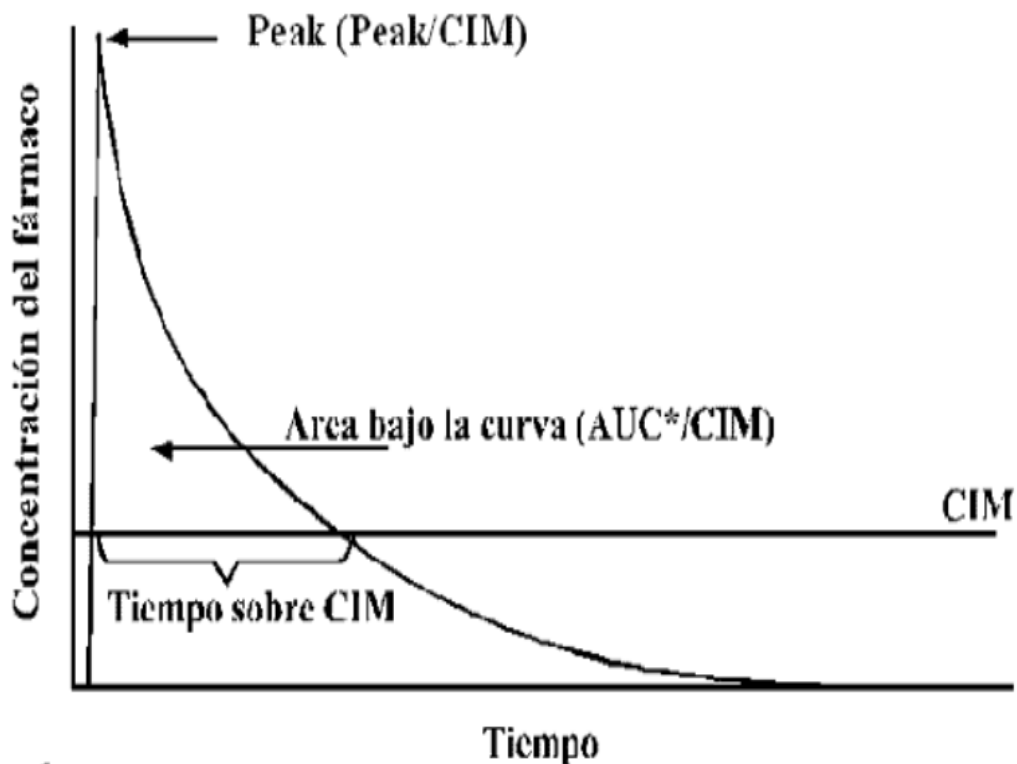
☒ **Inconvenientes:**

- ☒ Mayor riesgo de toxicidad
- ☒ Incremento del coste
- ☒ Posible antagonismo
- ☒ Súperinfección

EFECTO DE LOS ANTIMICROBIANOS:

- 1) La tasa de destrucción bacteriana puede ser dependiente del tiempo que las concentraciones plasmáticas de los antibióticos permanecen por encima de la CIM (Ej. Betalactámicos)
- 2) La tasa de destrucción bacteriana es tanto mayor, cuanto mayor sean las concentraciones plasmáticas. Depende del pico de niveles plasmáticos alcanzado (Ej. Aminoglucósidos)
- 3) La magnitud del efecto es dependiente del área bajo la curva (Ej. Quinolonas)

RELACIÓN CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DEL ANTIBIÓTICO VERSUS CONCENTRACIÓN INHIBITORIA MÍNIMA



* Area under curve

Se muestra el comportamiento habitual de los antimicrobianos. Normalmente después de la administración de un antimicrobiano se observa una fase en la que aumenta la concentración del mismo, correspondiente a la infusión, para luego llegar a la concentración *peak* o *pico*. Luego, esta concentración tiene una fase de disminución acelerada, en correspondencia con la distribución del fármaco en los tejidos y luego, una fase de disminución lenta que corresponde a su eliminación del organismo.

EFFECTO POST-ANTIBIÓTICO

Es la persistencia del efecto del antibiótico aunque las concentraciones plasmáticas sean inferiores a la CIM. Es típico para los Aminoglucósidos y otros fármacos.

RESISTENCIAS BACTERIANAS

¿Qué ocurre?

Las bacterias no son sensibles a la acción de los antibióticos.

Tipos:

- Resistencia Natural, intrínseca o insensibilidad
- Resistencia Adquirida

Su desarrollo es fruto de un proceso de adaptación evolutiva:

Los organismos se adaptan genéticamente a los cambios en su ambiente ☒ Aparición de una modificación genética en la bacteria: “Gen de Resistencia”.

Causa principal:

Abuso o mal empleo de antibióticos.

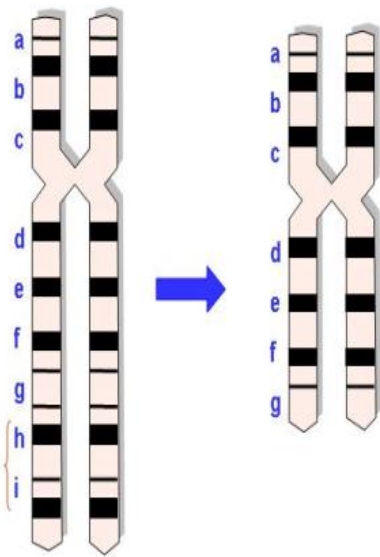
Antibiograma:

Prueba para determinar la sensibilidad de las bacterias a los antimicrobianos, se basa en la determinación de la CIM.

MECANISMOS DE LA ADQUISICIÓN DE RESISTENCIAS A LOS ANTIBIÓTICOS

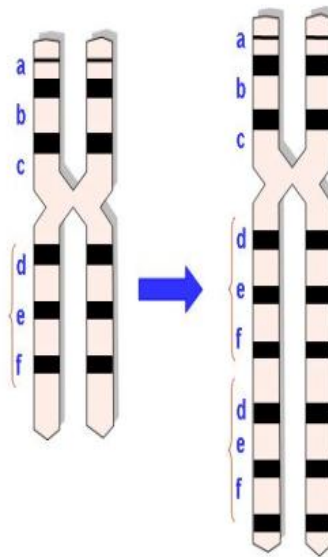
- **Mutación cromosómica:** el empleo de antibióticos selecciona a las bacterias no resistentes.

Ejemplo de mutación cromosómica: **deleción** de un segmento cromosómico (h, i).



18

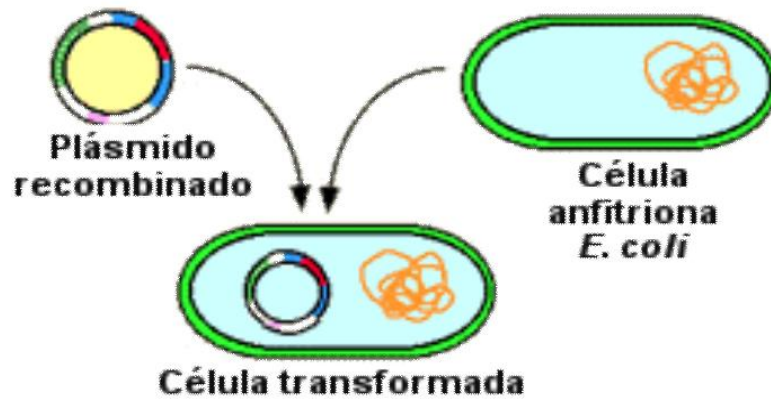
Ejemplo de mutación cromosómica: **duplicación** de un segmento cromosómico (d, e, f).



20

- **Mediante plásmidos:** adquisición de material genético nuevo (extracromosómico y autorreplicativo) procedente de otras bacterias resistentes transmitido por contacto de bacteria a bacteria.

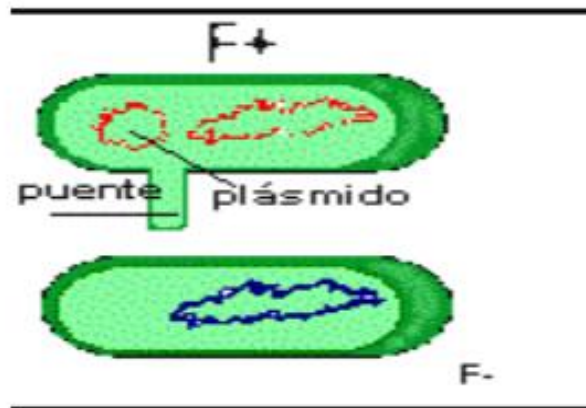
Plásmido R ☒ contiene genes de resistencia a los antibióticos.



TRANSFERENCIA DE GENES DE RESISTENCIA ENTRE BACTERIAS: MECANISMOS

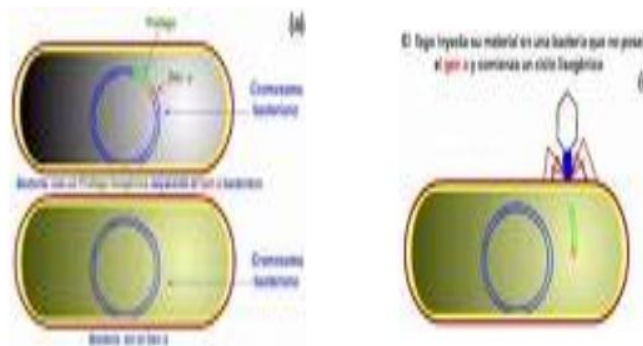
- **Conjugación (+ frecuente)** ☐ Plásmidos conjugativos

Durante la conjugación, una copia del DNA es transferida desde la célula dadora a la receptora. La célula receptora se convierte en dadora mediante la conjugación.



- **Transducción** ☐ Fago o virus bacteriano

Es el proceso de transferencia genética desde una célula donadora a otra receptora mediatizado por partículas de bacteriófagos que contienen ADN genómico de la primera.



- **Transformación** ☐ Captación de ADN desnudo/libre de su ambiente

La bacteria receptora adquiere una serie de caracteres genéticos en forma de fragmento de ADN. Esta adquisición es hereditaria.

CONSECUENCIAS DE LA RESISTENCIA ADQUIRIDA

- 1 Producción de enzimas que inactivan al fármaco
- 2 Alteración de las dianas farmacológicas
- 3 Disminuye la acumulación del fármaco en la bacteria
- 4 Desarrollo de una vía que evita la reacción inhibida por el antibiótico

EFFECTOS INDESEABLES DEL USO DE ANTIMICROBIANOS

- ☐ Toxicidad directa por falta de selectividad de acción
- ☐ Sobreinfecciones por alteraciones de la flora saprofita
- ☐ Reacciones de hipersensibilidad
- ☐ Otras: Reacciones tipo B

TEMA 16.II ANTISÉPTICOS Y DESINFECTANTES

ANTISÉPTICOS: Fármacos que se aplican de forma tópica (piel, mucosas) a los organismos vivos para matar o inhibir el crecimiento de los microorganismos y prevenir las infecciones.

DESINFECTANTES: Son sustancias químicas que se aplican sobre material inerte (dispositivos médicos, superficies) con el fin de destruir los microorganismos y prevenir las infecciones.

ESTERILIZACIÓN: Utilización de agentes físicos o químicos para destruir todo tipo de microorganismos (bacterias, virus, hongos, esporas) con independencia de que sean o no patógenos.

CUALIDADES DE UN BUEN ANTISÉPTICO Y DESINFECTANTE

- Germicida de amplio espectro
- Difusión fácil a través de detritus y pus
- Actuación rápida y mantenida
- No lesionar tejidos y No alterar objetos

MICROORGANISMOS DE MENOR A MAYOR RESISTENCIA

Bact. GRAM + ☐ Bact. GRAM - ☐ Micobacterias ☐ Hongos ☐ Virus ☐ Esporas

TIPOS DE ASÉPTICOS Y CLASIFICACIÓN

ALCOHOLES:

- Compuestos:
 - ☐ **Alcohol etílico** (Concentración óptima del 70%)
 - ☐ **Alcohol isopropílico** (Más potente e irritante, peor olor)
- Son bactericidas fundamentalmente, menos viricidas y poco fungicidas
- No esporicidas ☐ No útil para esterilizar
- Acción lenta (2 min.)
- Utilización habitual: Fines profilácticos ☐ Reducción bacteriana pobre
- No aplicar en heridas: precipita las proteínas y forma una capa protectora bajo la que los organismos siguen creciendo.

ALDEHÍDOS:

- Compuestos:
 - ☐ **Formaldehído [2-8%]**(gas irritante de piel y mucosas)
 - ☐ **Glutaraldehído** (más activo y menos irritante)
- Amplio espectro antiinfeccioso
- Se utilizan exclusivamente como desinfectantes (fines de esterilización)
- Acción lenta (20 min.)
- Exposición repetida ☐ Dermatitis de contacto

OXIDANTES:

- Compuestos:
 - ❑ **Óxido de etileno**
 - ❑ Gas irritante de las vías respiratorias (uso en cámaras cerradas)
 - ❑ Uso fines esterilizantes (en 3-8 h), no corrosivo ❑ útil para materiales termolábiles
 - ❑ Se precisa airear el material durante 10-20 h para evitar irritación de contacto
 - ❑ **Peróxido de hidrógeno** (agua oxigenada)
 - ❑ Actividad aséptica débil
 - ❑ En las heridas: las catalasas la descomponen rápidamente
 - ❑ Se forma O₂: útil frente a anaerobios y para desbridar heridas
 - ❑ Utilidad como desinfectante del 6-10%

BIGUANIDAS:

- Compuesto: **Clorhexidina**
- Amplio espectro, excepto pseudomonas, esporas, virus
- Acción rápida y persistente (adhesividad residual)
- Uso como desinfectante de material de uso inmediato (se puede colonizar)
- Uso como antiséptico de:
 - **Piel:** lavado y cepillado de manos, limpieza preoperatoria...
 - **Cavidades corporales y mucosas:** vejiga, uretra, peritoneo...
- Toxicidad mínima
- Escasa absorción
- Dermatitis de contacto y fotosensibilización
- Puede teñir los dientes

COMPUESTOS CLORADOS:

- Amplio espectro germicida
- Corrosivos de metales
- Compuestos:
 - ❑ **Cloro elemental:**
 - ❑ Uso exclusivo desinfección del agua
 - ❑ **Hipoclorito sódico:**
 - ❑ Uso en desinfección de materiales no metálicos
 - ❑ Uso en limpieza de heridas (diluido)
 - ❑ Irrita piel y mucosas y puede provocar vapores tóxicos

COMPUESTOS YODADOS:

- Gran actividad germicida
- Amplio uso antiséptico y desinfectante
- Compuestos:
 - ? **Soluciones de Iodo:**
 - ? Acción rápida, colorean la piel
 - ? Solución acuosa de yodo y solución de lugol (fuerte en yodo)
 - ? Tintura de yodo (contiene alcohol) ? no utilizar en heridas
 - ? **Povidona Iodada:**
 - ? Complejo de I más una molécula transportadora ? libera I lentamente
 - ? Su acción antiséptica cesa cuando se seca sobre la piel
 - ? Su uso repetido: posibilidad de dermatitis de contacto
 - ? Mancha menos que las soluciones de yodo
 - ? Usar con precaución en embarazo (puede producir hipotiroidismo en feto por absorción mediante la piel)

COMPUESTOS DE PLATA:

- Potentes germicidas
- Compuestos:
 - ? **Nitrato de plata:**
 - ? En solución para aplicar en fondo de saco conjuntival para prevenir la oftalmía neonatal en recién nacidos
 - ? **Sulfaniazina arpéntica:**
 - ? Uso en quemaduras

PRODUCTOS HOY SUPERADOS: (“NO DEBEMOS DE USARLOS AUNQUE ESTÉN COMERCIALIZADOS”)

- Compuestos:
 - ? Detergentes catiónicos: **cloruro de benzalclonio**
 - ? Acción antiséptica débil (menos actividad que otros compuestos) antagonismo de su efecto por jabones.
 - ? Se antagoniza con pus y materia orgánica
 - ? Se absorbe por diversos materiales
 - ? Puede crear una película bajo la cual crezcan los gérmenes
 - ? Acción lenta
 - ? Reacciones de alergia
 - ? Compuestos de mercurio: **merbromina y timerosal**
 - ? Débil actividad bacteriostática
 - ? Produce sensibilización en la piel, riesgo de alergias
 - ? **Hexaclorofeno:**
 - ? Riesgo de toxicidad neurológica al absorberse

TEMA 17 ANTIBIÓTICOS INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE LA PARED BACTERIANA

CLASIFICACIÓN

I. Antibióticos betalactámicos:

- 1) Penicilinas
- 2) Cefalosporinas
- 3) Carbapenemes
- 4) Monobactámicos

II. Otros antibióticos

I. ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS

MECANISMO DE ACCIÓN

- Inhiben la síntesis de peptidoglicanos de la pared bacteriana uniéndose irreversiblemente a las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) → Rotura de la pared
- Inducen un efecto bactericida en fase de crecimiento activo de la bacteria
- La eficacia clínica es “tiempo dependiente”

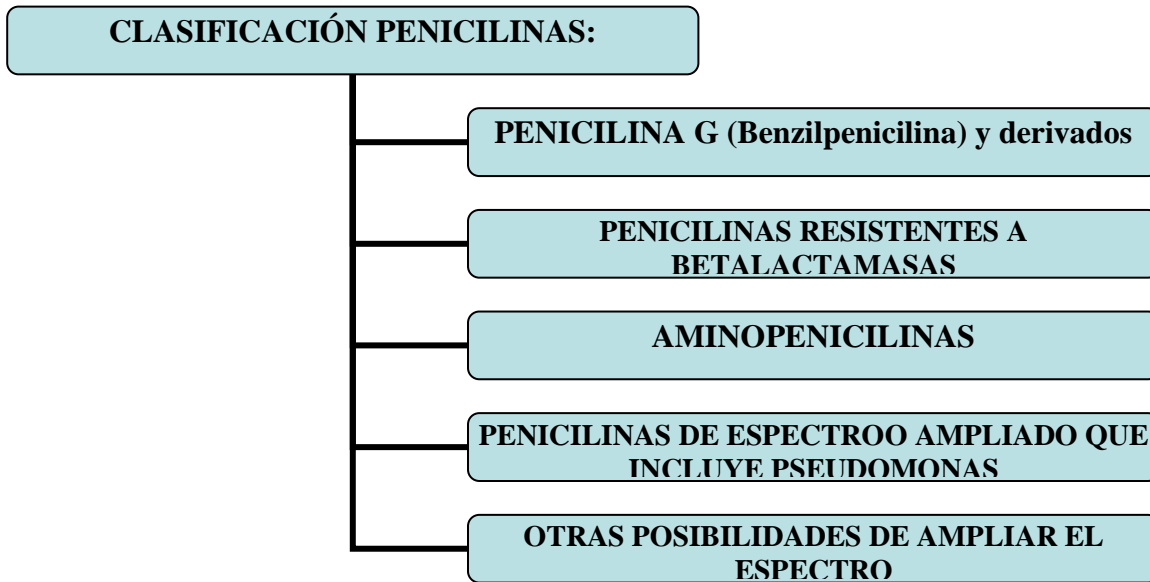
MECANISMOS DE RESISTENCIA

- Producción de betalactamasas → impiden la unión del antibiótico a las PBP
- Alteración de porinas
- Modificación en las PBP de los sitios de unión
- Inactivadores irreversibles de las betalactamasas: ácido clavulánico

FARMACOCINÉTICA

- Vía oral: absorción variable, según compuestos
- Vía parenteral: im, iv, sc
- Distribución amplia en los líquidos corporales. (menos toxicidad, aunque nos limita porque no van a actuar sobre bacterias intracelulares)
- Atraviesan la placenta, no pasan la BHE (pero aumentan la permeabilidad) (sí en meningitis)
- Eliminación renal fundamentalmente, pocos se metabolizan
- Vida media de eliminación corta en general

1. PENICILINAS



CLASIFICACIÓN:

PENICILINA G:

Penicilina G:

- ***Benzilpenicilina y derivados***
- Eliminación muy rápida
- Vida media muy corta → varias administraciones diarias.
- Hay muchas resistencias por producción de betalactamasas
- No vía oral porque se destruye por el medio ácido del estómago (Administración parenteral)
- Utilidad frente a numerosos microorganismos (fund. **Gram+**) patógenos frecuentes.
- Resistencia de muchos bacilos gram (-) y de los gérmenes productores de lactamasas.

Preparados de absorción retardada:

- ***Penicilina G-procaína*** ≈ 18h
- ***Penicilina G-benzatina*** > 18h
- Administración exclusivamente im (no iv).
- Utilidad frente a gérmenes muy sensibles.

Penicilina V:

- ***Fenoximetilpenicilina***
- Buena absorción vía oral.
- Resto de características similares a penicilina G.

PENICILINAS RESISTENTES A BETALACTAMASAS:

Cloxaciclina:

Activa fundamentalmente frente a cocos gram + productores de betalactamasas. Administración oral o parenteral.

AMINOPENICILINAS:

Amplían el espectro de la penicilina G hacia algunos **Gram(-)**

Ampicilina:

Escasa biodisponibilidad por vía oral

Ésteres de la ampicilina:

- **Bacampicilina**
- Buena absorción oral
- Liberan ampicilina por hidrólisis

Amoxicilina:

Buena biodisponibilidad oral incluso con alimentos.

PENICILINAS DE ESPECTRO AMPLIADO QUE INCLUYE PSEUDOMONAS:

Ticarcilina y Mezlocilina:

Administración exclusiva parenteral.
Menos actividad frente a gram (+).

OTRAS POSIBILIDADES DE AMPLIAR EL ESPECTRO:

Asociación con inhibidores de las betalactamasas: amoxicilina + ácido clavulánico

Mayor producción de diarreas (impedimos que se degrade la amoxicilina con la betalactamasa)

REACCIONES ADVERSAS DE LAS PENICILINAS:

- Fármacos bastantes seguros
- **Reacciones de hipersensibilidad** (reacciones alérgicas → cutáneas y más raramente de otro tipo) es lo más frecuente, pudiendo producirse sensibilización cruzada entre distintas penicilinas.
- Acción irritativa en el lugar de aplicación:
 - Náuseas
 - Vómitos
 - Flebitis
 - Miositis

- **Por alteración de la flora bacteriana normal: (Más frecuente con las de amplio espectro)**
 - A nivel gastrointestinal: diarreas
 - A nivel vaginal: infecciones por hongos
 - Superinfecciones
- Otras alteraciones: hematológicas, renales, hepáticas, neurológicas. (Muy difícil en Penicilinas)

2. CEFALOSPORINAS

CARACTERÍSTICAS GENERALES

- Pequeñas diferencias estructurales con las penicilinas, pero idéntico mecanismo de acción.
- En general más resistentes a β -lactamasas,
- Vida media de eliminación más larga y más caras.
- Es el grupo de antibióticos más numeroso.

CLASIFICACIÓN

CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACIÓN:

- Activas fundamentalmente frente a gérmenes **gram +**
- Efecto muy similar a las primeras penicilinas
 - Orales: **Cefalexina**, otras
 - Parenterales: **Cefalotina**, otras

CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACIÓN:

- Mayor actividad frente a **gram -** y anaerobios, mantienen su eficacia frente a **gram +**.
- Orales: **Cefaclor**, otras
- Parenterales: **Cefoxitina**, otras

CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN:

- Gran actividad frente a gérmenes **gram -** (algunas incluso frente a *Pseudomona aeruginosa*) y alta + resistencia a betalactamasas.
- Numerosos compuestos con espectro no homogéneo. (gram - y < gram +)
 - Orales: **Cefixima**, otras
 - Parenterales: **Cefotaxima**, otras

CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACIÓN:

- Mayor actividad frente a *Pseudomona Aeruginosa* y más ++ resistentes a betalactamasas. (> **gram -** y < **gram +**)
- Parenterales: **Cefepima**, otras

REACCIONES ADVERSAS DE LAS CEFALOSPORINAS:

- Las más frecuentes: **reacciones alérgicas**, produciendo sensibilización cruzada con las penicilinas en algunos individuos (hipersensibilidad).
- Algunos compuestos:
 - Nefrotoxicidad
 - Reacciones tipo disulfiram (de tipo intolerancia al alcohol)
 - Hemorragias por déficit de vitamina k
 - Diarreas (vía oral)
 - Dolor en el sitio de inyección y tromboflebitis por vía i.v.

3. CARBAPENEMES

- Compuestos:
 - **Imipenem. Prototipo.** (se emplea asociado a cilastatina que inhibe las peptidasas renales que lo degradan)
 - **Meropenem**
- Muy amplio espectro antibacteriano
- Muy resistentes a β -lactamasas
- Uso vía parenteral en infecciones graves de etiología múltiple
- Escasas reacciones alérgicas cruzadas con otros betalactámicos

REACCIONES ADVERSAS:

- Similares a otros betalactámicos
- Náuseas y vómitos es lo más frecuente
- Convulsiones (menos frecuentes con Meropenem)

4. MONOBACTÁMICOS

- Compuesto:
 - **Aztreonam**
- Uso vía parenteral
- Espectro de acción limitada a bacilos gram - aerobias
- Resistentes a betalactamasas y no inductor de las mismas
- Escasas reacciones alérgicas
- No reacciones alérgicas cruzadas con otros betalactámicos.

II. OTROS ANTIBIÓTICOS INIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE LA PARED BACTERIANA

VANCOMICINA:

- Espectro limitado a gram +
- Uso vía parenteral y oral (no se absorbe oral)
- Uso por vía oral en colitis pseudomembranosa
- Elevada toxicidad: ototoxicidad, flebitis, nefrotoxicidad

FOSFOMICINA:

- Espectro relativamente amplio
- Escasa toxicidad pero desarrollo frecuente de resistencias (útil en infecciones de orina en monodosis)

TEMA 18 ANTIBIÓTICOS INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

ANTIBIÓTICOS INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS



- +nuevos
- +antiguos

AMINOGLUCÓSIDOS:

Principales compuestos:

Productos de uso sistémico:

- **Estreptomina**
- **Gentamicina**
- **Tobramicina**
- **Amikacina**

Productos de uso tópico u oral:

- **Neomicina**

Farmacocinética:

- No se absorben por vía oral → efecto local
- Administración por vía: im, iv, tópica (dentro de esta oral), otras
- Se distribuye el líquido extracelular, acumulándose en riñón y oído interno
- No atraviesan la BHE
- Atraviesan la placenta (riesgo de toxicidad fetal durante embarazo)
- No se metabolizan
- Excreción renal sin metabolizar
- Utilidad de la determinación de los niveles plasmáticos en determinados subgrupos

Mecanismos de acción:

- Actúa en las células distintas a las humanas, actúa en las células que quiere eliminar.
- Inhiben la síntesis proteica al unirse a la subunidad 30S de los ribosomas de la célula bacteriana y actúan a varios niveles.
- Resulta un efecto bactericida, proporcional a la Cmax
- Efecto postantibiótico prolongado

Espectro antibacteriano:

- Activos fundamentalmente frente a bacilos **gram** - aerobios
- Algunos son activos frente a microbacterias
- La aparición de resistencias determina la selección del compuesto

Resistencia adquirida:

Mecanismo más importante: transmisión por plásmidos

- ☒ Síntesis de enzimas inactivadoras del antibiótico

Utilización terapéutica:

- 1) Vía parenteral:
 - ☒ Infecciones sistémicas por bacilos gram -
 - ☒ Algunas infecciones graves por gram + (asociadas a betalactámicos)
 - ☒ Tuberculosis
- 2) Vía oral:
 - ☒ Coma hepático
 - ☒ En la preparación de cirugía intestinal

REACCIONES ADVERSAS:

- 1) **Nefrotoxicidad** (importancia de vigilar la función renal)
 - Generalmente reversible
 - ☒ Aumenta al asociar fármacos nefrotóxicos (en relación a la dosis → medir niveles plasmáticos para prevenirla)
- 2) **Ototoxicidad** (pérdida auditiva que puede ser irreversible y lesión vestibular)
 - ☒ Vestibular (vértigo,...) y/o coclear (sordera,...)
 - ☒ Aumenta al asociar fármacos ototóxicos
- 3) Bloqueo neuromuscular (a muy ↑ dosis)
- 4) Teratogénesis (contraindicado en embarazo)
- 5) Reacciones alérgicas: raras

TETRACICLINAS:

Grupo de antibióticos de amplio espectro con uso clínico limitado en la actualidad por problemas de toxicidad.

Clasificación:

- De duración de acción corta: **Tetraciclina**
- De duración de acción larga: **Doxiciclina** (son más liposolubles que el resto)

Mecanismo de acción:

- Inhiben la síntesis de proteínas en la subunidad 30S de los ribosomas bacterianos.
- De ello resulta acción bacteriostática de amplio espectro

Farmacocinética:

- Absorción oral variable (mayor para las de acción prolongada), se interfiere con cationes (Ca, Mg, Fe y Al) y alimentos
- Menor absorción junto con productos lácteos y sales de iones di y trivalentes.
- Amplia distribución, atraviesan la placenta, pasan a la leche materna y se acumulan en los dientes y huesos en formación, atraviesan la BHE. (contraindicadas en niños y en el embarazo)
- Las de larga duración se metabolizan en parte y se excretan por vía biliar. (Doxiciclina: metabolismo hepático).
- El resto (la mayoría) se eliminan sin metabolizar por vía renal

EFECTOS ADVERSOS:

- ❑ Efectos irritativos en el lugar de administración (nauseas, dolor, tromboflebitis,)
- ❑ Sobreinfecciones
- ❑ Por fijarse en determinados tejidos:
 - ❑ Alteración en huesos y dientes (hipoplasia dental, coloración...) → contraindicadas en niños y embarazo
 - ❑ Hepato y nefrotoxicidad
 - ❑ Fotosensibilización y reacciones alérgicas
- ❑ INTERACCIONES: con alimentos y numerosos medicamentos (por quelación)

Usos clínicos:

- En general se reserva para casos de resistencia o alergia a otros antibióticos
- En brucelosis son de primera elección
- En otras infecciones por gérmenes poco comunes

CLORANFENICOL:

Mecanismo de acción:

- Se une a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano e inhibe la síntesis de proteínas
- Antibiótico bacteriostático de amplio espectro

Farmacocinética:

- Absorción rápida y completa por vía oral
- Vía administración: oral, parenteral, tópica
- Distribución amplia en todos los tejidos y líquidos (incluido LCR)
- Metabolismo hepático (conjugación con ácido glucurónico)

EFFECTOS ADVERSOS: limitan su uso

- **Riesgo de depresión de la médula ósea:**
 - ☐ Relacionado con la dosis (se puede controlar)
 - ☐ Sin relacionar con la dosis (anemia aplásica)
- Síndrome gris del recién nacido (las reacciones de conjugación están disminuidas: cursa con cianosis y puede llegar al colapso cardiopulmonar y a la muerte)
- Otras: GI, neurológicas, Sobreinfecciones intestinales,..
- ☐ RIESGO DE INTERACCIONES: por su efecto inhibidor enzimático
- ☐ USOS TERAPEUTICOS restringidos por su elevada toxicidad

MACRÓLIDOS:

Mecanismo de acción:

Se unen a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano e inhiben la síntesis de proteínas

Efecto bacteriostático o bactericida:

- Espectro antibacteriano amplio, fundamentalmente frente a gérmenes **gram +** y atípicos
- Pueden aparecer resistencias (poco frecuentes)

Prototipo:

Eritromicina y nuevos macrólidos

Clasificación:

- Duración corta del efecto y elevada frecuencia de interacciones: **Eritromicina**. C / 6-8h

- Nuevos macrólidos:
 - Duración intermedia del efecto y menor frecuencia de interacciones: **Claritromicina**. C / 12h
 - Duración larga del efecto y no interacciones: **Azitromicina**. 1vez / día

Farmacocinética:

- Vías de administración: oral, iv
- Mejor absorción por vía oral de los nuevos macrólidos
- Amplia distribución en los tejidos y fluidos (incluso intracelular)
- Atraviesan la placenta y pasan a la leche materna
- El paso al LCR es escaso
- Metabolismo hepático y excreción biliar, escasa vía renal
- Vida media de eliminación corta para eritromicina y elevada para los nuevos macrólidos

EFFECTOS ADVERSOS:

- 1) Los más frecuentes:
 - ☒ Alteraciones GI (menos los nuevos)
 - ☒ Posibilidad de INTERACCIONES farmacológicas por inhibir enzimas del citocromo P-450 (diferencias entre fármacos, menos con los nuevos)
- 2) Otros menos frecuentes:
 - ☒ Ictericia colestática
 - ☒ Prolongación del intervalo QT en el EKG

Usos terapéuticos:

- Alternativa a las penicilinas en alérgicos a las mismas.
- De primera elección en neumonías atípicas y otras infecciones producidas por gérmenes poco sensibles a otros antibióticos

LINCOSÁNIDOS:

Compuestos: Lincomicina, Clindamicina.

Mecanismos de acción:

Inhiben la síntesis proteica al unirse a la subunidad 50S

Espectro antibacteriano:

Bacterias Gram. + aerobias y bacterias anaerobias.

Farmacocinética:

- Vías de administración: oral (mejor absorción de la clindamicina) o parenteral,
- Buena distribución, atraviesa la placenta, pero no llegan a LCR. (acceden al hueso)

- Metabolismo Hepático y eliminación biliar.

Usos terapéuticos: Especialmente en infecciones por anaerobios.

Efectos Adversos:

- Irritación Gastrointestinal (menos frecuente con clindamicina).
- Riesgo de colitis pseudomembranosa (puede ser letal), que también puede ser producida por otros gérmenes.

En general la clindamicina es mejor tolerada

ESTREPTOGRAMINAS:

Compuestos: Quinupristina + Dalfopristina

- Antibióticos con efecto sinérgico en la inhibición de la síntesis proteica.
- Actividad frente a bacterias **gram +**
- Uso i.v en infecciones graves resistentes a otros antibióticos (perfusión IV).

Efectos Adversos: frecuentes

- Reacciones en el punto de inyección.
- Mialgias y artralgias.

OXALIDONAS:

Compuestos: Linezolid

- Actividad frente a bacterias **gram +**.
- Uso en infecciones graves resistentes a otros antibióticos (perfusión IV y vía oral).

Efectos Adversos:

- Los más frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos y cefaleas.
- Mielosupresión: controles hematológicos periódicos.

TEMA 19 QUINOLONAS Y OTROS ANTIBIOTICOS

Quinolonas:

- 1ª Generación: Acido nalidixico.

Fluoroquinolones

- 2ª Generación: Norfloxacin y ciprofloxacino.
- 3ª Generación: Levofloxacino, moxifloxacino.

☒ Mecanismo de acción:

- 1) Inhibición de la topoisomerasa II (ADN-Pirasa) en gram -
- 2) Inhibición de la topoisomerasa IV en gram +
- 3) “en los dos no hay replicación del ADN y muerte celular”
- 4) Efecto bactericida proporcional a la concentración de fármaco
- 5) Efecto postantibiotico de varias horas de duración.

☒ Mecanismo de resistencias: Se producen por mutación cromosómica espontánea, manifestándose en dos tipos de efectos:

- 1) Cambios en la configuración de las topoisomerasas.
- 2) Disminución de la acumulación intracelular del antibiotico.

☒ 1ª Generación:

1. Farmacocinética:

- Administración via oral: baja disponibilidad.
- Eliminación fundamentalmente renal.
- Solo alcanzan concentraciones bactericidas en el tracto genitourinarias.

2. Espectro de acción: solo efectivas frente a determinados germen es gram - aerobios.

3. Indicaciones: infecciones urinarias.

Fluoroquinolones

☒ Farmacocinética:

- Elevada biodisponibilidad por vía oral.
- Vías de administración: todas las vías oral, algunas IV y tópica.
- Administración en 1-2 tomas diarias.
- Amplia distribución en tejidos y fluidos, pasan la BHE, atraviesan la placenta y llegan a la leche
- Eliminación preferentemente renal en la mayoría de los casos, algunas de ellas se metabolizan a nivel hepático.

☒ Espectro antibacteriano:

- Todas son activas frente a bacterias aerobias gram - y gram +, aunque su espectro exacto de acción difiere entre ellas.
- Algunos poseen también efectividad frente a :

- Bacterias atípicas.
- Microbacterias.
- Germen anaerobios.

☒Indicaciones: son activas frente a numerosos procesos infecciosos.

Quinolones

☒Reacciones adversas:

- Tracto GI: náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea
- SNC: cefaleas, inestabilidad y vértigo.
- Piel: Ictericia u otras reacciones alérgicas leves.

☒Reacciones adversas infrecuentes:

- SNC: cuadros psicóticos y convulsiones.
- Sistema musculoesquelético: alteraciones del cartílago articular, tendinitis y ruptura de tendones.
- Corazón: prolongación de intervalo QT en el EKG (solo con quinolonas específicas).
- Piel: reacciones de fotosensibilidad (solo quinolonas específicas)

☒Interacciones:

- 1) Con antiácidos y preparados que contengan sales minerales o cationes (Mg, Al; Fe, Ca, Zn) se produce un efecto quelante.
 - a. Reducción marcada de la biodisponibilidad del fármaco.
 - b. No administran simultáneamente (espaciar en el tiempo)
- 2) Con otros fármacos que alargan el intervalo QT
 - c. Se potencia la actividad arritmógena.
 - d. No deben prescribirse conjuntamente.

☒Contraindicaciones: por su potencial toxicidad articular están contraindicados en:

- 1) Embarazo, lactancia, infancia y adolescencia.
- 2) Aquellas que pueden prolongar el intervalo QT están contraindicadas:
 - a. Arritmias cardíacas.
 - b. Tratamiento con fármacos que prolongan QT

Sulfamidas y Trimetoprima

☒Clasificación de las sulfamidas:

- Absorbibles: sulfametoxazol, se emplea asociado a trimetoprima.
- Tópicos: sulfadizina argéntica, uso en quemaduras

☒Trimetoprima:

- Sola
- Trimetoprima+sulfametoxazol (cotrimoxazol: se usa en infecciones urinarias, respiratorias, GUM infecciones por pneumocystis carinii).

☒ Farmacocinética:

- Buena biodisponibilidad por vía oral.
- Elevada unión a proteínas plasmáticas
- Buena distribución tisular: atraviesan la BHE y la placenta.
- Metabolismo hepático: metabolitos acetilados de sulfamidas
- Excreción renal.

☒ Mecanismo de acción:

- Bloqueo secuencial de la síntesis y activación del ácido fólico.
- Efecto bactericida de la asociación.
- Bacteriostáticos por separado.
- Amplio espectro antibacteriano.

☒ Efectos adversos:

- Trastornos GI
- Reacciones de hipersensibilidad
- Fotosensibilidad
- Alteraciones hematológicas: anemia, trombocitopenia y leucopenia.
- Cristaluria: se evita forzando la diuresis dando gran cantidad de líquidos y alcalinizando la orina.
- Reacciones adversas más frecuentes y graves en pacientes con SIDA.
- Riesgo en embarazo, lactancia y recién nacidos:
 - a. Teratogénesis
 - b. Por desplazamiento de la bilirrubina de su unión a la albumina en recién nacidos: Kernicterus (cuadro de hipersensibilidad con encefalopatía grave).
 - c. Hemólisis y cuadros de anemia importante.

Metronidazol y Análogos

☒ Mecanismo de acción:

- En condiciones de anaerobios se transforman en productos tóxicos para el ADN del microorganismo (rotura del ADN).
- Efecto bactericida.

☒ Espectro antimicrobiano: anaerobios, HP y protozoos

☒ Indicaciones:

- Infecciones por protozoos: Tricomoniasis, amebiasis, giardiasis.
- Infecciones por anaerobios:

- a. Profilaxis en cirugía de colon o ginecológica.
- b. Tratamiento de diversas infecciones.
- Terapias de erradicación de HP

☒ Farmacocinética:

- Buena absorción por vía oral.
- Amplia distribución en tejidos y líquidos corporales.
- Metabolismo hepático y excreción renal.
- Los análogos poseen una vida media más prolongada.
- Vías de administración: oral, tópica, IV.
- Metronidazol, pertenecen a la categoría B del embarazo

☒ Efectos adversos:

- Alteraciones GI
- Alteraciones neurológicas: neuropatía periférica, alteraciones cerebelosas y convulsiones.
- Efecto similar al disulfiram con el alcohol
- Tinción de la orina de color rojo/marrón.

TEMA 20 ANTIFUNGICOS

Para el tratamiento de las infecciones producidas por hongos o micosis. Han aumentado la frecuencia de las infecciones producidas por hongos que ya eran patógenos, las causas son:

- 1) Abuso o mal uso de los antibioticos.
- 2) Inmunosupresion secundaria a transplantes, SIDA y el tratamiento antineoplásico.

☒ Clasificación de las micosis.

- 1) Micosis superficiales:
 - a. Localizacion en piel y anejo y mucosas superficiales.
 - b. Son frecuentes pero no son graves.
- 2) Micosis profundas:
 - c. Localizacion en tejidos mas profundos y o organos.
 - d. Son bastantes graves y requieren tratamiento muy prolongados.
- 3) Micosis profundas: Candidiasis, Aspergilosis, Criptococosis, Mucormicosis.
- 4) Micosis superficiales:
 - e. Dermatofitosis, causadas por dermatofito y diversos tipos de tiña.
 - f. Micosis superficiales no dermatofiticas: pitiriasis versicolor.
 - g. Candidiasis: producidas por hongos del genero Candida.

☒ Farmacos Antifungicos:

- 1) De uso en micosis superficiales y profundas.
- 2) De uso exclusivo en micosis superficiales.

De uso en micosis superficiales y profundas.

☒ Antibioticos poliénicos:

- 1) Uso sistémico y tópico.
- 2) Uso tópico exclusivo.

☒ Derivados azólicos:

- 1) Uso sistémico
- 2) Uso tópico.

Antibioticos Poliénicos

☒ Mecanismo de acción: se unen al ergosterol de la membrana del hongo

- 1) Alteran su permeabilidad.
- 2) Se forman poros por donde se pierden iones intracelulares.
- 3) También pueden unirse al colesterol de las células humanas.

1. De uso sistémico y tópico: anfotericina B

☒ Farmacocinética:

- 1) No absorción via oral.
- 2) Vías de administración: tópica, IV lenta e intratecal. IV lenta (formulación convencional y nuevas formulaciones lipídicas; anfotericina B liposomal, anfotericina B en complejo lipídico y anfotericina B en suspensión coloidal)
- 3) Buena distribución excepto LCR.
- 4) Unión a lipoproteínas plasmáticas y depósitos en tejidos: eliminación lenta del organismo.
- 5) Metabolismo hepático y excreción renal.
- 6) Se requieren precauciones especiales en la preparación, conservación y administración de los preparados.

☒ Anfotericina B Indicaciones:

- 1) Agente de 1ª elección en la mayoría de las infecciones sistémicas graves.
- 2) Tratamientos de larga duración.
- 3) Efectos indeseables:
 - a. Toxicidad aguda:
 - i. Imitación en el lugar de administración (si da tromboflebitis se puede administrar corticoides).
 - ii. Durante la infusión: reacciones anafilactoideas, fiebre, escalofríos, vómitos e hipotensión.
 - b. Toxicidad crónica:
 - i. Toxicidad renal dosis-dependiente: anemia e hipopotasemia.
 - ii. Alteración de la función hepática, anorexia, pérdida de peso.
 - iii. Las nuevas formulaciones lipídicas parecen producir menos efectos adversos, pero su costo es elevado.

2. Uso tópico exclusivo: Nistatina

☒ Farmacocinética: no absorción via oral y administración via tópica: oral, vaginal, cutánea.

☒ Indicaciones: candidiasis de diferentes localizaciones.

☒ Toxicidad: mínima, irritación local (prurito, picor, náuseas y vómitos por vía oral)

Derivados Azólicos

☒ Mecanismo de acción: inhiben la síntesis del ergosterol.

- 1) alteran la estructura y permeabilidad de la membrana del hongo y la toxicidad es menor que con los antibióticos poliénicos.

1. Uso Sistémico: Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol

☒ Farmacocinética:

A. ketoconazol e itreconazol:

- 1) Vía de administración oral
- 2) La absorción aumenta en ambiente ácido
- 3) No pasa al LCR
- 4) Se concentra en tejidos grasos, piel y uñas.
- 5) Eliminación fundamentalmente hepática.

B. Fluconazol

1. Vía de administración oral e IV.
2. El Ph gastrico no influye en su absorción.
3. Alcanza concentraciones elevadas en orina, LCR y espacio Intraocular.
4. Eliminación fundamentalmente renal de forma activa.

☒ Reacciones adversas:

- 1) Alteraciones GI: nauseas, vomitos y diarrea.
- 2) Erupciones cutaneas.
- 3) Hepatotoxicidad.
- 4) Efecto antiandrogénico (co nketoconazol, irregularidades menstruales, ginecomastia e impotencia).

☒ Interacciones:

- 1) Por efecto inhibidor de enzimas del citocromo P450.
- 2) Con fármacos inductores enzimaticos.
- 3) Con fármacos que disminuyen el Ph gastrico (ketoconazol e itroconazol).

2. Uso Topico

☒ Compuestos: bifonezol, clotrimazol, miconezol.

- 1) Uso en infecciones por: cándidas delmatofitos, pitiriasis.
- 2) Efectos indeseables: irritación local (minima absorción sistémica)

De uso exclusivo en micosis superficiales

- 1) De uso sistémico y tópico
- 2) Usos

- 1) De uso sistémico y utópico : griseofulbina y terdinacina.

☒ Griseofulbina:

- 1) Mecanismo de acción : inhibición de la mitosis (el hongo no se puede dividir)
- 2) Espectro reducido a dermatoffitos.
- 3) Uso vía oral en el tratamiento de las tiñas.

- 4) Duración del tratamiento variable.
- 5) Farmacocinética:
 - a. Absorción oral mayor con comida grasa.
 - b. Se metaboliza el nivel hepático.
 - c. Es inductor enzimático.
 - d. Se distribuye por el organismo con especial tropismo, por la piel y sus anejos.
 - i. Se fija en las células de la piel precursoras de la queratina.
 - ii. Permanencia unida a la queratina de la piel, pelo y uñas.
- 6) Efectos adversos:
 - e. Alteraciones digestivas, sequedad y cambios de sabor.
 - f. Cefaleas y alteraciones neurológicas (parestesia).
 - g. Hepatotoxicidad y neutropenia reversible (medir función hepática y hacer hemogramas en tratamientos prolongados).
 - h. Efecto inductor enzimático, originan interacciones.

☒ Terbinafina:

- 1) Mecanismo de acción: inhiben las etapas tempranas de la síntesis de ergosterol.
- 2) Uso exclusivo por dermatofitos.
- 3) De elección en infecciones ungueales (onicomicosis).
- 4) Farmacocinética:
 - a. Vía tópica: escasa absorción.
 - b. Vía oral: se absorbe rápidamente y se incorpora en la piel, uñas y tejido adiposo.
 - c. Metabolismo hepático y excreción renal.
- 5) Efectos adversos:
 - d. Molestias GI.
 - e. Erupciones cutáneas.
 - f. Hepatotoxicidad (en tratamientos prolongados monitorizar la función hepática).

TEMA 21 ANTIVIRICOS.

Estructura de una partícula vírica o virión (forma infectante)

- nucleóide (ADN o ARN)
- cubierta proteica (cápside)
- cubierta lipoproteica (a veces ausente)
- proteínas de superficie
- enzimas propias (solo algunas)

Reproducción de los virus:

Llega a la célula huésped y se fusionan, se desintegra el cápside y se introduce en el núcleo de la célula huésped y se replica formando mediante ensamblaje los nuevos viriones.

Virus tratables: Virus ADN

- Principales tipos de herpes virus:
 - o HSV 1 (herpes simple orofacial)
 - o HSV 2 (herpes simple genital)
 - o CMV (citomegalovirus: si lo adquiere el feto o gente con inmunodepresión=cuadro grave)
 - o VZM (varicela zoster)
 - o EBV (mononucleosis infecciosa)
 - o KS (virus asociado al sarcoma de Kaposi)
- Virus de la hepatitis B
- Virus ARN:
 - o Virus de la influenza (gripe). Tipos A, B y C.
 - o Virus de la hepatitis C
 - o Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

FARMACOS ANTIVIRICOS.

- activos contra herpes virus
- activos contra influenza virus
- activos contra virus de la hepatitis
- activos contra VIH

FARMACOS ACTIVOS CONTRA HERPES VIRUS

- a) empleados fundamentalmente frente a herpes simple y varicela zoster: ACICLOVIR, VALACICLOVIR, FAMCICLOVIR.
- b) Empleados fundamentalmente frente a citomegalovirus: GANCICLOVIR, VALGENCICLOVIR, FOSCARNET

- mecanismo de acción:
 - adherencia
 - pérdida de la cubierta y transferencia del ADN viral al núcleo de la célula-huésped
 - inhibición de la ADN-polimerasa viral – impide la replicación del virus
 - síntesis de proteínas por el ribosoma de la célula huésped
 - ensamblado del virión
 - liberación
 - necesitan ser previamente activados por fosforilación a nivel intracelular excepto foscarnet

Fármacos empleados fundamentalmente frente a Herpes simple y Varicela zoster

ACICLOVIR

- **farmacocinética:**
 - vía de administración: oral, IV, tópica
 - baja biodisponibilidad por vía oral y requiere 4 – 5 tomas al día
 - buena distribución (LCR, placenta...)
 - eliminación renal: (sin metabolizar, es decir, de forma activa)
- **reacciones adversas**, aunque en general es bien tolerado
 - vía oral. Intolerancia GI
 - vía IV. Flebitis, nefrotoxicidad (se evita hidratando de forma adecuada al paciente, y así evitando la formación de cristales), efectos en SNC (cefaleas)
 - vía tópica. Sensación de quemazón, prurito, eritema.

VALACICLOVIR

- Profármaco del Aciclovir, mayor biodisponibilidad oral, administración 2 – 3 tomas al día, bien tolerado

FANCICLOVIR

- elevada biodisponibilidad oral, administración 2 – 3 tomas al día, bien tolerado

Fármacos empleados fundamentalmente frente a Citomegalovirus

GANCICLOVIR

- **farmacocinética:**
 - muy baja biodisponibilidad oral, administración IV, eliminación renal
- **reacciones adversas:** muy frecuentes
 - mielotoxicidad (mas frecuente, neutropenia – bajos leucocitos neutrófilos-)
 - teratógenos y mutagénicos, en animales
 - alteraciones neurológicas y de la función renal (excepcional)

VALGANCICLOVIR

- profármacos del anterior, mayor biodisponibilidad oral, administración vía oral.

FOSCARNET

- **farmacocinética:**
 - Amplio espectro de acción
 - Uso en infecciones por herpes virus refractarios, por vía IV
 - Amplia distribución, pasa LCR y hueso
 - Eliminación renal
- **Reacciones adversas frecuentes:**
 - nefrotoxicidad (25 – 30 %), anemia (25 %), cefaleas (25 %), parestesias (15 – 20 %), hipocalcemia (15 %), hipomagnesemia (15 %)

Fármacos activos frente a Influenzavirus

1. impiden la descapsulación del virus: Amantadina
2. inhiben la neuroaminidasa: Zanamivir y Oseltamivir

- **Mecanismo de acción**
 - Adherencia a la superficie celular (hemaglutidina)
 - Endocitosis
 - Endosoma
 - Proteína M2
 - Pérdida de la cubierta M2 → amantadina
 - Impiden la liberación → zanamivir

AMANTADINA

- Solo frente a virus de la gripe tipo A, frecuentes resistencias
- Uso vía oral, prevención y tratamiento de la gripe, bien tolerado

ZANAMIVIR (vía inhalatoria) y OSELTAMIVIR (vía oral)

- virus de la gripe tipos A y B, no se conocen resistencias
- uso en el tratamiento y prevención de la gripe (mejor la vacuna para la prevención)
- bien tolerados
- no sirve darlos después de las 48 horas, es decir, hay que darlos de forma precoz, a los primeros síntomas del cuadro gripal

Fármacos contra virus de la hepatitis

INTERFERÓN ALFA (ya dado)

- usos: hepatitis crónica por virus B o C, y diferentes neoplasias

RIBAVIDINA

- amplio espectro
- inhibe la replicación viral (aunque su mecanismo de acción no es muy bien conocido)
- usos:
 - o vía inhalatoria, en neumonía por virus respiratorio sincitial en niños
 - o vía oral, en combinación con interferón alfa, en la hepatitis C (mayor prevalencia)
- efectos adversos: infrecuentes, aunque moderadamente importantes
 - o vía oral (en combinación): anemia hemolítica, síntomas gripales y alteraciones del tiroides
 - o vía inhalatoria: tos y disnea, cardiovasculares, oculares y dermatológicas
 - o teratógenos

Fármacos activos frente a VIH, o antirretrovirales

Principales terapéuticos de la infección por VIH/SIDA

- Monitorización de la carga viral plasmática, del recuento de linfocitos CD4 y de la situación clínica como guía del tratamiento.
- El inicio del tratamiento se realizará en:
 - Sintomáticos
 - Asintomáticos en función del recuento de linfocitos CD4 y de la carga viral
- El objetivo del tratamiento antirretroviral es lograr una carga viral plasmática indetectable durante el mayor tiempo posible
- Se administran pautas de dos a cinco fármacos asociados, puesto que se ha comprobado que ello contribuye a:
 - o Minimizar la aparición de resistencias
 - o Aumentar la supervivencia
- Importancia de la adherencia del tratamiento retroviral

CICLO DE REPLICACIÓN Y FÁRMACOS ANTIVIH

- Inhibidores de la transcriptasa inversa
- Inhibidores de la proteasa
- Inhibidores de la fusión

Inhibidores de la transcriptasa inversa. Mecanismo de acción

- Inhibición de la transcriptasa inversa (ADN-polimerasa) del VIH → no síntesis de ADN viral → no incorporación en el ADN de las células infectadas. Hay un ADN-polimerasa mitocondrial muy sensible a estos fármacos → toxicidad
- Análogos de nucleósidos y nucleótidos (ITIAN): prototipo ZIDOVUDINA ó AZT (vía oral o IV), necesitan activarse para actuar inhibiendo la transcriptasa inversa
- No análogos (no nucleósidos) (ITINN): prototipo EFARIVENZ, no necesitan activarse, inhiben directamente la enzima.
- El hecho de que actúen de una forma no totalmente idéntica implica:
 - o Pueden combinarse ambos tipos de agentes
 - o No existen resistencia cruzada entre ellos

Inhibidores de la Proteasa (IP)

- **Mecanismo de acción:** prototipo RITONAVIR
 - o La proteasa activa a diversas proteínas víricas
 - o Las IP se comportan como inhibidores reversibles y selectivos de la enzima (y no van a necesitar activación intracelular)
 - o La ausencia de proteínas activas impide la formación y diseminación de nuevos viriones (actúan en la fase final del ciclo de replicación viral)
- **Farmacocinética e interacciones**
 - o ITIAN: Eliminación renal, algunos necesitan ser administrados en ayunas
 - o ITINN: metabolizados por CYP3A4, efecto inductor enzimático, no interacciona con alimentos
 - o IP: metabolizados por CYP3A4, efecto inhibidor enzimático, la mayoría necesitan ser administrados con comida
- **Reacciones adversas:**
 - o Síndrome de lipodistrofia: lipoatrofia a nivel periférico, acumulación de grasas a nivel troncular, alteraciones metabólicas. Su incidencia aumenta con el aumento del tratamiento.
 - o ITIAN: toxicidad mitocondrial (20 – 40 %), neuropatía periférica, miopatía, cardiomiopatía, pancreatitis, hepatopatías, acidosis láctica, mielotoxicidad, alteración renal, lipoatrofia.
 - o ITINN: hipersensibilidad (15 – 30 %), exantema (variable en extensión y gravedad), alteraciones multiorgánicas, fiebre.
 - o IP: hiperlipemia y resistencia a la insulina (25 – 50 %), intolerancia GI, Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, Diabetes Mellitus o hiperglucemia, lipoacumulación intraabdominal.

Inhibidores de la fusión. Ejemplo: ENFUVIRTIDE

- **Farmacocinética:** Debido a su estructura peptídico solo puede administrarse por vía parenteral (no se administra por vía oral porque se degrada por las peptidasas)

- **Mecanismo de acción:** Impide la fusión del virus (que se adhiere y penetra en la célula-huésped)
- **No tienen ni reacciones ni interacciones relevantes,** salvo frecuentes reacciones en el lugar de punción.

Limitación del tratamiento antirretroviral

- no se consigue erradicar el VIH (solo se impide su crecimiento o replicación)
- elevada toxicidad de los fármacos
- problemas de adherencias (por las pautas con gran número de fármacos)

TEMA 22 ANTITUBERCULOSOS

TUBERCULOSIS

Enfermedad infecciosa crónica bacteriana producida por *Mycobacterium tuberculosis* (Bacilo de Koch). En general las mycobacterias tienen una serie de propiedades: pared rica en lípidos que va dificultar la entrada de fármacos. Son de crecimiento intracelular. Algunos bacilos son capaces de persistir durante muchos años dentro de las células y su reproducción es muy lenta. La mayoría de los fármacos va a actuar cuando la célula se está multiplicando, por lo que los tratamientos han de ser prolongados.

Formas clínicas:

- tuberculosis pulmonar (mas frecuente, 75 %)
- tuberculosis extrapulmonar (miliar, cerebral –meningitis tuberculosa–...)

Diagnostico

- de infección: prueba de la tuberculina o reacción de Mantoux
- de enfermedad: estudio microbiológico, estudio de imagen (RX simple), estudios histológicos (de los tejidos), y pruebas moleculares
- se transmite por el aire (por gotitas de plugge)

Prevalencia mundial de la tuberculosis

Sudeste de Asia (40,9 %), Oeste Pacífico (22,5), África (17,8), Europa (5,2, en España, entre 10 y 15 millones de personas están infectadas), América (6,6), Este del mediterráneo (7,2)... un tercio de la población mundial está infectada.

Tuberculosis resistente y multirresistente

- cuatro fármacos 0.6 %
- dos fármacos 2.0 %

- un fármaco 13.0 %

Supone un grave problema, porque no se espera que se produzcan más fármacos antituberculosos. Se debe a tratamientos inadecuados o incorrectos, ya que hacer un tratamiento correcto impide la formación de resistencias.

Factores de riesgo de la tuberculosis (para el desarrollo de la enfermedad)

- SIDA (en España, hay un 42 % de casos, en los que coexisten, SIDA y TBC)
- Diabetes Mellitus
- Insuficiencia renal
- Patología pulmonar crónica
- Malnutrición
- Trasplantes
- Alcoholismo
- Otras drogodependencias

FARMACOS ANTITUBERCULOSOS

- **De primera línea:** ISONIAZIDA, RIFAMPICINA, PIREZINEMIDA, ETAMBUTOL, ESTREPTOMICINA (son más eficaces y producen menos efectos adversos, es decir, mejor índice terapéutico)
- **De segunda elección, agentes alternativos:** otros AMINOGLUCÓSIDOS, CAPREOMICINA, FLUOROQUILONAS, RIFABUTINA Y PAS (paraaminoxalicílico) (son menos eficaces y mal tolerados)

ISONIAZIDA

- Mecanismo de acción:
 - Inhibición de la síntesis de ácidos micólicos (componentes de las membranas de las mycobacterias)
 - Bacteriostáticos (cuando el bacilo está en reposo) y bactericidas (cuando el bacilo se está multiplicando)
- Farmacocinética:
 - Metabolismo por acetilación (se conjugan con ácido acético)
 - Distribución bimodal de acetiladores rápidos y lentos (niveles plasmáticos, bajos y altos, respectivamente). Los acetiladores rápidos, se metabolizan más rápido, por eso los niveles plasmáticos son bajos y por ello necesitan más dosis
- Reacciones adversas:
 - Neuritis periférica por un déficit de la vitamina B6, por ello hay preparados que ya la incorporan
 - Reacciones de hipersensibilidad (fiebre, molestias inespecíficas, artritis...)
 - Hepatotoxicidad edad-dependiente: 20 – 34 años 0.3 %, 35 – 49 años 1.2, y ≥ 50 años 2.3

RIFAMPICINA

- Mecanismo de acción:
 - Inhibición de la síntesis de ARN (no afecta al ARN humano)
 - Bactericida (cuando se está replicando)
- Farmacocinética:
 - Circulación entero-hepática importante (se elimina por vía biliar)
 - Metabolismo activo (que vuelve a parar a la circulación)
- Reacciones adversas:
 - Cuadro pseudogripal
 - Intolerancia GI (náuseas, vómitos, diarreas, sobre todo al principio del tratamiento)
 - Hepatotoxicidad, aumento de la excreción renal de bilirrubina, colestasis
 - La orina, las heces, el sudor y el semen pueden teñirse de rojo o naranja
- Interacciones:
 - Efecto inductor muy potente del CYP3A4, pudiendo originar:
 - Reducción de la eficacia de fármacos antirretrovirales
 - Reducción de la eficacia de la metadona (puede suplir un síndrome de abstinencia que se puede evitar aumentando la dosis de metadona)
 - Su metabolismo puede ser inhibido por los antirretrovirales inhibidores de la proteasa (potenciándose su toxicidad)
 - Por todo ello, en pacientes VIH positivos, se recomienda utilizar la Rifabutina cuyo potencial de interacciones es menor

PIRAZINAMIDA

- Metabolismo de acción:
 - No totalmente conocido
 - Bactericida en medio ácido
 - Muy eficaz frente a bacterias de localización intracelular
- Farmacocinética:
 - Sufre hidrólisis y posterior hidroxilación, siendo los metabolitos excretados por la orina
- Reacciones adversas:
 - Hepatotoxicidad dosis-dependiente (con dosis bajas, es menos frecuente, y más si el tratamiento es inferior a tres meses)
 - Hiperuricemia (raro, crisis de gota)
 - Intolerancia GI (anorexia, náuseas...)

ETAMBUTOL

- Mecanismo de acción:
 - Inhibición de la incorporación del ácido micólico a la pared bacteriana.
 - Bacteriostático (y parece que disminuye la aparición de resistencias al administrarlo con otros fármacos)
- Farmacocinética:

- Eliminación por excreción renal
- Reacciones adversas:
 - Neuritis óptica retrobulbar (dosis-dependiente), es importante hacer revisiones periódicas con el oftalmólogo
 - Hiperuricemia
 - Intolerancia GI

ESTREPTOMICINA (Aminoglucósido)

- Mecanismo de acción:
 - Inhibición de la síntesis de proteínas
 - Bactericida
- Farmacocinética:
 - No puede administrarse vía oral (se tiene que administrar vía parenteral, así que para tratamientos crónicos, no es conveniente)
- Reacciones adversas:
 - Ototoxicidad (a nivel vestibular y coclear)
 - Nefrotoxicidad

Principios generales del tratamiento de la TBC

- Utilizar simultáneamente varios fármacos para prevenir la aparición de resistencia y aumentar la eficacia del tratamiento.
- Administración de tratamiento preventivo (quimioprofilaxis), en caso de:
 - Reacción positiva a la tuberculina
 - Contacto con enfermos de TBC activa
- Prescribir pautas que faciliten el cumplimiento terapéutico
- Regimenes a corto plazo
- Administración intermitente de los fármacos (en pacientes no colaboradores, se dará 2 – 3 veces a la semana)
- Tratamiento por observación directa

Pautas del tratamiento de la TBC

TBC pulmonar normal: 6 meses de duración diariamente

- 2 meses, isoniazida + rifampicina + pirazinamida (si alguno no se puede utilizar, sustituir por etambutol o estreptomina; a veces de entrada, cuatro fármacos)
- 4 meses, isoniazida + rifampicina

TBC multirresistente: 3 fármacos alternativos durante 6 – 9 meses

Profilaxis normal:

- Isoniazida durante 6 – 8 meses (12 meses en VIH +)
- Rifampicina + pirazinamida durante 2 meses.