

ACTUALIZACIÓN de FARMACOLOGÍA PARA ENFERMERAS



Material
didáctico
de apoyo para
profesionales
sanitarios

FARMACOLOGÍA

FARMACOLOGÍA

DE ENFERMERAS



© Difusión Avances de Enfermería

Actualización de farmacología para enfermeras

Material didáctico de apoyo para profesionales sanitarios

Autoras: M^a del Pilar Palazuelos Puerta, Lourdes Casillas Santana, M^a del Carmen Prieto Casarrubios, M^a Luisa Valls Ballesteros.

Primera edición: año 2005

Editor: Difusión Avances de Enfermería (DAE, S.L.)

C/ Apolonio Morales, 13. 28036 Madrid-España © de la presente edición

Diseño: Comuniland S.L. - DAE S.L.

Maquetación: Comuniland S.L.

ISBN: 84-95626-45-4

Depósito Legal: M-2121-2005

Prohibida la reproducción total o parcial de la obra. Ninguna parte o elemento del presente CD puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin el permiso explícito de los titulares del Copyright.

Ediciones DAE (Grupo Paradigma)

www.enfermeria21.com

E-mail: dae-mkt@enfermeria21.com



ACTUALIZACIÓN de FARMACOLOGÍA PARA ENFERMERAS

AUTORAS

M^a del Pilar Palazuelos Puerta

Licenciada en Enfermería. Profesora de Cuidados de Enfermería y de Enfermería Médico-Quirúrgica.
Escuela de Enfermería Puerta de Hierro. Universidad Autónoma de Madrid.

Lourdes Casillas Santana

Diplomada en Enfermería. Titulada Superior en Ciencias de la Salud: Enfermería.
Profesora de Enfermería Médico-Quirúrgica. Escuela de Enfermería Puerta de Hierro.
Universidad Autónoma de Madrid.

M^a del Carmen Prieto Casarrubios

Diplomada en Enfermería. Diplomada Superior en Gestión de Servicios de Enfermería.
Supervisora de Unidad. Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid). Profesora asociada de la
Escuela de Enfermería de la Universidad Complutense de Madrid.

M^a Luisa Valls Ballesteros

Diplomada en Enfermería. Enfermera clínica de la Unidad Endoscópica Digestiva.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).



Índice

1. FÁRMACOS ANALGÉSICOS: AINEs	
• Introducción	8
• Clasificación	8
• Características farmacológicas generales de los AINEs	8
• Grupos de AINEs	12
• Recomendaciones prácticas para la administración de AINEs	21
2. FÁRMACOS ANALGÉSICOS NARCÓTICOS	
• Introducción	24
• Péptidos opioides endógenos	24
• Opioides sintéticos y antagonistas. Clasificación	24
• Otros opioides	30
• Recomendaciones prácticas para la administración de opioides	31
• Clasificación y tratamiento del dolor	31
3. FÁRMACOS DIURÉTICOS	
• Introducción	36
• Clasificación de los fármacos diuréticos	36
• Interacciones con plantas medicinales	53
• Recomendaciones prácticas para la administración de diuréticos	54
4. FÁRMACOS ANTIBIÓTICOS	
• Introducción	60
• Mecanismo de acción de los antibióticos	62
• Resistencia bacteriana	65
• Clasificación de los antibióticos	66
5. FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA RESPIRATORIO: ANTIASMÁTICOS	
• Introducción	92
• Clasificación, factores de riesgo, diagnóstico y clínica del asma	93
• Fármacos antiasmáticos	94
• Tratamiento general del asma	97
• Recomendaciones prácticas para la administración de fármacos antiasmáticos	99
• Inhaladores	100
6. FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA RESPIRATORIO: ANTITUSÍGENOS, EXPECTORANTES Y MUCOLÍTICOS	
• Fármacos antitusígenos	106
• Fármacos expectorantes y mucolíticos	108

BRMACCOLOSIAS



*Fármacos analgésicos:
AINEs*

BRMACCOLOSIAS

*Autoras:
M^a del Pilar Palazuelos Puerta
Lourdes Casillas Santana
M^a del Carmen Prieto Casarrubios
M^a Luisa Valls Ballesteros*

INTRODUCCIÓN

Los analgésicos, antitérmicos y Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) constituyen un grupo de fármacos muy heterogéneo según su estructura química. Son los medicamentos que actualmente más se utilizan en todo el mundo, por lo que resulta muy importante conocer cómo y dónde actúan y sus efectos secundarios más frecuentes.

La acción analgésica de estos fármacos es menos potente que la de los opiáceos. Sin embargo, tienen la ventaja de no producir efectos narcóticos y de poseer un efecto antipirético, antiinflamatorio y antiagregante plaquetario, además del analgésico. Tienen un amplio rango de aplicación en la práctica clínica en el tratamiento agudo, crónico e intermitente del dolor leve a moderado, de la fiebre y de las enfermedades inflamatorias y reumáticas. No obstante, las indicaciones de algunos de estos fármacos se ven limitadas por la aparición de efectos adversos, algunos potencialmente graves, razón por la cual presentan un índice de retirada del mercado muy superior al de cualquier otro grupo terapéutico.

CLASIFICACIÓN

La clasificación más aceptada en la actualidad está basada en las características químicas de estos fármacos:

- Salicilatos: AAS (ácido acetilsalicílico), acetilsalicilato de lisina, diflunisal, fosfosal.
- Derivados del para-aminofenol: paracetamol.
- Derivados de las pirazolonas: metamizol, fenilbutazona.
- Derivados del ácido acético: indometacina, diclofenaco, aceclofenaco, sulindaco, tolmentino.
- Derivados del ácido propiónico: ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, fenbufeno, ketorolaco.
- Derivados antranílicos: meclofenamato, ácido flufenámico, ácido mefenámico.
- Derivados del oxicam: piroxicam, tenoxicam, meloxicam.
- Inhibidores de la COX₂: celecoxib, refecoxib.
- Otros AINEs: nabumetona, nimesulida.

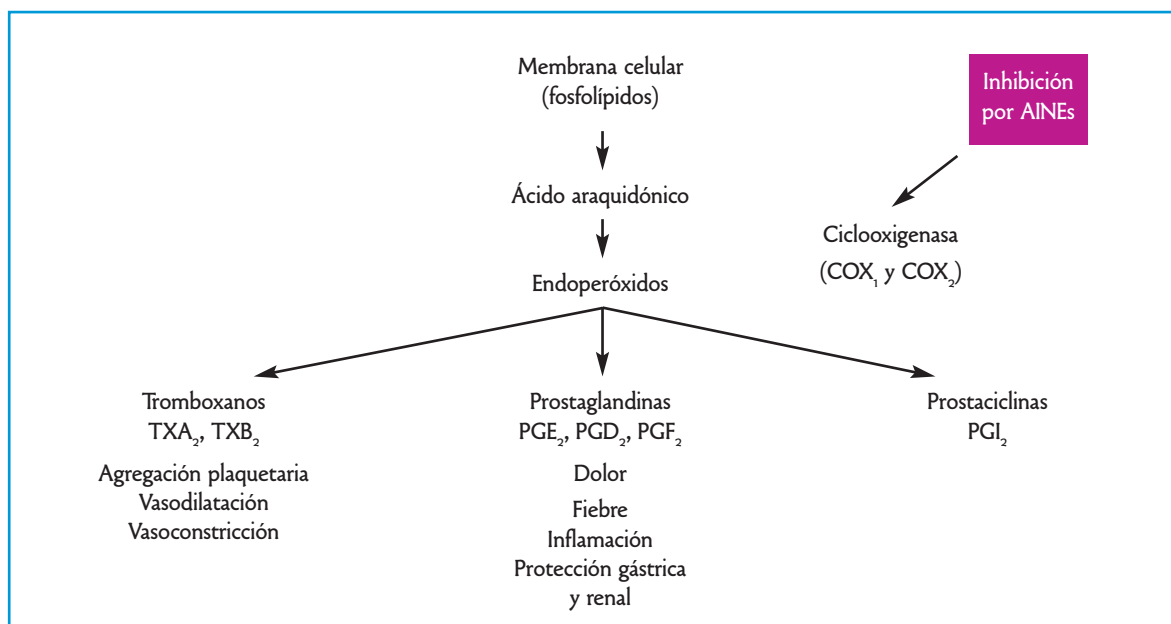
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS GENERALES DE LOS AINEs

Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

El dolor, la fiebre y la inflamación se producen, fundamentalmente, como consecuencia de la activación del ácido araquidónico proveniente de los fosfolípidos de las membranas celulares, en respuesta a un suceso desencadenante como puede ser una herida o agresión.

Los AINEs actúan inhibiendo la enzima ciclooxigenasa (COX) y, por tanto, bloqueando la formación de prostaglandinas (PG), prostaciclina y tromboxanos (TX) (Ver Imagen 1). Estos eicosanoides son mediadores del fenómeno inflamatorio, intervienen en el aumento de la sensibilidad al dolor, están implicados en la producción de fiebre y tienen propiedades antiulcerosas (en el caso de las PG), favorecen la agregación plaquetaria y la vasoconstricción (en el caso de los TX) y producen vasodilatación (en el caso de las prostaciclina). Por tanto, cuando se inhibe la COX por la administración de AINE, se obtienen efectos analgésicos, antitérmicos, antiinflamatorios, ulcerogénicos y antiagregantes plaquetarios que derivan de su común mecanismo de acción y que se manifiestan, en mayor o menor grado, según el fármaco administrado.

En los últimos años se han identificado dos isoformas de la COX: la COX₁ y COX₂. La diferencia más importante entre ambas es su patrón de regulación y su expresión tisular, lo que ha permitido desarrollar nuevos fármacos.

Imagen 1. Mecanismos de acción de los AINEs no selectivos y biosíntesis de eicosanoides

La acción analgésica se debe en gran medida al efecto periférico producido por la inhibición en la síntesis de PG de las series E y F. Las PG no producen dolor directamente, sino que sensibilizan las terminaciones de las fibras nerviosas nociceptivas a otros mediadores de la inflamación (bradicinina, serotonina, histamina), lo que amplía el mensaje doloroso. Por este motivo, los AINEs son más efectivos cuando existe un componente inflamatorio. Aparte de la específica acción periférica, algunos AINEs también inhiben las PG en el ámbito cerebral, como es el caso del metamizol y el paracetamol.

En cuanto a la acción antiinflamatoria, la capacidad de los AINEs para reducir la inflamación es muy variable según el preparado. Por ejemplo, el paracetamol carece de este efecto o es muy leve, en cambio otros AINEs son muy eficaces en procesos inflamatorios.

En el proceso inflamatorio se encuentran implicadas numerosas células sanguíneas y tisulares, así como diversos mediadores químicos que son, en consecuencia, los responsables de los signos clínicos de la inflamación: dolor, hinchazón, calor y eritema. La acción antiinflamatoria de los AINEs se produce al inhibir las PG periféricas responsables de la vasodilatación, aumento de la permeabilidad y edema, pero no interfieren con otros muchos mediadores implicados en una reacción inflamatoria; por eso no son capaces de controlar algunos procesos inflamatorios. En principio, son más eficaces en procesos agudos de inflamación, pero también se ha demostrado su utilidad en la inflamación crónica (artritis).

La acción antitérmica de los AINEs se produce en casos de fiebre, infección, lesiones tisulares, etc., cuando se liberan pirógenos que aumentan la síntesis de las PG (PGE_2) hipotalámicas en el centro termorregulador, lo que provoca un aumento de la temperatura corporal. Los AINEs normalizan la acción del centro termorregulador en el hipotálamo, disminuyendo la producción de PG por inhibición de la COX. No obstante, no todos son capaces de controlar la temperatura que aumenta en situaciones de adaptación fisiológica, como ocurre en el golpe de calor por ejercicio intenso o por aumento de la temperatura ambiente.

Por último, la acción antiagregante plaquetaria de ciertos AINEs, que puede ser considerada un efecto adverso en algunas ocasiones, y su capacidad para prolongar el tiempo de hemorragia se deben a su efecto inhibitorio de la COX y, por tanto, de la síntesis de TX (TXA_2) con propiedades vasoconstrictoras y agregantes plaquetarias (Ver Imagen 1). Según los diferentes agentes, este efecto puede ser irreversible o reversible, lo que influye en duración de la acción antiagregante del compuesto administrado.

Tabla 1. Factores que aumentan el riesgo de lesión gastrointestinal por AINEs

- Altas dosis de AINE.
- Edad: mayores de 60 años.
- Antecedentes de úlcera péptica.
- Administración concomitante de más de un AINE.
- Hábito alcohólico.
- Hábito tabáquico.
- Administración concomitante de corticoides y/o anticoagulantes.

Tabla 2. Tratamiento farmacológico para prevenir lesiones gastrointestinales por el uso de AINEs

- Antihistamínicos H₂.
- Omeprazol.
- Sucralfato.
- Misoprostol.
- Acexamato de zinc.

Tabla 3. Medidas generales a tener en cuenta en los tratamientos con AINEs para evitar problemas gastrointestinales

- Utilizar AINEs sólo si es necesario.
- Identificar a los pacientes de alto riesgo.
- Conocer los AINEs, más seguros, dosis y reacciones adversas.
- No asociar AINEs, ya que los efectos adversos son aditivos.
- Evitar tratamientos prolongados.
- Tratar de no utilizar asociaciones de fármacos que aumenten el riesgo de reacciones adversas.

normas generales de utilización de estos fármacos para todos aquellos pacientes que necesiten tratamiento con AINEs, sean o no grupo de riesgo (Ver Tabla 3).

ALTERACIONES HEMÁTICAS

Algunas de las reacciones adversas de estos fármacos son debidas al propio mecanismo de acción; éste es el caso de las hemorragias que se pueden producir como consecuencia de la acción antiagregante plaquetaria. Todos aumentan el tiempo de sangría, pero sólo el AAS aumenta el tiempo de protombina a dosis terapéuticas.

Otras reacciones hematológicas no están relacionadas con la inhibición de PG y tienen una base inmunológica, como se da en el caso de la anemia aplásica, la agranulocitosis y la trombocitopenia.

Estas reacciones son poco frecuentes pero muy graves, ya que constituyen una de las principales causas de muerte por AINEs, especialmente con la administración de algunas pirazolonas.

Reacciones adversas

ALTERACIONES GASTROINTESTINALES

Son las que presentan una incidencia más elevada, son dosis-dependientes y suelen ser en su mayoría de carácter leve; raramente ocasionan complicaciones graves como úlcera péptica, perforación o hemorragia. Los síntomas leves más frecuentes son: pirosis, gastritis, dispepsias, náuseas, estomatitis, esofagitis, diarrea o estreñimiento.

El mecanismo gastrolesivo es doble: local y sistémico. El local se debe a que los AINEs se ionizan en el interior de las células de la mucosa gástrica y originan edema, hemorragia y ruptura de las uniones intercelulares. El sistémico es más importante y se debe a la inhibición de las PG responsables de la protección gástrica, por lo que ninguna vía de administración es lo suficientemente segura como para evitar esta reacción adversa.

La capacidad para producir alteraciones gastrointestinales es diferente para cada grupo de AINE; así, el ácido acetilsalicílico (AAS) es un gran irritante de la mucosa gástrica, los nuevos inhibidores de la COX₂ apenas manifiestan efectos gastrolesivos y el paracetamol se considera inocuo para la mucosa gástrica. También hay que tener en cuenta la edad del paciente y otros factores de riesgo de lesión gastrointestinal (Ver Tabla 1).

Como los AINEs son uno de los grupos farmacológicos más utilizados, deberían usarse tratamientos farmacológicos preventivos en los pacientes con factores de riesgo (Ver Tabla 2), con el fin de evitar la aparición de estos efectos secundarios o bien, aplicar

ALTERACIONES RENALES

La incidencia de las alteraciones renales es diferente según el AINEs, y se debe a la inhibición de PG a nivel renal, lo que disminuye el flujo sanguíneo, el filtrado glomerular y el transporte tubular de iones. Por este motivo, se pueden producir reacciones de dos tipos:

- Nefritis intersticial crónica (o nefropatía analgésica): producida por el uso prolongado de AINEs, que cursa con retención de sodio y agua, hipoproteinemia e hipertensión arterial. Este cuadro puede estar oculto durante mucho tiempo y evolucionar a necrosis papilar y hasta insuficiencia renal terminal, si no es tratado a tiempo retirando la administración de AINEs.
- Insuficiencia renal aguda: es la forma más frecuente de nefrotoxicidad por AINE y provoca retención de agua y sodio e hipocaliemia. Estas acciones pueden ocasionar edemas e insuficiencia cardíaca.

Existen algunos factores que aumentan el riesgo de padecer efectos indeseables renales que deberían tenerse en consideración en los tratamientos con AINEs. Entre ellos destacamos: dieta hiposódica, tratamiento diurético simultáneo, insuficiencia cardíaca, cirrosis con ascitis, glomerulonefritis, enfermedad arterioesclerótica, lupus eritematoso sistémico y edad avanzada.

ALTERACIONES HEPÁTICAS

Los AINEs producen alteraciones hepáticas moderadas durante las primeras semanas de tratamiento consistentes en una elevación leve y asintomática de las transaminasas, que recuperan su valor al reducir la dosis o suspender el tratamiento.

El potencial hepatotóxico no es el mismo en todos los preparados del grupo; así se ha descrito que el paracetamol a dosis altas (10-14 g/día) puede provocar necrosis aguda y el diclofenaco, hepatitis grave.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

La aparición de síntomas similares a las crisis alérgicas es más frecuente en pacientes con antecedentes de rinitis, pólipos nasales, asma bronquial y urticaria. Estas reacciones son cruzadas para los grupos de AINEs. El riesgo es mayor en los tratamientos agudos que en los crónicos, pudiéndose producir un shock anafiláctico que puede ser mortal, aunque su incidencia es baja. Los AINEs también pueden provocar reacciones cutáneas leves como erupciones, eritemas, lesiones vesiculosas y urticarias, así como graves lesiones como necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme.

OTROS EFECTOS ADVERSOS

- Efectos neurológicos, entre los que se pueden destacar mareo, cefalea y trastornos del sueño.
- Ototoxicidad, más característica de los derivados salicílicos, especialmente en sobredosis.
- A nivel metabólico cabe señalar el doble comportamiento de los salicilatos: a concentraciones bajas inhiben la secreción activa del ácido úrico (hiperuricemiantes), pero a dosis elevadas inhiben la reabsorción activa, dando lugar a un efecto uricosúrico.

Vías de administración y posología

En general, la vía de administración de los AINEs es la oral, pero algunos de ellos, en condiciones muy específicas, pueden utilizarse por vía parenteral. Existen, además, preparados tópicos y de uso oftálmico.

Las preparaciones tópicas pueden provocar reacciones adversas locales como dermatitis por contacto y urticaria local, pero también sistémicas, ya que el fármaco puede ser absorbido por la piel y producir asma, rinoconjuntivitis, síntomas gastrointestinales y reacciones anafilactoides.

En la Tabla 4 se presentan las dosis máximas de los principales AINEs y las vías preferentes de administración.

Interacciones

En la Tabla 5 aparecen reflejadas las principales interacciones que presentan los AINEs, así como el resultado de la interacción.

GRUPOS DE AINEs

Salicilatos

El ácido acetilsalicílico (AAS) es el prototipo del grupo y a pesar de utilizarse desde finales del siglo XIX, hoy en día sigue siendo la base de numerosos tratamientos farmacológicos y el estándar de comparación para los AINEs.

Tabla 4. Dosis máximas de los principales AINEs y vías preferentes de administración

Grupos farmacológicos y Fármacos	Adultos dosis máx/día (mg)	Niños dosis máx/día (mg)	Vías de administración
Salicilatos			
Ácido acetilsalicílico	5.400	75-100 mg/kg	Oral
Diflunisal	1.500	10-20 mg/kg	Oral
Acetilsalicilato de lisina	4.000	135-162 mg/kg	Oral, IV
Derivados del para-aminofenol			
Paracetamol	4.000	30-60 mg/kg	Oral, rectal
Derivados de la pirazolona			
Metimizol	6.000	2 g	Oral, rectal, IV, IM
Fenilbutazona	400	5-10 mg/kg	Oral, rectal
Derivados del ácido acético			
Indometacina	200 150 (<i>Retard</i>)	2-3 mg/kg	Oral, rectal, IV
Diclofenaco	150	2-3 mg/kg	Oral, rectal, IM
Aceclofenaco	200		Oral, IM
Sulindaco	400	2-6 mg/kg	Oral
Tolmentino	1.800	20-30 mg/kg	Oral
Derivados del ácido propiónico			
Ibuprofeno	1.500	15 mg/kg	Oral, rectal
Naproxeno	200	3-4 mg/kg	Oral, rectal, IM
Ketoprofeno	900		Oral, rectal, IM
Fenbufeno	90	2 mg/kg	Oral
Ketorolaco	40		Oral, IM, IV
Derivados antranílicos			
Meclofenamato	400	4-7,5 mg/kg	Oral
Ácido mefenámico	1.500	25 mg/kg	Oral, rectal
Oxicams			
Piroxicam	20	0,2-0,3 mg/kg	Oral, rectal, IM
Tenoxicam	20		Oral
Meloxicam	15		Oral, rectal
Inhibidores de la COX₂			
Celecoxib	400		Oral
Rofecoxib	25		Oral
Otros AINEs			
Nabumetona	2.000	1.000 mg	Oral
Nimesulida	400		Oral

Tabla 5. Principales interacciones farmacológicas de los AINE y sus consecuencias

AINE asociado con:	Resultados de la interacción:
• Anticoagulantes orales, heparinas	Aumentan el riesgo de hemorragia
• Hipoglucemiantes orales	Aumentan el efecto hipoglucemiante
• Betabloqueantes, IECA, diuréticos	Reducen el efecto hipotensor
• Cafeína	Aumenta la biodisponibilidad, la velocidad de absorción y los niveles plasmáticos de AAS
• Corticoides	Aumentan el riesgo de hemorragias
• Litio	Riesgo de toxicidad
• Metotrexato	Reducción de la excreción renal
• Digoxina	Aumenta los niveles plasmáticos
• Aminoglucósidos	Aumentan los niveles plasmáticos
• Antiácidos	Disminuyen la absorción de AINE
• Ciclosporina	Aumenta los niveles plasmáticos
• Alcohol	Incrementa el riesgo de hemorragia
• Fenitoína	Reduce el efecto
• Quinolonas	Riesgo de crisis convulsivas
• Zidovudina (antiviral sistémico)	Aumenta la toxicidad

Existen numerosos derivados del AAS, entre los que destacan: acetilsalicilato de lisina, diflunisal, salicilamida, fosfosal, benorilato, salicilato sódico, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato y sulfasalacina.

FARMACOCINÉTICA

La cinética de los salicilatos es muy compleja y las dosis varían según el efecto que necesitemos obtener (analgésico, antipirético, antiinflamatorio o antiagregante). Se presentan con diferentes formas galénicas para mejorar su absorción, reducir su toxicidad o prolongar su efecto: soluciones tamponadas, comprimidos efervescentes, tabletas masticables, comprimidos con cubierta entérica, preparados de liberación sostenida, granulados, etc. Todos ellos se han desarrollado a lo largo de los años y están diseñados para reducir los efectos secundarios o para incorporar nuevos beneficios a los efectos terapéuticos del AAS.

Se presentan combinados con diferentes productos como son: cafeína (con efecto estimulante), arginina y otras sales (para favorecer su disgregación y aumentar la acción analgésica) y antiácidos y protectores gástricos (para minimizar los efectos adversos gastrointestinales).

La absorción depende de la forma de presentación galénica, la vía de administración, el pH y los procesos fisiológicos.

La vía preferente de administración es la oral; el AAS se absorbe bien en el estómago, ya que en medio ácido se encuentra en forma no ionizada, lo que facilita su absorción por difusión.

La presencia de alimentos reduce la velocidad de absorción, pero no significa que deban evitarse, porque protegen el estómago de la irritación gástrica del AAS.

El acetilsalicilato de lisina puede tomarse por vía endovenosa, pues es un compuesto soluble; la salicilamida se aplica por vía rectal, lo mismo que el salsalato y la sulfasalacina. Otros fármacos presentan absorción irregular por esta vía.

Tabla 6. Vida media de algunos analgésicos

Fármacos	Vida media (horas)
AAS	2-3
Diclofenaco	2-4
Ibuprofeno	2-4
Metamizol	8
Naproxeno	12
Paracetamol	4-5

La distribución por el organismo es rápida, ya que son sustancias lipófilas de escasa ionización, lo que permite fácilmente su paso a través de membranas, incluso a través de la barrera hematoencefálica y la placentaria. Su vida media es de 2-3 horas (Ver Tabla 6).

Presentan elevada unión a las proteínas plasmáticas (80-90%), lo que ocasiona numerosas interacciones farmacológicas. Se metabolizan en el hígado y su principal vía de eliminación es la orina.

MECANISMO DE ACCIÓN

El AAS actúa a nivel periférico inhibiendo de forma no selectiva la COX, que interviene en la transformación del ácido araquidónico en prostaciclina, PG y TX (Ver Imagen 1). Presenta una acción analgésica, antitérmica, antiinflamatoria y antiagregante plaquetaria.

Los salicilatos inhiben la agregación plaquetaria de forma irreversible, puesto que la recuperación de la homeostasia normal tras cesar el tratamiento depende de la producción de nuevas plaquetas funcionantes, lo que supone que su efecto antiagregante se mantiene durante una semana. Por el contrario, otros AINEs mantienen el efecto antiagregante solamente mientras permanecen en el plasma.

INDICACIONES

Las indicaciones del AAS derivan de sus principales acciones farmacológicas: analgésica, antiinflamatoria, antipirética y antiagregante plaquetaria.

Se utiliza en el dolor leve a moderado de origen no visceral: cefalgias, neuralgias, mialgias y artralgias; postoperatorios de baja intensidad y primer escalón del dolor oncológico y se pueden asociar con analgésicos opiáceos en dolores severos. La dosis analgésica y antitérmica del AAS es de 500 mg/4 h sin sobrepasar los 3 g/día. Junto con el paracetamol, es el fármaco de elección en caso de fiebre.

Por su efecto antiinflamatorio, se utiliza como antirreumático y antiinflamatorio (artritis reumatoide, osteoartritis, tendinitis, bursitis). En estos casos, las dosis deben ser mayores que las analgésicas (hasta 6 g), por lo que se pueden incrementar las reacciones adversas.

El AAS a bajas dosis (74-300 mg/día) se usa por su efecto antiagregante plaquetario, demostrado por su eficacia y seguridad en la prevención de procesos oclusivos en pacientes de alto riesgo con infarto de miocardio, angina de pecho y accidentes cerebrovasculares, así como para reducir la mortalidad de origen vascular asociada a estas alteraciones. A pesar de que otros AINEs presentan también propiedades antiagregantes, por ahora ninguno ha demostrado su eficacia en la prevención de las situaciones clínicas mencionadas.

Otra aplicación terapéutica, en fase de investigación, es la que sirve para reducir el riesgo de cáncer del aparato digestivo, fundamentalmente el colorrectal.

El ácido salicílico es una sustancia muy irritante y se emplea por vía tópica como queratolítico en callosidades, verrugas, acné, etc.

REACCIONES ADVERSAS

La mayoría de los efectos adversos son dosis-dependientes. Los más frecuentes afectan al aparato gastrointestinal y suelen ser en su mayoría de carácter leve: dolor, náuseas, vómitos, gastritis y pirosis. En

ocasiones, originan complicaciones gastrointestinales graves, tales como úlcera péptica, perforación o hemorragia.

Para prevenir las complicaciones gastrointestinales se recomienda adoptar medidas generales (Ver Tabla 2), no administrar los salicilatos con el estómago vacío y utilizar un tratamiento preventivo farmacológico (Ver Tabla 3). También existen preparados comerciales que minimizan los efectos gastrolesivos, como los microencapsulados y comprimidos con cubierta entérica.

Las reacciones alérgicas no son muy frecuentes, pero puede aparecer hipersensibilidad que provoque urticaria, rinitis e, incluso, shock anafiláctico. El broncoespasmo se manifiesta en pacientes con antecedentes asmáticos.

La intoxicación salicílica se presenta con ingesta de 10 a 30 g de AAS y el cuadro consiste en cefalea, vértigo, zumbido de oídos, pérdida de audición y de visión, hiperventilación, confusión, náuseas, vómitos y, ocasionalmente, diarreas; la actuación básica en estos casos es la supresión del fármaco, lavado gástrico, medidas de soporte cardiorrespiratorio, corrección del desequilibrio hidroelectrolítico y alcalinización de la orina.

CONTRAINDICACIONES/PRECAUCIONES

- Hipersensibilidad o alergia a los salicilatos.
- Historial de reacciones broncoespásticas, sobre todo asma intrínseco.
- Úlcera, por sus efectos irritantes sobre la mucosa gástrica.
- Alteraciones hemorrágicas.
- Pacientes con insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática.
- Enfermos con tratamiento con anticoagulantes, por las propiedades antiagregantes.
- Déficit de vitamina K.
- Pacientes diabéticos, por el efecto hipoglucemiante.
- Pacientes con gota, por el posible aumento de ácido úrico a dosis analgésicas.
- Embarazadas, por inhibir la síntesis de PG.
- Lactancia, ya que se excreta, aunque en muy bajas cantidades, por la leche materna.
- Síndrome de Reye en niños (encefalopatía caracterizada por tumefacción cerebral aguda, con hipoglucemia, infiltración grasa del hígado, hepatomegalia y alteraciones de conocimiento y convulsiones).

INTOXICACIÓN Y ANTÍDOTO

- Intoxicación ligera: ingestión aguda de 150-200 mg/kg. En intoxicación aguda se producen *tinnitus*, letargia, hiperventilación, alcalosis respiratoria y acidosis metabólica.
- Intoxicación grave: ingestión de más de 300-500 mg/kg. Convulsiones, coma hipoglucémico, hipertermia.

Estos casos realizar lavado gástrico, administrar carbón activado y alcalinizar la orina.

Derivados del para-aminofenol

El más representativo es el paracetamol. Junto a su eficacia antitérmica, la actividad analgésica constituye una de sus grandes propiedades farmacológicas. Con el paso de los años se ha convertido en un fármaco de primera elección para combatir la mayoría de los cuadros dolorosos que padecen diariamente muchos pacientes. Por todo ello, constituye uno de los analgésicos de mayor consumo en nuestro país y es utilizado en la automedicación y bajo prescripción facultativa.

FARMACOCINÉTICA

El paracetamol se absorbe muy bien por vía oral en el intestino. Se presenta en forma de comprimidos, soluciones, granulados, supositorios y, más recientemente, el derivado de chorhidrato de proparacetamol puede utilizarse por vía endovenosa.

Se une en un 25% a proteínas plasmáticas, se distribuye de forma uniforme por todo el organismo y atraviesa la barrera hematoencefálica. Se metaboliza en el hígado y se elimina por la orina. Tiene una vida media de 4-5 horas (Ver Tabla 6).

Puede presentarse comercialmente solo o asociado a otros fármacos como la codeína, lo que potencia el efecto analgésico.

MECANISMO DE ACCIÓN

Presenta un efecto analgésico y antipirético y carece de acción antiinflamatoria y antiagregante plaquetaria.

Actualmente, no está muy claro el mecanismo de acción del paracetamol, pero se acepta la idea de que inhibe las PG en el Sistema Nervioso Central (SNC) sin afectar apenas a los tejidos periféricos. Además, su efecto es variable en diferentes estructuras; así, se conoce que en el aparato gastrointestinal estimula las PG protectoras, por eso no presenta alteraciones gastrointestinales como el resto de los AINEs.

INDICACIONES

Es usado en caso de fiebre y dolor leve a moderado cuando no hay cuadro inflamatorio y es ineficaz en procesos reumáticos. La potencia analgésica y antitérmica, a iguales dosis, es semejante a la del AAS.

Es de primera elección en pacientes que presentan cuadros alérgicos al AAS, tratamiento anticoagulante, alteraciones gastrointestinales, asmáticos, diabéticos y embarazadas.

La velocidad de absorción puede disminuir cuando se administra con alimentos, especialmente los de alto contenido en hidratos de carbono y pectinas.

REACCIONES ADVERSAS

Es un fármaco bien tolerado a dosis terapéuticas, ya que no presenta alteraciones gastrointestinales como el resto de los AINEs, no es alergizante como el AAS ni interfiere con la agregación plaquetaria.

En algunas ocasiones altera de forma reversible los valores de transaminasas.

INTOXICACIÓN Y ANTÍDOTO

La ingesta de dosis elevadas de paracetamol en cortos períodos de tiempo, entre 10 y 15 g, puede provocar una lesión hepática severa. La causa estriba en la producción de un metabolito extremadamente reactivo que no puede ser eliminado a nivel hepático por la saturación de los sistemas enzimáticos de depuración (citocromo P₄₅₀). El tratamiento de la intoxicación se lleva a cabo con administración de N-acetilcisteína, que neutraliza el metabolito causante de la toxicidad.

Derivados de las pirazolonas

El fármaco más representativo del grupo es el metamizol.

FARMACOCINÉTICA

Se absorben bien por vía gastrointestinal. A veces se administran oralmente los viales para uso parenteral; en estos casos, la absorción es muy rápida puesto que el preparado no está protegido y, además, su

efecto es potente, ya que la dosis administrada es muy elevada (2 g en el vial frente a los 500 mg de la cápsula).

El metamizol puede administrarse también por vía parenteral y rectal, aunque la absorción es errática en este último caso. Es muy frecuente la administración intravenosa diluida o sin diluir; en estos casos hay más riesgo de hipotensión, que puede ser variable según el paciente, las patologías cardiovasculares asociadas y la velocidad de absorción.

La metabolización es rápida pero variable según función hepática y edad del paciente. La eliminación del fármaco es por la orina. Su vida media es de 8 horas (Ver Tabla 6).

MECANISMO DE ACCIÓN

Actúa en tres niveles: periférico, medular y central y no tiene efectos opiáceos ni inhibición de las prostaglandinas. En el nivel periférico, inhibe la COX de forma competitiva y reduce así el riesgo de hemorragia frente a los salicilatos; en el medular, aumenta el umbral de las fibras que conducen el dolor y, fundamentalmente en el nivel central, actúa directamente sobre las neuronas, disminuyendo la actividad de los axones nociceptivos sin producir sedación (como ocurre con los opiáceos).

INDICACIONES

Presenta un potente efecto analgésico, por lo que se utiliza en el tratamiento del dolor moderado y del dolor visceral de tipo cólico (renal y biliar) al manifestar un ligero efecto relajante de la musculatura lisa, lo que le confiere mayor acción analgésica que otros preparados. En estos casos, puede usarse solo o asociado con espasmolíticos u otros analgésicos. Se emplea frecuentemente en el postoperatorio, ya que es menos agresivo sobre la mucosa gástrica que los salicilatos y presenta menor riesgo de sangrado.

Su efecto antiinflamatorio es más potente que en los fármacos del grupo anterior, por lo que se utiliza en el tratamiento de lesiones articulares de origen autoinmune como la espondilitis y la artritis reumatoide, así como en ataques de gota.

La potente acción antitérmica que presenta permite su utilización incluso cuando la fiebre no responde a otros tratamientos, como, por ejemplo en el golpe de calor.

REACCIONES ADVERSAS

La irritación gastrointestinal es menor que en el caso de los salicilatos, salvo que se ingieran dosis altas (administración oral de viales para uso parenteral).

La agranulocitosis y las anemias aplásicas son las reacciones más graves de causa tóxico-alérgica que puede ocasionar el tratamiento crónico con estos fármacos, junto con la aparición de trombocitopenias y leucopenias. La aparición de estas reacciones hemáticas hace que en algunos países su uso sea restringido.

Cuando se administra por vía endovenosa rápida puede producir hipotensión, sudoración profusa, náuseas, rubefacción y mareo e, incluso en estos casos, existe peligro de shock, máxime cuando hay alteraciones cardiovasculares y renales; por eso a veces es recomendable diluir el fármaco para infusión en glucosa 5%. Si la administración IV se hace a mayor velocidad de la aconsejada puede aparecer hipotensión, sofoco, rubor, palpitaciones y náuseas.

Durante el embarazo y la lactancia sólo se administrará cuando el beneficio que se espera supere claramente el riesgo de empleo. Se recomienda especial prudencia durante los tres primeros meses del embarazo y en las seis últimas semanas del mismo.

En tratamientos prolongados puede aparecer lesión renal (nefropatía por analgésicos).

INTERACCIONES

- Se potencia con otros derivados pirazolónicos. También potencia la acción de los anticoagulantes dicumarínicos.
- Hay una reducción mutua de sus acciones con los barbitúricos y la fenilbutazona.
- Potencia a dosis altas los efectos de otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC).
- Las fenotiazinas pueden potenciar su efecto antipirético y provocar hipotermia grave.
- No debe añadirse el contenido de la ampolla a soluciones IV de gran volumen correctoras del pH o para nutrición parenteral.

INTOXICACIÓN

La intoxicación aguda puede ocasionar coma, paro respiratorio y convulsiones.

Los siguientes grupos de AINEs presentan propiedades principalmente antiinflamatorias y son conocidos como AINEs propiamente dichos por su eficacia en enfermedades articulares, artrosis y artritis reumatoide. No obstante, mantienen el efecto analgésico y antipirético de los primeros grupos. Sus reacciones adversas son las comunes para los AINEs y suelen estar relacionadas con la dosis, la duración del tratamiento y la edad del paciente. El mecanismo de acción es común en todos ellos y, en la mayoría de los casos, es de tipo periférico debido a la inhibición no selectiva de la COX (Ver Imagen 1), con excepción de los inhibidores selectivos de la COX₂.

Derivados del ácido acético

Presentan un efecto analgésico similar al AAS. La acción antiinflamatoria es potente, disminuye la permeabilidad capilar de los tejidos inflamados, inhibe la haluronidasa producida por gérmenes, la síntesis de prostaglandinas y la agregación plaquetaria. La indometacina se presenta como el más eficaz.

INDICACIONES

Se utilizan fundamentalmente en el tratamiento de procesos inflamatorios crónicos: espondilitis anquilosante, artritis reumatoide y artritis gotosa. También se emplean en dolores postoperatorios.

REACCIONES ADVERSAS

La indometacina produce efectos secundarios graves, por lo que frecuentemente es necesario suspender el tratamiento. Destacan las alteraciones gastrointestinales: náuseas, dolor y úlcera. No hay que olvidar que la administración parenteral no anula el riesgo gastrolesivo de estos fármacos. El uso de fármacos gastroprotectores puede reducir o retrasar la aparición de dichos efectos adversos (Ver Tabla 3). Es frecuente la aparición de síntomas neurológicos como la cefalea frontal, mareos, desorientación y confusión mental. Presenta reacciones adversas hematológicas, renales y hepáticas. En pacientes hipertensos se debe utilizar con precaución porque provoca retención de sodio y agua y está totalmente contraindicado en el embarazo.

El diclofenaco, AINE muy utilizado y que presenta riesgo de anemia aplásica, úlcera y hemorragia gástrica, presenta mejor tolerancia.

INTERACCIONES

- La administración simultánea de diclofenaco con litio y digoxina puede aumentar el nivel plasmático de éstos.

- Puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria junto a anticoagulantes.
- Si se administra junto a glucocorticoides, puede agravar los efectos secundarios gastrointestinales.

Derivados del ácido propiónico

Todos los fármacos de este grupo presentan un efecto analgésico, antitérmico y antiinflamatorio similar al del AAS, pero la acción antiagregante plaquetaria es algo menor.

INDICACIONES

Son utilizados en artritis reumatoide, osteoartritis, gota, odontología, dolores musculoesqueléticos y en dismenorrea primaria (el ibuprofeno es uno de los más eficaces). Se ha demostrado la utilidad del ibuprofeno como antitérmico pediátrico. El ketorolaco presenta menos efectos antiinflamatorios, pero su eficacia analgésica es similar a la de los analgésicos opioides. Es de absorción rápida con efecto a los 10-30 minutos.

REACCIONES ADVERSAS

Presentan mejor tolerancia gastrointestinal que la indometacina pero ocasionan pirosis, náuseas y distensión abdominal. Por su efecto en el SNC pueden producir confusión, cefalea, somnolencia y mareos. En el Sistema Circulatorio pueden producir edema, hipertensión arterial y coagulopatías.

INTERACCIONES

- Con anticoagulantes produce aumento del riesgo de hemorragia.
- Con otros AINEs complicaciones gastrointestinales severas.
- Disminuye la acción diurética y antiHTA de la furosemida y de los β -bloqueantes.
- Aumenta los efectos de relajantes musculares no despolarizantes.
- Fármaco fotosensible.

INTOXICACIÓN Y ANTÍDOTO

- Toxicidad renal: hematuria, proteinuria y fallo renal agudo.
- Toxicidad gastrointestinal: irritación, ulceración y sangrado.

Tratamiento sintomático. Suspender la perfusión, lavado gástrico, catárticos y carbón activado. Administración de vitamina K para evitar hemorragias (en pacientes con tiempo de protrombina alargado).

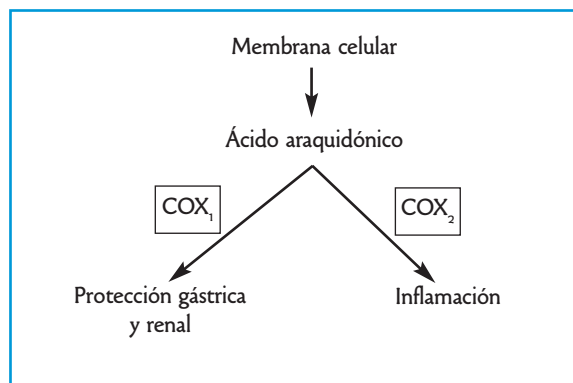
Derivados antranílicos y derivados del oxicam

Ambos grupos de AINEs comprenden un número pequeño de fármacos e indicaciones de uso limitadas. Son agentes muy potentes que presentan gran toxicidad gastrointestinal. Sus propiedades farmacológicas son semejantes a otros grupos ya descritos. Se usan en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, reumáticas y en procesos musculoesqueléticos.

Inhibidores de la COX₂

La aparición en el mercado de una nueva generación de AINEs, los inhibidores selectivos de la COX₂, ha supuesto una ventaja para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias (artrosis y artritis reumatoide) respecto a los tratamientos con los clásicos AINEs, debido a su capacidad terapéutica para mantener la eficacia

Imagen 2. Mecanismo de acción de los AINEs selectivos



protección de la mucosa gástrica. La COX_2 se induce poco en células sanas y se muestra en situaciones proinflamatorias, neoplasias y algunas circunstancias fisiológicas (Ver Imagen 2).

Los AINEs clásicos no son selectivos en cuanto a la inhibición de la COX y bloquean la síntesis de la COX_1 y de la COX_2 ; producen efectos analgésicos y antiinflamatorios al mismo tiempo que efectos secundarios, sobre todo gástricos y renales. Los AINEs selectivos inhiben la COX_2 con una eficacia analgésica y antiinflamatoria similar a la de los clásicos AINEs, pero con menos efectos secundarios, en especial, gastrointestinales y renales, debido a que no actúan sobre la COX_1 .

La base científica de su mayor seguridad gastrointestinal se fundamenta en que los efectos beneficiosos de los AINEs provienen de la inhibición de la COX_2 , mientras que los efectos adversos surgen de la inhibición de la COX_1 . Por este motivo, los argumentos a favor del uso de los nuevos AINEs selectivos son, por una parte, su eficacia, similar a los clásicos porque inhiben la COX_2 responsable del dolor y la inflamación y, por otra, su escaso daño, ya que prácticamente no inhiben la COX_1 , que protege la mucosa gástrica. En cualquier caso, conviene señalar que la selectividad a las isoformas de la COX es relativa.

PERFIL DE SEGURIDAD Y USO CLÍNICO RECOMENDADO

Los últimos estudios reflejan una eficacia antiinflamatoria similar a la de otros AINEs (ibuprofeno o diclofenaco), con una mejor tolerancia gastrointestinal. Sin embargo, estos resultados proceden de ensayos clínicos publicados cuyas condiciones de uso todavía están pendientes de confirmación. Por otra parte, sus menores interacciones con otros fármacos, muy especialmente con anticoagulantes, abren su uso a enfermos polimedicados en los que los AINEs convencionales estén contraindicados.

A pesar de presentar numerosas ventajas respecto a los AINEs clásicos, actualmente no se puede recomendar su uso indiscriminado ya que no se conocen los efectos a largo plazo que permitan establecer claramente sus potenciales ventajas respecto a otros AINEs. Los últimos estudios publicados describen reacciones adversas que se centran en la notificación de Hipertensión Arterial (HTA), lo que aconseja evitar su utilización en pacientes hipertensos y controlar la tensión en caso de que el paciente empiece a sufrir cefalea dolor torácico o que aparezca edema.

Otros efectos adversos derivados de su utilización son: edemas, retención de líquidos, dolor abdominal, diarrea, cefaleas y prurito. En menor proporción astenia, fatiga, vómitos, *tinnitus*, depresión, insomnio, disnea y dermatitis. Los efectos adversos tienden a incrementarse al aumentar la dosis.

Actualmente, y según las últimas investigaciones publicadas, se recomienda el uso de AINEs selectivos en pacientes que presentan alto riesgo de sangrado gastrointestinal.

analgésica y antiinflamatoria con una menor incidencia de efectos secundarios.

Como ya se ha visto, el mecanismo principal de los AINEs en el tratamiento de la inflamación se basa en la inhibición de la COX, enzima responsable de la síntesis de las PG. En los últimos años se han identificado dos isoformas de esta enzima: la COX_1 y la COX_2 (Ver Imagen 2).

La COX_1 es la que mantiene la integridad de la célula, aparece en la mayoría de los tejidos e interviene en numerosos procesos fisiológicos. Es responsable de la regulación del flujo sanguíneo renal y de la

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE AINEs

- Para disminuir los efectos lesivos sobre la mucosa gástrica se debe recomendar al paciente la ingesta del AINE junto con alimentos, lácteos o antiácidos. La velocidad de absorción se reducirá, ya que la ingestión con alimentos retrasa el vaciamiento gástrico pero aumenta la tolerancia digestiva.
- Es necesario informar de que algunos de los efectos secundarios son dosis-dependiente.
- Si las molestias leves no desaparecen en algunos días se debe consultar con el médico.
- Si se detecta oscurecimiento de las heces o sangrados anormales se recomienda avisar al facultativo.
- Los pacientes asmáticos tienen más posibilidades de alergia a los salicilatos, por lo que pueden empeorar su cuadro asmático.

RESUMEN

- El paracetamol y el metamizol tienen una acción fundamentalmente central, mientras que el resto de los AINEs tienen mayor acción periférica.
- El paracetamol se utiliza en casos de fiebre y dolor leve a moderado cuando no hay cuadro inflamatorio y es ineficaz en procesos reumáticos. Es de primera elección en pacientes que presentan cuadros alérgicos al AAS, tratamiento anticoagulante, alteraciones gastrointestinales, asmáticos, diabéticos y embarazadas. Es el menos potente pero también el menos peligroso.
- El orden de elección de los analgésicos según sus efectos adversos sería: primero el paracetamol y después el ácido acetilsalicílico y las pirazolonas.
- El AAS a dosis bajas (75-300 mg/día) se utiliza por su efecto antiagregante plaquetario en la prevención de procesos oclusivos en pacientes de alto riesgo con infarto, angina de pecho y accidentes cerebrovasculares.
- La capacidad de producir alteraciones gastrointestinales es diferente para cada grupo de AINEs. Así, el AAS es muy irritante de la mucosa gástrica, pero los nuevos inhibidores de la COX₂ y el paracetamol® apenas manifiestan efectos gastrolesivos. La administración parenteral de AINEs no anula la afectación de la mucosa gástrica.
- Dosis elevadas de paracetamol (10-15 g) pueden inducir lesiones hepáticas severas. El tratamiento de la intoxicación se lleva a cabo con N-acetilcisteína.
- Al administrar el metamizol por vía endovenosa rápida se puede producir hipotensión y shock.
- El metamizol tiene un efecto relajante sobre la fibra muscular lisa, por lo que puede emplearse para dolores viscerales y cólicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahumada Vázquez J, Santana Falcon L, Serrano Molina JS. Farmacología práctica para las diplomaturas en Ciencias de la Salud. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2002.
- Asperheim MK. Pharmacology: an introductory text. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002.
- Beneit Montesinos JV, Velasco Martín JL. Farmacología y terapéutica clínica. Madrid: Luzán; 1993.
- Castells Molina S, Hernández Pérez M. Farmacología en enfermería. Madrid: Harcourt; 2000.
- Eric T, Herfindal & Dick R, Gourley. Textbook of therapeutics. 6th ed. Baltimore (USA): Williams & Wilkins; 1996.
- Flórez J et al. Farmacología humana. 4^a ed. Barcelona: Editorial Masson; 2003.
- Googdman A, Goodman LS, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10^a ed. Madrid: Editorial McGraw-Hill-Interamericana; 2003.
- Kee JLF, Hayes ER. Pharmacology: a Nursing process approach. 3th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.
- Lewis S, Heitkemper M, Dirksen S. Enfermería médico-quirúrgica: valoración y cuidados de problemas clínicos. 6^a ed. Madrid: Mosby; 2004.

- Montoro JB, Salgado A. Interacciones fármacos-alimentos. Barcelona: Novartis; 1999.
- Mosquera González JM, Galdos Anuncibay P. Farmacología clínica para enfermería. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2001.
- Pacheco del Cerro E. Farmacología y práctica de enfermería. Barcelona: Masson; 2000.
- Pradillo García P. Farmacología en enfermería. Colección Enfermería S21. Madrid: Difusión Avances de Enfermería (DAE); 2003.
- Rang MP, Dale MM. Farmacología. 4ª ed. Madrid: Harcourt; 2000.
- Roach SS, Scherer JC. Clinical Pharmacology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
- Taylor M, Reide P. Farmacología. Madrid: Harcourt Brace; 1999.
- Valenzuela Rodríguez AJ. Guía de intervención rápida de enfermería en farmacología. 2ª imp. Madrid: Difusión Avances de Enfermería (DAE); 2004.
- Velasco Martín A et al. Farmacología fundamental. Madrid; Editorial McGraw-Hill-Interamericana; 2003.
- Vademécum Internacional. Especialidades farmacéuticas y biológicas. Productos y artículos de parafarmacia. Métodos de diagnóstico. 44ª ed. Madrid: MEDICOM; 2003.

BRMACCOLOSIAS

2.

*Fármacos analgésicos
narcóticos*

BRMACCOLOSIAS

Autoras:

M^a del Pilar Palazuelos Puerta

Lourdes Casillas Santana

M^a del Carmen Prieto Casarrubios

M^a Luisa Valls Ballesteros

INTRODUCCIÓN

“El esfuerzo para controlar el dolor es de dimensiones sobrehumanas”
(Hipócrates)

El dolor es un síntoma que acompaña a la mayoría de las enfermedades. Su utilidad es hacernos conscientes de que hay un proceso patológico en marcha. Por sí mismo, no ha de evaluarse como positivo o negativo.

El dolor agudo se traduce como alarma y debe valorarse como un síntoma de herida o enfermedad nueva. Por su parte, el dolor crónico no tiene el mismo significado de alerta y suele informar de la cronicidad de un proceso patológico de base.

Hay que distinguir entre dolor objetivo (como sensación de dolor en sí) y dolor subjetivo, como el sufrimiento producido al evocar las experiencias dolorosas previas. Si el individuo está deprimido, aislado o con ansiedad suele aumentar la intensidad del dolor.

Cuando se produce una lesión, se segregan una serie de sustancias como la histamina, prostaglandinas y otras, que estimulan a las terminaciones nerviosas. Las fibras nerviosas aferentes recogen la información de los diversos mediadores liberados en la zona lesionada. Los axones sinaptan en el asta posterior de la médula, que actúa como un “portero” inteligente situado entre los tejidos dañados y el cerebro. Si el estímulo doloroso es suficientemente intenso como para atravesar estas “porterías”, asciende hasta el cerebro, donde se interpreta, lo que puede conllevar, además de dolor, reacciones emotivas acompañantes como sufrimiento, miedo o ansiedad. También existen unas vías descendentes que desde el Sistema Nervioso Central (SNC) llegan hasta la médula y bloquean el paso de nuevos estímulos dolorosos.

El dolor se puede clasificar según la duración, en agudo y crónico; y según la intensidad, en leve, moderado e intenso.

PÉPTIDOS OPIOIDES ENDÓGENOS

Los opioides endógenos son péptidos, denominados genéricamente endorfinas, que sintetizan el propio organismo y que tienen diversas funciones fisiológicas, como la de inhibir la transmisión de dolor al SNC.

Existen tres familias de péptidos opioides endógenos: encefalinas, dinorfinas y β -endorfinas. Cada familia deriva de un polipéptido precursor diferente. Estos péptidos se unen a los receptores opioides que se describen a continuación.

Las tres clases principales de receptores opioides en el organismo se denominan mu (μ), delta (δ) y kappa (κ). Son receptores sobre los que actúan tanto los péptidos opioides endógenos como los exógenos. Cada opioide puede actuar sobre varios receptores pero suelen tener, en general, mayor afinidad por uno de ellos.

Se ha demostrado que cada clase de receptor tiene una distribución única dentro del cerebro y de la médula espinal. Las funciones de los distintos receptores quedan reflejadas en la Tabla 1, donde el receptor más relacionado con la analgesia es el μ .

OPIOIDES SINTÉTICOS Y SUS ANTAGONISTAS. CLASIFICACIÓN

La palabra opio deriva del griego y significa “jugo”, por eso se utilizan los términos opioides, opiáceos o mórficos. Dada la dificultad de sintetizar la morfina en el laboratorio, ésta sigue obteniéndose del opio, que

Tabla 1. Efectos funcionales asociados con los principales tipos de receptores opioides

	μ	δ	κ
Analgesia supraespinal	+++	-	-
Analgesia espinal	++	++	+
Analgesia periférica	++	-	++
Depresión respiratoria	+++	++	-
Miosis	++	-	+
Motilidad gastrointestinal reducida	++	++	+
Euforia	+++	-	-
Disforia	-	-	+++
Sedación	++	-	++
Dependencia física	+++	-	+

a su vez se extrae de la adormidera *Papaver sonniferum*. Los médicos árabes ya conocían las aplicaciones del opio. En el siglo XVII, Sydenham destacó que “de todos los remedios que se ha servido el Todopoderoso otorgar al hombre para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan eficaz como el opio”. En 1806, Sertürner informó del aislamiento de una sustancia pura contenida en el opio que denominó morfina, en referencia a Morfeo, dios griego del sueño, dado el efecto sedativo que produce. La morfina es el principal alcaloide del opio y prototipo del resto de agonistas opiáceos. Finalmente, el uso clínico de los morfínicos se generalizó a partir de la Segunda Guerra Mundial con el desarrollo de nuevos compuestos sintéticos.

Los fármacos opioides sintéticos son aquellos que reproducen total o parcialmente los efectos de los opioides endógenos o los revierten mediante su fijación a los receptores opioides. Estos receptores se localizan irregularmente en muchos puntos del cerebro: médula, tálamo, mesencéfalo, sistema límbico, corteza. Su estimulación produce un efecto inhibitorio.

Hasta la fecha, los fármacos parecidos a la morfina son los únicos conocidos que imitan a los péptidos opioides endógenos (Ver Tabla 2).

Características farmacológicas

MECANISMO DE ACCIÓN

Los analgésicos opioides no sólo alteran la sensación del dolor, sino que también cambian la reacción afectiva del mismo, es decir, modifican los dos componentes del dolor, tanto el objetivo como el subjetivo.

Tabla 2. Acciones de diferentes opioides

Acción	Fármaco	Potencia	Característica
Agonistas puros	Morfina	Son agonistas de receptores μ	Alta potencia
Agonistas parciales	Buprenorfina	Son agonistas de receptores μ	Menor potencia que los agonistas puros
Agonistas-antagonistas	Pentazocina	Su acción principal es sobre receptores κ	Su eficacia analgésica es menor que la de la morfina
Antagonistas puros	Naloxona	Son antagonistas de todos los tipos de receptores opioides	Se utilizan como antídoto en caso de intoxicación por morfínicos

La mayor parte de los opioides utilizados en clínica son relativamente selectivos por los receptores μ . La acción sobre este receptor provoca tanto analgesia como depresión respiratoria y estreñimiento. Los mórficos también potencian las vías descendentes que bloquean el paso de los estímulos dolorosos en la médula espinal.

FARMACOCINÉTICA

La morfina se absorbe bien por vía oral y es degradada en el hígado donde se transforma en morfina-6-glucuronido, metabolito que es cien veces más potente que la morfina. Posteriormente, este metabolito es eliminado por el riñón. Si se sufre insuficiencia hepática o renal es necesario disminuir la dosis.

Excepto en el caso de la metadona, no se eliminan significativamente a través de la leche materna. Sin embargo, sí que pasan ampliamente la barrera placentaria, por lo que se han detectado síntomas de abstinencia en neonatos de madres a las que se administraban mórficos durante el embarazo.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

En administración oral, la dosis inicial habitual de morfina es de 20 a 60 mg/día. Puede administrarse en forma de morfina oral entre 5 y 10 mg cada 4 horas. Si se toleran, estas dosis pueden verse incrementadas sustancialmente. En la actualidad se dispone de preparados de morfina oral de liberación sostenida que pueden administrarse a intervalos de entre 8 y 12 horas.

El rango de dosis intravenosa suele estar entre 2 y 10 mg, que debe administrarse en 4-5 minutos, con una duración de acción de alrededor de 2-4 horas.

Aproximadamente 60 mg de morfina por vía oral equivalen a 10 mg por vía intravenosa. Además, la comparación estándar entre distintos mórficos se hace con 10 mg de morfina intravenosa como referencia.

Aunque hay muchos compuestos semejantes a la morfina, no se ha demostrado que ninguno sea clínicamente superior en el alivio del dolor. Las reacciones de un paciente en particular pueden variar enormemente según el mórfico utilizado. Por ello, si surgen problemas con un fármaco, deberá probarse con otro.

Si es posible, hay que controlar el dolor mediante mórficos administrados por vía oral. Seguidamente, ha de ensayarse la vía rectal, subcutánea, intravenosa y, finalmente, la intratecal-epidural. La vía subcutánea es idónea para el control del dolor postquirúrgico.

La disminución de las dosis tras un tratamiento prolongado ha de ser progresiva. Puede reducirse un 50% cada 2-3 días e interrumpirse finalmente sin que aparezca síndrome de abstinencia.

En la Tabla 3 se describen los principales fármacos opioides.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Los mórficos se utilizan generalmente para el alivio sintomático del dolor cuando los analgésicos no narcóticos no han sido eficaces, aunque también pueden utilizarse para suprimir la tos y la diarrea.

Son útiles para el tratamiento del dolor intenso tanto agudo como crónico y el originado por las enfermedades terminales, en especial el cáncer. También juegan un papel importante en el dolor postoperatorio.

En las Unidades de Cuidados de Pacientes Críticos se usa en aquéllos que están siendo sometidos a ventilación mecánica para mantenerlos adaptados al respirador.

Es el analgésico de elección en el Infarto Agudo de Miocardio (IAM).

Tabla 3. Características de los principales analgésicos opioides

Fármaco	Indicaciones	Vía de administración y dosis inicial	Duración	Características
Morfina	Ampliamente utilizada para el dolor agudo y crónico	O: 20-60 mg incluyendo la forma de liberación sostenida SC: 10 mg	3-6 h 4 h	Semivida 3-4 h. Se convierte en metabolitos activos (morfina-6-glucuronido)
Metadona	Mantenimiento en adictos	O: 10-20 mg IM: 10 mg	4-6 h	Semivida larga (> 24 h). Inicio lento
Buprenorfina	Dolor agudo y crónico	SL: 0,8 mg IM: 0,4 mg	4-6 h	Inactiva por vía oral por metabolización en primer paso. Útil en dolor crónico con sistema de inyección controlado por el paciente
Pentazocina	Principalmente dolor agudo	O: 180 mg IM: 30-60 mg	2-4 h	Produce disforia. Puede originar síndrome de abstinencia
Fentanilo	Dolor agudo Anestesia	IV Parche transdérmico IM: 0,1 mg	1-2 h	
Tramadol	Dolor leve-moderado	O: 50-100 mg	6-8 h	
Codeína	Dolor leve-moderado, tos	O: 30-60 mg	3-5 h	Actúa como profármaco. Se metaboliza a morfina
Dextropropoxifeno	Dolor leve-moderado	O: 65 mg	6 h	Metabolito activo de larga semivida

EFFECTOS SECUNDARIOS

- Efecto nauseoso y emético: aparece muy frecuentemente, hasta en el 40% de los pacientes.
- Euforia: definida como una potente sensación de satisfacción y bienestar. En administración intravenosa rápida puede aparecer una potente sensación de bienestar definida como “orgasmo abdominal”. Esta reacción es más frecuente en mujeres y niños pequeños.
- Sedación: además de la potenciación del efecto analgésico, la sedación producida por morfínicos puede mejorarse con el uso conjunto con anfetaminas o metilfenidato.
- Depresión respiratoria: la frecuencia respiratoria puede disminuir a tan sólo tres o cuatro respiraciones por minuto. Finalmente, puede derivar en parada respiratoria y muerte. El mecanismo consiste en una reducción de la respuesta de los centros respiratorios al CO_2 . El riesgo de depresión respiratoria se potencia con el uso conjunto de otros depresores del SNC. La depresión de los centros respiratorios provocada por los morfínicos revierte espectacularmente con naloxona intravenosa.
- Convulsiones: pueden aparecer con dosis repetidas y están descritas sobre todo con meperidina.
- Psicosis: se ha comunicado sobre todo con pentazocina.
- Miosis: las pupilas puntiformes son patognomónicas del uso de morfínicos. Actúa sobre el núcleo nervioso de Eddinger-Westphal, que regula los movimientos del iris.
- Depresión del nivel de conciencia, confusión, sedación y cefalea.
- Depresión del reflejo tusígeno: de hecho, la codeína es uno de los fármacos utilizados cuando se quiere suprimir la tos.
- Estreñimiento: los morfínicos producen tanto una disminución generalizada de las secreciones en todo el tubo digestivo como un aumento en el tono esfinteriano. Suelen usarse laxantes osmóticos tanto para su

prevención como para su tratamiento. Por otra parte, para el tratamiento de la diarrea pueden utilizarse mórficos que no pasan el SNC, como la loperamida.

- Prurito: suele cursar sin rash acompañante y se produce como consecuencia de la descarga de histamina. Si es generalizada, puede acompañarse de hipotensión. No significa necesariamente que sea una reacción alérgica, sino una reacción inespecífica a la administración de mórficos. En cambio, las reacciones verdaderamente alérgicas a la morfina cursan con rash generalizado y dificultad respiratoria. Si ésta se ha producido con morfina, se deberían evitar preparados relacionados estructuralmente con la misma (Ver Tabla 4).
- Los efectos anticolinérgicos son poco frecuentes: xerostomía (sequedad de boca por falta de secreción normal de saliva), visión borrosa y retención urinaria.

Tabla 4. Efectos secundarios	
Acción en el SNC	Acciones periféricas
Náuseas y vómitos	Estreñimiento
Euforia	Prurito
Sedación	Hipotensión
Depresión respiratoria	
Depresión del reflejo de la tos	
Convulsiones	
Psicosis	
Miosis	

TOLERANCIA-DEPENDENCIA-SÍNDROME DE ABSTINENCIA

La tolerancia suele aparecer con el uso crónico de mórficos. En principio, el paciente nota un acortamiento del tiempo de analgesia y, posteriormente, una disminución de la eficacia de cada dosis. La tolerancia a la mayor parte de los efectos adversos, incluida la depresión respiratoria, aparece tan rápidamente como la tolerancia analgésica. Sin embargo, no aparece tolerancia ni al estreñimiento ni a la miosis. Puede retrasarse utilizando dosis bajas de mórficos o administrando simultáneamente analgésicos no opioides.

Si un paciente está recibiendo dosis altas de opioides de forma mantenida y ésta se interrumpe bruscamente o se administra un antagonista, aparecerá síndrome de abstinencia.

Las manifestaciones de este síndrome son tanto físicas como psíquicas. Las físicas son de sintomatología similar a la gripe y se acompañan de bostezos, midriasis, fiebre, sudoración, diarrea, piloerección e insomnio. Las psíquicas cursan con marcada inquietud y angustia.

Se ha comunicado síndrome de abstinencia y bajo peso en niños de madres tratadas con metadona durante el embarazo. Sin embargo, parece que el crecimiento y desarrollo posterior del niño son normales.

INTERACCIONES

- Aumenta el efecto de los hipotensores.
- Síndrome de abstinencia con naloxona en dependientes.
- Con opiáceos agonistas-antagonistas da lugar a síndrome de abstinencia aguda en pacientes con dependencia.
- Puede potenciar los efectos anticoagulantes de los dicumarínicos.
- La cimetidina inhibe los efectos de la morfina y aumenta sus niveles plasmáticos.
- Su utilización conjunta con antidiarreicos o anticolinérgicos puede ocasionar estreñimiento o íleo paralítico.
- Los efectos depresores de los opioides pueden intensificarse y prolongarse con el uso conjunto de fenotiazinas, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y antidepresivos tricíclicos.
- Ciertos antidepresivos como la amitriptilina y la desipramina pueden potenciar también la analgesia por opioides. Por otra parte, la utilización de dosis pequeñas de anfetaminas puede incrementar en grado importante la analgesia y disminuir los efectos sedantes.

PRECAUCIONES

La administración de mórficos en la mujer durante el parto puede asociarse a depresión respiratoria en el neonato.

En pacientes con alteraciones hepáticas o con función respiratoria comprometida se deben administrar estos fármacos con precaución.

En pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) o reserva respiratoria reducida puede precipitarse parada respiratoria con mórficos incluso a dosis normales, por lo que se deberá vigilar atentamente a estos pacientes durante el inicio del tratamiento.

La dosis de opioide debería reducirse en pacientes con mixedema, hipotiroidismo e hipoadrenalismo.

No se recomienda la utilización en niños menores de 5 años por el riesgo de convulsiones. En ancianos, la aplicación será moderada dado el estreñimiento que ocasiona.

CONTRAINDICACIONES

En pacientes con traumatismo craneoencefálico los mórficos pueden enmascarar síntomas importantes. Por la acción vasodilatadora en las arterias cerebrales pueden provocar un aumento de la depresión intracraneal y empeorar, como consecuencia, el estado general del paciente.

Dado el efecto relajante sobre la musculatura del tubo digestivo, debe evitarse su uso en pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Ante un episodio agudo, puede producirse atonía abdominal y precipitarse megacolon tóxico.

Los opioides aumentan la presión del esfínter de Oddi; el tratamiento con mórficos no está indicado en pacientes con litiasis biliar porque el dolor puede verse aumentado.

A menos que el dolor sea muy importante, en pacientes con shock traumático, hemorrágico o hipovolemia no se debería administrar morfina porque puede empeorar el estado del paciente debido a sus efectos cardiovasculares y respiratorios.

INTOXICACIÓN

Puede producirse como consecuencia de una intoxicación clínica, de una sobredosificación accidental en adictos o de un intento de suicidio. Es difícil definir la cantidad exacta de mórfico que resulta tóxica o letal para el ser humano.

Como consecuencia de la intoxicación, el paciente puede aparecer desde estuporoso hasta en coma profundo, con muy baja frecuencia respiratoria y con pupilas simétricas y puntiformes. La muerte sobreviene por parada respiratoria. El tratamiento consiste en establecer la permeabilidad respiratoria y ventilar al paciente.

En caso de intoxicación por mórficos se utiliza el antagonista mórfico naloxona por vía intravenosa a dosis de 0,4-0,8 mg en adultos. La administración de naloxona intravenosa produce una corrección espectacular de la depresión respiratoria grave. Seguidamente, también puede desencadenar síndrome de abstinencia en adictos.

En la desintoxicación y deshabitación de heroínómanos se usa el agonista mórfico metadona como sustituto oral a largo plazo de la heroína, ya que suprime el síndrome de abstinencia sin los efectos placenteros de ésta. Es decir, evita el “mono” pero no “coloca”.

La naltrexona es un antagonista mórfico que, administrado por vía oral, se utiliza para bloquear las acciones de la heroína en la deshabitación crónica de heroínómanos.

OTROS OPIOIDES

Pueden clasificarse en:

- Codeína: analgésico menos potente que la morfina. Es útil sola o asociada con otro Antiinflamatorio No Esteroideo (AINE). No suele crear adicción. Se utiliza también como antitusígeno y anti-diarreico.
- Meperidina: analgésico rápido con una duración más corta que la morfina. Puede producir depresión respiratoria y dependencia. Posee acción anticolinérgica. Se puede presentar irritación local.
- Loperamida: se emplea como antidiarreico y no posee efecto analgésico. No atraviesa la barrera hematoencefálica.
- Metadona: se utiliza en el tratamiento sustitutivo en pacientes con adicción a la heroína. Presenta sintomatología menos intensa.
- Buprenorfina: tiene un efecto analgésico duradero. La dependencia puede tardar en aparecer y el síndrome de abstinencia es leve.
- Pentazocina: analgésico menos potente que la morfina. Puede ocasionar síndrome de abstinencia en adictos a la heroína.
- Fentanilo: analgésico opiáceo y narcótico. Es cien veces más potente que la morfina pero con acción más corta. Inhibe el centro de la tos y la vía ascendente del dolor. Su efecto es rápido.

INDICACIONES

- Analgesia y sedación.
- Período anestésico de premedicación, inducción y mantenimiento.

CONTRAINDICACIONES

- Hipertensión craneal, coma.
- Asma.
- Paciente epiléptico.
- IMAO.
- Hepatopatías.

EFFECTOS SECUNDARIOS

- Rigidez muscular, depresión respiratoria, somnolencia y confusión.
- Bradicardia, miosis, estreñimiento y retención urinaria.
- Prurito, diaforesis, náuseas y vómito.
- Shock, coma profundo y parada cardíaca.
- Dependencia física y psíquica.
- Visión borrosa.

INTERACCIONES

- Con IMAO puede producir hiperfenilalaninemia, dando lugar a fenilcetonuria.
- Utilizado con relajantes musculares, hipnóticos, barbitúricos y anestésicos potencia la sedación, hipotensión y acción sobre el sistema respiratorio.
- Fármaco fotosensible.

INTOXICACIÓN

- Coma profundo, convulsiones, shock y parada cardíaca.

Mantener vía aérea y venosa permeable, oxígeno, ventilación mecánica y reanimación cardíaca. Administración de naloxona en bolo.

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE OPIOIDES

- Administrar lentamente por vía intravenosa.
- Vigilar la aparición de ataxia, vértigo, dificultad para hablar, confusión y aletargamiento.
- Control de las constantes vitales, especialmente de la tensión arterial.
- Incorporación progresiva para prevenir la aparición de hipotensión ortostática.
- Prevenir la aparición de estreñimiento incrementando la hidratación y los alimentos ricos en fibra.
- Informar de que no debe conducir ni realizar tareas peligrosas bajo los efectos de esta medicación.
- Advertir que no se puede suspender el tratamiento de forma brusca.
- Contraindicada la ingesta de alcohol.

CLASIFICACIÓN Y TRATAMIENTO DEL DOLOR

Para poder valorar la utilidad real del empleo de analgésicos es fundamental identificar inicialmente la causa y el tipo de dolor. No sólo hay que tratar el síntoma dolor, sino a cada paciente de forma individualizada. El dolor fluctúa a lo largo del día, desde una exacerbación aguda hasta el agotamiento. Para poder elegir el tipo de analgésico adecuado para cada caso es necesario valorar el dolor, conocer las características del fármaco y establecer una pauta y vía concreta para cada paciente. La administración regular de analgésicos es mucho más eficaz antes del comienzo del dolor que una vez éste ya ha aparecido. Cuando sea necesario, deben prescribirse asociaciones de fármacos. Está demostrado que el uso combinado de AINEs y mórficos produce una potenciación analgésica, debido a que ésta se origina por dos mecanismos diferentes: el periférico de los AINEs y el central de la morfina.

Dolor agudo

Es relativamente frecuente encontrar a pacientes infratratados por miedo a la depresión respiratoria que se puede derivar del uso de mórficos. Sin embargo, si el paciente tiene dolor intenso la incidencia de ésta es mucho menor de lo que se podría esperar.

Dolor leve-moderado

Para el dolor leve-moderado está indicado el tramadol, el dextropropoxifeno o la codeína oral asociados a paracetamol o AINEs.

Dolor intenso

Para el dolor intenso suelen reservarse la morfina y sus derivados que se administran por vía parenteral. Las dosis pueden variar mucho de un paciente a otro.

Dolor postoperatorio

Es muy usual la combinación de opiáceos con AINEs. La administración regular es más eficaz que esperar a que aparezca el dolor. Deben estar previstas prescripciones adicionales por si reaparece el dolor agudo.

El uso de mórficos en el postoperatorio favorece la rápida recuperación y movilización del paciente. Pero el uso excesivo también puede enmascarar las posibles complicaciones, reducir la ventilación y eliminar la tos, con lo que puede predisponer al paciente a neumonía, disminuir la motilidad intestinal y producir retención urinaria. Es necesario una vigilancia estrecha ante la posible aparición de las citadas complicaciones.

Dolor obstétrico

Las dosis terapéuticas de morfina pueden prolongar el trabajo del parto.

Con la administración de mórficos puede aparecer depresión respiratoria en el neonato si se administra a la madres, más de una hora antes del parto. Si apareciera depresión respiratoria en el neonato es obligatorio el uso de naloxana como complemento al soporte ventilatorio.

DOLOR EN ENFERMEDADES TERMINALES Y DOLOR ONCOLÓGICO

Aunque los opioides no están indicados en todos los casos de enfermedad terminal, la analgesia y la sensación de tranquilidad o incluso la euforia que producen los opioides en los últimos días de vida del paciente pueden disminuir la angustia tanto para él como para sus familiares.

Entre el 55-85% de los pacientes con cáncer van a sufrir dolor moderado a intenso a partir de las etapas intermedias de su enfermedad. En muchos de ellos, el dolor no es manejado adecuadamente. Los pacientes tratados con mórficos de vida media-larga pueden experimentar aumento del dolor debido a la variación cíclica del mismo. En estos casos, el tratamiento no es aumentar la dosis del preparado de vida media-larga, sino administrar mórficos de vida media-corta. Que el dolor se encuentre continuamente bajo control ayuda a que los pacientes no teman su reaparición y disminuye su ansiedad.

Existen dispositivos que permiten la administración ambulatoria del opioide prescrito mediante una bomba. Esta analgesia controlada por el paciente permite la propia administración parenteral de opioides en función del dolor. Tienen integrados también mecanismos que limitan la dosificación. Goza de gran aceptación porque ofrece una amplia independencia al paciente.

Dolor crónico

El objetivo del tratamiento del dolor crónico es borrarlo de la memoria. Para ello, debería mantenerse al paciente libre del dolor y despierto, es decir, sin la sedación que pueden producir estos fármacos.

El dolor crónico severo tiene tres dimensiones: la física, la psicológica y la social. La física cambia con la evolución de la enfermedad y se gradúa en importancia desde dolor leve hasta intenso. El componente psicológico del dolor puede causar ansiedad, lo que contribuye al ciclo del dolor. Por último, cuando el paciente siente que no puede funcionar adecuadamente en sociedad, se irrita y puede decidir abandonar la medicación. El tratamiento puede acabar siendo hasta tal punto inadecuado que algunos pacientes con dolor crónico llegan a suicidarse.

La intensidad del dolor crónico no es continua, sino que fluctúa cíclicamente. Para controlarlo, el paciente debería recibir de forma profiláctica analgésicos a intervalos regulares medidos por reloj. Con ello se consigue que el paciente se tranquilice y se ha demostrado que la cantidad de analgésicos recibida para controlar el dolor es menor que el tratamiento a demanda. Además, deben estar previstas dosis adicionales por sí reaparece el dolor.

RESUMEN

- El dolor tiene dos componentes: objetivo y subjetivo. Los mórficos actúan sobre ambos. Cuando el dolor no evoca sus reacciones ordinarias (ansiedad, miedo, pánico, sufrimiento), la capacidad del paciente para tolerarlo puede verse incrementada en grado notable.
- Los analgésicos opioides no sólo alteran la sensación del dolor, sino que también cambian la reacción afectiva hacia el mismo.
- Existen distintos grados de dolor: leve-moderado o intenso, y dos tipos: agudo o crónico. Es importante identificar el tipo de dolor (agudo o crónico) y la importancia del mismo (leve-moderado o intenso) para poder decidir el tipo de analgesia.
- Cuando se prevé la aparición de dolor, la administración regular de analgésicos es mucho más eficaz que su utilización una vez que el dolor ya ha aparecido. El dolor leve-moderado se trata con tramadol, codeína o propoxifeno en asociación o no con paracetamol o AINEs. El dolor intenso puede tratarse con morfina o sus derivados mayores por vía parenteral. El dolor agudo se trata con preparados mórficos de corta duración. Por su parte, el dolor postquirúrgico puede tratarse con el uso combinado de AINEs y mórficos, ya que se produce una potenciación analgésica. Por último, el dolor crónico debe tratarse con mórficos de vida media-larga. A pesar de ello y por el carácter cíclico del dolor crónico, se puede experimentar aparición de dolor. El tratamiento de esta reactivación no consiste en aumentar la dosis del preparado de vida media-larga, sino en administrar mórficos de vida media-corta.
- Dentro de los opioides sintéticos encontramos agonistas puros (morfina), agonistas parciales (buprenorfina), agonistas-antagonistas (pentazocina) y antagonistas puros (naloxona), según su actuación sobre los receptores opioides.
- Si es posible hay que controlar el dolor mediante mórficos administrados por vía oral. Seguidamente ha de ensayarse la vía rectal, subcutánea, intravenosa y, finalmente, la intratecal-epidural. La vía subcutánea es idónea para el control del dolor postquirúrgico.
- El efecto secundario más relevante de los mórficos es la depresión respiratoria, que se controla de forma espectacular con el antagonista puro naloxona. Los efectos secundarios más comunes y molestos de los mórficos son las náuseas y el estreñimiento. Deberá tenerse en cuenta que en caso de administración concomitante de otros depresores del SNC (benzodiazepinas, neurolépticos), la depresión respiratoria puede aparecer con mayor facilidad. Por su parte, en presencia de insuficiencia hepática o renal, hay que reducir la dosis.
- Con el uso crónico de mórficos puede aparecer tolerancia y dependencia. En el tratamiento prolongado, el descenso de la dosis ha de ser progresivo para no provocar síndrome de abstinencia. El síndrome de abstinencia, de sintomatología similar a la gripe, se acompaña de bostezos, midriasis, fiebre, sudoración, diarrea, piloerección e insomnio. Además, los pacientes suelen estar muy inquietos y angustiados.
- Por último, la enfermera debe informar a pacientes y familiares de la necesidad de actuar sobre los dos componentes del dolor lo antes posible y de la necesidad de ajustarse a las dosis y frecuencia de administración para no aumentar los efectos secundarios.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahumada Vázquez J, Santana Falcon L, Serrano Molina JS. Farmacología práctica para las diplomaturas en Ciencias de la Salud. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2002.
- Asperheim MK. Pharmacology: an introductory text. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002.
- Beneit Montesinos JV, Velasco Martín JL. Farmacología y terapéutica clínica. Madrid: Luzán; 1993.
- Castells Molina S, Hernández-Pérez M. Farmacología en enfermería. Madrid: Harcourt; 2000.
- Eric T, Herfindal & Dick R, Gourley. Textbook of therapeutics. 6^a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
- Flórez J et al. Farmacología humana. 4^a ed. Barcelona: Editorial Masson; 2003.
- Goodman A, Goodman LS, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10^a ed. Madrid: Editorial McGraw-Hill-Interamericana; 2003.

- Kee JLF, Hayes ER. Pharmacology: a Nursing Process Approach. 3th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000.
- Lewis S, Heitkemper M, Dirksen S. Enfermería médico-quirúrgica: valoración y cuidados de problemas clínicos. 6^a ed. Madrid: Mosby; 2004.
- Mixcromedex drugs dex. Healthcare series. Vol. 114. Canada: Update. Greenwood village; 2002.
- Montoro JB, Salgado A. Interacciones fármacos-alimentos. Barcelona: Novartis; 1999.
- Mosquera González JM, Galdós Anuncibay P. Farmacología clínica para enfermería. 3^a ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2001.
- Pacheco del Cerro E. Farmacología y práctica de enfermería. Barcelona: Masson; 2000.
- Pradillo García P. Farmacología en enfermería. Colección Enfermería S21. Madrid: Difusión Avances de Enfermería (DAE); 2003.
- Rang MP, Dale MM. Farmacología. 4^a ed. Madrid: Ed. Harcourt; 2000.
- Roach SS, Scherer JC. Clinical Pharmacology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
- Taylor M., Reide P. Farmacología. Madrid: Editorial Harcourt Brace; 1999.
- Valenzuela Rodríguez AJ. Guía de intervención rápida de enfermería en farmacología. 2^a imp. Madrid: Difusión Avances de Enfermería (DAE); 2004.
- Velasco Martín A et al. Farmacología fundamental. Madrid: Editorial McGraw-Hill-Interamericana; 2003.
- Vademécum Internacional. Especialidades farmacéuticas y biológicas. Productos y artículos de parafarmacia. Métodos de diagnóstico. 44^a ed. Madrid: MEDICOM; 2003.

BRMACCOLOSIAS

3.

Fármacos diuréticos

BRMACCOLOSIAS

Autoras:

M^a del Pilar Palazuelos Puerta

Lourdes Casillas Santana

M^a del Carmen Prieto Casarrubios

M^a Luisa Valls Ballesteros

INTRODUCCIÓN

Desde la Antigüedad, con el fin de aumentar la excreción urinaria, se han utilizado diversos agentes extraídos de diversas plantas, como las flores y raíces de la ortiga mayor (*Urtica dioica* L.), las hojas de abedul (*Betula pendula* L.), el fruto del enebro común (*Juniperus communis* L.), el rizoma de la grama de las boticas (*Agropyrum repens* Beauv.) o los estilos del maíz (*Zea mays* L.), entre otras.

Los fármacos diuréticos se caracterizan por aumentar la excreción renal de solutos y de agua. Actualmente existen fármacos, con actividad esencialmente diurética, que presentan una alta efectividad, sin que por ello puedan ser calificados como “diuréticos ideales”.

Para ser denominados así sería preciso, desde el punto de vista farmacológico, que presentaran las siguientes características:

- Acción sostenida y de aparición gradual.
- Alta acción natriurética, sin secreción excesiva de potasio.
- Excreción equilibrada de sodio y cloruro.
- Nula o escasa toxicidad.
- Sin reacciones de hipersensibilidad.

Se emplean en aquellos síndromes acompañados de edemas o que precisan la reducción del volumen plasmático:

- Síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca y cirrosis. Síndromes en los que aparecen edemas por retención de líquidos.
- Hipertensión Arterial (HTA). Al reducir el volumen plasmático, el retorno venoso disminuye y como consecuencia el gasto cardíaco.
- Fracaso Renal Agudo (FRA). Se diferencia de la insuficiencia renal de origen pre-renal en que en el FRA no aumenta la diuresis, en caso de que el riñón sea competente, mientras que cuando el origen de la insuficiencia renal es previo al riñón, a pesar de que el flujo plasmático no sea suficiente, la diuresis aumenta. Es importante esta diferenciación ya que el abordaje terapéutico es diferente.
- Resultan útiles para transformar un FRA oligúrico en no oligúrico, lo que permite mantener en ocasiones las cifras de urea, potasio y creatinina estables y retrasar la diálisis, así como administrar líquido al paciente (NTP).
- La furosemida parece tener algún efecto de protección frente al FRA.

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS DIURÉTICOS

Atendiendo a su eficacia diurética, y tomando en cuenta su mecanismo de acción y su estructura química, los fármacos diuréticos se pueden clasificar de la siguiente manera (Ver Imagen 1 y Tabla 1):

- De máxima eficacia o diuréticos de asa: consiguen una eliminación de Na^+ superior al 15%.
 - Sulfamoilbenzoatos:
 - Furosemida: Seguril®.
 - Bumetanida: Fordiuran®.
 - Piretadina.
 - Torasemida: Dilutrol®, Sutril®.
 - Derivados del ácido fenoxiacético:
 - Ácido etacrínico: Edecrin®.

Imagen 1. Actuación de los principales diuréticos en la nefrona

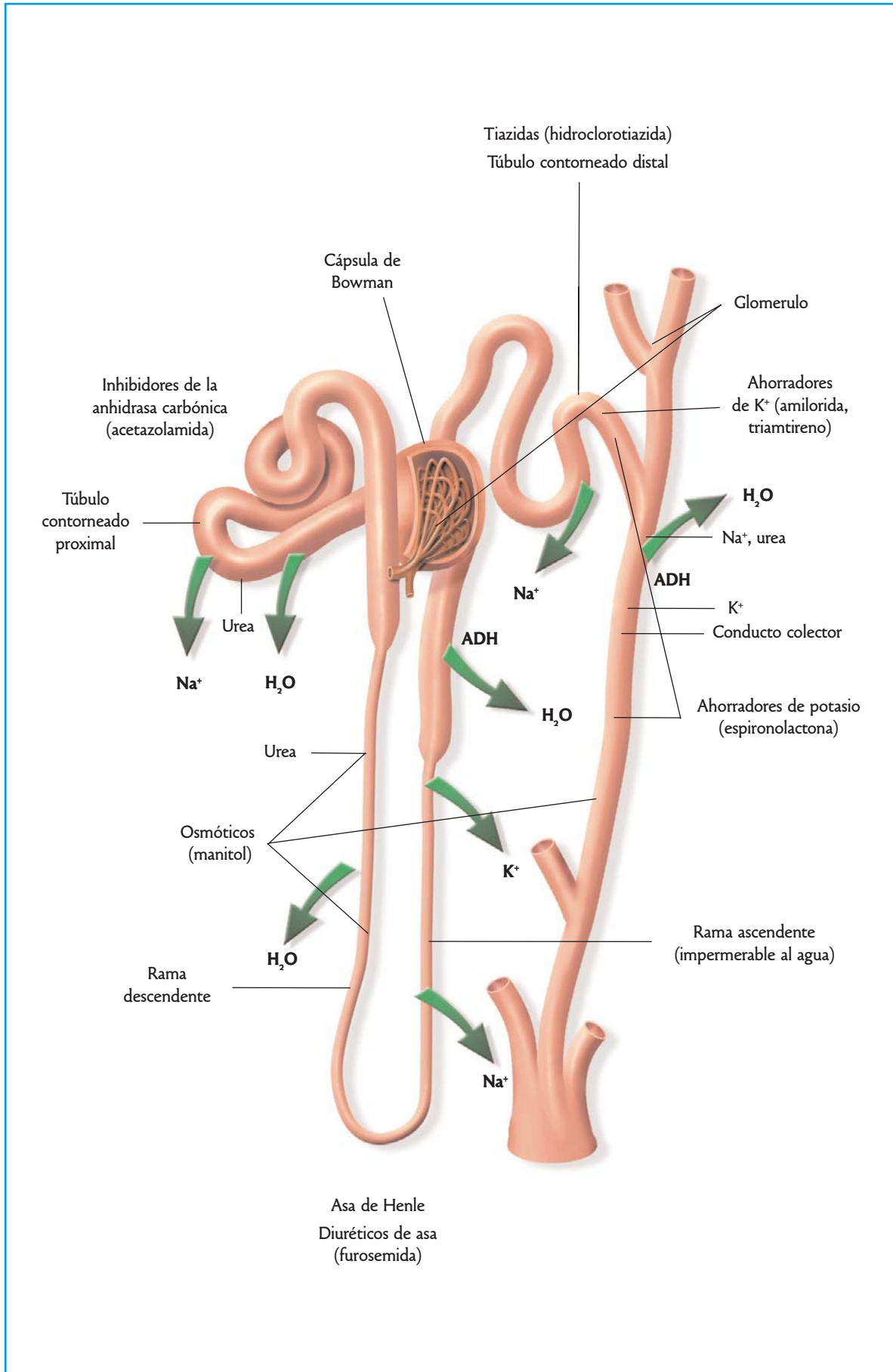


Tabla 1. Clasificación de diuréticos

	Nombre farmacológico	Nombre comercial	Dosis
Osmóticos	Manitol	Manitol®	0,25-0,5 g/kg/6 h IV
No osmóticos			
De asa	Furosemida Ácido etacrínico Bumetanida Torasemida	Seguril® Edecrin® Fordiuran® Dilutol®	20 mg/12-24 h oral o IV 50 mg/24 h oral 1 mg/6 h oral 5 mg/24 h oral o IV
Tiazidas	Clortalidona Hidroclorotiazida Indapamida Xipamida	Hygrotona® Esidrex® Indapamida® Tertensif® Diurex®	50 mg/24 h oral 50 mg/24 h oral 2,5 mg/24 h oral 20 mg/24 h oral
Ahorrradores de K ⁺	Espironolactona Canreonato Amilorida Triamtereno Amilorida ⁺ Hidroclorotiazida	Aldactone® Soludactone®* Modamine®** Urocaudal® Ameride®, Diuzine®	50-100 mg/24 h oral 200 mg/24 h IV 5-10 mg/24 h oral 100 mg/24 h oral 5+ 50 mg/24 h oral

* Es un medicamento con patente francesa que se importa.
** No está comercializado en España, aunque sí en EEUU.

- De eficacia media o tiazidas: eliminación de Na⁺ entre 5-10%.
 - Benzotiadiazinas:
 - Clorotiazida: Diuril®.
 - Hidroclorotiazida: Ameride®, Diuzine® (en asociación con amilorida), Esidrex® (como monocomponente).
 - Bendroflumetiazida: Naturetin®.
 - Mebutiazida.
 - Derivados de benzotiazidinas:
 - Clopamida.
 - Clortalidona: Hygrotona®.
 - Indapamida: Tertensif®.
 - Xipamida: Diurex®.
- De eficacia ligera: eliminación de Na⁺ inferior al 5%.
 - Ahorradores de potasio:
 - Espironolactona y canreonato de potasio: Aldactone®, Soludactone®.
 - Triamtereno y amilorida: Salidur®, Urocaudal®, Ameride®, Diuzine®.
 - Osmóticos:
 - Manitol: Manitol®.
 - Inhibidores de la anhidrasa carbónica:
 - Acetazolamida: Edemox®.
 - Diclorfenamida.
 - Metazolamida.

Diuréticos de máxima eficacia

También se denominan como diuréticos “de alto techo”. Producen una diuresis copiosa pero de corta duración en el tiempo. También se les conoce como diuréticos “de asa” debido a su mecanismo de acción. La excreción de sodio que consiguen estos medicamentos es superior al 15%.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

Son excretados en la luz del túbulo renal mediante el sistema de transporte activo de ácidos orgánicos situados en el túbulo proximal o bien, si son de marcada lipofilia, por mecanismos de difusión activa como en el caso de la bumetanida.

Actúan sobre todo a nivel de la rama gruesa ascendente del Asa de Henle, más concretamente sobre la membrana luminal de las células epiteliales, al inhibir un sistema electroneuro de transporte $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$. De esta acción se deriva que la reabsorción activa de sodio y cloro se inhibe, con lo que aumenta su excreción.

Aumentan también la eliminación de potasio porque el incremento de la carga de sodio que llega al túbulo distal provoca que se eleve el intercambio con el potasio que llega a ese nivel. No obstante, la eliminación de potasio que se produce es inferior a la que se produce con las tiazidas.

Así mismo, estos diuréticos aumentan la eliminación de Ca^{++} y Mg^{++} por inhibición de su reabsorción, que en el caso de la furosemida es alto, y tienen efecto vasodilatador renal debido a la estimulación de la síntesis de prostaglandinas intrarrenales. Además, especialmente la furosemida, produce dilatación del sistema venoso, por lo que reducen la precarga. Este efecto aparece antes que la acción diurética, por lo que puede ser aprovechado en el tratamiento del edema agudo de pulmón. En el tratamiento crónico, al igual que ocurre con otros diuréticos, producen una reducción de la presión arterial.

FARMACOCINÉTICA

La vía oral es la elegida. La biodisponibilidad de la furosemida es del 50%, de la bumetanida del 95%, de la toresamida del 80-90%, de la piretamida del 85-90% y la del ácido etacrínico es mayor del 90%.

Inician su acción en unos 10-30 minutos, a excepción de la piretamida que tiene un inicio de acción mucho más largo, unos 90 minutos.

El efecto máximo se alcanza a los 20-40 minutos y tiene una duración entre 4-6 horas.

Por vía intravenosa, el inicio de la acción se produce en 2 minutos, pero ello no significa que haya un incremento en el efecto diurético. En cambio, la ototoxicidad (pérdida de audición y vértigo) se da con más frecuencia tras la utilización de la vía parenteral debido a que se producen, de forma rápida, variaciones en la composición de la endolinfa.

Se unen de forma intensa a las proteínas plasmáticas (95%), su metabolismo es variable y la vía de excreción es preferentemente renal.

La furosemida se metaboliza (30%) por glucoconjugación y el 70% se excreta en forma libre por vía renal; la bumetanida se excreta de forma mayoritaria por la orina (80%), el 50% de forma inalterada y el resto metabolizada a nivel hepático (en el citocromo P_{450}); la piretamida se elimina sin metabolizar por la orina de forma íntegra; la torasemida se metaboliza en gran parte en el hígado, en el citocromo P_{450} (75-80%), que es excretado con la orina (70-80%) y el resto aproximadamente un 25% en forma inalterada con la orina.

REACCIONES ADVERSAS

Se derivan de su propia acción diurética ya que alteran el medio interno del organismo. Su incidencia y gravedad dependen de la intensidad del tratamiento y de la enfermedad de base del enfermo. Las más destacadas son:

- Hiponatremia y reducción del volumen extracelular: puede ocasionar hipotensión, deshidratación y reducción del filtrado glomerular. En ocasiones aparece hiponatremia dilucional que cursa con edema, debida a un balance positivo de agua que diluye el sodio aunque éste esté en exceso. En este caso se debe suspender el tratamiento y controlar el aporte de agua y sodio.
- Alcalosis hipoclorémica e hipopotasémica: se debe principalmente al aumento del ion sodio que llega al túbulo distal. Esta situación conduce a un aumento en el intercambio de hidrogeniones e ion potasio que estará incrementado si se activa el sistema renina-angiotensina. Puede derivar en arritmias cardíacas.
- Hipomagnesemia: puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas.
- Hipocalcemia.
- Hiperuricemia.
- Hiperglucemia.
- Ototoxicidad: se presenta en forma de vértigo y de pérdida de audición que generalmente son reversibles. Estos efectos se producen con mayor frecuencia al administrar los fármacos por vía parenteral rápida y a dosis altas. Está relacionado con la administración de ácido etacrínico principalmente, aunque el resto de los diuréticos de asa también lo pueden provocar.
- Otros efectos adversos menos frecuentes: reacciones de hipersensibilidad (nefritis intersticial), fotosensibilidad, molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea), visión borrosa, cefaleas, parestesias, etc.

La torasemida presenta, frente a la furosemida, ventajas tales como la de no afectar a los niveles de potasio, ácido úrico y glucosa. Tampoco presenta ototoxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes que se manifiestan son náuseas e hipotensión ortostática.

La torasemida se presenta en forma de solución para inyección intravenosa en ampollas de 10 mg/2 ml y 20 mg/4 ml. Se administra por vía IV lenta en 2 minutos. No se debe mezclar con otros fármacos en la misma jeringuilla. Si es necesario se puede diluir con suero fisiológico (SF 0,9%) o con suero glucosado al 5% (D 5%). También es posible su administración en perfusión continua sin sobrepasar los 4 mg/minuto (0,4 ml/minuto).

CONTRAINDICACIONES

La administración de estos fármacos está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a los mismos.

Se deben administrar con precaución en pacientes con diabetes mellitus, gota (hiperuricemia) y con trastornos de la audición (hipoacusia o sordera). También se modificará la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Por su capacidad para producir fotosensibilidad, se recomendará evitar exposiciones prolongadas al sol.

Estos fármacos atraviesan la barrera placentaria, por lo que se debe extremar la precaución al administrarlos durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre ya que pueden provocar trastornos en el feto.

Se excretan con la leche materna y además reducen su producción, aunque no se han demostrado efectos adversos en lactantes. Se recomienda suspender la lactancia materna si no es posible evitar la administración del fármaco.

INTERACCIONES

Si se administran junto con fármacos Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs), se reduce la actividad diurética, ya que los diuréticos de asa (especialmente la furosemida) estimulan la síntesis de prostaglan-

dinas renales para producir vasodilatación renal y, con ello, aumentar la diuresis, mientras que los AINEs la inhiben.

Aumenta el riesgo de ototoxicidad al administrarlos junto a antibióticos aminoglucósidos (estreptomicina y gentamicina) o cefalosporinas. Este riesgo aumenta especialmente con el uso de ácido etacrínico.

Al administrarlos de forma concomitante con anticoagulantes orales se produce un aumento del efecto anticoagulante.

Asociados con glucósidos cardíacos (digoxina) puede aumentar el riesgo de arritmias.

Si se administran junto con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) se puede potenciar la toxicidad a nivel renal y hay un mayor riesgo de que aparezca hipotensión.

La administración conjunta con probenecid (fármaco antigotoso que favorece la excreción de ácido úrico) puede producir un aumento de los niveles séricos del diurético con una disminución del efecto, ya que hay una inhibición del transporte activo al túbulo proximal del fármaco diurético.

Si es necesario asociar dos diuréticos, no se deben utilizar de forma concomitante furosemida (Ver Tabla 2) y ácido etacrínico, ya que se potencian los efectos ototóxicos de ambos.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- Edema, asociado o no con insuficiencia cardíaca enfermedad renal (en caso de síndrome nefrótico es preciso usarlo con precaución, ya que la volemia está reducida) enfermedad hepática (cirrosis, ascitis) o enfermedad pulmonar (edema agudo de pulmón). También está indicada su utilización en edema secundario a quemaduras y como tratamiento coadyuvante en caso de edema cerebral.
- Hipertensión arterial leve a moderada: en tratamiento único o asociado a otros fármacos antihipertensivos.
- Crisis hipertensivas: junto con otras medidas hipotensoras.
- Insuficiencia cardíaca aguda: especialmente la que cursa con edema agudo de pulmón, junto con otras medidas terapéuticas.
- Intoxicaciones: con el objetivo de forzar la diuresis. Es más efectivo en aquellos casos en los que el tóxico tiene poca o nula capacidad para unirse con proteínas plasmáticas y se excreta de forma activa por la orina.
- Insuficiencia renal aguda o crónica.

Diuréticos de eficacia media

Los fármacos más representativos son las benzotiazidas y sus derivados, conocidos generalmente como tiazidas.

Aumentan de forma moderada la eliminación de cloruro sódico (ClNa) y de agua (H₂O), elevándose la fracción de sodio eliminada hasta un 5-10%.

Los más representativos son: clortalidona, hidroclorotiazida, indapamida y xipamida.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO

Actúan fundamentalmente a nivel del túbulo contorneado distal, inhibiendo el sistema electroneutro de cotransporte Na⁺- Cl⁻ en la superficie luminal, disminuyendo la reabsorción activa de Na⁺ y aumentando su excreción (natriuresis), así como la excreción de cloro y agua. Entre estos fármacos destaca la xipamida por su gran eficacia, que se aproxima a la de los diuréticos de asa.

Tabla 2. Furosemida

Diurético de asa. Inhibe la reabsorción de Na^+ y Cl^- ; aumenta la excreción de Na^+ , Cl^- , agua e incrementa la diuresis. Incrementa la excreción de K^+ , H^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , CO_3H_2 , amonio y fosfato.

Produce vasodilatación renal y aumento del flujo de sangre al riñón. Disminuye las resistencias vasculares periféricas y aumenta la capacitancia venosa, con descenso de la presión de llenado del ventrículo izquierdo.

Nombre comercial: Seguril®, existe genérico.

Presentación: 40 mg/comp. vía oral; 20 mg/2 ml y 250 mg/25 ml vía parenteral.

Farmacocinética:

- **Vía oral:** inicio de diuresis a las 1-2 h de la administración oral; duración efecto diurético: 6-8 horas.
- **Vía IV:** inicio de acción a los 5 minutos de la administración; duración del efecto: 2 horas.

Indicaciones: edema consecutivo a enfermedad cardíaca o hepática (ascitis); edema debido a enfermedad renal (en el síndrome nefrótico tiene prioridad el tratamiento de la enfermedad de base); edemas secundarios a quemaduras; hipertensión leve y moderada. Edema Agudo de Pulmón (EAP), crisis hipertensiva, insuficiencia renal e hipercalcemia por vía IV.

Dosificación habitual:

- **Vía oral:** dosis de inicio 1/2, 1 ó 2 comp./24 h. Dosis de mantenimiento: 1/2 a 1 comp./24 h.
- **Vía parenteral:** dependiendo de la gravedad del cuadro y de la indicación terapéutica: dosis inicial de 20-40 mg IV lentos (1-2 minutos), seguidos de dosis variables en función del efecto conseguido hasta una dosis máxima de 1.500 mg/día o de forma excepcional 2.000 mg/24 h (en perfusión).

Contraindicaciones/precauciones: insuficiencia renal con anuria, coma hepático, hipopotasemia, hiponatremia y/o hipovolemia con o sin hipotensión, hipersensibilidad a las sulfonamidas.

Precauciones: salvo en pacientes con insuficiencia renal, se debe dar un aporte suficiente de potasio mediante la dieta (carne sin grasa, plátanos, patatas, tomates, coliflor, espinacas, frutos secos) e incluso con suplementos de potasio para evitar la hipopotasemia secundaria. Un exceso de restricción de sodio en la dieta puede disminuir la tasa de filtración glomerular, lo que disminuirá el efecto diurético. Se pueden dar aportes de cloruro sódico para aumentar el efecto diurético.

Usar con precaución en pacientes diabéticos, pues tiene efecto hiperlipemiante. En insuficiencia renal y oligoanuria puede desencadenar/exacerbar arritmias ventriculares (por hipopotasemia). En pacientes gotosos favorece la hiperuricemia. Tiene hipersensibilidad cruzada con sulfamidas. Precaución con el uso concomitante con digitálicos. Contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje positivo. En lactantes y niños menores de 15 años sólo se debe usar la vía parenteral en perfusión continua y sólo en casos graves.

Efectos secundarios: trastornos hidroelectrolíticos. En pacientes ancianos, a consecuencia del exceso de diuresis, puede ocasionar trastornos circulatorios (cefaleas, vértigos y alteraciones de la visión). En casos extremos hipovolemia, deshidratación, colapso y alteraciones de la coagulación sanguínea. En casos extremos pueden aparecer manifestaciones de tetania (por hipercalcemia). Trastornos gastrointestinales.

Interacciones: glucósidos cardiotónicos (la hipopotasemia aumenta la sensibilidad a la digital del músculo cardíaco), glucocorticoides (efecto hipopotasémico de los esteroides), antibióticos nefrotóxicos (pueden potenciar su efecto), antibióticos aminoglucósidos (pueden aumentar su efecto ototóxico), antidiabéticos y aminos presoras (debilitan su efecto); salicilatos, teofilina, litio, miorrelajantes tipo curare (aumentan su efecto), fármacos hipotensores especialmente IECA (aumentan su efecto).

Intoxicación: no hay antídoto específico. Tratamiento de soporte. Reposición de líquidos y electrolitos, agentes vasoactivos si no hay respuesta. No es dializable.

Aumentan ligeramente la eliminación de bicarbonato (CO_3H^-) como consecuencia de la escasa inhibición de la anhidrasa carbónica a nivel del túbulo proximal.

También incrementan la eliminación de potasio (K^+), ya que al aumentar la carga de sodio en el túbulo distal se eleva a su vez su disponibilidad de intercambio con K^+ y, además, queda disminuida la concentración de H^+ a este nivel por la inhibición de la anhidrasa carbónica. La excreción de potasio es superior a la inducida por los diuréticos de asa.

A diferencia de los diuréticos de asa, los de eficacia media reducen la eliminación de Ca^{++} que puede conllevar elevaciones séricas de calcio ligeras e intermitentes. La excreción de magnesio (Mg^{++}) se eleva ligeramente.

Producen un cierto descenso de las resistencias vasculares periféricas, lo que unido al descenso de la volemia que provocan, les confiere un ligero efecto hipotensor.

Estos diuréticos inhiben la secreción tubular activa de ácido úrico por fenómenos de competencia con los mecanismos de transporte para ácidos débiles en el túbulo contorneado proximal, lo que ocasiona hiperuricemia.

Además, reducen la tolerancia a la glucosa, al tiempo que producen hiperglucemia, por inhibición de la liberación de insulina en las células β pancreáticas y provocan un aumento de la glucogenolisis e inhibición de la glucogénesis.

FARMACOCINÉTICA

Estos fármacos se absorben bien por vía oral, con una biodisponibilidad del 60-95%. Es preciso tener en cuenta que, en caso de insuficiencia cardíaca, la velocidad de absorción suele ser menor.

La unión a proteínas plasmáticas es alta en general, del orden del 80-95%. La hidroclorotiazida se sitúa en valores del 40-60% aunque se acumula en los hematíes, por lo que se obtienen concentraciones tres veces y media superiores a las plasmáticas. La clortalidona también tiene gran capacidad para unirse a los hematíes.

El porcentaje de metabolización es variable. La excreción se produce en cantidades variables por transporte activo en el túbulo proximal. Este transporte se puede inhibir por probenecid. El transporte se produce, así mismo, en competencia con la secreción de ácido úrico.

La clortalidona se excreta por la orina en forma inalterada (35-60%) y parcialmente por las heces. Por otra parte, la hidroclorotiazida no se metaboliza y es eliminada prácticamente en su totalidad mediante la orina en forma inalterada.

La vida media de eliminación es muy variable: mientras que la clorotiazida se elimina en aproximadamente 1,5 horas, la hidroclorotiazida tiene una vida de 5-13 horas, la xipamida de unas 7 horas, la indapamida entre 10-20 horas y la clortalidona oscila entre las 35-55 horas.

REACCIONES ADVERSAS

La mayor parte de sus efectos adversos están relacionados con su actividad diurética, por lo que pueden inducir hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipopotasemia e hiperuricemia.

También pueden producir hiperglucemia, ya que provocan un bloqueo de la secreción de insulina en el páncreas. En pacientes diabéticos puede ser necesario realizar un ajuste de la dosis de los fármacos antidiabéticos, incluida la insulina. Durante el tratamiento con fármacos tiazídicos se puede hacer manifiesta una diabetes mellitus latente.

A veces pueden producir reacciones de hipersensibilidad, desde sus formas más leves (exantema cutáneo) hasta, de forma excepcional, alteraciones hematológicas como anemia hemolítica, trombocitopenia, agranulocitosis o leucopenia.

Con menor frecuencia se presentan otras reacciones adversas como sequedad de boca, sedación, somnolencia, dolor, hipomagnesemia, hipocalciuria, molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, dispepsia, estreñimiento o diarrea), cefalea, mareos, fotosensibilidad, hipotensión ortostática, parestesia, impotencia sexual, edema pulmonar, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

CONTRAINDICACIONES

Están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad a las tiazidas y sulfamidas, así como en pacientes con accidentes cerebrovasculares, insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), anuria e insuficiencia hepática grave.

Se deben administrar con precaución en pacientes diabéticos, en los que es preciso realizar un seguimiento clínico estrecho, hiperlipemia, hipertrofia prostática, gota (hiperuricemia) e hipercalcemia. En caso de insuficiencia renal e insuficiencia hepática la dosis se debe adecuar de forma estricta, ya que pequeñas alteraciones en el equilibrio hidroelectrolítico pueden desencadenar un coma hepático.

Se desaconseja la exposición prolongada al sol ante el riesgo de aparición de manifestaciones de fotosensibilidad.

En las mujeres embarazadas es preciso tener mucha precaución puesto que estos fármacos atraviesan la barrera placentaria y, aunque no existen estudios adecuados y bien controlados en humanos, se ha sugerido una posible asociación entre el uso de diuréticos tiazídicos y defectos congénitos y otros riesgos para el feto o el recién nacido (hipoglucemia, trombocitopenia, ictericia, anemia hemolítica y desequilibrios electrolíticos), por lo que su administración puede conllevar riesgos innecesarios, especialmente en el primer trimestre del embarazo.

Se excretan con la leche materna en baja proporción. A pesar de ello, los diuréticos tiazídicos pueden suprimir la lactancia durante el primer mes. No obstante, la Academia Americana de Pediatría considera su uso compatible con la lactancia materna. En los lactantes no se han observado efectos adversos.

INTERACCIONES

La administración de tiazidas con antidiabéticos (glibenclamida, insulina, tolbutamida) puede producir inhibición del efecto hipoglucemiante, por reducción de la liberación pancreática de insulina.

Asociados con anticoagulantes (warfarina) o uricosúricos puede producir una inhibición de los efectos de ambos.

La aplicación conjunta con β -bloqueantes adrenérgicos (propranolol) puede potenciar su toxicidad al sumarse sus efectos hiperglucemiantes. La administración conjunta con digitálicos (digoxina) produce una posible potenciación de la toxicidad del digitálico, debido a la eliminación de potasio a causa del diurético, con el consiguiente riesgo de aparición de arritmias.

Así mismo, es posible que aparezca una potenciación de la toxicidad, con aparición de hiperpotasemia, cuando se administra de forma conjunta con inhibidores de la angiotensina convertasa (IECA) (captopril, enalapril). También se ha observado hipotensión postural severa al administrarlos de forma conjunta. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas de IECA y hacer un seguimiento estrecho de la TA durante 3-4 horas tras la administración de la primera dosis.

Puede darse una inhibición del efecto diurético por la aplicación junto con resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol), debido a una reducción de su absorción oral.

Cuando se administran con sales de litio (carbonato de litio) es posible que se potencie la acción y posible toxicidad del litio por acumulación orgánica.

Si se administran tiazidas con sales de calcio es posible la aparición de hipercalcemia, por efecto de la adición de sus efectos sobre los niveles de calcio.

La administración junto con probenecid produce aumento de los niveles séricos del diurético con disminución del efecto, por inhibición del transporte activo al túbulo proximal del fármaco diurético.

Potencian la mielosupresión producida por antineoplásicos (ciclofosfamida).

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- Hipertensión arterial leve o moderada de origen renal y/o esencial.
- Hipertensión grave, en asociación con otros fármacos antihipertensores, lo que permite disminuir la dosis de estos últimos.
- Edemas debidos a insuficiencia cardíaca, renal y hepática leve o moderada. Así mismo, están indicados en edemas pre-menstruales e idiopáticos.
- Diabetes insípida renal, siempre que no esté indicado el tratamiento con hormona antidiurética.
- Hipercalciuria idiopática, como tratamiento preventivo de las concentraciones calcáreas urinarias.

En la Tabla 3, se recogen las dosis más frecuentes de utilización de los diuréticos de máxima y mediana eficacia en el tratamiento de la hipertensión.

Diuréticos de eficacia ligera

En este grupo se incluyen diversos tipos de fármacos diuréticos que tienen como característica común elevar la eliminación de sodio en una proporción inferior al 5%. Dentro de este grupo se aparecen diferentes subgrupos:

- Diuréticos ahorradores de potasio.
- Diuréticos osmóticos.
- Diuréticos inhibidores de la anhidrasa carbónica.

DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO

Su acción diurética es escasa, ya que sólo aumentan la fracción de eliminación de sodio en un 5%. No afectan a la excreción renal de potasio. Actúan principalmente en el túbulo contorneado distal y en el conducto colector.

Tabla 3. Dosis más frecuentes de diuréticos en el tratamiento de la hipertensión arterial	
Fármaco	Dosis recomendada (adultos)
Furosemida	Dosis inicial: 20-80 mg/día - dosis mantenimiento: 20-40 mg/día
Torasemida	Dosis de inicio: 2,5 mg/día (se puede aumentar hasta 10 mg/día)
Hidroclorotiazida	25-100 mg/día
Hidroclorotiazida/ amilorida	50/5 mg/día - 100/10 mg/día
Clortalidona	25-50 mg/día
Indapamida	2,5 mg/día
Espironolactona	50-100 mg/día

Existen dos subgrupos:

- Antagonistas de la aldosterona.
- Agentes que actúan inhibiendo directamente la reabsorción de sodio y secundariamente la secreción de potasio.

ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA

La espironolactona (Aldactone®) y el canreonato de potasio (Soludactone®) actúan como antagonistas de la aldosterona a la que inhiben de manera competitiva y reversible en su receptor específico que se encuentra en el citoplasma de las células epiteliales del túbulo distal. De esta manera se impide que la aldosterona active la síntesis de proteínas necesarias para facilitar la reabsorción de sodio y cloro. Cuanto más contribuya la aldosterona a la reabsorción de sodio, más eficaces serán estos fármacos.

Farmacocinética

Generalmente se administran por vía oral. La biodisponibilidad de la espironolactona es del 90%, aunque varía dependiendo de la formulación utilizada. Los alimentos aumentan de forma ligera la biodisponibilidad. La unión con proteínas plasmáticas es elevada.

La espironolactona se metaboliza, en su mayoría, a nivel hepático y forma metabolitos de baja actividad como la canrenona.

Se excretan mayoritariamente con la orina. La espironolactona se excreta de forma inalterada en un 30% y su semivida de eliminación es de unas 2 horas. En el caso de la canrenona, la semivida de eliminación se eleva hasta 13-24 horas.

El canreonato potásico es un profármaco que se metaboliza a canrenona, que es la sustancia con actividad farmacológica.

El período de latencia observado al administrar estos fármacos se explica por el tiempo que tardan en desaparecer los efectos inducidos por la aldosterona.

El canreonato de potasio no está comercializado en España; sí lo está en Francia bajo el nombre comercial de Soludactone® (Ver Tabla 4).

Efectos adversos

Los efectos adversos más característicos son: hiperpotasemia, que puede tener consecuencias graves y difíciles de tratar (arritmias) hiponatremia ligera y, de forma excepcional, acidosis metabólica.

Se pueden producir otros efectos adversos como alteraciones digestivas (diarrea, vómitos, sequedad de boca, dispepsia, gastritis, calambres abdominales) y depresión en el Sistema Nervioso Central (SNC) (sedación, confusión, cefalalgia y ataxia).

Con una cierta frecuencia (10-25%) nos podemos encontrar mastalgia, ginecomastia, amenorrea, metrorragia y sequedad de piel. En tratamientos prolongados y a dosis altas, pueden producir impotencia sexual o disminución de la libido.

Contraindicaciones

Están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad a estos fármacos, así como en pacientes con hiperpotasemia.

Tabla 4. Soludactone®

Principio activo: canreonato potásico. Diurético ahorrador de potasio.

Indicaciones: se utiliza para tratar la hipertensión arterial, el edema, ascitis, el síndrome nefrótico, hiperaldosteronismo y, de forma ocasional, en el tratamiento de la miastenia.

Mecanismo de acción: estimula la excreción urinaria de agua y de sodio, por lo que disminuye el volumen de sangre circulante y, por consiguiente, la tensión arterial.

Efectos secundarios: puede provocar hiperpotasemia, alergias cutáneas, síntomas digestivos, calambres musculares, sequedad de boca, sed, fatiga y vértigo. De forma ocasional puede aparecer ginecomastia reversible.

Contraindicaciones/precauciones de uso

- Está contraindicado en pacientes alérgicos a la *amilorida* o con hiperpotasemia y en caso de insuficiencia renal grave.
- Se debe utilizar con precaución en enfermos con insuficiencia renal o hepática, diabéticos, con gota o afecciones respiratorias graves. En caso de insuficiencia hepática pueden aparecer trastornos en el nivel de conciencia.
- No se debe utilizar en niños y lactantes.
- En pacientes mayores de 60 años aumenta el riesgo de hiperpotasemia. Se recomienda la ingesta abundante de agua debido al riesgo de deshidratación, especialmente en épocas de calor.
- Se deben realizar análisis de electrolitos periódicos durante el tratamiento con Soludactone®.

Advertencia: Soludactone® contiene un principio activo que puede dar resultado positivo en el control antidopaje en los deportistas.

Interacciones medicamentosas

- No se debe asociar con otros diuréticos ahorradores de potasio ni con sales de régimen (generalmente son sales de potasio). Puede interferir con medicamentos que contengan sales de litio.
- Puede potenciar el efecto de otros antihipertensores (IECA y diuréticos).

Sobredosificación: se puede manifestar mediante vómitos y diarrea.

En pacientes diabéticos se debe realizar un seguimiento estricto de su diabetes y modificar las dosis en caso de insuficiencia renal e insuficiencia hepática.

En mujeres embarazadas se desaconseja su uso debido a sus posibles efectos antiandrogénicos.

La canrenona se excreta por la leche materna; el lactante recibe un máximo estimado del 0,2% de la dosis materna diaria. Los posibles efectos en el recién nacido son desconocidos, no obstante, la Academia Americana de Pediatría considera su uso compatible con la lactancia.

Interacciones

Existen estudios en los que se ha registrado una posible inhibición del efecto diurético al ser administrados de forma conjunta con AINE del tipo ácido acetilsalicílico.

La administración conjunta con anticoagulantes orales (warfarina) puede disminuir el tiempo de protrombina (24%).

Al usarlos conjuntamente con colestiramina, se ha podido observar un aumento de la acidosis metabólica.

Si se administran junto con digitálicos (digoxina, digitoxina) se puede ver potenciada la acción y/o la toxicidad del digitálico, por desplazamiento de su unión a los tejidos, con el consiguiente aumento de sus niveles plasmáticos.

Su utilización junto con inhibidores de la angiotensina convertasa (captoprilo, enalaprilo) o con sales de potasio (cloruro potásico) puede provocar un aumento de la toxicidad por la presencia de hiperpotasemia.

Es posible la aparición de cuadros tóxicos por acumulación de litio al administrarlos de forma conjunta con sales de litio.

La administración conjunta de diuréticos ahorradores de potasio con alimentos ricos en potasio puede conducir a la hiperpotasemia, debido a una descompensación entre el aporte y la eliminación de dicho electro-lito (Ver Tabla 5).

Indicaciones terapéuticas

- Edemas asociados con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática o síndrome nefrótico.
- Hiperaldosteronismo primario (diagnóstico y tratamiento) y secundario.
- Hipertensión, como fármaco único o unido a otros agentes antihipertensivos como tiazidas o diuréticos de máxima eficacia, para minimizar pérdidas de potasio y potenciar su acción.
- Tratamiento y prevención de la hipopotasemia en aquellas situaciones en las que los suplementos de potasio se consideren inadecuados.

AGENTES QUE ACTÚAN DIRECTAMENTE INHIBIENDO LA REABSORCIÓN DE SODIO Y SECUNDARIAMENTE LA SECRECIÓN DE POTASIO

El triamtereno y la amilorida actúan inhibiendo la reabsorción de sodio y la secreción de potasio y de hidrogeniones (H⁺) en la superficie luminal del túbulo contorneado distal y en el comienzo del tubo colector.

En ocasiones, la amilorida se asocia con tiazidas para compensar las pérdidas de potasio producidas por el diurético tiazídico. En España no existen comercializados preparados de amilorida sola; sí los hay en EEUU. La asociación comercializada es hidroclorotiazida + amilorida (Ameride®, Diuzine®).

Provocan una moderada saluresis y elevan el pH urinario.

Tabla 5. Alimentos ricos en potasio

Frutas/Zumos de frutas	Manzana	Productos lácteos	Leche*	
	Uvas		Yogur*	
	Naranja*		Cereales	Salvado*
	Ciruela*		Carnes y aves	Salvado con pasas*
	Tomate*			Carne de vaca*
	Melones dulces*			Carne de cerdo
	Pasas*		Otros	Pollo
	Aguacates*			Pavo
	Plátanos*			Chocolate
	Vegetales y verduras			Judías y alubias*
Brécol		Semillas de girasol*		
Zanahorias				
Frijoles*				
Setas frescas*				
Patatas (al horno)*				
Calabacines guisados*				
Espinacas guisadas*				

* Más de 10 mEq de potasio por ración.

Farmacocinética

Se suelen administrar por vía oral. La biodisponibilidad del triamtereno es mayor que la de la amilorida.

El triamtereno se une a proteínas plasmáticas en un 50-55%. Es metabolizado en el hígado a hidroxitriamtereno con una acción farmacológica importante y es excretado de forma mayoritaria por la orina, de un 7-10% de forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 1,5-2,5 horas en condiciones normales; en caso de insuficiencia renal grave puede llegar hasta las 10 horas.

La amilorida se excreta por vía renal sin metabolizar y su vida media oscila entre las 6-9 horas.

Reacciones adversas

La hiperpotasemia es la reacción más destacada, principalmente en el caso de pacientes ancianos, diabéticos o con alteración de la función renal.

Pueden ocasionar hiponatremia y, de forma excepcional, acidosis metabólica.

Otras posibles reacciones adversas son: alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento), mareos, calambres musculares, erupciones cutáneas exantemáticas, prurito, cefaleas, y trastornos de la acomodación visual.

De forma ocasional puede aparecer hipotensión ortostática, incrementos de los valores de nitrógeno ureico en sangre, fotosensibilidad, nefrolitiasis y anemia megaloblástica en pacientes con reservas bajas de ácido fólico.

Contraindicaciones

Se encuentran contraindicados en pacientes con hipersensibilidad a estos fármacos, así como en enfermos con hiperpotasemia.

Se deben administrar con precaución y con estrecha vigilancia clínica en pacientes diabéticos y también es preciso modificar las dosis en aquellos que sufran insuficiencia renal e insuficiencia hepática.

No es recomendable la exposición prolongada al sol ante el riesgo de aparición de reacciones de fotosensibilidad.

Interacciones

Las interacciones son similares a las producidas por los inhibidores de la aldosterona.

En cuanto a su utilización en mujeres embarazadas y durante la lactancia, no existen estudios detallados, por lo que se recomienda evitar su uso en la medida de lo posible.

Indicaciones terapéuticas

- Síndrome edematoso-ascítico en cirrosis hepática o de otra etiología.
- Edemas asociados con insuficiencia cardíaca producidos por esteroides, idiopáticos o derivados de un aldosteronismo secundario.
- Obesidades de origen no endocrino.

DIURÉTICOS OSMÓTICOS

El manitol se considera el prototipo de diurético osmótico. Se trata de una sustancia farmacológicamente inerte que se filtra en el glomérulo y no se reabsorbe en el resto de la nefrona. Atrae agua hacia el interior de los túbulos renales por un proceso de ósmosis, incrementando el volumen de la orina (Ver Tabla 6).

Tabla 6. Manitol

Diurético osmótico. Actúa a tres niveles:

- Reduce el edema intersticial, acelerando la reabsorción del edema.
- Disminuye la viscosidad sanguínea.
- Disminuye la agregación plaquetaria.

Crea un gradiente que favorece el paso de agua del cerebro al árbol vascular, lo que produce una disminución de la Presión Intracraneal (PIC). Emplear tras la hiperventilación moderada o asociado a ella en casos graves.

Nombre comercial: Manitol® al 10% y 20%, 250 ml con 25 y 50 g respectivamente.

Farmacocinética: acción rápida y fugaz; efecto máximo a los 40 minutos del bolo. Los efectos aparecen en 15 min. y duran desde <1 hora hasta varias horas; no se metaboliza apenas en el hígado.

Indicaciones: hipertensión intracraneal; edema cerebral o contusión no hemorrágica (indicación más clara para su empleo); hipertensión ocular; edemas generalizados; eliminación de tóxicos (salicilatos, barbitúricos, litio, bromuros); herniación cerebral si el paciente está hemodinámicamente estable (anisocoria, des-cerebración, decorticación).

Dosificación: bolo de 1-2 g/kg que se puede repetir a las 6 horas, o bolo de 0,5-1 g/kg que se puede repetir c/3 h hasta conseguir diuresis de 100-500 ml/h.

Contraindicaciones absolutas: hipovolemia, hipernatremia, situación hiperosmolar, anuria.

Contraindicaciones relativas: lesiones hemorrágicas cerebrales.

Precaución: posibilidad de “efecto rebote” al pasar por la barrera hematoencefálica erosionada (paso de agua al cerebro con aumento del edema), que puede agravar hemorragias intracerebrales activas. No administrar con sangre (riesgo de aglutinación de eritrocitos).

Efectos secundarios: derivados de la depleción de volumen; insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), hipotensión arterial, situación hiperosmolar, hiperglucemia, trastornos hidroelectrolíticos (depleción hidrosalina, hiponatremia), produce ligera hipertensión antes del efecto diurético (no peligrosa), riesgo de necrosis tisular si hay extravasación, cefalea, convulsiones, en el uso continuado se deben reponer las pérdidas con Ringer Lactato; la osmolaridad plasmática no debe superar los 300-320 mOsm/l; vigilar los niveles de sodio, potasio y glucemia; para determinar su actividad se comprobará la disminución de la PIC (mediante monitorización) y la mejoría clínica: pupilas y electrocardiograma.

El manitol aumenta el flujo de sangre en la región medular y ello contribuye a reducir la hipertonia medular. De esta manera, se reduce el agua que se reabsorbe en la rama fina descendente del asa y también del túbulo colector.

El principal efecto de este diurético es el aumento de la excreción de agua con un incremento relativamente pequeño de la excreción de sodio.

Farmacocinética

Se administra por vía intravenosa, ya que por vía oral no se absorbe. El inicio de la acción se produce en 30-60 minutos y su efecto dura 6-8 horas.

Se elimina por vía renal de forma inalterada en su totalidad (100%) y tiene una vida media de eliminación aproximada de 0,25-1,7 horas.

Reacciones adversas

Puede producir hiponatremia por dilución.

Otras reacciones adversas son: cefalea, escalofríos, dolor torácico, alteraciones del equilibrio ácido-básico y electrolítico producidos principalmente por la infusión intravenosa rápida.

Dosis elevadas pueden producir un síndrome parecido a la intoxicación hídrica, con eliminación mediante la orina de sodio y cloruros, nefrosis osmótica y convulsiones.

Contraindicaciones

El manitol se encuentra contraindicado en pacientes con oligoanuria (de origen renal), insuficiencia cardíaca, hipertensión grave y edema pulmonar, debido a la sobrecarga de líquido que supone su uso. También está contraindicado en pacientes con deshidratación hidroelectrolítica y en pacientes con hipersensibilidad al fármaco.

Se debe administrar con precaución en pacientes embarazadas.

Interacciones

- Administrado de forma conjunta con ciclosporina puede aumentar la nefrotoxicidad de ésta.
- Puede producir un ligero aumento de la hiperpotasemia en caso de asociar su uso a glucósidos cardíacos.
- Se debe tener en cuenta que administrado de forma conjunta con otros diuréticos produce sinergia de los efectos diuréticos.

Indicaciones terapéuticas

- Se utiliza como diurético en pacientes en oligoanuria de origen extra-renal y en caso de intoxicaciones medicamentosas.
- Otras indicaciones son: glaucoma, hipertensión intracraneal y edema cerebral.

DIURÉTICOS INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

La anhidrasa carbónica es una enzima que cataliza la formación de ácido carbónico a partir de anhídrido carbónico o dióxido de carbono y agua. El ácido carbónico en el interior de la célula está dissociado en iones bicarbonato e hidrogeniones. Los iones bicarbonato se excretan al plasma y desde ahí son filtrados por el glomérulo. Los hidrogeniones son segregados a la luz tubular. En presencia de la enzima anhidrasa carbónica que se encuentra en la superficie celular se vuelven a recombinar los hidrogeniones y los iones bicarbonato.

Estos fármacos inhiben la acción de la enzima impidiendo la ionización del ácido carbónico a nivel del túbulo contorneado proximal. Al no haber bicarbonato libre, el sodio no se puede reabsorber y se elimina por la orina arrastrando agua.

Son diuréticos poco potentes ya que, dada su acción en el túbulo proximal, su efecto puede ser compensado en las porciones distales de la nefrona. Aumentan la eliminación de sodio, bicarbonato y agua. También se favorece la pérdida de potasio por aumentar el intercambio con el sodio en el túbulo distal.

La acción no es selectiva sobre el riñón, ya que actúan en otros lugares del organismo donde tiene acción la anhidrasa carbónica como es el ojo, el páncreas, el SNC, el pulmón, la mucosa gástrica y los eritrocitos. Esta diversidad de lugares de acción les confieren poca especificidad.

Disminuyen la secreción del humor acuoso y del líquido cefalorraquídeo, lo que conlleva una disminución de la presión intraocular e intrarraquídea. Además, al producir acidosis metabólica disminuye la excitabilidad neuronal, por lo que tiene efecto anticonvulsivante.

FARMACOCINÉTICA

Se suelen administrar por vía oral y se absorben de forma rápida y amplia.

El grado de unión a proteínas plasmáticas es alto. En el caso de la acetazolamida alcanza el 90-95% en su unión a la anhidrasa carbónica, muy presente en los eritrocitos y en la corteza suprarrenal.

Se eliminan de forma inalterada por la orina. Su semivida de eliminación es de 4-6 horas.

REACCIONES ADVERSAS

Aunque los efectos adversos son infrecuentes, tienen moderada importancia.

Pueden inducir la aparición de hiponatremia leve, fosfaturia, hipercalciuria, hipopotasemia, hiperuricemia y acidosis metabólica hiperclorémica (potencialmente grave) especialmente en pacientes ancianos, diabéticos o con la función renal alterada.

Otras manifestaciones adversas que se pueden observar de forma ocasional son: parestesias con entumecimiento y hormigueo de la cara y extremidades, malestar general, depresión, fatiga, ansiedad, cefalea, adelgazamiento y alteraciones digestivas tales como náuseas, vómitos y diarreas.

También puede aparecer poliuria, que desaparece a los pocos días de iniciar la terapia, glucosuria, hematuria, cristaluria, nefrolitiasis, ataxia, depresión de médula ósea y reacciones de hipersensibilidad.

CONTRAINDICACIONES

Su uso está contraindicado en pacientes con enfermedad obstructiva crónica, depresión, acidosis hiperclorémica y con hipersensibilidad al fármaco.

Se debe administrar con precaución en pacientes diabéticos, con gota y/o historial de litiasis renal. En caso de pacientes con insuficiencia renal o hepática, se debe modificar la dosificación.

Está desaconsejado su uso en mujeres embarazadas, especialmente durante el primer trimestre del embarazo, ya que se han descrito casos de parto prematuro y anomalías congénitas en el neonato.

Se excretan por la leche materna en mínimas proporciones, por lo que la Academia Americana de Pediatría considera que la acetazolamida es compatible con la lactancia materna.

Al producir alcalinización de la orina produce interacción con un gran número de medicamentos, puesto que altera su excreción renal.

Cuando se administra con fármacos adrenérgicos (anfetaminas, efedrina), atropina, carbamacepina, ciclosporina, eritromicina y quinidina puede inducir una potenciación de sus efectos, ya que se reduce su eliminación por vía renal.

Su administración junto con antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital, primidona) provoca una posible potenciación de la toxicidad del antiepiléptico, con la posibilidad de que aparezca osteomalacia debida al incremento de la excreción de calcio y fosfatos provocado por el diurético.

Si se administra junto a glucósidos cardíacos se puede potenciar el riesgo de hipopotasemia.

De forma conjunta con sales de litio (carbonato de litio) puede producir una inhibición del efecto antimaniaco por un aumento en la excreción del litio.

De forma concomitante con salicilatos (ácido acetilsalicílico, diflunisal, salsalato) puede aparecer un aumento del efecto o de la toxicidad del diurético por desplazamiento de su unión con las proteínas plasmáticas e inhibición de su excreción renal. Además, aumenta la excreción renal de los salicilatos.

INDICACIONES

- Retención hidrosalina de origen diverso.
- Glaucoma crónico simple o secundario. Tratamiento preoperatorio del glaucoma agudo de ángulo estrecho.
- Epilepsia, especialmente en las de pequeño mal.
- Prevención y tratamiento del mal de altura.

En la Tabla 7 se recogen, de forma abreviada, los principales fármacos así como su mecanismo de acción, los trastornos que provocan y las principales complicaciones de su uso.

INTERACCIONES CON PLANTAS MEDICINALES

Las plantas con efectos diuréticos se deben evitar cuando el paciente se encuentra en tratamiento con estos fármacos, ya que pueden interferir o aumentar el efecto de los mismos, especialmente si el tratamiento es con espirolactona.

Tabla 7. Fármacos diuréticos: mecanismo de acción, trastornos electrolíticos y complicaciones			
Fármacos diuréticos	Mecanismo de acción	Trastornos electrolíticos	Complicaciones
De asa (ácido etacrínico, furosemida, bumetanida)	Inhibición de la reabsorción de electrolitos en la porción ascendente del Asa de Henle	Disminución de potasio, aumento de ácido úrico, disminución de calcio, magnesio, sodio, cloro y bicarbonato	Alcalosis metabólica, hipopotasemia, hiponatremia, hipocloremia
Tiazídicos (clorotiazida, hidroclorotiazida)	Actúan directamente sobre la nefrona aumentando la excreción de cloruro sódico y de grandes cantidades de agua por el túbulo distal	Disminución directa de sodio, cloro y potasio e incremento de ácido úrico y calcio	Reabsorción de la mayor parte del sodio, hipopotasemia, hipofosfatemia, hiperparatiroidismo
Osmóticos (manitol)	Incremento de la diuresis mediante el aumento de la osmolaridad plasmática y del flujo de agua a través de los tejidos	Disminución de potasio y sodio	Hipernatremia previa a la aparición de hiponatremia, acidosis, deshidratación
Ahorrradores de potasio <i>antagonistas de la aldosterona</i> (espirolactona, canreonato potásico)	Inhiben la acción de la aldosterona en el túbulo distal, lo que impide la reabsorción de sodio y cloro	Aumento de potasio y disminución del sodio	Hiperpotasemia grave y acidosis metabólica

Algunas de las plantas más conocidas con efecto diurético son el diente de león (*Taraxacum officinale*), la gayuba (*Arctostaphylos uva-ursi*) y el enebro (*Juniperus communis*), aunque hay una gran variedad.

El extracto de regaliz contiene ácido glicirritzico, con propiedades similares a las de la aldosterona, por lo que puede antagonizar los efectos de la espironolactona.

El espino blanco (*Crataegus laevigata*) puede hacer que disminuya la TA, puesto que reduce las resistencias periféricas. Es por ello que cuando se consume a la vez que se toman diuréticos en el tratamiento de la HTA, se deben vigilar de forma estrecha las cifras de tensión arterial para evitar hipotensiones no deseadas.

El castaño de indias, utilizado en casos de “piernas pesadas” contiene una saponina (la escina) con una acción diurética débil con un efecto dosis-dependiente y puede ser aditivo si se utiliza junto con diuréticos tradicionales.

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE DIURÉTICOS

- Los diuréticos se suelen administrar por vía oral, pero en casos graves se utiliza la vía IV, sin sobrepasar la velocidad de 4 mg/min.
- No se deben mezclar en la misma solución junto con otros fármacos, si es necesario se pueden diluir con solución de CLNa 0,9% (solución isotónica) o con solución de glucosa al 5%. Se debe administrar la dilución de forma inmediata y sólo si es clara. En la Tabla 8 se resumen las medidas para administrar diuréticos por vía intravenosa.
- La furosemida se inactiva con la luz, por lo que se utilizarán jeringas y sistemas opacos en su utilización en perfusión continua.
- En tratamientos prolongados con tiazidas se aconseja una dieta rica en potasio y, en el caso de que sea insuficiente el aporte, la administración de potasio suplementario por vía oral o intravenosa.
- Es preciso tener precaución cuando se administran de forma conjunta tiazidas o diuréticos de asa junto con glucósidos cardíacos, puesto que el desequilibrio electrolítico induce a un aumento de la toxicidad de los digitálicos.
- Se aconseja administrarlos preferentemente por la mañana, en una única toma para permitir el descanso nocturno.
- Conviene adiestrar al paciente en el control de los líquidos que ingiere y excreta. Para ello puede resultar útil el control del peso, que debe hacerse en ayunas. La reducción de peso es un indicador directo de la pérdida de líquido. Además, se debe realizar un control frecuente de las cifras de TA y de electrolitos para detectar de forma precoz signos y síntomas de hipovolemia y descompensación de sodio y potasio.
- Se les debe advertir de que controlen la ingesta de agua para evitar la aparición de hiponatremia por dilución.
- Adiestrar a los pacientes y familiares en la observación del estado de la piel y de las mucosas para detectar de forma precoz signos de deshidratación (sequedad y signo del pliegue cutáneo).
- Al administrar fármacos diuréticos es conveniente instruir a los pacientes sobre los posibles síntomas de desequilibrio electrolítico o hipovolemia, en especial si son de edad avanzada, con el fin de prevenir cualquier complicación grave como trombosis o embolias. Se deberán realizar, de forma periódica, controles analíticos de electrolitos séricos.
- Se informará al paciente de que debe acudir al médico de forma urgente si nota síntomas tales como mareo, letargia, debilidad, agotamiento, dolores y/o calambres musculares, pulso rápido o irregular, sequedad de boca, sed intensa, náuseas, etc.
- El ácido etacrínico puede provocar sensaciones gustativas anormales desagradables (hipogeusia o disgeusia), lo que puede interferir en la ingesta.
- Cuando se estén administrando diuréticos que faciliten la excreción de potasio, se procurará una dieta rica en el mismo (zumos, frutos secos, plátano, patatas...) para evitar hipopotasemia.

Tabla 8. Administración intravenosa de fármacos diuréticos

Fármaco	Presentación	Observación	Precauciones	Dilución	Perfusión continua
Furosemida	20 mg/2 ml 250 mg/25 ml	Solución transparente	Fotosensible	SF 0,9 % D 5 %	Sí
Torasemida	10 mg/2 ml 20 mg/4 ml	Solución transparente	---	SF 0,9 % D 5 %	Sí
Soludactone	200 mg/2 ml	Solución transparente reconstituída	---	SF 0,9 % D 5 %	No
Manitol	25 g/250 ml 50 g/250 ml	Solución transparente y sin cristales	Si aparecen cristales, calentar antes de infundir	-----	Sí

- Así mismo, se evitarán estos alimentos cuando el paciente esté tratado con diuréticos ahorradores de potasio, ya que se puede producir una hiperpotasemia.
- Se advertirá a los pacientes sobre el uso de sustitutivos de la sal comercializados, en el caso de estar tratados con diuréticos ahorradores de potasio, pues su composición básica es de sales potásicas.
- Se evitarán alimentos ricos en sodio (conservas, quesos curados, etc.), así como la adición de sal en las comidas para facilitar el efecto del diurético.
- En los enfermos críticos se considera que la reducción de la diuresis por debajo de 0'5 ml/min es oliguria. Se investigará la causa y se pondrá tratamiento de forma inmediata.
- El manitol a temperatura baja cristaliza, por lo que antes de la infusión hay que comprobar que no existen cristales en la solución. Para deshacerlos se debe calentar la solución.
- Comprobar la permeabilidad de la vía cuando se perfunda manitol por el riesgo de necrosis tisular si se produce extravasación.
- Diferenciar si la inflamación de las zonas declives (tobillos) se deben a retención de líquido o a la permanencia en pie, la falta de ejercicio físico o la sedestación prolongada, para tomar la decisión adecuada en cada caso.
- Recomendar a los pacientes tratados con diuréticos que no utilicen plantas medicinales de forma sinérgica con los mismos, pues pueden interferir gravemente en sus efectos. Además, recordales que si lo hacen deben ponerlo en conocimiento del médico para poder monitorizar de cerca las posibles interferencias.
- Tener en cuenta que el uso de diuréticos en deportistas, ya que puede dar lugar a resultados positivos en los controles de dopaje.

RESUMEN

- Los principales grupos de fármacos diuréticos son: diuréticos de asa, tiazidas y derivados, ahorradores de potasio, diuréticos osmóticos e inhibidores de la anhidrasa carbónica. Su acción fundamental es la inhibición de la reabsorción de sodio y la eliminación de agua.
- Los diuréticos de asa se llaman así por actuar en el Asa de Henle. Destacan por poseer mayor actividad que los demás pero con corta duración del efecto (excepto la torasemida). Provocan una gran eliminación de Cl^- , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} y agua.
- El tratamiento por vía intravenosa no se debe mantener más de una semana; se debe pasar a la vía oral lo antes posible.
- Los diuréticos de asa están indicados en el tratamiento del edema, especialmente del EAP junto con otras medidas, y en la insuficiencia cardíaca congestiva, ya que unen la reducción de la precarga con su acción diurética. Son de elección en edemas asociados a síndrome nefrótico resistente a otros tra-

tamientos. Se utilizan también en urgencias hipertensivas y en insuficiencia renal tanto aguda como crónica.

- La furosemida y el resto de los diuréticos de asa se emplean en casos agudos o graves; el resto de los diuréticos se utilizan para el tratamiento de mantenimiento.
- Las tiazidas tienen un menor efecto que los diuréticos de asa pero es más prolongado; actúan en el túbulo contorneado distal. Aumentan la excreción urinaria de Na^+ , Cl^- , K^+ , Mg^{2+} y agua. La eliminación de potasio es más elevada que con otros diuréticos, por lo que debe ser vigilada.
- Se utilizan preferentemente en casos de hipertensión arterial leve o moderada (si no es posible controlarla con métodos no farmacológicos: dieta y ejercicio físico), puesto que tienen un efecto de mayor duración, además la xipamida tiene una efectividad similar a la de los diuréticos de asa.
- Si la respuesta no es adecuada en casos de insuficiencia cardíaca, edemas e hipertensión, se recomienda asociar con otros fármacos.
- Los ahorradores de potasio pueden actuar de dos formas: inhibiendo la aldosterona o bien actuando en el túbulo contorneado distal y en el comienzo del túbulo colector. Inhiben la reabsorción de sodio y la secreción de potasio. Su principal reacción adversa es la posible inducción a la hiperpotasemia, lo que puede originar graves trastornos.
- Los diuréticos osmóticos pueden causar trastornos hidroelectrolíticos, riesgo de insuficiencia cardíaca y, sobre todo, el fenómeno de rebote. Actúan aumentando la osmolaridad de la orina. Más que por su actividad diurética, se utilizan para disminuir la presión intracraneal. Así mismo, se usan para forzar la diuresis en pacientes con insuficiencia renal de origen prerrenal.
- Los inhibidores de la anhidrasa carbónica actúan inhibiendo la enzima en el túbulo contorneado proximal, lo que impide la absorción de sodio. Son poco específicos, puesto que la anhidrasa carbónica también se encuentra en otros lugares del organismo. Son poco empleados como diuréticos.
- Hay que tener en cuenta que, en ocasiones, se asocian diuréticos ahorradores de potasio con otros que lo eliminan (tiazidas con amilorida) para mejor control de los niveles del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahumada Vázquez J, Santana Falcon L, Serrano Molina JS. Farmacología práctica para las diplomaturas en Ciencias de la Salud. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2002.
- Asperheim MK. Pharmacology: an introductory text. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002.
- Beneit Montesinos JV, Velasco Martín JL. Farmacología y terapéutica clínica. Madrid: Luzán; 1993.
- Castells Molina S, Hernández Pérez M. Farmacología en enfermería. Madrid: Harcourt; 2000.
- Enciclopedia de las plantas medicinales. Vols. 1 y 2. Madrid: Planeta-DeAgostini; 1997.
- Eric T, Herfindal & Dick R, Gourley. Textbook of therapeutics. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
- Flórez J et al. Farmacología humana. 4^a ed. Barcelona: Editorial Masson; 2003.
- Goodman A, Goodman LS, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10^a ed. Madrid: Editorial McGraw-Hill-Interamericana; 2003.
- Kee JLF, Hayes ER. Pharmacology: a Nursing process approach. 3th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000.
- Lewis S, Heitkemper M, Dirksen S. Enfermería médico-quirúrgica: valoración y cuidados de problemas clínicos. 6^a ed. Madrid: Mosby; 2004.
- Montoro JB, Salgado A. Interacciones fármacos-alimentos. Barcelona: Novartis; 1999.
- Mosquera González JM, Galdos Anuncibay P. Farmacología clínica para enfermería. 3^a ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2001.
- Pacheco del Cerro E. Farmacología y práctica de enfermería. Barcelona: Masson; 2000.
- Pradillo García P. Farmacología en Enfermería. Colección Enfermería S21. Madrid: Difusión Avances de Enfermería (DAE); 2003.
- Rang MP, Dale MM. Farmacología. 4^a ed. Madrid: Ed. Harcourt; 2000.

- Roach SS, Scherer JC. Clinical Pharmacology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
- Taylor M, Reide P. Farmacología. Madrid: Editorial Harcourt Brace; 1999.
- Urden L, Lough M, Stacy K. Cuidados intensivos en enfermería. 2ª ed. Madrid: Harcourt Brace España; 1999.
- Valenzuela Rodríguez AJ. Guía de intervención rápida de enfermería en farmacología. Madrid: Difusión Avances de Enfermería (DAE); 2004.
- Velasco Martín A et al. Farmacología fundamental. Madrid: Editorial McGraw-Hill-Interamericana; 2003.

BRMACCOLOSIAS

4.

Fármacos antibióticos

BRMACCOLOSIAS

Autoras:

M^a del Pilar Palazuelos Puerta

Lourdes Casillas Santana

M^a del Carmen Prieto Casarrubios

M^a Luisa Valls Ballesteros

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas han sido y siguen siendo uno de los problemas terapéuticos más importantes en la historia de la humanidad. Hasta que se dispuso de fármacos antimicrobianos, la primera causa de muerte eran las infecciones, que en muchas ocasiones se convertían en epidemias y pandemias. La aparición de los fármacos antiinfecciosos ha reducido de forma espectacular la mortalidad producida por enfermedades de este tipo. En la actualidad, estas enfermedades no se encuentran entre las primeras causas de muerte en los países desarrollados.

El término antibiótico fue acuñado por Waksman, que lo definió como “toda sustancia química derivada o producida por microorganismos que tiene la capacidad, a bajas concentraciones, de inhibir el desarrollo o de destruir las bacterias u otros microorganismos”. Anteriormente, Ehrlich había definido la quimioterapia como “la parte de la farmacología que estudia las sustancias de composición química definida que se administran al organismo para combatir los estados infecciosos y destruir los gérmenes causales, sin ser tóxicos ni perjudiciales para las células y tejidos del organismo”.

La era de los antibióticos comenzó en 1928 con el descubrimiento de la penicilina por Fleming, producida por un hongo del género *Penicillium*. Tuvo que pasar más de una década hasta que Chain y Florey lograran purificar la penicilina, descubrieran sus propiedades fisicoquímicas, su actividad y su potencia antibacteriana. Posteriormente, en 1944, Waksman descubrió la estreptomina, con lo que comenzó la llamada época dorada de la antibioterapia.

A diferencia de otros muchos fármacos (antihipertensivos, antiasmáticos, antipsicóticos, etc.), que sólo actúan sobre los síntomas de las distintas patologías en las que se administran, los antibióticos destruyen el origen de la enfermedad (las bacterias responsables de la infección), esto es, son fármacos que, tras administrarse durante un período de tiempo adecuado, son capaces de curar.

Aunque literalmente la palabra antibiótico significa “antagonista de la vida”, desde el punto de vista farmacológico los antibióticos son sustancias producidas por seres vivos (antibióticos naturales) o modificadas artificialmente a partir de las anteriores (antibióticos semisintéticos), capaces de destruir o impedir el desarrollo y reproducción de bacterias. Los antibióticos, por tanto, pueden tener acción bactericida, cuando son capaces de provocar la destrucción de bacterias (penicilinas, cefalosporinas, etc.) o bacteriostática, si impiden el desarrollo y el crecimiento bacteriano (tetraciclínas, cloranfenicol, etc.) (Ver Tabla 1).

Aunque la mayoría de los antibióticos se emplean para tratar infecciones de etiología bacteriana, algunos son efectivos frente a infecciones producidas por otros tipos de microorganismos como hongos y virus y algunos de ellos, también, presentan actividad antineoplásica.

El espectro de un antibiótico es el conjunto de agentes microbianos que se ven afectados por él. Por tanto, los antibióticos tienen un espectro de actividad determinado por los distintos grupos o especies de bacterias sobre las que actúan. Así, los antibióticos de amplio espectro actúan sobre un gran número de bacterias,

Tabla 1. Clasificación de antibióticos en función del tipo de acción

Antibióticos bactericidas	Antibióticos bacteriostáticos
β -lactámicos	Rifamicinas
Aminoglucósidos	Tetraciclínas
Glucopéptidos	Macrólidos y lincosánidos
Polipeptídicos	Cloranfenicol y análogos

mientras que los de espectro reducido sólo son efectivos frente a infecciones producidas por un pequeño número de éstas.

Para administrar correctamente los antibióticos es necesario tener la sospecha o confirmación de que existe infección de origen bacteriano. En determinados casos puede ser necesario identificar la bacteria; en otros casos, como por ejemplo infecciones leves, conviene establecer de forma aproximada un diagnóstico de identificación. Esta identificación bacteriana es indispensable para tratar infecciones graves tales como endocarditis bacteriana, meningitis, meningoencefalitis, pielonefritis, infecciones intraabdominales, etc.

Conocer la bacteria causante de la infección permite administrar un antibiótico de espectro reducido, lo más específico posible y de acción bactericida para esta bacteria preferentemente. Cuando se desconoce la bacteria que origina la infección, el antibiótico se selecciona en función de la gravedad de dicha infección, de los resultados de la tinción de Gram y del conocimiento del germen que con más frecuencia produce ese tipo de infección (Ver Tabla 2).

Si se considera adecuada la administración asociada de antibióticos es conveniente elegirlos con efectos secundarios distintos, ya que de lo contrario se puede potenciar la toxicidad (por ej.: no se deben asociar antibióticos nefrotóxicos). Las asociaciones tienen la ventaja de prevenir la aparición de resistencias, reducir la toxicidad y están indicadas, por ejemplo, en infecciones graves mixtas.

Para la correcta administración de los antibióticos es importante tener en cuenta factores como:

- La administración de la dosis correcta en los intervalos adecuados de tiempo.
- Los relacionados con el paciente como la edad, función renal y hepática, los antecedentes de alergias, etc.
- Si se puede elegir, administrar el antibiótico menos tóxico y elegir la vía parenteral si la infección es grave.
- La duración del tratamiento tiene que ser la adecuada y se debe continuar con la administración del antibiótico varios días después de que haya remitido la sintomatología.

El uso incorrecto de los antibióticos puede tener como consecuencia la aparición de:

- Gérmenes resistentes: es un problema grave que impide el uso de un determinado antibiótico frente a determinados gérmenes.
- Superinfecciones: la utilización de un antibiótico hace que desaparezcan los gérmenes sensibles a dicho antibiótico, pero puede dar lugar a que se creen las condiciones adecuadas para que se desarrollen otros que no sean sensibles, lo que da lugar a un cuadro de sobreinfección.
- Reacciones adversas: todos los antibióticos pueden producir efectos adversos; algunas veces éstos pueden ser muy graves. La posibilidad de aparición de toxicidad aumenta con el consumo.
- Infecciones nosocomiales: en el ambiente del hospital existen gran cantidad de antibióticos, los gérmenes se encuentran en contacto permanente con ellos. Por ese motivo, los gérmenes suelen ser multirresistentes, con lo que las infecciones causadas por éstos son muy graves y de tratamiento difícil. Está demostrado que el riesgo de infecciones de este tipo se minimiza cuando se ponen en funcionamiento medidas de control del personal sanitario tales como:
 - Lavado de manos.
 - Uso de guantes.
 - Mantenimiento de las medidas de asepsia protocolizadas en cada centro.
 - Tomas periódicas de muestras para cultivo (ambientales y del personal).
 - Cumplimiento de los protocolos de limpieza.

Por último, en la Tabla 3 aparece, de forma resumida, el tratamiento farmacológico con antibióticos y quimioterápicos de algunas infecciones.

Tabla 2. Relación entre distintos microorganismos y patología

Microorganismos	Patología
<ul style="list-style-type: none"> Cocos grampositivos 	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Infecciones de la piel y heridas, impétigo, osteomielitis, endocarditis, sepsis
<i>Streptococcus pneumonia</i> (neumococo)	Neumonía, meningitis
<i>Streptococcus faecalis</i>	Infecciones urinarias, endocarditis
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Amigdalitis, erisipela, escarlatina, impétigo
<ul style="list-style-type: none"> Bacilos grampositivos 	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculosis
<i>Mycobacterium leprae</i>	Lepra
<i>Listeria monocytogenes</i>	Listeriosis
<i>Clostridium tetani</i>	Tétanos
<i>Clostridium difficile</i>	Colitis pseudomembranosa
<i>Clostridium perfringens</i>	Gangrena gaseosa
<ul style="list-style-type: none"> Cocos gramnegativos 	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (gonococo)	Gonorrea
<i>Neisseria meningitidis</i> (meningococo)	Meningitis, sepsis
<ul style="list-style-type: none"> Bacilos gramnegativos 	
<i>Haemophilus influenzae</i>	Faringitis, infecciones del oído medio, infecciones respiratorias
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Neumonía, meningitis, infecciones urinarias, sepsis
<i>Leionella pneumophila</i>	Neumonía
<i>Brucella</i>	Brucelosis
<i>Bacteroides fragilis</i>	Sepsis, peritonitis
<i>Poroteus</i>	Infecciones urinarias, neumonía
<i>Escherichia coli</i>	Infecciones urinarias, diarrea
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Infecciones urinarias, neumonía
<i>Salmonella typhi</i>	Fiebre tífica o paratífica
<i>Bordetella pertussis</i>	Tos ferina
<i>Campylobacter jejuni</i>	Diarrea
<i>Francisella tularensis</i>	Tularemia
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Enterocolitis
<i>Vibrio cholerae</i>	Cólera
<ul style="list-style-type: none"> Otros 	
Espiroquetas:	
<i>Leptospira interrogans</i>	Leptospirosis
<i>Treponema pallidum</i>	Sífilis
Rickettsias	Tifus endémico, tifus epidémico, fiebre Q
Chlamydia Trachomatis	Tracoma
Mycoplasma pneumoniae	Neumonía

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos se pueden clasificar atendiendo a diferentes criterios, pero uno de los más utilizados es su mecanismo de acción. El conocimiento de este mecanismo es de gran importancia para la correcta selección del antibiótico que se va a administrar, para establecer asociaciones racionales de los mismos y para disminuir el riesgo de aparición de resistencias bacterianas. Los antibióticos pueden actuar por distintos mecanismos:

- Inhibiendo la síntesis y reparación de la pared bacteriana mediante la interrupción en distintas etapas del proceso de síntesis y unión de peptido-glicanos que forman parte de la pared bacteriana y del cual care-

Tabla 3. Tratamientos antiinfecciosos orientativos y regímenes profilácticos

Infecciones respiratorias y otorrinolaringológicas	Tratamiento
• Bronquitis	Penicilina de amplio espectro: amoxicilina Asociación de penicilina con inhibidor de β -lactamasa: amoxicilina/ácido clavulánico Cefalosporinas (ceclor, Cefuroxima axetilo, etc.) Macrólidos (Claritromicina) Tetraciclinas (doxiciclina) Trimetoprim/sulfametoxazol
• Neumonía en adultos (sin complicaciones respiratorias)	Bencilpenicilina Penicilina de amplio espectro Amoxicilina/ácido clavulánico o cefalosporina: si existe posibilidad de infección por <i>Staphylococcus aureus</i> Cefalosporinas Macrólidos: si se sospecha infección por legionella, mycoplasma o clamidia, administrar preferentemente eritromicina o claritromicina Vancomicina: en neumonías estafilocócicas bien diagnosticadas
• Neumonía en adultos (con enfermedad respiratoria preexistente o alcoholismo)	Penicilina de amplio espectro con inhibidor de β -lactamasa Cefalosporina Imipenem-cilastatina Trimetoprim/sulfametoxazol
• Faringitis (Estreptocócica o por <i>Corynebacterium diphtheriae</i>)	Bencilpenicilina Cefalosporinas Macrólidos Inyección intramuscular única de bencilpenicilina-benzatina o bien tratamiento oral durante 10 días con fenoximetilpenicilina, cefadróxilo o un macrólido
• Amigdalitis	Como en faringitis
• Otitis media	Penicilina de amplio espectro: amoxicilina Amoxicilina/ácido clavulánico Eritromicina Trimetoprim/sulfametoxazol
• Sinusitis	Penicilina de amplio espectro: amoxicilina Macrólidos: eritromicina, claritromicina, azitromicina Cefalosporinas: cefaclor, cefuroxima axetilo, cefprozilo, etc. Trimetoprim/sulfametoxazol
Infecciones digestivas	Tratamiento
• Gastroenteritis aguda	Penicilinas de amplio espectro Tetraciclinas Trimetoprim/sulfametoxazol
• Infecciones biliares	Penicilina de amplio espectro Cefalosporinas: cefoxitina, cefoperazona Aminoglucósidos Imipenem-cilastatina En infecciones graves, asociar ampicilina o cefalosporina con aminoglucósidos o bien Imipenen. En pacientes alérgicos a penicilinas pueden administrarse tetraciclinas.

Tabla 3. Tratamientos antiinfecciosos orientativos y regímenes profilácticos (continuación)

<i>Infecciones genitourinarias</i>	<i>Tratamiento</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Pielonefritis aguda 	Trimetoprim/sulfametoxazol Cefpodoxima proxetilo Fluoroquinolonas Aminoglucósidos Amoxicilina Ampicilina Aztreonam Imipenen-cilastatina
<ul style="list-style-type: none"> • Cistitis aguda 	Penicilina de amplio espectro Trimetoprim/sulfametoxazol Trimetoprim Cefalosporinas: cefpodoxima axetilo Sulfamidas Tetraciclinas Quinolonas
<ul style="list-style-type: none"> • Sífilis 	Bencilpenicilina-benzatina Tetraciclinas o eritromicina en alérgicos a penicilina Eritromicina es la alternativa apropiada en embarazadas y niños menores de 8 años que sean alérgicos a penicilina
<ul style="list-style-type: none"> • Gonorrea 	Bencilpenicilina-procaína Penicilina de amplio espectro: ampicilina o amoxicilina Ceftriaxona Espectinomomicina Cefuroxima, cefoxitina, cefotaxima Trimetoprim/sulfametoxazol Fluoroquinolonas
<i>Infecciones en el Sistema Nervioso Central</i>	<i>Tratamiento</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Meningitis (menores de 1 mes) 	Ampicilina + aminoglucósidos (gentamicina o tobramicina) Ampicilina + cefalosporina activa frente a gramnegativos (cefotaxima o ceftriaxona)
<ul style="list-style-type: none"> • Meningitis (de 1 mes a 6 años) 	Ampicilina/cloranfenicol Cefotaxima Ceftriaxona Ceftazidima Cefuroxima Ampicilina con cloranfenicol es la terapia recomendada, pero en España la resistencia al cloranfenicol es alta. Usar mejor cefotaxima o ceftriaxona. La administración de dexametasona puede reducir la incidencia de secuelas neurológicas sin interferir con el tratamiento antibiótico.
<ul style="list-style-type: none"> • Meningitis (adultos y mayores de 6 años) 	Bencilpenicilina Cefalosporinas (cefotaxima o ceftriaxona) El tratamiento estándar es la bencilpenicilina por vía intravenosa a altas dosis o cefalosporinas. En mayores de 60 años, alcohólicos, pacientes con traumatismo craneal o espinal y, en general, en casos con probabilidad de meningitis por gramnegativos: cefotaxima, ceftriaxona o ceftazidima con aminoglucósidos como primer tratamiento.

Tabla 3. Tratamientos antiinfecciosos orientativos y regímenes profilácticos (continuación)

Infecciones dermatológicas	Tratamiento
• Impétigo	Penicilina resistente a penicilinas Amoxicilina/ácido clavulánico Cefalosporina contra grampositivos (cefalexina, cefazolina, etc). Eritromicina Clindamicina
• Quemaduras infectadas	Imipenem-cilastatina Aminoglucósido asociado a uno de los siguientes: – Penicilina resistente a penicilinas – Cefalosporinas – Penicilina antipseudomonas
• Úlceras por decúbito infectadas	Aminoglucósido asociado a uno de los siguientes: – Clindamicina – Cloranfenicol – Metronidazol – Cefoxitina – Piperacilina
Infecciones osteoarticulares	Tratamiento
• Osteomielitis (menores de 3 meses)	Penicilina resistente a penicilinas con cefalosporina de 3ª generación o con aminoglucósido

cen las células de nuestro organismo. Así actúan los antibióticos β lactámicos como las penicilinas, cefalosporinas, vancomicina, quinolonas y fosfomicina, entre otras.

- Alterando la permeabilidad de la membrana bacteriana, lo que permite la salida de aminoácidos intracelulares, purinas, pirimidinas y otras moléculas fundamentales para la vida de la bacteria. A diferencia de algunos antibióticos que actúan en el nivel de la pared, los que modifican la permeabilidad de la membrana bacteriana ejercen su efecto independientemente de que el microorganismo esté o no creciendo. Suelen carecer de especificidad (afectan a membranas de procariontes y de organismos superiores), por lo que pueden resultar más o menos tóxicos y, en general, han encontrado escasa aplicación clínica. De esta forma actúan los antibióticos polipeptídicos. Entre estos antibióticos se encuentran las polimixinas y los antifúngicos nistatina y anfotericina B.
- Inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas. Esta inhibición se suele producir en el ribosoma 70S, formado por dos subunidades (30S y 50S); el antibiótico se fija a una de estas subunidades y altera la síntesis proteica. Así actúan el cloranfenicol, las tetraciclinas y los macrólidos.
- Inhibiendo la síntesis de los ácidos nucleicos bacterianos. Así actúa, por ejemplo, la rifampicina, que bloquea la síntesis del ácido ribonucleico (ARN).

RESISTENCIA BACTERIANA

La resistencia bacteriana es la incapacidad de un antibiótico para actuar contra una bacteria. Esta resistencia puede ser natural, es decir, cuando la bacteria es por naturaleza insensible a un antibiótico (por ej.: *Mycobacterium tuberculosis* es resistente de forma natural a las penicilinas), o adquirida, originada como mecanismo de defensa de la bacteria frente a un antibiótico al que previamente era sensible. Así, en los años 40 del siglo pasado, todas las cepas de *Staphylococcus aureus* eran sensibles a la bencilpenicilina y, actualmente, debido a la producción de β -lactamasas bacterianas, prácticamente todas las cepas de la bacteria son resistentes a la penicilina. Esta situación inicialmente fue contrarrestada con la síntesis de meticilina (penicilina se-

misintética resistente a β -lactamasas); no obstante, a partir de la década de los 80, comenzaron a aparecer cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilinas (meticilin- resistentes) sobre las cuales no es eficaz ningún antibiótico β -lactámico.

La resistencia adquirida se puede producir por mutación o por transmisión de factores de resistencia y suele ser el resultado del uso inadecuado y abuso de antibióticos, de la administración de dosis insuficientes o a intervalos prolongados de tiempo y de los tratamientos de corta duración.

Las bacterias pueden desarrollarse por distintos mecanismos:

- Alterando la permeabilidad de su membrana para impedir la entrada del antibiótico.
- Produciendo enzimas capaces de destruir el antibiótico.
- Utilizando rutas metabólicas distintas.
- Sintetizando sustancias capaces de neutralizar al antibiótico.
- Sobreproduciendo la encima bloqueada por el antibiótico.

Una misma bacteria puede desarrollar resistencia por distintos mecanismos y transmitirla a sus descendientes y a otras bacterias, lo que origina la llamada *Resistencia Cruzada*.

Es importante evitar aquellos factores que puedan facilitar la aparición de resistencia bacteriana a antibióticos como:

- La administración de dosis infraterapéuticas.
- Los intervalos de tiempo largos entre dosis.
- La prescripción inadecuada (por ej.: en infecciones víricas).
- Duración del tratamiento excesivamente corta o muy larga.
- El abuso de antibióticos de amplio espectro.
- La automedicación.
- La desinformación del usuario.
- El abuso de antibióticos en Veterinaria que pueden llegar al hombre a dosis bajas con los alimentos.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS

Antibióticos β -lactámicos

Son un grupo amplio y muy utilizado. Los primeros en descubrirse se caracterizan por poseer en su estructura química un mismo núcleo: el anillo β -lactámico.

A dosis adecuadas tienen acción bactericida, actúan alterando la síntesis y reparación de la pared que protege a la bacteria del medio externo, mediante la inhibición de enzimas que intervienen en la síntesis de componentes de la pared, esencialmente la del peptidoglicano. Como resultado se forma una pared defectuosa que no puede mantener el equilibrio osmótico, lo que provoca entrada de agua al interior de la bacteria y, por tanto, la muerte de ésta. Por consiguiente, son más efectivos frente a bacterias que estén en fase de reproducción o desarrollo.

Por otro lado, los antibióticos β -lactámicos no son efectivos frente a infecciones producidas por microorganismos que carecen de pared, como los micoplasmas.

El principal mecanismo de aparición de resistencias consiste en la inactivación del antibiótico por enzimas bacterianas, como las β -lactamasas, que rompen el anillo β -lactámico; esta resistencia puede ser inducida

por los propios antibióticos. Muchas bacterias, como por ejemplo *Staphylococcus aureus* o *Haemophilus influenzae*, producen β -lactamasas o penicilinas capaces de inactivar los antibióticos β -lactámicos: penicilinas y cefalosporinas. No obstante, al final de apartado se describen someramente otros antibióticos que se pueden incluir dentro de este grupo.

Penicilinas

Son antibióticos muy utilizados, efectivos, poco tóxicos y, como el resto de los β -lactámicos, con acción bactericida.

Desde el punto de vista químico, las penicilinas constan de dos porciones: el ácido 6-aminopenicilánico (formado por dos anillos, uno de ellos β -lactámico) y una cadena lateral unida al anillo β -lactámico.

Se administran por vía oral, intramuscular e intravenosa y, generalmente, se eliminan por vía renal, a veces de forma inalterada, sin haber sufrido metabolismo.

Su principal y más frecuente efecto adverso son las reacciones alérgicas que pueden aparecer a cualquier dosis. Éstas acostumbran a ser mayores al recibir la segunda dosis, pueden aparecer sin exposición previa a la penicilina y suelen ser menores por vía oral que por vía parenteral. En pacientes con antecedentes de alergia, es conveniente realizar una prueba cutánea con penicilina antes de administrar el antibiótico.

También pueden producir otros efectos secundarios como alteraciones gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, más frecuentes con penicilinas de amplio espectro administradas por vía oral), irritación y dolor en el punto de inyección (cuando se administran por vía intramuscular) y tromboflebitis (administradas en concentraciones altas por vía intravenosa).

CLASIFICACIÓN

PENICILINAS DE ESPECTRO REDUCIDO CONTRA BACTERIAS GRAMPOSITIVAS

Son las penicilinas clásicas, efectivas en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias grampositivas no productoras de penicilinasas y algunas gramnegativas como *Neisseria*.

Bencilpenicilina o Penicilina G

Fue el primer antibiótico que se utilizó. Se administra por vía oral o intramuscular, ya que por vía oral se inactiva en el medio ácido del estómago. En la mayoría de los tejidos, las concentraciones que alcanza el fármaco después de su administración son semejantes a las del plasma, pero en el Sistema Nervioso Central (SNC) aparecen niveles más bajos. No obstante, si hay inflamación de las meninges, los niveles de bencilpenicilina en el líquido cefalorraquídeo son altos y se puede administrar en el tratamiento de la meningitis producida por bacterias sensibles a la penicilina.

Es activa frente a la mayoría de los cocos aeróbicos, grampositivos y gramnegativos, frente a algunos bacilos grampositivos aeróbicos y anaeróbicos y frente a la mayoría de las espiroquetas. Está indicada, por tanto, en infecciones producidas por gérmenes sensibles como meningitis, pleuritis y neumonía producida por neumococo; amigdalitis, faringitis, otitis media, sinusitis aguda, escarlatina, neumonía, absceso pulmonar, septicemia y endocarditis por estreptococo; bronconeumonía, osteomielitis, septicemia, absceso pulmonar, enterocolitis aguda y meningitis producidas por estafilococos no productores de penicilinasas; gonorrea y sus complicaciones genitourinarias originadas por gonococos; meningitis meningocócica, gangrena gaseosa, difteria, tétanos y sífilis. La dosis más usual utilizada es de 1-5 millones de U.I./2-6 horas.

Administrada por vía intramuscular tiene una semivida muy corta (se absorbe y elimina por vía renal rápidamente). Para que la absorción sea más lenta se puede administrar asociada a benzatina o procaína. La bencilpenicilina-benzatina y la bencilpenicilina-procaína forman un depósito tisular desde donde se va liberando lentamente bencilpenicilina, lo que alarga considerablemente el tiempo terapéutico de niveles plasmáticos. La administración de estas asociaciones frecuentemente produce dolor en el punto de inyección.

Fenoximetilpenicilina o Penicilina V

Tiene un espectro bacteriano semejante a la Penicilina G, aunque es menos potente. Además tiene la ventaja de ser ácido-resistente (no se inactiva en el medio ácido del estómago), por lo que se puede administrar por vía oral. La dosis más usual es de 500 mg c/6 horas.

PENICILINAS DE ESPECTRO REDUCIDO CONTRA BACTERIAS GRAMNEGATIVAS

Ticarcilina

Es activa en infecciones producidas por bacterias gramnegativas. Frente a *Pseudomona aeruginosa* es efectiva a dosis altas y en casos graves, se administra asociada a antibióticos aminoglucósidos. La acción frente a infecciones producidas por bacterias grampositivas es muy inferior.

Se suele reservar para tratar infecciones graves producidas por bacterias gramnegativas como endocarditis y neumonías producidas por la *Pseudomona aeruginosa*.

Se administra por vía intramuscular e intravenosa a dosis de 1-4 g c/4-6 horas.

PENICILINAS RESISTENTES A LA PENICILINASA

Cloxacilina

Es el prototipo del grupo, tiene un espectro reducido contra bacterias gramnegativas y no se inactiva por penicilinasas producidas por estafilococos.

Se utiliza fundamentalmente en infecciones producidas por estreptococos y estafilococos resistentes a las penicilinas convencionales.

Se puede administrar por vía oral, intramuscular e intravenosa. La dosis usual se sitúa entre 0,5-1 g c/4-6 horas.

PENICILINAS DE AMPLIO ESPECTRO

En este grupo se encuentran: amoxicilina, ampicilina, bacampicilina, metampicilina, pivanpicilina y piperacilina.

Son efectivas frente a infecciones producidas por bacterias grampositivas y gramnegativas aunque es resistente a *Pseudomona aeruginosa*. Son sensibles a las penicilinasas.

Amoxicilina

Probablemente es el mejor antibiótico del grupo. Se administra por vía oral, intramuscular e intravenosa. La dosis más usual es de 0,5-1 g c/6-8 horas.

Ampicilina

Fue la primera penicilina de amplio espectro comercializada; tiene el inconveniente de gozar de una absorción oral baja. Se administra por vía oral, intramuscular e intravenosa a dosis de 0,5-1 g c/6 horas. La administración oral de este fármaco junto con alimentos ocasiona una disminución de la biodisponibilidad del mismo. Se ha observado un retraso en la absorción del medicamento, así como una disminución en las concentraciones plasmáticas máximas de hasta un 50%. Por lo que se recomienda administrar la ampicilina una hora antes de las comidas o dos horas post-ingestión.

Vacampicilina, Metampicilina y Pivampicilina

Son ésteres de la ampicilina que se transforman en el sistema digestivo en ampicilina; tienen una mejor absorción oral.

Piperacilina

Es menos efectiva que las anteriores frente a infecciones producidas por bacterias grampositivas, pero mucho más efectiva frente a *Pseudomona aeruginosa*, *Serratia* o *Klebsiella*. Sólo se administra por vía oral e intravenosa a dosis de 4 g c/6 horas.

ASOCIACIONES DE PENICILINAS CON INHIBIDORES DE β -LACTAMASAS

Los inhibidores β -lactamasas son sustancias farmacológicas con estructura química parecida a los antibióticos β -lactámicos capaces de interactuar con la enzima β -lactamasa e inactivarla irreversiblemente. Al asociarse con antibióticos β -lactámicos impiden la acción de la enzima y, como resultado, se produce un aumento del espectro del antibiótico al incluir las cepas bacterianas productoras de β -lactamasas. No obstante, estos inhibidores no son capaces de inactivar todos los tipos de β -lactamasas, por ejemplo, no inhiben las producidas por bacterias como *Serratia*, *Enterobacter* y algunas cepas de *Pseudomona aeruginosa*.

Los principales inhibidores de β -lactamasa son: ácido clavulánico, sulbactam y el tazobactam. El primero se administra asociado a penicilinas como la amoxicilina, generalmente en antibioterapia oral; los dos últimos tienen una absorción oral baja, por lo que se suelen administrar por vía parenteral asociados a penicilinas como la ampicilina y la piperacilina.

La asociación de amoxicilina con ácido clavulánico es especialmente útil en infecciones del tracto respiratorio, otitis y sinusitis causadas por bacterias como *Haemophilus influenzae*.

Los efectos secundarios de estas asociaciones son semejantes a las de los antibióticos β -lactámicos, en general bien tolerados, aunque las alteraciones gastrointestinales como la diarrea suelen tener mayor incidencia.

Cefalosporinas

Es un numeroso grupo de antibióticos β -lactámicos con la misma estructura química que las penicilinas, igual mecanismo de acción y efecto bactericida.

Su origen se encuentra en especies del hongo *Cephalosporium* y su núcleo activo es el ácido 7-aminocefalosporánico, cuya estructura química es similar a la del ácido 6-aminopenicilánico de las penicilinas.

No son antibióticos de primera elección; se administran cuando otros antibióticos han sido ineficaces o en infecciones graves, generalmente son más resistentes a las β -lactamasas y tienen mayores efectos adversos que las penicilinas. Son muy utilizados en el medio hospitalario.

Como efectos secundarios pueden producir:

- Reacciones de hipersensibilidad o alergias (cruzadas con penicilinas).
- Alteraciones gastrointestinales, especialmente diarrea cuando se administra por vía oral.
- Dolor en el punto de inyección cuando se administra por vía intramuscular.
- Flebitis cuando se administra por vía intravenosa.
- Algunas cefalosporinas, como la cefalotina, pueden producir nefrotoxicidad. El riesgo de aparición de este efecto adverso aumenta si se administran asociadas a otros antibióticos potencialmente nefrotóxicos

como los aminoglucósido; también aunque raramente algunas de ellas, como la cefaperazona, pueden producir alteraciones hemáticas.

CLASIFICACIÓN

Las cefalosporinas se pueden clasificar en función de su aparición cronológica (generaciones) o según la acción preferente sobre determinados grupos de bacterias. La primera clasificación contiene subgrupos con características poco homogéneas, por lo que se resumirán al final del apartado. A continuación se describe más ampliamente el segundo tipo.

CLASIFICACIÓN DE CEFALOSPORINAS EN FUNCIÓN DE LA ACCIÓN PREFERENTE

Cefalosporinas orales de acción preferente en infecciones producidas por bacterias grampositivas

Son muy efectivas en infecciones producidas por bacterias grampositivas y en menor medida frente a las producidas por gramnegativas. *Neisseria* es especialmente sensible.

- Cefalexina: es el antibiótico más antiguo del grupo. La dosis usual es de 250-500 mg c/6 horas.
- Cefaclor: la dosis usual es de 250-500 mg c/8 horas.
- Cefadróxilo: es el de mayor vida media del grupo, lo que permite su administración en dos dosis al día. La dosis usual es de 500 mg c/12 horas.
- Cefradina: la dosis usual es de 250-500 mg c/6 horas.

Cefalosporinas inyectables de acción preferente en infecciones producidas por bacterias grampositivas

Se administran por vía intramuscular e intravenosa y son más efectivas que las orales frente a infecciones producidas por bacterias gramnegativas.

La cefapirina y la cefalotina presentan algunos efectos adversos generales de forma más acusada (dolor en el punto de punción intramuscular y tromboflebitis en administración intravenosa).

- Cefapirina: la dosis es de 0,5-1 g c/4-6 horas.
- Cefalotina: puede producir nefrotoxicidad. Se administra en dosis de 0,5-1 g c/6 horas.
- Cefazolina: alcanza niveles en sangre superiores a las anteriores; además es menos irritante a nivel local y menos nefrotóxica. Se administra en dosis de 250-500 mg c/6-8 horas.

Cefalosporinas orales de acción preferente frente a infecciones producidas por bacterias gramnegativas

Algunas de ellas también actúan contra las bacterias grampositivas, pero su acción fundamental la ejercen contra las gramnegativas; no obstante, suelen ser poco activas frente a *Pseudomonas* y *Proteus*.

- Cefixima: tiene la ventaja de poder administrarse en una toma al día. La dosis usual es de 500 mg c/24 horas.
- Cefuroxima axetilo: es un precursor químico de la cefuroxima, es decir, un profármaco que una vez administrado por vía oral libera cefuroxima. Las indicaciones son las mismas que las de la cefuroxima inyectable (excepto en la meningitis). Se administra a dosis de 500 mg c/12 horas. La administración junto con alimentos favorece la absorción oral y aumenta la biodisponibilidad del fármaco.
- Cefpodoxima proxetilo: es el de mayor potencia y amplitud de espectro. La dosis usual es de 200 mg c/12 horas.
- Ceftibuteno: al igual que la cefixima, se puede administrar en una sola toma. La dosis habitual es de 400 mg c/24 horas.
- Cefprozilo: parecido a la cefuroxima axetilo. Se administra a dosis de 500 mg c/12 horas.

Cefalosporinas inyectables de acción preferente frente a infecciones producidas por bacterias gramnegativas

Son efectivas frente a las bacterias gramnegativas (suele ser poco sensible frente a *Pseudomona*). También tienen actividad frente a las grampositivas, aunque su efectividad es inferior a la de las cefalosporinas

rinas del grupo de acción preferente sobre grampositivas inyectables. Se administran por vía intramuscular e intravenosa.

- Cefamandol: es el más antiguo y experimentado del grupo. Se administra a dosis de 0,5-1 g c/4-8 horas.
- Cefonicida: a igual vía de administración e igual dosis alcanza mayores niveles en sangre que el cefamandol. La dosis de utilización es de 1-2 g c/24 horas.
- Cefuroxima: como la anterior, alcanza mayores niveles que el cefamandol con igual dosis y vía, es más estable que éste frente a la β -lactamasa y el espectro es algo más amplio que en los dos anteriores. Penetra fácilmente en el líquido cefalorraquídeo, por lo que es una de las cefalosporinas preferidas en el tratamiento de la meningitis, aunque se han descrito algunos fracasos en tratamientos pediátricos. Se administra a dosis de entre 0,75-1,5 g c/8 horas.
- Cefotaxima: junto a la ceftizoxima y la ceftriaxona, son cefalosporinas de amplio espectro y más activas que las tres primeras frente a *Serratia*, *Proteus vulgaris* y meningococo; es muy útil en el tratamiento de la meningitis. La dosis más usual se sitúa entre 1-2 g c/6-12 horas.
- Ceftizoxima: es útil en el tratamiento de la meningitis bacteriana y tiene una vida media larga, lo que permite administrar dosis de 1-2 g c/24 horas.
- Cefepima: antibiótico de amplio espectro, más efectivo que los tres anteriores frente a *Pseudomona aeruginosa* y más resistente a la acción de β -lactamasa. La dosis más habitual es de 1-2 g c/12 horas.

Cefalosporinas efectivas frente a pseudomonas

Son antibióticos de muy amplio espectro cuya característica más importante es la efectividad frente a infecciones producidas por *Pseudomona Aeruginosa*. Se administran por vía intramuscular e intravenosa.

- **Cefoperazona:** espectro dirigido contra bacterias grampositivas y anaerobios. Puede producir hipotrombinemia como efecto adverso. Se administra a dosis de 1-2 g c/12 horas.
- **Ceftazidima:** es la cefalosporina más útil frente a *Pseudomona* y en la meningitis producida por esta bacteria. La dosis de administración es de 1 g c/8 horas.

En este grupo se puede incluir también otra cefalosporina como la cefepima.

Cefalosporinas efectivas frente a infecciones producidas por bacterias anaerobias grampositivas y gramnegativas

Los dos antibióticos del grupo presentan un amplio espectro antibacteriano, con acción más marcada contra las bacterias gramnegativas anaerobias. Son también efectivas frente a gramnegativas aerobias.

- Cefoxitina: se administra por vía intramuscular e intravenosa a dosis de 1-2 g c/6-8 horas.
- Cefminox: se administra por vía intravenosa a dosis de 1-2 g c/8-12 horas.

CLASIFICACIÓN DE LAS CEFALOSPORINAS POR GENERACIONES

Se fueron obteniendo a partir de los años 70. La característica farmacológica más diferenciadora de los distintos grupos son las modificaciones en su espectro.

Cefalosporinas de 1ª generación

Son efectivas frente a infecciones producidas por cocos grampositivos y algunos bacilos gramnegativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*). Son:

- Orales: ceftroxilo, cefalexina y cefradina.
- Inyectables: cefalotina, cefazolina y cefapirina.

Cefalosporinas de 2ª generación

Tienen mayor actividad frente a enterobacilos gramnegativos y *Haemophilus influenzae*.

- Orales: cefuroxima axetilo, cefaclor, cefprozilo.
- Inyectables: cefamandol, cefoxitina, cefuroxima y cefonicida.

Cefalosporinas de 3ª generación

Son muy activas frente a enterobacilos gramnegativos, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae*.

Algunas cefalosporinas del grupo, como la cefoperazona y la ceftazidima, son efectivas frente a *Pseudomona aeruginosa*.

- Orales: cefixima, cefpodoxima protexilo y ceftibuteno.
- Inyectables: cefotaxima, ceftizoxima, cefoperazona, ceftriaxona, ceftazidima y cefminox.

Cefalosporinas de 4ª generación

Tienen mayor resistencia a β -lactamasas y más actividad frente a *Pseudomona aeruginosa*.

- Inyectables: cefipima.

OTROS ANTIBIÓTICOS β -LACTÁMICOS

Es un subgrupo muy heterogéneo de fármacos distintos químicamente al resto de los β -lactámicos, pero que tienen el mismo mecanismo de actuación. También poseen acción bactericida y un perfil toxicológico semejante al resto del grupo.

- Aztreonam: es una monobactama (los dos anillos de penicilinas y cefalosporinas han sido reducidos a uno), no tiene resistencia ni hipersensibilidad cruzada con el resto de los antibióticos β -lactámicos. Es resistente a β -lactamasas.

Tiene un espectro antibacteriano moderadamente amplio, con marcada acción sobre bacilos gramnegativos aerobios, especialmente enterobacterias. Es activo frente a infecciones producidas por *Pseudomona aeruginosa*, pero no lo es frente a cocos y bacilos grampositivos, ni sobre anaeróbicos.

Tiene aplicaciones terapéuticas parecidas a los antibióticos aminoglucósidos, con la ventaja de no ser nefrotóxico ni ototóxico y el inconveniente de no ser efectivo frente a infecciones producidas por ninguna especie anaeróbica.

Se administra por vía intramuscular e intravenosa y la dosis usual es de 1-2 g c/8 horas.

- Imipenem y meropenem: son carbapenemes obtenidos por modificación química del anillo β -lactámico (se ha sustituido un átomo de azufre por carbono). No presentan resistencia cruzada con el resto de antibióticos β -lactámicos, pero son inductores de β -lactamasa aunque sean resistentes a ella.

Son antibióticos de muy amplio espectro, efectivos frente a infecciones producidas por bacterias grampositivas y gramnegativas, tanto aerobias como anaerobias. Se utilizan en infecciones graves de etiología desconocida o múltiple como septicemia, sepsis abdominal y osteomielitis, o cuando otros antibióticos han fracasado.

El imipenem es el prototipo del grupo y se administra por vía intramuscular e intravenosa asociado a cilastina, un inhibidor de deshidropeptidasa, con el fin de prolongar su acción, ya que la cilastina evita la inactivación del imipenem (producida en el riñón fundamentalmente por esta enzima). La dosis habitual de administración es de 500-750 mg c/6-12 horas.

Como efectos adversos puede producir alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), reacciones de hipersensibilidad o alergias y superinfecciones.

El meropenem se administra por vía intravenosa a dosis de 0,5-1 g c/8 horas.

RECOMENDACIONES PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ANTIBIÓTICOS

- Indagar si el paciente es alérgico a las penicilinas o a algún otro fármaco.
- Tener en cuenta que la alergia se manifiesta con más frecuencia en pacientes con asma, dermatitis atópica y rinitis alérgica.
- Con las cefalosporinas se tendrá el mismo cuidado considerando que presentan hipersensibilidad cruzada con las penicilinas.
- Avisar al médico si aparece urticaria o cualquier otra reacción cutánea. Puede ser una reacción alérgica. La ampicilina produce este efecto con más frecuencia que los otros β -lactámicos.
- Es conveniente administrar las penicilinas 1 hora antes o 3 después de las comidas.
- Los preparados de acción prolongada no se deben administrar por vía intravenosa.
- Cuando se administren cefalosporinas o penicilinas de amplio espectro hay que estar atento a la posible aparición de síntomas que indiquen una superinfección.
- Cuando se administren sales sódicas es conveniente observar al paciente con cardiopatía por si aparece edema o dificultad respiratoria.
- Los pacientes tratados con cefalosporinas pueden dar falsos positivos en las pruebas de glucosuria y en las de Coombs.
- Las soluciones reconstituidas han de ser guardadas en el frigorífico y etiquetadas con la fecha de caducidad.
- No se deben añadir cefalosporinas a soluciones que contengan aminoglucósidos. Hay que administrar ambos antibióticos por separado.
- Las cefalosporinas que se administran por vía intramuscular se tienen que inyectar en una masa muscular grande, con una punción profunda y rotando el lugar de la inyección. De esta forma se disminuye el dolor y la inflamación. Por vía intravenosa también se debe rotar el sitio de administración para disminuir la posibilidad de que aparezca flebitis.
- Informar al paciente de la necesidad de continuar con el tratamiento prescrito el tiempo indicado aunque disminuyan o desaparezcan las molestias.

Antibióticos aminoglucósidos

Son antibióticos obtenidos de distintas cepas de *Streptomyces*.

Tienen una potente acción bactericida con un espectro dirigido contra bacterias gramnegativas aerobias, incluidas generalmente las enterobacterias, *Pseudomonas* y *Haemophilus*. También suelen ser activos frente a estafilococos, productores o no de β -lactamasa.

Actúan alterando la síntesis de las proteínas mediante la unión a fracción 30S ribosomal. Como resultado se producen proteínas defectuosas o bien la inhibición total de dicha síntesis de forma irreversible.

Los antibióticos que alteran la pared celular, como los β -lactámicos, facilitan la penetración de los aminoglucósidos, lo que provoca sinergismo entre ambos tipos de fármacos.

Se inactivan por distintas enzimas bacterianas y resisten a la inactivación en función del fármaco. La codificación genética de estas enzimas está contenida en plásmidos que se transmiten de una bacteria a otra; como es lógico, cuanto mayor sea el número de enzimas capaces de inactivar un mismo antibiótico mayor es la posibilidad de encontrar cepas resistentes.

La frecuencia de aparición de resistencia es un factor condicionante en la selección del antibiótico aminoglucósido; no se deben utilizar los más refractarios a ésta (netilmicina y amikacina) con el fin de mantenerlos como reserva por si se produce falta de respuesta a los demás.

El efecto secundario más característico es la ototoxicidad, que se puede manifestar con pérdida de audición y nefrotoxicidad con posible necrosis tubular aguda. El mecanismo de aparición de estos dos efectos tóxicos es saturable, ya que depende de la concentración del antibiótico sólo hasta un nivel determinado a partir del cual una mayor concentración no lleva asociada una mayor toxicidad. De ahí que las dosis altas espaciadas sean menos tóxicas que las dosis bajas repetidas, si se mantienen siempre los márgenes de dosis terapéuticas. Es preciso tener en cuenta que asociados a otros fármacos ototóxicos o nefrotóxicos aumenta el riesgo de toxicidad.

El riesgo de oto, nefro y neurotoxicidad aumenta en pacientes ancianos y con insuficiencia renal.

Además pueden producir bloqueo neuromuscular. El riesgo de este efecto aumenta cuando se administran por vía intravenosa rápida.

Los antibióticos aminoglucósidos se administran por vía parenteral, ya que ninguno de ellos se absorbe por vía oral. No obstante, algunos se administran por esta vía para ejercer una acción local en infecciones a nivel del digestivo.

Por vía intravenosa deben ir previamente diluidos y se deben administrar en 30-60 minutos.

CLASIFICACIÓN

ESTREPTOMICINA

Es efectiva frente a infecciones producidas por bacterias gramnegativas aerobias y *Mycobacterium tuberculosis*. Es la primera que se encontró y fue aislada por Waksman en 1944. Su administración prácticamente está restringida al tratamiento de la tuberculosis por vía intramuscular a dosis de 1 g/24 horas, seguido de una dosis de 1 g cada dos o tres días en la fase de mantenimiento.

NEOMICINA

Sólo se administra por vía tópica y por vía oral en infecciones intestinales para que actúe a nivel local.

AMIKACINA

Antibiótico potente y de amplio espectro antibacteriano. Se administra por vía intravenosa e intramuscular a dosis de 5 mg/kg/8 horas.

KANAMICINA

Actúa preferentemente sobre bacterias gramnegativas aerobias, *Mycobacterium tuberculosis* y estafilococos. No actúa sobre *Pseudomonas*, *Serratia* ni *Clostridium*. Igual que el anterior, se administra por vía intravenosa e intramuscular a dosis de 5 mg/kg/8 horas.

GENTAMICINA

Es, probablemente, el antibiótico más utilizado del grupo. Se administra por vía intramuscular e intravenosa a dosis de 1-1,7 mg/kg/8 horas.

TOBRAMICINA

Se administra por vía intravenosa e intramuscular a dosis de 1-1,7 mg/kg/8 horas; es equivalente al anterior, pero preferible en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*. De uso muy frecuente.

NETILMICINA

Se administra por vía intramuscular e intravenosa a dosis de 1,3-2,2 mg/kg/8 horas.

SISOMICINA

Se administra por vía intramuscular e intravenosa a dosis de 1-1,7 mg/kg/8 horas. Es una alternativa válida a la gentamicina.

ESPECTINOMICINA

Es un antibiótico distinto del resto de aminoglucósidos. Es efectivo frente a infecciones producidas por *Neisseria gonorrhoeae*, incluidas las cepas resistentes a antibióticos β -lactámicos. Se administra por vía intramuscular en el tratamiento de la gonorrea a dosis de 2-4 g en administración única. No produce nefrotoxicidad ni ototoxicidad.

Aunque la estreptomina, kanamicina y amikacina son activos contra *Mycobacterium tuberculosis*, sólo la estreptomina se encuentra incluida en el protocolo de tratamiento antituberculoso.

RECOMENDACIONES PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

- Vigilar la posible aparición de disminución auditiva.
- Prestar atención a la posible aparición de acúfenos y vértigos, ya que indicaría toxicidad vestibular.
- Estar atento frente a la aparición de síntomas de toxicidad renal y, en pacientes que presentan alteraciones renales previas a la administración del antibiótico, extremar los cuidados.
- Realizar balance hídrico y mantener una buena hidratación del paciente para prevenir la afectación renal.
- Poner en conocimiento del médico cualquier alteración que se produzca, por si fuera necesario cambiar el antibiótico o disminuir las dosis.
- No administrar a la vez con fármacos que produzcan toxicidad renal o ototóxicos.
- Observar la aparición de vómitos o diarrea.
- Administrados junto a bloqueantes neuromusculares o tras anestesia, se debe vigilar la posible aparición de apnea y debilidad muscular.
- Controlar el pH urinario.
- No mezclar con β -lactámicos ya que se inactivan.

Antibióticos glucopeptídicos

Son antibióticos bactericidas que ejercen su acción alterando la formación de la pared bacteriana. A diferencia de otros antibióticos como las penicilinas, no actúan sobre enzimas formadoras de la pared, sino uniéndose a los precursores y evitando así la formación de las cadenas de peptidoglicano que constituyen la estructura básica de la pared bacteriana. Por tanto, no necesitan penetrar en el interior de la bacteria, ya que actúan desde el exterior.

Debido a este mecanismo, no aparece resistencia cruzada con otros antibióticos, ni resistencia múltiple a la antibioterapia; además, la resistencia específica para glucopeptídicos es muy baja.

Son eficaces frente a bacterias grampositivas aerobias o anaerobias y carecen de actividad frente a las gramnegativas; su indicación más usual es el tratamiento de infecciones producidas por bacterias grampositivas productoras de β -lactamasa, especialmente frente a todas las cepas de estafilococo meticilín-resistente y otros casos de resistencia múltiple a antibióticos.

Se utilizan como alternativa a los antibióticos β -lactámicos en infecciones por bacterias grampositivas en pacientes alérgicos a éstos o en situaciones especiales.

Los efectos adversos más característicos que pueden producir son nefrotoxicidad, ototoxicidad, hipotensión y reacciones de hipersensibilidad o alergia. Hay que tener especial precaución en pacientes con insuficiencia renal.

CLASIFICACIÓN

VANCOMICINA

Se administra por vía intravenosa en infusión lenta (durante una hora como mínimo) a dosis de 500 mg/6 horas y por vía oral de 125-500 mg/6 horas. No se administra por vía intramuscular porque puede producir necrosis tisular.

Sólo se debe recurrir a este antibiótico en situaciones especiales. Es el antibiótico de elección en el tratamiento de la colitis pseudomembranosa producida por *Clostridium difficile*.

Puede producir, sobre todo si no se administra lentamente por vía intravenosa, el llamado “síndrome del hombre rojo”, debido al intenso eritema por la liberación masiva de histamina. También puede provocar flebitis y fiebre. En infusión endovenosa debe hacerse lentamente y hay que diluirlo en cantidad suficiente.

TEICOPLANINA

Es un antibiótico más nuevo que el anterior y menos tóxico. Se puede administrar por vía intravenosa rápida a una dosis de 3-6 mg/kg/24 horas.

Antibióticos polipeptídicos

Sintetizados por distintas cepas de *Bacillus polymyxa*, actúan alterando el componente lipídico de la membrana bacteriana al adherirse los fosfolípidos de éstas. Como consecuencia, se altera el mantenimiento de la barrera osmótica y los mecanismos de transporte a ambos lados de la membrana. Tienen acción bactericida sobre bacterias gramnegativas aerobias, incluidas muchas enterobacterias.

Sus efectos secundarios más característicos son nefrotoxicidad, con posible lesión de los túbulos contorneados; neurotoxicidad (parestias, falta de coordinación) y reacciones de hipersensibilidad o alergia.

CLASIFICACIÓN

COLISTINA

Es efectiva frente a infecciones producidas por bacilos gramnegativos aerobios, incluidas muchas especies de enterobacterias y *Pseudomona aeruginosa*. No es efectiva frente a *Neisseria*, bacterias grampositivas y bacterias anaerobias.

Se utiliza fundamentalmente en infecciones por *Pseudomonas* (infecciones de vías urinarias, quemaduras, meningitis, neumonía, septicemia) por vía parenteral y por vía oral en infecciones intestinales para actuar en el intestino, ya que no se absorbe.

Se puede administrar por vía intramuscular o intravenosa a dosis de 1,25-2,5 mg/kg/12 horas y por vía oral a dosis de 1,7-5 mg/kg/8 horas.

POLIMIXINA B

Se administra generalmente por vía tópica asociada a otros fármacos, por ejemplo en forma de pomadas o colirios.

Rifamicinas

Derivan de sustancias producidas por *Streptomyces mediterranei*. Son antibióticos con acción bacteriostática o bactericida dependiendo de la dosis y de la susceptibilidad de la bacteria. Actúan, fundamentalmente, bloqueando la síntesis de ARN, mediante la inhibición de la ARN-polimerasa dependiente del ácido (ADN) bacteriano.

Son efectivas frente a infecciones producidas por bacterias grampositivas y también frente a algunas gramnegativas incluidas *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Legionella*. A dosis altas pueden ser efectivas frente a clamidias y ciertos virus.

Normalmente se utilizan en infecciones por *Mycobacterium*, en profilaxis de meningitis meningocócica y erradicación de meningococo en portadores, en profilaxis de infecciones por *Haemophilus influenzae*, en el tratamiento de estafilococis meticilin-resistentes y en otras infecciones por grampositivas y gramnegativas resistentes al tratamiento convencional.

Inducen rápidamente a la aparición de resistencias. Por este motivo, casi nunca se administran en monoterapia sino en regímenes combinados, ya que de esta forma la incidencia de resistencia es menor.

CLASIFICACIÓN

RIFAMICINA

Está indicada en el tratamiento de la tuberculosis y en portadores asintomáticos de *Neisseria meningitidis*. También puede administrarse en infecciones respiratorias, hepatobiliares, óseas, de piel y tejidos blandos, septicemia y lepra.

Sólo se administra por vía parenteral, intravenosa lenta o intramuscular, a dosis de 500-1.500 mg/24 horas.

Puede producir como efectos adversos alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) y coloración rojiza de la orina, heces, esputo, sudor, saliva y lágrimas.

RIFAMPICINA

Es el antibiótico más utilizado del grupo y un fármaco básico en el tratamiento de la tuberculosis y la lepra, ya que tiene una elevada actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias.

Sus principales indicaciones son: el tratamiento de la tuberculosis en asociación con otros agentes tuberculostáticos, infecciones micobacterianas atípicas y en la profilaxis de la meningitis meningocócica.

Se administra por vía oral e intravenosa a dosis de 600-1.200 mg/24 horas. Los alimentos retardan y disminuyen la absorción de este fármaco a nivel intestinal. Se recomienda tomarlo en ayunas.

Como efectos adversos más característicos, la rifampicina puede producir alteraciones hepatobiliares, alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea), reacciones alérgicas y coloración rojiza de la orina, heces, esputo, sudor, saliva y lágrimas.

La administración intermitente de rifampicina se puede acompañar de reacciones adversas como anemia, trombocitopenia, alteraciones renales, fiebre, mialgias y cefaleas.

La rifampicina se comporta como inductor enzimático, activa enzimas del sistema de citocromo P₄₅₀; por tanto, acelera el metabolismo de diversos fármacos, lo que facilita su eliminación y disminuye su eficacia. En-

tre los fármacos cuyo metabolismo se puede ver acelerado si se administran conjuntamente con rifampicina se pueden citar: anticonvulsivantes como la fenitoína, antiarrítmicos como la quinidina, anticoagulantes orales como la warfarina, antifúngicos como el fluconazol, barbitúricos y bloqueantes de los canales del calcio como el diltiazem.

RIFABUTINA

Es un antibiótico cuya administración se mantuvo relegada hasta la aparición del SIDA por su efectividad en la prevención de infecciones por *Mycobacterium avium-intracelulares* y por tener mejor penetración intracelular. Para el resto de infecciones, la rifabutina es igual o inferior a la rifampicina.

Su absorción oral es mejor que la de la rifampicina y se administra a dosis de 300-600 mg/24 horas.

Tetraciclinas

Tienen acción bacteriostática y actúan inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas y fijándose a la subunidad 30S ribosomal.

Las tetraciclinas tienen un espectro muy amplio que cubre bacterias grampositivas y gramnegativas, aunque son más eficaces frente a infecciones producidas por las primeras.

Comúnmente se utilizan en el tratamiento de infecciones como las producidas por clamidias, rickettsias y micoplasmas (neumonía atípica). También se administran en el tratamiento de la brucelosis, acné grave, sífilis y gonorrea (cuando no se pueden administrar antibióticos β -lactámicos), cólera, en la erradicación de meningococos en portadores (sólo la minociclina) y en la prevención de la diarrea del viajero por cepas enterotóxicas de *Escherichia coli* (sólo la doxiciclina).

Ha sido uno de los grupos de antibióticos más utilizados, lo que ha conllevado la aparición de un gran número de cepas bacterianas resistentes. La resistencia se establece de forma lenta y generalmente está mediada por plásmidos.

Sus efectos secundarios más característicos son de tipo digestivo (náuseas, vómitos, diarrea) cuando se administran por vía oral; también producen alteraciones dermatológicas (fotosensibilidad) e infecciones de boca y vagina por hongos. Además, pueden ocasionar toxicidad renal y hepática, tromboflebitis cuando se administran por vía intravenosa y dolor en el punto de inyección por vía intramuscular.

Es conveniente recordar que las tetraciclinas tienen afinidad con el tejido óseo, por lo que no se debe administrar en el último trimestre de embarazo ni hasta los doce años de edad, salvo casos de extrema necesidad, ya que pueden causar alteraciones óseas con retraso del crecimiento. También pueden producir decoloración permanente de los dientes si se administran en la edad de formación, especialmente si el tratamiento es prolongado.

Las tetraciclinas alteradas (caducadas) pueden orinar lesión de los túbulos renales.

Cuando se administran por vía oral, no deben ingerirse conjuntamente con antiácidos, sales de hierro, calcio o zinc o abundante leche y/o derivados, ya que se combinan con metales formando complejos no absorbibles y se puede disminuir la eficacia del antibiótico. Se recomienda tomar en ayunas para minimizar la interferencia en su absorción; no obstante, hay que tener en cuenta que los alimentos pueden paliar la irritación gástrica que estos fármacos producen. Además, las tetraciclinas pueden reducir la eficacia terapéutica de los antibióticos bactericidas y los anticonceptivos orales.

CLASIFICACIÓN

TETRACICLINA

Se administra por vía oral a dosis de 250-500 mg/6 horas.

CLORTETRACICLINA

Es administrada por vía oral a dosis de 250-500 mg/6 horas.

OXITETRACICLINA

Se suministra por vía oral e intramuscular; la dosis usual es de 250-500 mg/6 horas.

Los tres antibióticos anteriores son los más antiguos del grupo, tienen una vida media baja y por tanto es necesario administrar de tres a cuatro tomas al día, lo que puede ser un inconveniente para que el paciente cumpla correctamente la prescripción.

DEMECLOCICLINA

Se administra por vía oral a dosis de 300 mg/12 horas. Tiene una mayor incidencia de alteraciones dermatológicas (fotosensibilidad).

DOXICICLINA

Se aplica por vía oral e intravenosa a una dosis de 100-200 mg/12-24 horas. Es la tetraciclina de elección en pacientes con insuficiencia renal.

MINOCICLINA

A diferencia del resto de tetraciclinas, su efecto adverso más característico es de tipo vestibular, con aparición de vértigo. Se administra por vía oral e intravenosa a una dosis de 100-200 mg/12 horas.

Tanto la minociclina como la doxiciclina se metabolizan en el hígado y se eliminan por heces; el resto se eliminan inalteradas, excepto la clortetraciclina, que lo hace después de inactivarse por orina, por lo que pueden estar contraindicadas en insuficiencia renal, aunque tienen la ventaja de ser efectivas en infecciones de vías urinarias.

Macrólidos y lincosánidos

Son dos grupos de antibióticos químicamente distintos, pero con características farmacológicas comunes.

Su acción es predominantemente bacteriostática y actúan inhibiendo la síntesis de proteínas mediante la unión a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano.

Su espectro bacteriano es semejante al de la penicilina G; son efectivos en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias grampositivas, incluido el estreptococo y muchas cepas de estafilococo, y algunas gramnegativas.

La resistencia puede aparecer por distintos mecanismos, como por ejemplo, por modificación de la subunidad 50S del ribosoma (se transmite por plásmidos), que produce una disminución en la unión del antibiótico a la subunidad. Puede haber resistencia cruzada.

CLASIFICACIÓN

MACRÓLIDOS

El primer antibiótico del grupo (la eritromicina) fue aislado de *Streptomyces erythreus*.

Se administran como alternativa a las penicilinas en infecciones por bacterias grampositivas en caso de resistencia o alergia a éstas. Es el tratamiento de elección en infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema*, *Campylobacter jejuni*, *Corynebacterium* y *Bordetella pertussis*.

La eritromicina y otros antibióticos macrólidos se pueden comportar como inhibidores del citocromo P₄₅₀, lo que disminuye el metabolismo y potencia el efecto de fármacos como el astemizol, la ciclosporina, la digoxina, el triazolam, la teofilina y los anticoagulantes orales.

Los efectos adversos más característicos de los macrólidos son las alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), las reacciones alérgicas y las alteraciones hepatobiliares como ictericia colestática, que suele ceder al suspender el tratamiento. En administración intravenosa pueden producir tromboflebitis.

ERITROMICINA

Tiene el inconveniente de necesitar tres o cuatro tomas al día por vía oral y además se inactiva rápidamente en el medio ácido del estómago; por eso, se administra en forma de ésteres o sales (estearato, etilsuccinato, estolato), más resistentes al medio ácido. La dosis oral es de 0,5-1 g/6 horas; también se puede administrar por vía intravenosa a dosis de 15-20 mg/kg/día y por vía tópica. La administración muscular es muy dolorosa, por lo que no se administra por esta vía.

Está indicada en infecciones como carbunco, difteria, legionelosis, gonorrea, tos ferina, faringitis, acné y en infecciones cutáneas, de tejidos blandos y respiratorias.

Es el macrólido más utilizado como alternativa a las penicilinas.

JOSAMICINA

Se administra por vía oral a dosis de 500 mg/6-12 horas.

ESPIRAMICINA

Además de las indicaciones generales, puede utilizarse en el tratamiento de la toxoplasmosis. Se administra por vía oral a dosis de 500 mg/6-8 horas.

ACETILESPIRAMICINA

Se suministra por vía oral a dosis de 1-2 g/6-8 horas.

MIDECAMICINA

Se administra por vía oral a dosis de 600-900 mg/12 horas.

ROXITROMICINA

Es aplicada por vía oral a dosis de 150 mg/12 horas.

CLARITROMICINA

Es, probablemente, la mejor alternativa a la eritromicina. Sólo necesita dos tomas al día, es estable en medio ácido y causa menos intolerancia digestiva. Su acción es igual o superior a la de la eritromicina.

Forma parte del los regímenes de erradicación de *Helicobacter pylori* en úlcera gastroduodenal. También se utiliza en el tratamiento de infecciones localizadas o diseminadas por *Mycobacterium avium* en pacientes con SIDA.

Se administra por vía oral a dosis de 250 mg/12 horas e intravenosa a dosis de 500 mg/12 horas.

AZITROMICINA

Tiene la ventaja de necesitar sólo una toma al día y producir menos intolerancia digestiva. Se recomienda administrar en ayunas para obtener una buena absorción.

Es ligeramente menos activa que las demás frente a infecciones por bacterias grampositivas, pero más activa que otros macrólidos frente a *Haemophilus influenzae* y *Mycoplasma*. Se administra sólo por vía oral a dosis de 500 mg/24 horas.

La claritromicina y la azitromicina son los antibióticos más nuevos del grupo y poseen ventajas en cuanto al espectro de acción y a su potencia, lo que ha permitido su utilización en infecciones específicas por patógenos inusuales.

LINCOSÁNIDOS

Son antibióticos de espectro antibacteriano medio, con acción más marcada sobre bacterias grampositivas así como gramnegativas anaerobias. Son activos también sobre micoplasmas. Se administran fundamentalmente en infecciones producidas por anaerobios, incluido *Bacteroides fragilis*.

Los lincosánidos pueden producir como efectos secundarios más característicos alteraciones gastrointestinales (más frecuentes con clindamicina), reacciones alérgicas, tromboflebitis y colitis pseudomembranosa con aparición de sangre y mucus en las heces debida a lesiones en la mucosa del colon o del recto. Suelen cesar al retirar el tratamiento y son debidos a una superinfección por *Clostridium difficile*. El tratamiento farmacológico consiste en la administración de vancomicina por vía oral o del quimioterápico antiinfeccioso metronidazol por vía intravenosa u oral.

CLINDAMICINA

Es el antibiótico de elección, ya que tiene mejor absorción oral, mayor eficacia y menos efectos adversos. Se administra por vía intramuscular o intravenosa a dosis de 150-450 mg/6-8 horas y por vía oral a dosis de 300-600 mg/6 horas. También se administra por vía tópica.

LINCOMICINA

Se administra por vía oral a dosis de 600 mg/6-8 horas; intramuscular, 600 mg/12-24 horas e intravenosa, 600-1.000 mg/8-12 horas.

Cloranfenicol y análogos

Son antibióticos poco utilizados debido, fundamentalmente, a su toxicidad; tienen acción bacteriostática y amplio espectro. Presentan una acción especialmente marcada sobre bacterias gramnegativas anaeróbicas y cocos y bacilos grampositivos aeróbicos y anaeróbicos; además, son efectivos frente a espiroquetas, clamidias, rickettsias y micoplasmas.

Actúan alterando la síntesis proteica bacteriana mediante la unión a la subunidad ribosómica 50S. También pueden inhibir dicha síntesis, aunque en menor proporción, en células de mamíferos, sobre todo en las de la médula ósea.

La aparición de resistencias es lenta, pero ha aumentado considerablemente y es debida, en la mayoría de los casos, a la producción bacteriana de una acetiltransferasa específica que inactiva el antibiótico.

Dentro de este grupo se encuentran el cloranfenicol y el tianfenicol. Este último es menos utilizado y su rasgo más característico es que se elimina por vía renal como fármaco activo.

CLASIFICACIÓN

CLORANFENICOL

Fue aislado por primera vez a final de la década de los 40 a partir de *Streptomyces venezuelae*. No se debe administrar en infecciones leves que puedan ser tratadas con otros antibióticos.

Está indicado en el tratamiento de infecciones como absceso cerebral por *Bacteroides fragilis*, actinomicosis, artritis séptica por *Haemophilus influenzae*, sífilis, brucelosis, celulitis por *Haemophilus influenzae*, fiebre paratifoidea, fiebre recurrente, fiebre tifoidea (*Salmonella typhi*), granuloma inguinal, infecciones digestivas, meningitis (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus*), infecciones óseas, otitis media secretora crónica, neumonía (*Haemophilus influenzae*) y en profilaxis y tratamiento de infecciones cutáneas.

Tiene una buena absorción oral, penetra bien en todos los tejidos (atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria) y se elimina por orina en forma inactiva conjugado con ácido glucurónico.

Se administra por vía oral, intramuscular e intravenosa a dosis de 12,5 mg/kg/6 horas. En niños prematuros y con menos de dos semanas es necesario tener en cuenta que la administración de dosis altas puede producir una reacción tóxica denominada "síndrome gris del recién nacido", con aparición de vómitos, inapetencia, alteraciones respiratorias, distensión abdominal, acidosis metabólica, hipotensión y cianosis, debido a una menor actividad metabólica y a una menor eliminación renal del fármaco en neonatos.

Por otro lado, es necesario modificar la dosis en circunstancias especiales como insuficiencia renal y/o hepática.

El cloranfenicol es un inhibidor enzimático que puede disminuir el metabolismo de fármacos como anticoagulantes orales, antidiabéticos orales, cimetidina, fenitoína y paracetamol y, por tanto, prolongar la vida media y potenciar el efecto de éstos.

Su efecto adverso más importante, aunque poco frecuente, es la depresión de la médula ósea, que puede originar anemia, leucopenia y trombocitopenia. Este efecto depende de la dosis y es reversible al suspender la administración del antibiótico. También puede producir alteraciones dermatológicas, alteraciones neurológicas (neuropatía periférica, cefalea), alteraciones psicológicas/psiquiátricas (depresión, confusión, delirio), alteraciones inmunológicas (fiebre, angioedema) y alteraciones digestivas (náuseas, vómitos, diarrea, alteraciones del gusto, glositis, estomatitis).

Fármacos antimicóticos

La micosis es una enfermedad producida por hongos, que se asientan en la piel y en las mucosas, en la superficie o en el interior de los tejidos (SNC, hueso, riñón, pulmón). Los fármacos antimicóticos son aquellos que se utilizan en el tratamiento de estas enfermedades. Las infecciones producidas por hongos han aumentado considerablemente en los últimos años, debido fundamentalmente al uso indiscriminado de antibióticos, que eliminan tanto las bacterias saprofitas como las patógenas, además de la función que ejercen en el desarrollo de los hongos.

Las micosis superficiales afectan a las mucosas, piel y anejos (uñas y pelo) y son producidas generalmente por hongos del género *Candida* y *Trichophyton* (tiña). Las micosis cutáneas se tratan por vía tópica generalmente, con pomadas y cremas; sólo en casos en los que la situación del paciente haga sospechar la extensión del proceso se utilizan antibióticos antimicóticos por vía sistémica.

Las micosis profundas pueden afectar a órganos o ser sistémicas, puesto que se produce una diseminación en sangre de la infección. Son más graves que las anteriores y son causadas por numerosos hongos.

Suelen aparecer en personas tratadas con fármacos inmunosupresores y en aquellas que padecen enfermedades graves.

FÁRMACOS ANTIMICÓTICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS MICOSIS

NISTATINA

Antibiótico no absorbible por vía oral, que no debe de administrarse por vía intramuscular ya que es muy irritante, ni por vía intravenosa por ser muy tóxico.

Su mecanismo de acción consiste en la desorganización de la membrana del hongo.

Se tolera muy bien por vía tópica. Se utiliza en el tratamiento de las micosis superficiales sobre todo en las candidiasis de piel y mucosas. Se emplea en forma de óvulos y tabletas vaginales en el tratamiento de la micosis vaginal y en forma de jarabe y comprimidos en el tratamiento de la micosis digestiva y orofaríngea.

Efectos adversos

La administración por vía oral puede provocar síntomas de irritación digestiva tales como náuseas, vómitos y diarrea, que desaparecen al disminuir la dosis o al finalizar el tratamiento. Por vía tópica puede provocar dermatitis de contacto.

MICONAZOL

Antifúngico de amplio espectro, derivado imidazólico. Se emplea en el tratamiento de las dermatomicosis por vía tópica; por vía oral se utiliza para el tratamiento de las candidiasis del tubo digestivo y por vía intravenosa, aunque es bastante tóxico, se utiliza a veces para tratar alguna micosis que tiene una mala respuesta con el tratamiento de anfotericina B.

Efectos adversos

Los efectos que pueden aparecer si se utiliza por vía intravenosa son prurito, náuseas, ansiedad, tromboflebitis y aumento del colesterol y triglicéridos en sangre. Por vía tópica puede producir prurito e irritación de la piel.

GRISEOFULVINA

Este antimicótico es útil sólo en el tratamiento de la dermatomicosis y carece de actividad frente a otras bacterias, virus u hongos. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos y la formación de la mitosis. De absorción rápida por vía oral, se degrada parcialmente por el hígado. Se elimina por vía renal, también por el sudor y las células precursoras de queratina de la piel, de ahí su eficacia en el tratamiento de la tiña y las onicomicosis. Los síntomas desaparecen en poco tiempo, pero el tratamiento debe continuar el tiempo suficiente para que desaparezca el tejido enfermo.

Efectos adversos

Pueden ser cefalea, intolerancia al alcohol, molestias gastrointestinales, alteraciones neurológicas como neuritis, vértigo o confusión, alergia cutánea con urticaria, exantema o fotosensibilidad y hepatotoxicidad.

Debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, en el recién nacido y en mujeres embarazadas.

ANFOTERICINA B

Este antibiótico sólo se emplea por vía parenteral intravenosa. Tiene un amplio espectro antimicótico. Tiene la capacidad de desorganizar la membrana del parásito, lo que aumenta la permeabilidad celular, con la consiguiente pérdida del material citoplasmático. Atraviesa mal la BHE, por lo que se debe utilizar la vía intrarraquídea en meningitis por hongos; pasa bien la barrera placentaria. Es de uso exclusivamente hospitalario por vía intravenosa. La preparación debe hacerse siguiendo las indicaciones del laboratorio y siempre en suero glucosado. Es un antibiótico muy eficaz pero extremadamente tóxico.

Efectos adversos

Los que pueden aparecer son:

- Reacciones locales: tromboflebitis, meningitis química cuando la aplicación es intratecal.
- Reacciones inmediatas: fiebre, cefalea, temblores, náuseas y vómitos.
- Nefrotoxicidad.
- Alteraciones electrolíticas.
- Alteraciones hemáticas: anemia y trombocitopenia.
- Alteraciones digestivas: náuseas, vómitos y diarrea.
- Alteraciones hepáticas: insuficiencia hepática aguda con ictericia.
- Alteraciones neurológicas: convulsiones y polineuritis.

FLUCITOSINA

Su mecanismo de acción libera el fluoruracilo en el interior del hongo, por la acción de la enzima citosín-desaminasa, inhibiendo con ello la síntesis de los ácidos nucleicos. Se administra por vía oral, se absorbe con rapidez y es efectiva frente a un número limitado de infecciones micóticas. Aparecen resistencias fácilmente, por lo que no suele administrarse sola y se asocia con anfotericina B en infecciones sistémicas. Es menos tóxica que la anfotericina B pero puede provocar, como efectos adversos, molestias gastrointestinales (diarrea), leucopenia y trombocitopenia y disfunción hepática con aumento de las transaminasas.

KETOCONAZOL

Es un derivado imidazólico, de actividad antimicótica de amplio espectro. Se utiliza como primera elección en el tratamiento de la candidiasis de piel y mucosas y como segunda elección en las micosis profundas. Por vía oral se absorbe a nivel intestinal, circula unido a proteínas (97%) y se distribuye por todo el organismo a excepción del SNC. Se metaboliza por oxidación hepática. Entre los efectos farmacológicos destaca la supresión de la síntesis gonadal y suprarrenal de andrógenos. Bloquea también la síntesis de glucocorticoides suprarrenales, así como los receptores de estas hormonas en el nivel periférico. Como efectos adversos pueden aparecer náuseas, vómitos, prurito, cefalea, fotofobia, anorexia, hemorragia gingival y uterina, elevación de las transaminasas, dolor abdominal y somnolencia.

FLUCONAZOL, ITRACONAZOL

Estos antibióticos antimicóticos de amplio espectro se utilizan en micosis superficiales y profundas. El flucanazol es un derivado imidazólico que se absorbe en el intestino, se elimina por el riñón de forma lenta sin biotransformarse, lo que limita su administración a una toma diaria. Se utiliza para evitar las recidivas en pacientes con VIH que han tenido infecciones fúngicas. También es utilizado en el tratamiento de meningitis por hongos. Parece menos tóxico que el ketoconazol y la anfotericina B. Puede producir diarrea, vómitos, cefalea, erupción cutánea y dolor abdominal. No debe administrarse a pacientes con hepatopatías y deben extremarse las precauciones cuando los pacientes tomen anticoagulantes orales, tiazidas y rifampicina.

CLOTRIMAZOL, ECONAZOL Y TIOCONAZOL

El clotrimazol se emplea en el tratamiento de la dermatomicosis. Se aplica en piel y vagina para el tratamiento de infecciones fúngicas en dichos lugares de localización. Puede provocar prurito, eritema, esco-

zor, etc. El econazol se emplea en el tratamiento de la tiña y el tioconazol frente a dermatófilos y cándidas. Es más eficaz en el tratamiento de la dermatofitosis superficiales y la candidiasis de piel y vagina que los dos anteriores. Las reacciones adversas son de tipo local ya que casi no se absorbe a través de piel y mucosas.

RECOMENDACIONES PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ANTIMICÓTICOS.

- En el tratamiento de la candidiasis oral, antes de usar el medicamento, el paciente debe realizar una correcta higiene bucal y mantener el fármaco en la boca durante unos minutos.
- Los pacientes que utilizan nistatina deben evitar el contacto manual con los preparados, debido a la posible aparición de dermatitis de contacto.
- Es recomendable informar de la importancia de llevar a cabo una higiene escrupulosa de la zona afectada, así como un cambio diario de ropa y lavado de la misma.
- Está contraindicado el consumo de alcohol durante el tratamiento pues puede dar lugar a taquicardia y enrojecimiento facial.
- No realizar exposición directa a rayos UVA ni al sol.
- Si aparecen síntomas de hipersensibilidad cutánea con el tratamiento tópico de anfotericina B, es conveniente ponerlo inmediatamente en conocimiento del médico.
- El vial de anfotericina B se diluye en agua estéril, según aconsejen las instrucciones del laboratorio farmacéutico. El medicamento diluido se prepara en suero glucosado. Una vez reconstituida dura sólo 24 horas en el frigorífico.
- Evitar la extravasación del medicamento, es muy irritante para los tejidos.
- Al inicio del tratamiento hay que observar frecuentemente al paciente por si sufre cualquier reacción. En las horas siguientes a la administración del fármaco puede aparecer fiebre; si ocurre, habrá que ponerlo en conocimiento del médico.

Farmacos antivíricos

Los virus son agentes infecciosos formados por ADN o ARN cubierto de una envoltura proteica llamada cápside. No se replican y colonizan las células utilizando sus sistemas metabólicos.

En la actualidad existen pocos fármacos que sean efectivos frente a infecciones víricas. Los fármacos antivirales no deben ser tóxicos para las células huésped, de ahí la complejidad para obtenerlos. Existe una gran variedad de virus susceptibles de producir patología en el hombre.

CLASIFICACIÓN

ACICLOVIR

Análogo sintético de la guanosina, el aciclovir es eficaz en el tratamiento de las infecciones por herpes simple y varicela zóster en pacientes inmunodeprimidos. También se emplea en el tratamiento de la encefalitis herpética del recién nacido y del adulto. No interfiere en los procesos bioquímicos de las células que no están infectadas por el virus. Su administración es por vía oral, intravenosa y tópica. Por esta última es bien tolerado pero puede producir picor y escozor. Por vía intravenosa puede afectar a la función renal y producir neurotoxicidad, con menor incidencia cuando se infunde de manera continua. Por vía oral produce náuseas y vómitos.

IDOXURIDINA (IDU) Y TRIFLURIDINA

Son análogos de la timidina e interfieren en la síntesis de los ácidos nucleicos. La idoxuridina se emplea poco debido a la irritación que produce en la piel y en las mucosas; la trifluridina es menos tóxica. Son de uso tópico en forma de solución o crema. Son fármacos útiles frente a las infecciones herpéticas.

AZT

Fármaco utilizado contra la infección por VIH. No cura la enfermedad, pero administrada en fases precoces de la misma retrasa la progresión y el inicio de los síntomas de la inmunodeficiencia. Tiene buena absorción por vía oral. El empleo de este fármaco aumenta la supervivencia de los pacientes con SIDA, mejorando la función inmunológica y reduciendo la incidencia de infecciones oportunistas. Como principal efecto adverso aparece la depresión medular con anemia, que en algunos casos requiere transfusión. También produce náuseas, exantema, mialgias, cefalea, insomnio, neurotoxicidad, hepatotoxicidad y cambios en la pigmentación de las uñas. En la actualidad este fármaco se usa en combinación con otros antivirales.

VIDARABINA

Nucleósido sintético derivado de la adenosina, posee actividad antivírica frente al virus del herpes. Se emplea para el tratamiento de la meningoencefalitis por herpes simple, queratoconjuntivitis; también es efectiva en el tratamiento del herpes simple neonatal contraído por el recién nacido como consecuencia del herpes genital de la madre. Se administra por vía intravenosa y tópica. Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas, vómitos y diarrea. También puede aparecer tromboflebitis, neuropatía periférica, parestesias dolorosas, hepatotoxicidad, cuadro psicótico y depresión de la médula ósea. Sólo se utiliza en infecciones graves.

GANCICLOVIR

Fármaco de alta toxicidad hemática que se usa sólo en el tratamiento de infecciones agudas por citomegalovirus, en pacientes inmunodeprimidos y trasplantados. La vía de administración puede ser oral e intravenosa.

INTERFERÓN

Este fármaco ha sido introducido recientemente para el tratamiento de las verrugas genitales y la hepatitis crónica B y C. El efecto antivírico del interferón parece que es debido a la formación de enzimas que inhiben la síntesis de proteínas víricas y degradan el ARN vírico. La administración de interferón en el tratamiento de la hepatitis controla la enfermedad, no así las recidivas que son frecuentes una vez suspendido el tratamiento.

Como efectos adversos cabe destacar la aparición de fiebre, cefalea y malestar general.

VIDARABINA

Posee actividad antivírica frente al virus del herpes. Su mecanismo de acción se realiza por el bloqueo que ejerce sobre la síntesis del ADN vírico. Está indicada en el tratamiento de la meningoencefalitis por herpes simple; también es efectiva en el tratamiento del herpes neonatal y del herpes zóster en pacientes inmunodeprimidos. Su forma de administración es por vía intravenosa y produce molestias gastrointestinales, neurotoxicidad y erupciones cutáneas.

AMANTADINA Y ZANAMAVIR

Se emplean en el tratamiento precoz y en la profilaxis de las infecciones por *virus influenza A*, causantes de las epidemias gripales; sólo son efectivos frente a este tipo de virus. Son aplicadas en los sujetos con riesgo de infección como profilaxis.

El zanamavir se utiliza en inhalaciones, en pacientes asmáticos en tratamiento con otros inhaladores; debe de administrarse después de haber utilizado los medicamentos antiasmáticos. También es eficaz frente al *virus influenza B*.

La amantidina se administra por vía oral y se elimina en orina sin metabolizarse. Puede producir toxicidad en pacientes con insuficiencia renal al acumularse, especialmente en el SNC, lo que provoca vértigo, confusión, insomnio y excitación motora.

INDINAVIR

Fármaco bien tolerado que inhibe la acción de una proteasa que rompe las proteínas de las células infectadas transformándolas en partículas virales. Se absorbe bien por vía oral, aunque los alimentos retrasan su absorción. Se recomienda su administración en ayunas; no se debe de dar junto a comidas ricas en grasas y abundantes. Se debe administrar con mucho líquido para aumentar la solubilidad del antirretroviral en orina y disminuir el riesgo de nefrolitiasis.

RESUMEN

- Los antibióticos son fármacos antiinfecciosos capaces de destruir bacterias (acción bactericida) o inhibir su crecimiento (acción bacteriostática).
- El espectro antibacteriano de un antibiótico es el conjunto de agentes microbianos sobre los que actúa dicho antibiótico.
- Los antibióticos actúan por distintos mecanismos:
 - Inhibiendo la síntesis y reparación de la pared bacteriana: antibióticos β -lactámicos y glicopeptídicos.
 - Alterando la permeabilidad de la membrana bacteriana: antibióticos polipéptidos.
 - Inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas: tetraciclinas, aminoglucósidos, cloranfenicol, macrólidos y lincosánidos.
 - Inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos bacterianos: rifamicinas.
- Los dos primeros mecanismos se asocian a la acción bactericida y los dos últimos a la acción bacteriostática.
- La resistencia bacteriana es la incapacidad de un antibiótico para actuar contra la bacteria y puede ser natural o adquirida. Esta última suele ser el resultado de la administración inadecuada de antibióticos y aparece como un mecanismo de defensa de la bacteria frente al fármaco.
- La resistencia es un problema grave, por lo que es muy importante conocer los factores que pueden facilitar su aparición (dosis bajas de antibióticos, intervalos largos entre dosis, prescripción inadecuada, duración del tratamiento corta o muy larga, etc.).
- Para la administración correcta de antibióticos es necesario tener la sospecha o confirmación de que la infección es de origen bacteriano y si es posible, especialmente en infecciones graves, puede ser necesario identificar la bacteria causante de la infección para que se administre un antibiótico lo más específico posible.
- Si en la administración de todos los fármacos es importante cumplir correctamente las pautas de dosificación, en éstos lo es especialmente, ya que no sólo se puede producir fracaso terapéutico sino también la aparición de resistencia bacteriana al antibiótico.
- En general, para el mejor cumplimiento por parte del paciente son mejores los antibióticos orales con una o dos tomas al día.
- Es necesario extremar la precaución en la primera administración de un antibiótico (sobre todo con algunos de ellos como los β -lactámicos) por el riesgo de reacciones alérgicas e interrogar al paciente sobre sus antecedentes de alergia. Puede ser necesario realizar una prueba cutánea antes de administrar el antibiótico.
- Hay que tener cuidado con los antibióticos β -lactámicos vía intravenosa, ya que algunos de ellos pueden producir tromboflebitis (se debe administrar la solución intravenosa lentamente). La administración intramuscular debe ser profunda en el glúteo, rotando el punto de inyección y no masajeando la zona después de la administración.
- Es conveniente vigilar si aparecen signos de reacción alérgica, como erupción cutánea. Recordar al paciente que mantenga refrigeradas las soluciones orales después de su preparación y que la administración oral de β -lactámicos como fenoximetilpenicilina, ampicilina o cloxacilina se debe realizar una hora antes o dos horas después de las comidas.
- En la administración de algunas cefalosporinas se debe vigilar la posible aparición de fenómenos hemorrágicos; puede ser necesario controlar el tiempo de coagulación y hay que evitar la asociación con fármacos como, por ejemplo, los anticoagulantes.

- En cuanto a los antibióticos aminoglucósidos, es preciso tener en cuenta que cabe la posibilidad de que produzcan ototoxicidad y nefrotoxicidad, por lo que es conveniente vigilar la función renal. Si se administran por vía intravenosa, deben ir diluidos en el volumen adecuado y administrarse lentamente (durante 30 minutos como mínimo); por vía intravenosa rápida pueden causar bloqueo neuromuscular. Sus soluciones pueden presentar problemas de estabilidad, así es que hay que preparar la solución justo antes de la administración y no mezclar con β -lactámicos.
- El antibiótico glucopeptídico vancomicina se debe administrar por vía intravenosa lentamente (durante una hora como mínimo) para evitar la aparición del “síndrome del hombre rojo”.
- La administración de rifampicina por vía oral se debe realizar una hora antes o dos después de las comidas, ya que los alimentos reducen su absorción intestinal; por vía intravenosa se debe administrar muy diluida por ser irritante.
- Las tetraciclinas no se deben administrar asociadas a penicilinas, ya que las primeras son bacteriotáticas y, por tanto, inhiben el crecimiento bacteriano y las penicilinas, para actuar, necesitan que las bacterias estén en fase de crecimiento rápido.
- Es conveniente vigilar a los pacientes con alteraciones renales; puede ser necesario comprobar la función renal y hepática.
- Hay que tener en cuenta que la minociclina puede producir vértigo.
- No se debe administrar tetraciclinas a niños si no es esencial. Las tetraciclinas por vía intravenosa se deben administrar diluidas para evitar la aparición de irritación venosa y flebitis.
- Hay que informar al paciente de que por vía oral se deben tomar una hora antes o dos después de la comida y nunca con alimentos lácteos o fármacos como antiácidos o preparados que contengan minerales porque puede disminuir la absorción de la tetraciclina. También hay que recordar al paciente que estos antibióticos pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos orales, que hay que tener especial precaución con las tetraciclinas caducadas y que pueden producir fotosensibilidad.
- En cuanto a los antibióticos macrólidos, es conveniente vigilar la función hepática y la aparición de tromboflebitis en administración intravenosa.
- Hay que tener en cuenta que los antibióticos lincosánidos pueden causar colitis pseudomembranosa, por lo que a veces es necesario el tratamiento con vancomicina oral o metronidazol por vía oral o intravenosa, y tromboflebitis.
- El cloranfenicol es un fármaco muy tóxico, por lo que es necesario tener especial precaución con los niños y vigilar la aparición de reacciones adversas como el “síndrome gris del recién nacido”. Puede ser necesaria la monitorización de niveles hemáticos del fármaco y vigilar en los pacientes la función renal. El cloranfenicol es un depresor de la médula ósea.
- Los fármacos antimicóticos se emplean para tratar infecciones micóticas tanto superficiales como profundas y hay que tener en consideración los efectos adversos que pueden provocar según la vía de administración.
- Es necesario que recordar que existen pocos fármacos efectivos contra las infecciones por virus. Los fármacos antivirales no deben ser tóxicos para las células huésped, de ahí la complejidad para obtenerlos. Existe una gran variedad de virus susceptibles de producir patología en el hombre.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahumada Vázquez J, Santana Falcon L, Serrano Molina JS. Farmacología práctica para las diplomaturas en Ciencias de la Salud. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2002.
- Asperheim MK. Pharmacology: an introductory text. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002.
- Beneit Montesinos JV, Velasco Martín JL. Farmacología y terapéutica clínica. Madrid: Luzán; 1993.
- Castells Molina S, Hernández Pérez M. Farmacología en enfermería. Madrid: Harcourt; 2000.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de prescripción de fármacos. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 1998.
- Flórez J et al. Farmacología humana. 4^a ed. Barcelona: Editorial Masson; 2003.

- Gooman A, Goodman LS, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ª ed. Madrid: Editorial McGraw-Hill-Interamericana; 2003.
- Kee JLF, Hayes ER. Pharmacology: a Nursing process approach. 3ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.
- Lewis S, Heitkemper MD, Dirksen S. Enfermería médico-quirúrgica: valoración y cuidados de problemas clínicos. 6ª ed. Madrid: Mosby; 2004.
- Vademécum Internacional. Especialidades farmacéuticas y biológicas. Productos y artículos de parafarmacia. Métodos de diagnóstico. 44ª ed. Madrid: MEDICOM; 2003.
- Montoro JB, Salgado A. Interacciones fármacos-alimentos. Barcelona: Novartis; 1999.
- Mosquera González JM, Galdos Anuncibay P. Farmacología clínica para enfermería. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2001.
- Pacheco del Cerro E. Farmacología y práctica de enfermería. Barcelona: Masson; 2000.
- Pradillo García P. Farmacología en enfermería. Colección Enfermería S21. Madrid: Difusión Avances de Enfermería (DAE); 2003.
- Rang MP, Dale MM. Farmacología. 4ª ed. Madrid: Harcourt; 2000.
- Roach SS, Sherer JC. Clinical Pharmacology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
- Taylor M, Reide P. Farmacología. Madrid: Harcourt Brace; 1999.
- Valenzuela Rodríguez AJ. Guía de intervención rápida de enfermería en farmacología. 2ª imp. Madrid: Difusión Avances de Enfermería (DAE); 2004.
- Velasco Martín A et al. Farmacología fundamental. Madrid: Editorial McGraw-Hill-Interamericana; 2003.

BRMACCOLOSIAS

5.

Fármacos que actúan sobre el sistema respiratorio: antiasmáticos

BRMACCOLOSIAS

Autoras:

M^a del Pilar Palazuelos Puerta

Lourdes Casillas Santana

M^a del Carmen Prieto Casarrubios

M^a Luisa Valls Ballesteros

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de vías aéreas caracterizada por una obstrucción generalizada y variable de las mismas, reversible de manera espontánea o después del tratamiento, que cursa con aumento de la respuesta de las vías aéreas (hiperreactividad bronquial) frente a una gran variedad de estímulos y episodios recurrentes de obstrucción bronquial de diferente intensidad. Se caracteriza clínicamente por accesos de tos, disnea y sibilancias de duración variable y con periodos entre crisis asintomáticos. Es una patología crónica que se puede padecer a cualquier edad.

El impacto sanitario, social y económico del asma bronquial es muy importante, ya que en la infancia afecta al rendimiento escolar, en la edad adulta afecta al rendimiento laboral y en los pacientes de edad avanzada puede llegar a ser incapacitante y reducir la expectativa de vida si no se adoptan las medidas oportunas.

La enfermedad asmática genera un número elevado de consultas en atención primaria, frecuentación de los servicios de emergencia, hospitalizaciones, asistencias domiciliarias y supone un 10% de gasto del capítulo dedicado a los recursos farmacéuticos.

Durante los últimos años, se ha registrado un aumento de la morbilidad y de la mortalidad por asma bronquial. Los estudios más recientes han puesto de manifiesto el infradiagnóstico y el tratamiento inadecuado en muchos casos, lo que unido a la falta de cumplimiento terapéutico por parte de un gran número de pacientes y al escaso conocimiento y/o adiestramiento en las técnicas de administración de los fármacos necesarios, hacen del asma bronquial una enfermedad con fracasos terapéuticos frecuentes que se observan en sus exacerbaciones y en su mal control, cuando, paradójicamente, ambos aspectos pueden prevenirse con un tratamiento adecuado y continuado.

Por tanto, aunque queda claro que el diagnóstico, la evaluación, el tratamiento y el seguimiento del paciente asmático son importantes, no lo son menos la formación de los profesionales, la participación de enfermería, la coordinación con otros niveles asistenciales y, sobre todo, la educación sanitaria del asmático. Estos aspectos son esenciales para obtener un buen control de esta patología.

La alta prevalencia del asma junto a la necesidad de una atención integral y continuada hacen de la atención primaria el ámbito idóneo para el diagnóstico precoz, el tratamiento y el seguimiento de la mayoría de las personas con asma bronquial.

El asma puede comenzar a cualquier edad, aunque es más frecuente en los niños (es la primera patología crónica en la infancia). En España, según los distintos estudios realizados, se acepta una prevalencia del 5%, con tasas del 10% en los niños y del 3-4% en los adultos. La incidencia estimada es de 100.000 nuevos casos cada año. Las remisiones del asma ocurren predominantemente en la segunda y tercera décadas de la vida.

La prevalencia de la enfermedad asmática varía de unas zonas geográficas a otras. Distintos estudios han podido demostrar que dentro de una misma región geográfica, el asma es más frecuente en zonas urbanas que en el medio rural.

El fenómeno por el que el asma tiene una prevalencia mayor en los varones durante la infancia y en la mujer a partir de los 30-40 años es todavía desconocido.

Alteraciones fisiopatológicas básicas en el asma

- Inflamación de la mucosa y submucosa bronquial: consiste en una infiltración celular por eosinófilos, linfocitos T, macrófagos y basófilos, que se acumulan en la mucosa y submucosa bronquial. Estas células liberan local-

mente diversas sustancias químicas conocidas como mediadores. La inflamación se considera actualmente el componente fundamental en la fisiopatología del asma, ya que de ella derivan las demás alteraciones.

- **Obstrucción de la luz bronquial:** la causa fundamental de la obstrucción bronquial es el broncoespasmo o broncoconstricción, que se debe a una contracción excesiva del anillo de músculo liso que rodea los bronquios.

Esta contracción muscular excesiva se debe, a su vez, al estímulo de algunos mediadores liberados por las células inflamatorias. La producción excesiva de moco por las células inflamadas de la mucosa contribuye también a la obstrucción bronquial.

- **Reactividad anormal del bronquio ante diversos estímulos:** la mayoría de los enfermos asmáticos sufren broncoespasmo en presencia de diversos estímulos como alérgenos ambientales (pólenes), sustancias irritantes (humos, productos químicos, contaminación), fármacos, aditivos alimentarios, aire frío, ejercicio físico, etc.

CLASIFICACIÓN, FACTORES DE RIESGO, DIAGNÓSTICO Y CLÍNICA DEL ASMA

Clasificación

El asma se puede clasificar por su etiología y por su frecuencia, gravedad y patrón de obstrucción al flujo aéreo.

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA

Se basa en la identificación o no de un agente casual:

- **Asma extrínseca, alergia o atópica:** los principales agentes causales son los alérgenos inhalados, entre los que destacan antígenos de ácaros del polvo, pólenes, pelo de animales, hongos, etc. Frecuentemente, se asocia con historia personal y/o familiar de enfermedad alérgica.
- **Asma intrínseca o criptógena:** cuando no se puede identificar ninguna causa ambiental en su génesis.

CLASIFICACIÓN POR FRECUENCIA (INTERMITENTE O PERSISTENTE), GRAVEDAD (LEVE, MODERADA O GRAVE) Y PATRÓN DE OBSTRUCCIÓN AL FLUJO AÉREO (SEGÚN FEM –FLUJO ESPIRATORIO MÁXIMO– Y FEV –VOLUMEN ESPIRATORIO MÁXIMO EN UN MINUTO–)

Es de gran utilidad ya que se correlaciona con el índice de inflamación de las vías aéreas, permite establecer niveles de enfermedad y facilita el diseño de un tratamiento escalonado para el control del paciente asmático.

Factores de riesgo

La inflamación es la base patogénica de la enfermedad asmática, mientras que la obstrucción bronquial (y, por consiguiente, la resistencia al flujo aéreo) y la hiperreactividad bronquial son fenómenos secundarios al proceso inflamatorio.

Se debe evitar la confusión entre los agentes etiológicos de la enfermedad asmática (ya comentados) y los agentes desencadenantes o predisponentes, que son los que precipitan la obstrucción y la hiperreactividad bronquial y provocan agudizaciones o crisis en momentos determinados de la evolución de la enfermedad.

Entre los principales factores desencadenantes, destaca el esfuerzo físico, ciertos medicamentos como los Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE), las infecciones respiratorias víricas, contaminantes ambientales, factores emocionales y los propios alérgenos, que son los más importantes.

Diagnóstico y clínica

El diagnóstico del asma bronquial se basa en la historia clínica, el examen físico y las pruebas de función pulmonar. Comprende secuencialmente la identidad, gravedad y etiología de la enfermedad.

- **Historia clínica:** los signos y síntomas guía son disnea, sibilancias, tos seca e irritativa y opresión torácica. Es típico su empeoramiento por la noche y a primeras horas de la mañana.
- **Examen físico:** estos pacientes pueden presentar sibilancias, taquipnea, tiraje intercostal, alteraciones del ritmo cardíaco, cianosis o silencio auscultatorio.
- **Pruebas funcionales respiratorias:** las de mayor valor son la espirometría con tests broncodilatadores y las pruebas de provocación bronquial inespecíficas.

FÁRMACOS ANTIASMÁTICOS

El tratamiento farmacológico trata, fundamentalmente, de combatir la inflamación, para lo que se utilizan fármacos antiinflamatorios (corticoides básicamente y, en algún caso, cromonas), mientras que los broncodilatadores se usan como sintomáticos (también llamados de alivio o de rescate).

La vía inhalatoria es de elección para la administración de la mayoría de los fármacos. Es conveniente que los profesionales sanitarios dominen la técnica de utilización (para realizar una educación sanitaria eficiente al asmático), las ventajas e inconvenientes y los criterios de elección de estos sistemas (ver inhaladores).

El tratamiento debe adaptarse a la gravedad de la enfermedad y modificarse de forma escalonada, en función de ésta, para conseguir el control óptimo con la menor medicación posible. Los fármacos se pueden clasificar en broncodilatadores y antiinflamatorios.

Broncodilatadores

Estos fármacos actúan directamente sobre el músculo bronquial, relajándolo, lo que disminuye y elimina el broncoespasmo característico de la crisis asmática. Tienen la ventaja de que actúan en menos tiempo que los antiinflamatorios (su efecto es casi instantáneo), pero son fármacos básicamente sintomáticos ya que no afectan a la inflamación.

CLASIFICACIÓN

Dentro de los fármacos antiasmáticos se encuentran los estimulantes β_2 -adrenérgicos, los anticolinérgicos, las metilxantinas y los antagonistas de leucotrienos.

ESTIMULANTES β_2 -ADRENÉRGICOS

Son los broncodilatadores más potentes. Se prefiere la vía inhalatoria y, según su vida media, se pueden clasificar en dos grupos:

- β_2 -adrenérgicos de vida media corta
Los más utilizados son la terbutalina (Terbasmin®) y el salbutamol (Ventolin®).

Indicaciones:

- Como fármacos “de rescate” cuando aparecen síntomas.
- Durante las crisis asmáticas.

- En la prevención del asma de esfuerzo. Se administran 15 minutos antes del ejercicio.
- Para realizar la prueba broncodilatadora.

Precauciones:

- Extremar las precauciones en pacientes con hipertiroidismo y cardiopatía isquémica, ya que puede provocar arritmias graves y aumento de consumo de oxígeno miocárdico, especialmente por vía parenteral.
- Puede alterar los niveles de glucosa en sangre, por lo que se recomienda especial cuidado en pacientes diabéticos, sobre todo si éstos están sometidos a terapia corticoesteroides sistémica.
- Arritmias cardíacas asociadas a taquicardia.
- Antecedentes de ataques convulsivos.
- Primer trimestre del embarazo.

Efectos secundarios:

- Ansiedad, insomnio, náuseas y vómitos, temblor muscular, taquicardia y cefalea.
- β_2 -adrenérgicos de vida media larga
Para administración por vía inhalatoria se dispone en la actualidad de dos fármacos: el salmeterol (50 g/12 horas) y el formoterol (12,05-25 g/12 horas).

También existen comercializadas formas retardadas por vía oral de terbutalina y salbutamol. No deben utilizarse como fármacos “de rescate”.

Indicaciones:

- Como tratamiento adicional a los corticoides inhalados.
- En la prevención del asma de esfuerzo (sólo la forma inhalada).

ANTICOLINÉRGICOS

El único anticolinérgico comercializado en España es el bromuro de ipratropio en forma inhalada (Atrovent®). En el asma, su efecto broncodilatador es menor que el producido por los estimulantes β_2 -adrenérgicos y su inicio de acción es más lento (efecto máximo a los 30-60 minutos).

Indicaciones:

- Como fármaco “de rescate” en niños menores de 2 años.
- Como fármaco broncodilatador de segunda elección, sobre todo, en mayores de 65 años.
- Como fármaco “de rescate” en caso de intolerancia a los estimulantes β_2 -adrenérgicos.

Precauciones y efectos secundarios:

- Precaución en pacientes con glaucoma y en hipertrofia prostática.
- Puede aparecer sequedad de boca y aumento de la frecuencia cardíaca.
- Irritación de la garganta y tos.

METILXANTINAS (CAFEÍNA, TEofilina, Teobromina)

Aunque se han utilizado desde hace mucho tiempo en el tratamiento del asma, su uso hoy en día está cada vez más cuestionado, ya que son broncodilatadores de potencia media, con un estrecho margen terapéuti-

co y con numerosas interacciones farmacológicas. La única indicada por vía oral es la teofilina en comprimidos de acción retardada.

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición selectiva de la fosfodiesterasa y la de los receptores de la adenosina, situados en la superficie celular.

Farmacocinética

- **Absorción:** su absorción por vía oral es rápida y completa y alcanza una biodisponibilidad del 95%. La velocidad de absorción puede interferirse por varios factores (los alimentos la retrasan, se absorbe más rápidamente la dosis diurna, el pH alcalino aumenta su absorción, etc.).
- **Distribución:** la teofilina, una vez absorbida, se distribuye equilibradamente entre los tejidos y el plasma, donde un 55% se une reversiblemente a las proteínas. El volumen de distribución está aumentado en niños prematuros y en pacientes con cirrosis hepática o acidosis. Disminuye con la obesidad, porque la teofilina no se difunde al tejido graso (se debe ajustar la dosis según el peso ideal y no el real). Atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta y pasa a la leche materna.
- **Metabolismo:** se metaboliza en un 90% en el hígado; el 10% restante se excreta por la vía renal de forma inalterada.
- **Excreción:** se elimina por vía renal. La vida media de eliminación varía entre las 4 horas del niño y el adulto fumador y las 8 horas del no fumador y pueden aumentarla circunstancias como la insuficiencia cardíaca y la hepática.

Efectos adversos

La teofilina, a diferencia de otros broncodilatadores, tiene un estrecho margen terapéutico. Sus manifestaciones tóxicas pueden ser: alteraciones gastrointestinales, incluso con dosis terapéuticas, como vómitos, epigastralgia y diarrea; alteraciones nerviosas como temblor y agitación; cardiovasculares (arritmias), metabólicas y otras como erupciones cutáneas, reducción del tiempo de protombina, etc.

Precauciones en el uso de la teofilina

La teofilina se metaboliza en el hígado, por lo que los enfermos con insuficiencia hepática deben recibir una dosis menor. Lo mismo ocurre en la insuficiencia cardíaca congestiva.

Los fumadores, por el contrario, la metabolizan más rápidamente, por lo que necesitan dosis mayores.

Efectos secundarios

Los más frecuentes son náuseas, vómitos y dolor abdominal, tanto si se utiliza la vía oral como rectal. Puede provocar toxicidad cardiovascular, en forma de taquicardia, taquiarritmias e hipotensión, así como toxicidad del Sistema Nervioso Central (SNC) con excitación, insomnio, incluso convulsiones, sobre todo en niños pequeños.

También puede producir hipopotasemia e hiperglucemia.

Indicaciones:

- La presencia de síntomas nocturnos como tratamiento adicional a los corticoides inhalados si no se pueden utilizar o fracasan los estimulantes β_2 -adrenérgicos de vida media larga.
- Como fármaco broncodilatador de segunda elección.

ANTAGONISTAS DE LEUCOTRIENOS

El zafirlukast inhibe específicamente los receptores para leucotrienos, en especial, el LTC₄-LTE₄; sus efectos son aditivos con los de los estimulantes β_2 -adrenérgicos y es eficaz por vía oral. Parece ser que los antago-

nistas de leucotrienos asociados a los estimulantes β_2 -adrenérgicos pueden reducir los síntomas del asma y la administración de estos últimos.

Antiinflamatorios

Dentro del grupo de los fármacos antiasmáticos antiinflamatorios se encuentran los corticoides y las cromonas.

CORTICOIDES

Son los antiinflamatorios más potentes y, actualmente, son la base del tratamiento de fondo en el asma. No tienen poder broncodilatador inmediato. Según su vía de administración, se pueden clasificar en:

- Inhalados: la budesonida, la beclometasona y la fluticasona. La utilización de cámara espaciadora es obligada cuando el sistema escogido es el inhalador en Cartucho Presurizado (ICP) (ver inhaladores).

Indicaciones: como tratamiento de base.

- Orales: los más utilizados son la prednisona y la metilprednisolona, por su mínimo efecto mineralcorticoide y su vida relativamente corta.

Indicaciones:

- Pautas cortas en agudizaciones.
- Como tratamiento continuado en pacientes con asma persistente grave.
- En las crisis moderadas y graves porque previene las recidivas.
- Parenterales: los más utilizados son la hidrocortisona y la metilprednisolona por vía intermuscular o intravenosa, aunque esta última es preferible.

Indicaciones: sólo se administran en crisis, teniendo en cuenta que su acción no es inmediata.

CROMONAS

Cromoglicato disódico y nedocronil sódico. Actúan reduciendo la liberación de mediadores de la inflamación por los linfocitos y basófilos y estabilizando su membrana. Son fármacos antiinflamatorios de menor potencia que los corticoides, no se absorben por vía oral y sólo se administran por inhalación.

Indicaciones:

- Pueden ser útiles en el asma persistente en niños. Si no se controlan los síntomas, deberán ser sustituidos por corticoides inhalados.
- En la prevención del asma de esfuerzo, administrando dos inhalaciones 15 minutos antes del ejercicio. Son menos eficaces que los estimulantes β_2 -adrenérgicos.
- Como prevención del asma estacional.

TRATAMIENTO GENERAL DEL ASMA

La estrategia global en el abordaje del asma se basa no sólo en un tratamiento farmacológico correcto, sino también en unas medidas generales de evitación que se deben recomendar a todos los pacientes asmáticos y

otras específicas (en función del alérgeno causal), así como en una adecuada educación sanitaria. Estos últimos aspectos son tan importantes o más que el tratamiento farmacológico. Medidas generales de evitación:

- aconsejar no fumar y evitar la exposición al humo de otros fumadores, sobre todo, en el hogar.
- Evitar la exposición al polvo doméstico y a otros irritantes como lacas, insecticidas, pinturas, colonias, humos, etc.
- Evitar tener animales domésticos en el hogar.
- Evitar la administración de fármacos que pueden producir asma.

Los objetivos del tratamiento son:

- Mejorar la calidad de vida del paciente.
- Controlar los síntomas.
- Prevenir y/o disminuir las exacerbaciones.
- Conseguir una capacidad ventilatoria lo más cercana posible a la normalidad.
- Prevenir el desarrollo de una obstrucción bronquial irreversible.

Para conseguir estos objetivos, es recomendable seguir un programa global del manejo del asma basado en los siguientes puntos:

- Implicación del paciente en el manejo, seguimiento y control de su enfermedad mediante programas de educación dirigidos a él y a su familia.
- Monitorización periódica de la función pulmonar, con mediciones objetivas del FEM (Flujo Respiratorio Máximo), que se relaciona bastante bien con el FEV (Volumen Respiratorio Máximo por minuto).
- Eliminación o control de los agentes causales o desencadenantes.
- Establecimiento de planes terapéuticos a largo plazo.
- Establecer los planes terapéuticos para las exacerbaciones.
- Control y seguimiento regular del paciente.

El tratamiento escalonado del asma consiste en que la selección de las opciones terapéuticas se hace según la gravedad. Atendiendo a los aspectos clínicos y necesidades farmacológicas, se establecen cuatro fases o grados de gravedad de la enfermedad asmática:

- Asma intermitente:
 - β_2 -adrenérgicos de vida media-corta.
 - Se puede utilizar bromuro de ipratropio en niños.
 - β_2 -adrenérgicos o cromonas antes del esfuerzo físico o de la exposición al alérgeno.
- Asma persistente leve:
 - Corticoides inhalados: budesonida, beclometasona.
 - Niños: se puede utilizar nedocromil inhalado, pasando a corticoides inhalados si no mejoran.
 - Estimulantes β_2 -adrenérgicos de corta duración inhalados (y/o bromuro de ipratropio en niños menores de 2 años) a demanda si hay síntomas (no más de 3 ó 4 veces).
- Asma persistente moderado:
 - Corticoides inhalados: budesonida, beclometasona.
 - Broncodilatador de larga duración, especialmente para síntomas nocturnos (estimulantes β_2 -adrenérgicos de larga duración inhalados y/o teofilina).

- Estimulantes β_2 -adrenérgicos inhalados de corta duración y/o bromuro de ipratropio en niños de menos de 2 años) a demanda si hay síntomas (no más de 3 ó 4 veces al día).
- Asma persistente grave:
 - Corticoides inhalados: budesonida, belcometasona.
 - Broncodilatador de larga duración (estimulantes β_2 -adrenérgicos de larga duración inhalados y/o teofilina).
 - Corticoides orales a largo plazo.
 - Estimulantes β_2 -adrenérgicos de corta duración inhalados (y/o bromuro de ipratropio en niños menores de 2 años) a demanda si hay síntomas.

En cuanto al tratamiento de la crisis asmática, se iniciará una vez valorada la gravedad de la crisis. Se administran estimulantes β_2 -adrenérgicos por vía inhalatoria (Ver Cámaras de inhalación), que son los fármacos de elección por su eficacia y rapidez broncodilatadora, y corticoides por vía parenteral u oral. Estos últimos reducen el edema y las secreciones, potencian la acción de los β_2 -adrenérgicos y disminuyen los índices de ingreso y las recaídas a corto plazo.

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ANTIASMÁTICOS

- El asma bronquial es una enfermedad importante a la que hay que prestar la debida atención para reducir la morbilidad y mortalidad que conlleva.
- Los antiinflamatorios, sobre todo los corticoides, y los cromonas por vía inhalatoria son actualmente los fármacos de primera línea en el tratamiento del asma, ya que actúan sobre la inflamación de la mucosa y la submucosa bronquial, que es la causa fundamental de la enfermedad. Los broncodilatadores son muy útiles en las fases agudas, pero deben considerarse como fármacos sintomáticos.
- Es muy importante vigilar la situación del enfermo después de la administración de un antihistamínico. Si no se aprecia una mejoría en el broncoespasmo y el enfermo continua inquieto y disneico, es probable que haya que cambiar la dosis o el fármaco empleado.
- Es fundamental enseñar a los enfermos el manejo de los inhaladores, tanto autoadministrables como los de polvo, y asegurarse de que los utiliza correctamente. Muchos fracasos terapéuticos aparentes en el asma se deben, en realidad, a una técnica deficiente en el uso de los inhaladores. Se ha comprobado que la mayoría de los enfermos no los utiliza correctamente. Por tanto, no se debe dar por sentado que el enfermo sabrá cómo utilizarlo, sino comprobarlo y, si es necesario, enseñar o corregir la técnica.
- Es imprescindible advertir a los enfermos asmáticos de que no deben abusar de los inhaladores de broncodilatadores. Nunca se deben administrar más de dos dosis seguidas y se deben esperar al menos 4 horas hasta repetirla. Una cantidad mayor de fármaco no será más eficaz y puede provocar taquicardia y arritmias graves. Cuando una crisis asmática no mejore con el tratamiento habitual, se debe acudir a un centro sanitario antes de llegar a la situación de estado asmático.
- Puede ser útil enseñar a los enfermos asmáticos a valorar la cantidad de fármaco que queda en un inhalador autoadministrable. Para ello, se introduce el envase metálico del inhalador (sin la cubierta de plástico) en un recipiente con agua: el envase lleno se irá al fondo y el vacío o casi vacío flotará. Si el envase está mediado, quedará sumergido en posición vertical, con el fondo del tubo hacia abajo y asomando la embocadura en la superficie.
- Hay que poner especial cuidado cuando se administra teofilina a niños pequeños, ya que puede producirles excitación y convulsiones.
- Conviene advertir a los asmáticos de que no añadan por su cuenta ningún otro fármaco al tratamiento como los depresores del SNC (mórficos, benzodiazepinas), betabloqueantes, ácido acetilsalicílico y AINE.

- Después de usar el inhalador, el paciente debe enjuagarse con agua para arrastrar las partículas del fármaco que hayan quedado en la boca y, a su vez, evitar la candidiasis orofaríngea.
- Administrar las preparaciones orales de estos fármacos con agua o comida para evitar molestias gástricas.

INHALADORES

Los inhaladores dosificadores se utilizan para administrar los fármacos antihistamínicos por vía inhalatoria. Las ventajas de la vía inhalatoria son la comodidad y la rapidez de la acción, especialmente útil en el caso de los broncodilatadores; si el broncoespasmo es poco importante, a menudo se controla en segundos con una sola dosis. La desventaja de los inhaladores es que el efecto suele ser poco duradero.

Existen dos tipos de inhaladores: los de auto-administración y los de polvo.

- Los de auto-administración contienen un gas a presión y el fármaco está en forma líquida. Mediante una pulsación liberan una cantidad fija de fármaco en forma de aerosol micronizado.
- Los de polvo no contienen gas y el fármaco está en forma de polvo micronizado.

Cuando se comprueba que la técnica utilizada es incorrecta, y que no son capaces de aprenderla, se puede utilizar un reservorio entre el inhalador y la boca (comercializado como cámara de inhalación).

Utilización de inhaladores en cartucho presurizado (ICP), cámaras de inhalación e inhaladores de polvo seco (Ver Imagen 1)

INHALADORES EN CARTUCHO PRESURIZADO (ICP)

Instrucciones de uso

- Colocarse de pie o sentado para permitir la máxima expansión torácica.
- Destapar el inhalador, ponerlo en posición vertical (en forma de “L”) y agitar suavemente para homogenizar la solución, sujetándola entre los dedos índice (arriba) y pulgar (abajo) (Ver Imagen 2).
- Efectuar una espiración completa y colocar el inhalador a 4 cm de la boca (posición ideal) o en la boca, sellando la salida del aerosol con los labios.
- Inspirar lentamente por la boca evitando que la lengua interfiera la salida del medicamento.
- Una vez iniciada la inspiración, presionar el aerosol (una sola vez) mientras se sigue inspirando profundamente. Es muy importante realizar la pulsación del inhalador después de haber iniciado la inspiración.
- Retirar el inhalador de la boca, mantener la inspiración durante 10 segundos para facilitar la sedimentación del fármaco en el árbol bronquial y expulsar el aire lentamente.
- Si se precisan nuevas dosis de éste u otro inhalador, esperar un mínimo de 30 segundos entre cada inhalación.
- Tapar el inhalador y enjuagar la boca al finalizar las inhalaciones y así evitar la candidiasis orofaríngea.

CÁMARAS DE INHALACIÓN

Instrucciones de uso

- Colocarse de pie o sentado para permitir la máxima presión torácica.
- Destapar el inhalador y agitar.
- Acoplar el inhalador en el orificio de la cámara en posición vertical (en forma de “L”) y realizar una espiración completa.
- Ajustar los labios a la boquilla de la cámara, efectuar una pulsación e inspirar lenta y profundamente.

Imagen 1. Tipos de inhaladores



Imagen 2. Situar la boquilla entre los labios, cerrándola completamente



- Retirar la cámara de la boca, aguantar la inspiración durante 10 segundos y expulsar el aire lentamente.
- Si se precisa más de una dosis del mismo fármaco, se admite realizar 2-3 pulsaciones para una misma inhalación.
- Las cámaras deben limpiarse periódicamente con agua y jabón.
- Los niños pequeños y los ancianos pueden respirar a volumen corriente 4-6 veces.

INHALADORES DE POLVO SECO

Turbuhaler®

Instrucciones de uso

- Ponerse de pie o sentado para permitir la máxima expansión torácica.
- Retirar la tapa que recubre el inhalador, manteniéndolo en posición vertical.
- Girar la base primero hacia la derecha y, a continuación, hacia la izquierda (posición original). Tras dicho movimiento se oirá un “clic” (Ver Imagen 3).
- Espirar profundamente manteniendo el inhalador alejado de la boca.
- Colocar la boquilla entre los labios, inspirar profunda y sostenidamente.
- Apartar el inhalador de la boca, mantener durante 10 segundos la inspiración y, a continuación, espirar lentamente.
- Tapar el inhalador y enjuagar la boca tras finalizar las inhalaciones.
- Cuando aparece una marca roja en el indicador, quedan 20 dosis.

Accuhaler®

Instrucciones de uso

- Colocarse de pie o sentado para permitir la máxima expansión torácica.
- Abrir el inhalador retirando la carcasa externa.
- Deslizar la palanca hasta el tope: el inhalador ya se puede utilizar (Ver Imagen 4).
- Espirar profundamente, manteniendo el inhalador alejado de la boca.

Imagen 3. Se desenrosca y saca la tapa que cubre al inhalador. Sostenerlo en posición vertical con la rosca giratoria en la parte inferior



Imagen 4. Deslizar el gatillo lateral en sentido contrario a las agujas del reloj, hasta percibir un “clic”. Colocarlo en la boca cerrando los labios



- Colocar la boquilla en los labios, inspirar profunda y sostenidamente (Ver Imagen 5).
- Apartar el inhalador de la boca, mantener la inspiración durante 10 segundos y espirar lentamente.
- Cerrar el inhalador y enjuagar la boca al finalizar la inhalación.
- El dispositivo contiene un marcador con el número de dosis restantes.

Imagen 5. Inspirar profundamente lo más prolongado posible



RESUMEN

- El asma es una patología crónica e inflamatoria que se caracteriza por una obstrucción variable del flujo aéreo y una hiperreactividad de las vías respiratorias. Los síntomas incluyen disnea, tos, sibilancias y opresión en el pecho.
- El asma persistente o crónico se define como el asma que requiere tratamiento de mantenimiento.
- La crisis asmática o asma se caracteriza por una exacerbación del asma subyacente que requiere tratamiento de urgencia o emergencia.
- Los antiinflamatorios y los broncodilatadores, utilizados fundamentalmente por vía inhalatoria, constituyen hoy en día la piedra angular del tratamiento escalonado de la enfermedad asmática.
- La educación sanitaria del asmático y de su familia es una estrategia para conseguir la participación activa del paciente en el cuidado de su enfermedad y en el cumplimiento terapéutico. Debe ser un proceso intensivo, individualizado y adaptado a la capacidad de cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahumada Va J, Santana Falcon L, Serrano Molina JS. Farmacología práctica para las diplomaturas en Ciencias de la Salud. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2002.
- Asperheim MK. Pharmacology: an introductory text. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002.
- Beneit Montesinos JV, Velasco Martín JL. Farmacología y terapéutica clínica. Madrid: Luzán; 1993.
- Castells Molina S, Hernández Pérez M. Farmacología en enfermería. Madrid: Harcourt; 2000.
- Castillo Gómez J et al. Consenso nacional acerca del manejo y control de la enfermedad asmática. Rev de Medicina y Práctica Clínica. 1(2):19-29.

- Eric T, Herfindal & Dick R, Gourley. *Textbook of therapeutics*. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
- Flórez J et al. *Farmacología humana*. 4^a ed. Barcelona: Editorial Masson; 2003.
- Goodman A, Goodman LS, Gilman A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica* 10^a ed. Madrid: Editorial McGraw-Hill-Interamericana; 2003.
- Kee JLF, Hayes ER. *Pharmacology: a Nursing process approach*. 3^a ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.
- Lewis S, Heitkemper M, Dirksen S. *Enfermería médico-quirúrgica: valoración y cuidados de problemas clínicos*. 6^a ed. Madrid: Mosby; 2004.
- Martín Zurro A, Cano Pérez JF. *Asma bronquial en atención primaria*. Vol. 2. 4^a ed. Madrid: Harcourt, 1999. p. 918-927.
- Martínez González-Río J, Álvarez Navascués JA et al. Xantinas y Teofilinas. *Medine*. 7 (45): 1.969-1.976.
- Montoro JB, Salgado A. *Interacciones fármacos-alimentos*. Barcelona: Novartis; 1999.
- Mosquera González JM, Galdos Anuncibay P. *Farmacología clínica para enfermería*. 3^a ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2001.
- Pacheco del Cerro E. *Farmacología y práctica de enfermería*. Barcelona: Masson; 2000.
- Pradillo García P. *Farmacología en enfermería*. Colección Enfermería S21. Madrid: Difusión Avances de Enfermería (DAE); 2003.
- Rang MP, Dale MM. *Farmacología*. 4^a ed. Madrid: Harcourt; 2000.
- Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria Grupo de Trabajo de Asma. Barcelona: SEMFYC; 1996.
- Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. *Trastornos respiratorios: asma*. En: *Evidencia clínica: la fuente internacional de la mejor evidencia disponible para una atención efectiva en salud*. Bogotá, Colombia: Grupo Editorial Letgis S.A.; 2002; p. 1.362-1.385.
- *Vademécum Internacional*. *Especialidades farmacéuticas y biológicas. Productos y artículos de parafarmacia. Métodos de diagnóstico*. 44^a ed. Madrid: MEDICOM; 2003.
- Valenzuela Rodríguez AJ. *Guía de intervención rápida de enfermería en farmacología*. 2^a imp. Madrid: Difusión Avances de Enfermería (DAE); 2004.
- Velasco Martín A et al. *Farmacología fundamental*. Madrid: Editorial McGraw-Hill-Interamericana; 2003.

6.

Fármacos que actúan sobre el sistema respiratorio: antitusígenos, expectorantes y mucolíticos

Autoras:

M^a del Pilar Palazuelos Puerta

Lourdes Casillas Santana

M^a del Carmen Prieto Casarrubios

M^a Luisa Valls Ballesteros

FÁRMACOS ANTITUSÍGENOS

La tos es un acto fisiológico, voluntario o reflejo, que tiene como objeto evitar la obstrucción de las vías respiratorias.

La tos es producida por la estimulación mecánica o química de los receptores localizados en la mucosa del tracto respiratorio (laringe, tráquea y bronquios). La inhalación de partículas extrañas o gases irritantes, la presencia de exudados e incluso cambios de temperatura ambiental provocan la estimulación de estos receptores, desencadenando impulsos aferentes. Estos impulsos llegan hasta el bulbo raquídeo, donde se encuentra el centro de la tos, región que coordina los impulsos eferentes que irán dirigidos a la epiglotis y a los músculos abdominales e intercostales, provocando la secuencia de la tos.

La secuencia de la tos se inicia con una inhalación de aire muy profunda. A continuación, se produce el cierre de la epiglotis, lo que origina que el aire quede aprisionado en los pulmones. Seguidamente, se produce el cierre de la contracción de los músculos abdominales y los intercostales internos, lo que aumenta la presión del tórax y de las vías respiratorias (hasta 10 mm de Hg). Como consecuencia de esta presión, la epiglotis se abre y el aire de los pulmones sale a presión hacia el exterior (puede alcanzar hasta 160 Km/hora).

Desde el punto de vista terapéutico, la tos productiva no debe ser inhibida, salvo en situaciones excepcionales, ya que está destinada a eliminar secreciones o cuerpos extraños. Por el contrario, la irritativa o improductiva es frecuentemente uno de los síntomas más molestos de las infecciones de las vías respiratorias superiores; no sólo aparece en los primeros estadios del catarro, gripe, faringitis y laringitis, sino que es el síntoma más persistente de estas afecciones, por lo que molesta al enfermo, impidiéndole descansar y dormir, siendo a veces peligrosos como en hemoptisis, hernias e insuficiencia cardíaca.

La característica más importante de la tos improductiva es su autoinducción: la rápida salida del aire expulsado en el golpe de tos irrita la mucosa del tracto, iniciando un nuevo proceso. En algunas ocasiones podemos hacerla productiva con la ayuda de expectorantes y mucolíticos.

La terapia antitusígena sólo debe utilizarse cuando la tos es improductiva, como la que se presenta posterior a una infección viral y que al ser irritativa y seca no tiene ningún propósito fisiológico.

Los fármacos antitusígenos pueden actuar periféricamente sobre las mucosas o centralmente deprimiendo el centro de la tos, por ello, se suelen clasificar en centrales y periféricos. No obstante, el mecanismo de acción de muchos antitusígenos no es totalmente conocido (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Principales antitusígenos

Principio activo	Concentración	Presentación
Codeína	2,42 mg/ml	Jarabe
	1,6; 2,42 y 13,6 mg/ml	Solución oral
	30 mg	Cápsulas
Dihidrocodeína	30 mg	Cápsulas
	1,55 mg/ml	Solución oral
Dextrometorfano	2 mg/ml	Jarabe
	30 mg	Cápsulas

Clasificación

- Antitusígenos de acción periférica: lidocaína y benzonatato.
- Antitusígenos de acción central:
 - Opiáceos: codeína y dihidrocodeína.
 - No opiáceos: dextrometorfano, folcodina, noscapina y cloperastina.
 - Antihistamínicos.

ANTITUSÍGENOS DE ACCIÓN PERIFÉRICA

La lidocaína se toma por vía inhalatoria mediante el uso de nebulizadores o vaporizadores en neumonías muy graves y broncofibroscopias. Actúa sobre los receptores periféricos de la tos que están en la superficie de las vías respiratorias. La aparición de aspiración por anestesia de la glotis, taquiarritmias y broncoespasmo, entre otros efectos secundarios, hace que deba ser administrada con cautela y vigilancia.

El benzonatato se utiliza por vía oral en procesos respiratorios agudos y crónicos tales como enfisema, asma, tuberculosis y neoplasias de pulmón. En tos irritativa que no mejora con monoterapia se suele asociar a dextrometorfano. Entre sus efectos secundarios destacan las alteraciones gastrointestinales, cefaleas y reacciones de hipersensibilidad.

Existe una serie de antitusígenos de síntesis, de acción periférica, es decir, que actúan inhibiendo las terminaciones nerviosas bronquiales donde se origina la tos. Son de eficacia dudosa. En muchas ocasiones, un simple emoliente (jarabe simple o caramelos) puede ser tan eficaz para suprimir una tos irritativa faríngea como los fármacos antitusígenos.

Los llamados balsámicos, como el mentol o el eucaliptol, son sustancias aromáticas de origen vegetal que supuestamente actuarían como antitusígenos, reduciendo la sensibilidad de los receptores bronquiales de la tos. Aunque nunca se ha podido demostrar su efecto terapéutico, se puede administrar en vahos como remedio casero, aunque es probable que el mayor beneficio de los vahos derive del propio vapor de agua.

ANTITUSÍGENOS DE ACCIÓN CENTRAL

Los más utilizados son la codeína, dihidrocodeína y dextrometorformano.

La codeína es un derivado de la morfina que se caracteriza por tener menor potencia analgésica y depresora del Sistema Nervioso Central (SNC) y baja capacidad de inducir farmacodependencia.

Es el antitusígeno más eficaz y por ello el más utilizado para el tratamiento sintomático de la tos no productiva y para la tos intensa refractaria a antitusígenos no opiáceos. Actúa como agonista sobre los receptores opioides, deprimiendo el centro de la tos localizado en el tronco del encéfalo.

Se absorbe bien por vía oral, tiene una semivida plasmática de unas tres horas y admite un amplio margen de dosificación. La dosis más usual es de 10-20 mg/4-6 horas.

El principal efecto adverso es la depresión respiratoria que puede agravar la situación de enfermos enfisematosos. También produce sedación, náuseas, vómitos, somnolencia, estreñimiento, miosis, retención urinaria, hipersensibilidad y palpitaciones. La dependencia no es un problema relevante durante su administración por períodos cortos. Hay que tomar precauciones en enfermos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y en pacientes con tratamiento de sedantes, antidepresivos e hipnóticos. No es aconsejable en menores de 2 años.

La dihidrocodeína no ha demostrado ventajas comparada con la codeína y presenta similares efectos adversos.

El dextrometorfano es el antitusígeno más usado del grupo de los no opiáceos. Es el θ -isómero del análogo de la codeína levorfanol. Presenta un efecto antitusivo similar a la codeína pero con pocos efectos depresores del SNC, eleva el umbral de la tos y se utiliza para el tratamiento sintomático de la tos irritativa no productiva, asociada a infecciones virales de vías respiratorias altas; es la alternativa al tratamiento de la tos en niños y en pacientes a los que se les está administrando otros fármacos que pueden interactuar con la codeína.

La dosis más usual es de 30 mg/6-8 horas.

Los efectos secundarios son poco frecuentes, pero se pueden producir trastornos gastrointestinales, somnolencia, confusión y mareo. Hay que tomar precauciones en ancianos, pacientes con diabetes mellitus, tratamiento con IMAO, embarazo y durante la lactancia.

Recomendaciones para la correcta administración de fármacos antitusígenos

- Aconsejar el consumo de líquidos y el uso de vapores durante la noche.
- Los caramelos mejoran la irritación faríngea y contribuyen a disminuir la tos.
- Los jarabes antitusígenos no deben diluirse. No se debe beber agua hasta pasado un rato.
- Los pacientes que usen noscapina no deben conducir ni trabajar con máquinas que sean peligrosas.

FÁRMACOS EXPECTORANTES Y MUCOLÍTICOS

Son muy numerosos los preparados comercializados con fines mucolíticos/expectorantes y su uso es muy extendido, a pesar de que actualmente todavía hay discrepancias respecto a su utilización, puesto que todavía no se ha podido demostrar su eficacia en algunas enfermedades broncopulmonares.

La secreción tranqueobronquial constituye, junto al componente ciliar, el sistema más importante de aclaración y limpieza de las partículas depositadas en las vías aéreas. Los constituyentes de esta secreción forman una mezcla compleja, compuesta en una mayor parte por agua (95%), glicoproteínas (2%), lípidos (1%) y otras proteínas en menor proporción.

La finalidad fundamental de la secreción traqueobronquial es proteger la mucosa de agentes infecciosos, polvo, gases irritantes, cambios de temperatura y humedad, etc. Sus principales propiedades físicas son la elasticidad y la viscosidad. En determinadas enfermedades broncopulmonares surgen cambios en la composición y propiedades físicas del moco: aumenta el volumen de las secreciones, lo que origina cambios cualitativos que condicionan una mayor viscosidad y pérdida del número efectivo de cilios transportadores.

Los mucolíticos/expectorantes son fármacos que se utilizan cuando se producen cambios en la secreción, composición o naturaleza del moco, que dan lugar a una alteración de su viscoelasticidad. El objetivo es modificar las secreciones bronquiales y facilitar su expulsión. Se utilizan en todas aquellas circunstancias patológicas en las que exista una mucosidad espesa, viscosa y adherente que obstruya las vías respiratorias, provocando infección e insuficiencia respiratoria. En bronquitis crónicas, atelectasias, broncopatías y asma con abundante secreción compacta, pueden ser útiles teniendo en cuenta sus limitaciones y comprobando su efecto en cada paciente. Son ineficaces en infecciones broncopulmonares agudas.

El tratamiento farmacológico en los trastornos de la secreción traqueobronquial está encaminado a potenciar la eliminación de moco de las vías bronquiales con expectorantes y/o disminuir la viscosidad mediante la administración de mucolíticos.

Expectorantes

Potencian la eliminación de las secreciones traqueobronquiales, ya que aumentan el volumen hídrico del esputo o estimulan el reflejo de la tos, activando su expulsión.

CLASIFICACIÓN

Actúan de diferentes maneras: por mecanismo reflejo irritando la mucosa, por acción directa a nivel bronquial y por acción mixta.

- Expectorantes de acción directa: aceites esenciales, bálsamos, sulfonamidas, anhídrido carbónico, vapor de agua y vapores de etanol.
- Expectorantes de acción refleja: saponinas, compuestos de amonio, citratos de sodio y potasio y acetato potásico.
- Expectorantes de acción mixta: creosota y derivados iodados.

Las esencias y bálsamos se absorben bien por todas las vías, piel, mucosas y aparato digestivo, pero se emplean con frecuencia por vía inhalatoria en forma de vahos, ya que así se mantienen húmedas las mucosas bronquiales; las resinas y los aceites volátiles que contienen, cuando se añaden al agua caliente o en vaporizadores, se evaporan y su inhalación ejerce un efecto sedante en las mucosas. Destacan las esencias de eucalipto y mentol cuya eficacia antitusígena es dudosa.

La mayoría de estas sustancias no han demostrado su capacidad de inducir la expectoración y en algunos casos, como en los derivados iodados, producen irritación de las vías respiratorias y aparición de hipotiroidismo tras la administración crónica.

A veces, el paciente no expectora bien por dolor o cirugía y hay que ayudarlo con fisioterapia y administración de analgésicos.

RECOMENDACIONES PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS EXPECTORANTES

- Aconsejar el aumento del consumo de líquidos, tisanas calientes y el uso del humidificador para mantener un buen estado de hidratación que ayude a fluidificar las secreciones bronquiales.
- Evitar la administración de leche y alcalinos junto con cloruro amónico (disminuye su efectividad).
- Las tabletas de yoduro potásico se administrarán con agua o zumos para disminuir la irritación gastrointestinal.

Mucolíticos

Son sustancias con capacidad para destruir las distintas estructuras físico-químicas de las secreciones bronquiales anormales, que disminuyen su viscosidad y, de esta forma, facilitan su eliminación con la tos.

A pesar de que las patologías en las que más se prescriben estos fármacos son las broncopatías agudas, no se ha demostrado realmente su eficacia; así mismo, su utilización en broncopatías crónicas está justificada sólo si hay una mejora en los pacientes tratados.

Los efectos de los mucolíticos se producen en la mucosidad bronquial, por eso no están recomendados en afecciones respiratorias que afectan a vías altas, donde una adecuada hidratación podría ser suficiente.

Los mucolíticos pueden actuar en diferentes niveles: disminuyen la tensión superficial, alteran las fuerzas de asociación intermolecular y rompen las fuerzas de cohesión intramolecular.

CLASIFICACIÓN

- Derivados azufrados: carboximetilcisteína, N-acetilcisteína y mercaptoetan-sulfonato sódico (MESNA).
- Derivados enzimáticos: tripsina y desoxirribonucleasa.
- Derivados sintéticos: bromhexina y ambroxol.

A continuación se describen los principales aspectos de los mucolíticos más utilizados en la clínica: N-acetilcisteína, desoxirribonucleasa, bromhexina y ambroxol (Ver Tabla 2).

N-ACETILCISTEÍNA

Fue introducido en la clínica a finales de los 60, una vez comprobadas las propiedades mucolíticas de la L-cisteína. Es uno de los fármacos más utilizados y conocidos para la cura de trastornos de la secreción bronquial.

Su mecanismo mucocinético se basa en la ruptura de los puentes disulfuro, lisis de mucoproteínas y disminución de la adhesividad de las secreciones.

Es activo por todas las vías; su absorción es rápida por vía oral, pero también es frecuente su administración inhalatoria y sistémica.

Diferentes estudios demuestran la mejoría observada en pacientes con bronquitis crónica, posterior al tratamiento con N-acetilcisteína. También se han demostrado sus propiedades antioxidantes, pero no se obtienen resultados concluyentes al respecto, por lo que será necesario realizar más estudios. Está indicado con fines preventivos en la EPOC. Este compuesto también se usa, de forma efectiva, por vía intravenosa como antídoto para la intoxicación severa por paracetamol.

Tabla 2. Principales mucolíticos

Principio activo	Concentración	Presentación
<i>Acetilcisteína</i>	600 mg	Tabletas efervescentes
	2%	Jarabe
	100/200/600 mg/sobre	Granulados
	200 y 600 mg	Cápsulas
	100 mg/ml	Inyectables
<i>Ambroxol</i>	10%	Solución para nebulización
	30 mg	Tabletas
	60 mg	Granulados
	15 mg	Inyectables
	3 y 6 mg/ml	Jarabe
<i>Bromhexina clorhidrato</i>	7,5 mg/ml	Solución para nebulización
	0,05 y 0,08%	Solución oral
	0,04 y 0,14%	Jarabe
	0,2%	Solución para inhalación

Entre sus efectos secundarios destacan: náuseas, vómitos y alteraciones gastrointestinales, cuando se administran por vía oral; cuando se utiliza en forma de aerosol puede provocar broncoespasmo; entonces es necesario un tratamiento previo con un broncodilatador en pacientes asmáticos y en pacientes con EPOC.

DESOXIRIBONUCLEASA O DORNASA α

Se obtiene por técnica recombinante y reduce la viscosidad y la adhesividad del esputo al romper el ADN producido por los neutrófilos; mejora la función pulmonar en pacientes con enfermedades respiratoria ligeras o moderadas.

Se ha demostrado su utilidad en caso de secreciones viscosas con moco purulento que taponan las vías aéreas; está especialmente indicado en fibrosis quística y se está investigando su eficacia en otras enfermedades respiratorias.

Se utiliza en forma de aerosol 1-4 veces al día (2.500 U/día). Como efectos adversos puede producir broncoespasmo, hipersensibilidad, ronquera, laringitis y faringitis.

BROMHEXINA Y AMBROXOL

Son fármacos muy utilizados en pacientes con trastornos respiratorios; no obstante, existe mucha controversia respecto a su eficacia.

Reducen la viscosidad y activan el sistema mucociliar acelerando el tránsito de las secreciones. También se les adjudica una cierta acción expectorante.

Se utilizan en bronquitis crónica y en EPOC.

En general, los mucolíticos son fármacos bien tolerados y sólo se han descrito alteraciones gastrointestinales, como pirosis, dispepsias, náuseas y vómitos, por lo que debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica. Por otra parte, se utiliza especialmente con pacientes deshidratados, para impedir la desecación del moco bronquial cuando las secreciones son muy espesas.

Los mucolíticos no han demostrado su eficacia clínica; es por ello que se insiste en que el abordaje terapéutico de las patologías respiratorias que componen una hipersecreción y/o retención de moco bronquial debe orientarse al mantenimiento de una adecuada hidratación del paciente, a la práctica de inhalaciones de vapor y medidas de fisioterapia, así como la utilización de broncodilatadores o antiinfecciosos en casos necesarios.

RECOMENDACIONES PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS MUCOLÍTICOS

- Puede ser necesario aspirar las secreciones que se produzcan después de administrar el fármaco en los pacientes ancianos y aquellos que no puedan toser.
- Los pacientes asmáticos a los que se les administre N-acetilcisteína serán vigilados cuidadosamente por si apareciera broncoespasmo.
- El olor desagradable puede provocar náuseas. Es conveniente explicar al paciente que se irá acostumbrando a él.
- Se debe indicar al paciente que tosa antes de aplicarse el aerosol para limpiar las vías aéreas.

RESUMEN

- Desde el punto de vista terapéutico, la tos productiva no debe ser inhibida, salvo en situaciones excepcionales, ya que está destinada a eliminar secreciones o cuerpos extraños. La terapia antitusígena sólo de-

be utilizarse cuando la tos es improductiva, como la que se presenta tras una infección viral y que al ser irritativa y seca no tiene ningún propósito fisiológico.

- La codeína es un derivado de la morfina que se caracteriza por tener menor potencia analgésica y depresora del SNC y baja capacidad de inducir farmacodependencia. Es el antitusígeno más eficaz, y por ello, el más utilizado para el tratamiento sintomático de la tos no productiva y para la tos intensa refractaria a antitusivos no opiáceos.
- El dextrometorfano ejerce su acción en el SNC elevando el umbral de la tos y se utiliza para el tratamiento sintomático de la tos irritativa no productiva, asociada a infecciones virales de vías respiratorias altas; es la alternativa al tratamiento de la tos en niños y pacientes con interacciones a la codeína.
- Los expectorantes potencian la eliminación de las secreciones traqueobronquiales, ya que aumentan el volumen hídrico del esputo o estimulan el reflejo de la tos, y activan su expulsión. A veces, el paciente no expectora bien por dolor o cirugía y hay que ayudarlo con fisioterapia y administración de analgésicos.
- Los mucolíticos son sustancias con la capacidad de destruir estructuras físico-químicas de las secreciones bronquiales anormales, con lo que se consigue una disminución de la viscosidad y, de esta forma, se facilita la eliminación de la tos. Los mucolíticos no han demostrado su eficacia clínica; es por ello que se insiste en que el abordaje terapéutico de las patologías respiratorias que componen una hipersecreción y/o retención del moco bronquial debe orientarse al mantenimiento de una adecuada hidratación del paciente, a la práctica de inhalaciones de vapor y medidas de fisioterapia, así como la utilización de fármacos broncodilatadores o antiinfecciosos en casos necesarios.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahumada Vázquez J, Santana Falcon L, Serrano Molina JS. Farmacología práctica para las diplomaturas en Ciencias de la Salud. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2002.
- Asperheim MK. Pharmacology: an introductory text. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002.
- Beneit Montesinos JV, Velasco Martín JL. Farmacología y terapéutica clínica. Madrid: Luzán; 1993.
- Castells Molina S, Hernández Pérez M. Farmacología en enfermería. Madrid: Harcourt; 2000.
- Eric T, Herfindal & Dick R, Gourley. Textbook of therapeutics. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
- Flórez J et al. Farmacología humana. 4^a ed. Barcelona: Editorial Masson; 2003.
- Goodman A, Goodman LS, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10^a ed. Madrid: Editorial McGraw-Hill-Interamericana; 2003.
- Kee JLF, Hayes ER. Pharmacology: a Nursing process approach. 3th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.
- Lewis S, Heitkemper M, Dirksen S. Enfermería médico-quirúrgica: valoración y cuidados de problemas clínicos. 6^a ed. Madrid: Mosby; 2004.
- Montoro JB, Salgado A. Interacciones fármacos-alimentos. Barcelona: Novartis; 1999.
- Mosquera González JM, Galdos Anuncibay P. Farmacología clínica para enfermería. 3^a ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2001.
- Pacheco del Cerro E. Farmacología y práctica de enfermería. Barcelona: Masson; 2000.
- Pradillo García P. Farmacología en enfermería. Colección Enfermería S21. Madrid: DAE, S.L.; 2003.
- Rang MP, Dale MM. Farmacología. 4^a ed. Madrid: Harcourt; 2000.
- Roach SS, Scherer JC. Clinical Pharmacology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
- Taylor M, Reide P. Farmacología. Madrid: Harcourt Brace; 1999.
- Valenzuela Rodríguez AJ. Guía de intervención rápida de enfermería en farmacología. 2^a imp. Madrid: Difusión Avances de Enfermería (DAE); 2004.
- Velasco A et al. Farmacología fundamental. Madrid: Editorial McGraw-Hill-Interamericana; 2003.
- Vademécum Internacional. Especialidades farmacéuticas y biológicas. Productos y artículos de parafarmacia. Métodos de diagnóstico. 44^a ed. Madrid: MEDICOM; 2003.