

TOXICOLOGIA (CURSO 2002-2003)

TEMAS 1 y 2. Introducción a la Toxicología. Conceptos toxicológicos. Clases de intoxicaciones.

La **Toxicología** es la ciencia que estudia las sustancias químicas y los fenómenos físicos, tanto naturales como artificiales, capaces de producir **efectos adversos** sobre los seres vivos.

Un **tóxico** es cualquier agente físico o químico capaz de producir un efecto adverso para la salud. Todos los agentes físicos o químicos son **tóxicos potenciales**, ya que su acción depende de la dosis ingerida, de las circunstancias individuales y del medio ambiente. La acción producida por un agente tóxico sobre un determinado organismo se denomina **intoxicación**, lo cual se traduce en una alteración del estado fisiopatológico o de la salud del propio organismo. Dicho de otro modo, una intoxicación es un proceso patológico con signos y síntomas clínicos que viene causado por una sustancia tóxica que puede ser de origen endógeno ó exógeno. Un **xenobiótico** es cualquier sustancia que interactúa con un organismo y que no corresponde a ninguno de sus componentes naturales. Una **toxina** es cualquier sustancia tóxica producida por un organismo vivo, bien sea una planta, un microbio, un animal, etc.

El término intoxicación es sinónimo de enfermedad, y puede ser clasificado de diferentes maneras:

- a) Según el grado de afectación.
 - **Intoxicación leve.**
Cuadro clínico patológico de consecuencias reversibles y no graves.
 - **Intoxicación moderada.**
Cuadro clínico patológico de consecuencias medianamente graves, aunque no mortales.
 - **Intoxicación severa.**
Cuadro clínico patológico de consecuencias graves, en ocasiones mortales.
- b) Según el grado de evolución.
 - **Aguda.**
Consiste en la aparición de un cuadro clínico patológico, a veces dramático, tras la absorción de un tóxico. El caso más representativo es la presentación de los fenómenos tóxicos antes de las 24 horas de una única administración del agente. La evolución puede llevar a la muerte, o a una recuperación total o parcial, en la cual quedarían secuelas o lesiones persistentes.
 - **Subaguda.**
Significa un menor grado de gravedad o aparatosidad de la intoxicación aguda, que a veces sigue un curso subclínico, sin que se presente de forma aparente y clara, aunque produzca trastornos a distintos niveles biológicos.
 - **Subcrónica.**
Es una intoxicación debida a la absorción de pequeñas dosis de tóxico durante un corto período de días.
 - **Crónica.**
Es la consecuente con la repetida absorción de un tóxico. A veces esta absorción se produce por cantidades por sí mismas insuficientes para hacer patentes trastornos tóxicos, pero que por acumulación del producto dentro del organismo, normalmente en órganos o tejidos concretos, o por suma de efectos lesivos, con el transcurso del tiempo, lleva a estados patológicos.
 - **Recidivante.**
Es un tipo especial de intoxicación cuyo cuadro patológico reaparece después de un determinado período de salud.

Una **exposición** es la situación en la cual una sustancia puede incidir, por cualquier vía, sobre una población, organismo, órgano, tejido o célula diana, en cualquier concentración, cantidad o intensidad de un determinado agente físico, químico o biológico. Se expresa en términos cuantitativos de concentración, duración o frecuencia. A nivel poblacional, se define como **peligro** a la posibilidad de que un agente tóxico produzca efectos dañinos a causa de sus propiedades, de las circunstancias y grado de exposición. Por otra parte un **riesgo** es la probabilidad de que se produzcan efectos adversos o daños en un individuo concreto por exposición a un agente tóxico a causa de sus propiedades inherentes, de las circunstancias y grado de exposición (en este sentido, todos los tóxicos tendrán el mismo peligro para un colectivo, pero cada individuo corre un riesgo diferente).

Toxicidad.

La **toxicidad** es la capacidad que tiene un tóxico de producir un efecto adverso sobre el organismo. La toxicidad es una cualidad a la vez intrínseca y relativa a todas las sustancias que dependen de los individuos, de los compuestos y de las sustancias de la exposición.

La variabilidad en cuanto a la toxicidad es atribuible, en mayor medida, a los propios tóxicos más que a los individuos, y depende de su polaridad y forma (características químicas). Los compuestos muy polares entran en el organismo y se eliminan fácilmente, en cambio, cuanto más liposolubles son, pueden plantear más problemas toxicológicos.

Según el lugar de acción la toxicidad puede ser:

- **Local (o “por contacto”).**
El daño se produce generalmente por contacto directo con la piel, mucosas o vías respiratorias. En este caso, los agentes tóxicos son sustancias muy agresivas (ácidos, álcalis, etc.) capaces de producir conjuntivitis, dermatitis, quemaduras químicas, además de reacciones alérgicas e incluso cáncer.
- **Sistémica (o “a distancia”).**
El daño aparece distante e independiente del lugar donde ingresa el fármaco.
- **Mixta.**
En este caso hay daño local y sistémico.

La toxicidad depende tanto de la vía por la cual ingresa el fármaco, como de la dosis administrada, entre otras cosas.

Según la duración de los efectos podemos hablar de una toxicidad:

- **Persistente.**
Se produce cuando la toxicidad se mantiene en el organismo, aun incluso cuando el agente tóxico no está presente. Este hecho resulta habitual en los estados cancerosos.
- **Transitoria.**
Se produce cuando el daño se manifiesta mientras el tóxico está presente en el organismo. Este caso es habitual tras la administración de numerosos fármacos, como el ácido acetilsalicílico o el paracetamol.
- **Acumulativa.**
Se produce cuando el contacto repetido con el tóxico incrementa progresivamente el daño o lesión. Este caso suele aparecer tras contacto directo con agentes irritantes.
- **Latente.**
Se produce cuando los efectos aparecen semanas o meses después de que haya habido pequeñas dosis repetidas. Este hecho resulta probable en tratamientos prolongados con fármacos antiparkinsonianos.

TEMA 3. Relaciones dosis efecto y dosis respuesta. Factores de seguridad.

Un **fármaco** es una sustancia química pura o un producto natural que se usa para prevenir, investigar o tratar enfermedades, o para modificar una función fisiológica. Todos los fármacos representan un peligro, ya que potencialmente pueden causar daño, en función de la dosis ingerida, de las circunstancias individuales y del medio ambiente. La probabilidad de que un fármaco cause un efecto específico en unas circunstancias determinadas es el riesgo de que llegue a producir ese daño. Un **medicamento** es un fármaco o mezcla de ellos combinados con otras sustancias que los hacen estables, aceptables al paladar, y útiles en terapéutica. No hay que olvidar que formando parte del medicamento están los excipientes y otras sustancias que pueden también resultar tóxicas.

A nivel farmacoterapéutico, se define como **efecto** la manifestación de la acción de un fármaco que modifica algún mecanismo bioquímico o función biológica. Un **efecto adverso** hace referencia a un cambio en la morfología, fisiología, desarrollo, crecimiento o tiempo de vida de un determinado organismo tras la exposición a un agente tóxico, con afectación de su capacidad funcional o de la homeostasis. El efecto de un tóxico depende de la dosis y de la influencia de la exposición. Debe existir un rango de dosis desde aquella que no produce ningún efecto observable hasta aquella que produce el efecto máximo, con la excepción de carcinógenos y alérgenos.

Efectos no deseados de los fármacos.

- **Sobredosificación.**
Dosificación exagerada de un determinado fármaco, que puede ser voluntaria o bien puede aparecer por un error de tratamiento.
- **Interacciones.**
Acción conjunta entre dos o más fármacos, entre alimentos y fármacos, etc., capaz de originar reacciones en algunos casos no deseadas.
- **Efectos colaterales.**
Acciones indirectas, ocasionalmente nocivas, que se producen porque los fármacos actúan sobre distintos tipos de receptores en el organismo.
- **Efectos secundarios.**
Acciones que derivan de los efectos primarios de los fármacos, en ocasiones nocivas.
- **Efectos adversos.**
Acciones de los fármacos que incluyen los efectos colaterales y los secundarios, además de otros que se originan por causas genéticas, mecanismos inmunitarios, etc., que de forma genérica resultan nocivas para el organismo.

Relación dosis-efecto y dosis-respuesta.

Normalmente se utilizan como sinónimos los términos **efecto** y **respuesta**, pero actualmente se pretende reservar este último para designar el porcentaje de población en que se manifiesta un mismo efecto.

El efecto va indefectiblemente ligado a dos variables: **dosis** y **tiempo**, aunque con frecuencia se considera sólo el binomio **dosis-efecto**.

La **relación dosis-efecto** se refiere a aquella dosis a la que se observa un efecto en un individuo aislado (un órgano, una célula, etc.). Por otra parte, la **relación dosis-respuesta** se refiere al porcentaje de población que manifiesta un mismo efecto, como ya queda dicho.

La relación dosis-efecto puede ser de dos tipos:

- a) **Cuántica.**
Responde a la "ley del todo o nada", es decir, ante una dosis el individuo presenta el máximo efecto posible o no experimenta nada. Un claro ejemplo de esto sería la aparición de un tumor. Este caso es radical, o el tumor aparece o no lo hace, pero nunca aparece solo una parte del tumor (no hay término medio). En estos casos la representación gráfica no resulta posible.
- b) **Gradual.**
Considera que el efecto es función de la dosis. La representación gráfica de esta relación se aproxima (porque generalmente es una nube de puntos) a una hipérbola que muestra como al aumentar la dosis se incrementa el efecto, hasta llegar a un punto en que se alcanza un efecto máximo (dosis máxima, D_m), y la curva se hace asintótica. En ocasiones la correlación fluctúa y gráficamente es una curva sigmoide. Cuando se representa el efecto frente al logaritmo de la dosis se obtiene una recta.

De forma general, la **representación gráfica de la dosis frente al efecto** puede seguir una forma hiperbólica (**representación ideal**) o una forma sigmoidea (**representación usual**), que se da más frecuentemente en la práctica. Para calcular la relación dosis-efecto conviene recoger datos de muchos individuos (de cuantos más mejor), y, como ocurre que para una misma dosis, en una población dada, no todos los individuos experimentan idéntico efecto, denominamos **respuesta** a la proporción (%) de esa población que manifiesta el efecto requerido. De aquí podemos obtener las curvas **dosis-respuesta**, que cumplen la llamada "ley biológica de distribución al azar".

Como en una población siempre hay elementos más sensibles y otros más resistentes, al representar el número de individuos que muestran un mismo efecto frente a una misma dosis, se tiene una curva de Gauss, simétrica o no.

Dado que a una cierta dosis el número de individuos afectados es igual a la suma o acumulación de todos aquellos que se afectan por dosis menores a la administrada, podemos observar también la **curva de frecuencias o de respuestas acumuladas**, que es una línea sigmoide, transformable en una recta en representación semilogarítmica (respuesta frente a logaritmo de la dosis).

De todas estas curvas se puede extrapolar la respuesta que producirá una dosis. Otra forma de considerar la respuesta es estimando la probabilidad de que se produzca. Para ello se utilizan los denominados **probits**, que son unidades de probabilidad, que se corresponden a las desviaciones (S^*) con respecto a la media. A la dosis media (DL_{50}) ($S^*=0$), hay el 50% de respuesta con valor de 5 probits. La **transformación de Probit** se basa en atribuir a la desviación de la dosis estándar, cuando esta dosis es cero, el valor de cinco (**valor de Probit**). Prácticamente es hallar S^* y sumarle el valor de Probit, siendo S^* la desviación estándar.

Concepto de receptor.

Los receptores son macromoléculas diferenciadas cuya interacción con un fármaco, en el caso que nos ocupa, origina un determinado efecto o respuesta biológica. Hay varios tipos de interacciones fármaco-receptor (FR), a saber:

- Uniones covalentes.
- Fuerzas electrostáticas.
- Fuerzas de Van der Waals.
- Uniones hidrofóbicas.

Los **enlaces covalentes** se forman cuando dos átomos se acercan entre sí y comparten alguno de sus electrones. Una unión covalente típica en una molécula biológica es irreversible y tiene una energía de enlace de 15-170 Kcal/mol, en función de las moléculas involucradas. Las uniones covalentes tienen mucha trascendencia en Toxicología. Muchas interacciones covalentes tienen lugar sobre los ácidos nucleicos, fundamentalmente sobre el ADN. Las uniones no covalentes son reversibles y presentan una energía menor a 10 Kcal/mol. Los enlaces no covalentes más habituales son las interacciones electrostáticas, las fuerzas de Van der Waals y las uniones hidrofóbicas. Las **interacciones electrostáticas** se establecen entre dos grupos químicos con cargas, totales o parciales, opuestas. Este tipo de enlaces también se conocen como puentes salinos. Las **fuerzas de Van der Waals**, por otra parte, se establecen entre dos grupos no cargados pero que actúan como dipolos permanentes o dipolos inducidos. Un dipolo se establece cuando la distribución electrónica de un átomo o molécula se desplaza de manera no equitativa, formando una región con una mayor densidad electrónica con respecto a la otra. Las **uniones hidrofóbicas**, a su vez, son producto de las fuerzas que minimizan el contacto de moléculas no polares con moléculas polares (estos enlaces se producen por el carácter apolar de los tóxicos y el carácter polar de las membranas celulares).

De forma general, las uniones covalentes, las interacciones electrostáticas, las fuerzas de Van der Waals y las interacciones hidrofóbicas se pueden clasificar como **mecanismos de toxicidad específica**. En algunos casos, un fármaco puede interactuar con el organismo sin mediación de receptores.

TEMA 4. Fases de la acción tóxica. Absorción de los tóxicos.

El tránsito por el organismo de un producto capaz de producir intoxicaciones sistémicas incluye la concatenación de una serie de sucesos, fundamentalmente: absorción, distribución, fijación y excreción, a lo largo de los cuales, la molécula tóxica experimenta toda una serie de transformaciones bioquímicas. Todo este ciclo se estudia bajo el nombre de **Toxicocinética**.

La absorción de un tóxico consiste en el paso de un xenobiótico desde el exterior del organismo a los fluidos biológicos, principalmente a la sangre; para ello, el producto en disolución ha de atravesar una serie de membranas biológicas a partir de las vías de absorción que limitan con el medio externo. Existen distintas vías de ingreso de fármacos en el organismo que, ordenadas de mayor a menor rapidez de distribución son:

- Vía intravascular (entrada directa al torrente sanguíneo; en este caso, la absorción de las sustancias es instantánea).
- Vía inhalatoria (entrada directa a través de los alveolos pulmonares; en este caso, el epitelio de los alveolos es tan fino que la absorción también se produce de forma instantánea).
- Vía mucosa (entrada a través del tejido parenquimatoso sublingual, vaginal, nasal u ocular).
- Vía intraperitoneal (entrada a través del peritoneo).
- Vía rectal (entrada a través del recto).
- Vía subcutánea (entrada a través del tejido subcutáneo).
- Vía intramuscular (entrada a través del tejido muscular).
- Vía oral (entrada directa al aparato digestivo).
- Vía percutánea (entrada a través de las capas externas de la piel).

Se sabe que las células poseen una membrana semipermeable, constituida por dos capas de moléculas lipídicas, donde las partículas proteicas están incrustadas formando poros hidrófilos que permiten el paso de disoluciones acuosas. Las dos capas grasas, constituidas por fosfolípidos, son paralelas, superpuestas, y sus moléculas están orientadas radialmente. Esta estructura da a la membrana un marcado carácter lipófilo, por lo que es atravesada perfectamente por las sustancias liposolubles con características apolares (moléculas no ionizadas). Por el contrario, la fuerte carga eléctrica de la membrana impide el paso a su través de sustancias polares (moléculas ionizadas). En consecuencia, los tóxicos que mejor atraviesan las barreras biológicas son las moléculas liposolubles no ionizadas.

Es importante recordar que las sustancias pueden atravesar las barreras biológicas por tres mecanismos:

- **Filtración.**
Se produce por el paso directo de una sustancia a través de los poros de una membrana, hecho que puede aparecer como consecuencia de un gradiente de concentraciones u obligado por la presión. La condición que limita la filtración es el tamaño de la partícula, que debe ser inferior al poro de la membrana.
- **Difusión pasiva.**
Se produce como consecuencia de una disolución en los constituyentes grasos de una membrana, dando lugar a un trasvase pasivo del producto de un lado hacia el otro, impulsado también por la diferencia de concentraciones.
- **Transporte facilitado y transporte activo.**
Se produce por el concurso de una molécula transportadora que, uniéndose a la sustancia, la hace pasar a través de una membrana. Si bien los mecanismos de filtración y de difusión son pasivos y no consumen energía, el transporte activo sí la exige, mientras que el transporte facilitado se produce sin consumo energético. Por otra parte, el transporte facilitado se produce a favor de un gradiente de concentración, mientras que el activo se puede producir en contra.

Simplificando un tanto, podría decirse que el mecanismo más importante, desde el punto de vista toxicológico, para los procesos de absorción, distribución y fijación de los tóxicos es el de difusión, mientras que para la excreción por vía renal (medio acuoso) es la filtración de las moléculas hidrosolubles y en plano secundario están la difusión y el transporte activo.

Otras formas de paso (absorción) a través de la membrana son la **fagocitosis** y la **pinocitosis**. La fagocitosis es un proceso mediante el cual una célula fagocítica, fundamentalmente, un neutrófilo o un macrófago, engloba una partícula sólida y la destruye por mecanismos endógenos. Por último, la pinocitosis es un mecanismo que aparece por una invaginación de la membrana, mediante la cual se introduce una molécula dispuesta sobre un líquido externo al interior celular y posteriormente se destruye o se metaboliza; este hecho se produce sobre todo en los pulmones.

La concentración relativa de las formas ionizadas y no ionizadas de una sustancia en disolución viene dada por las **ecuaciones de Henderson-Hasselbach**.

- Para un ácido débil:

$$\log \frac{[\text{no-ionizado}]}{[\text{ionizado}]} = pK_a - pH \quad \downarrow pH \rightarrow \uparrow [\text{no-ionizado}]$$

- Para una base débil:

$$\log \frac{[\text{no-ionizado}]}{[\text{ionizado}]} = pH - pK_a \quad \uparrow pH \rightarrow \uparrow [\text{no-ionizado}]$$

Consecuentemente, un ácido débil que está poco ionizado en medio ácido, se difundirá a partir de un medio a pH ácido; por el contrario, una base débil, poco ionizada a pH alcalino, será más liposoluble cuando se encuentre a un pH alto. Por las mismas razones, una sustancia ácida débil se concentrará en medios acuosos neutros y las sustancias básicas en los medios ligeramente ácidos.

La diferencia del pH plasmático (7.4) y el del jugo gástrico (1) o el del contenido intestinal (5-8) rige el paso de electrolitos débiles (ácidos o bases débiles) desde el estómago o intestino al plasma y viceversa. En la práctica, la mucosa intestinal es impermeable a las formas ionizadas de ácidos o bases débiles, pero no lo es a las formas no ionizadas, que atraviesan la mucosa con velocidad proporcional a su liposolubilidad, hasta alcanzar un punto de equilibrio iónico, donde la concentración de la sustancia no-ionizada será igual en ambos lados de la mucosa, pero la cantidad total de xenobiótico será mayor en el lado donde se encuentre mayoritariamente ionizado. Un ácido orgánico estará muy poco ionizado en el estómago, por lo cual será rápidamente absorbido, pero un ácido fuerte, con un pK_a inferior a 1, no será bien absorbido desde el estómago. Asimismo, las bases débiles serán absorbidas débilmente. Las bases fuertes se acumulan en el estómago, incluso pasando de éste a la sangre. En el intestino, al existir un pH cercano a la neutralidad, los ácidos son pobremente absorbidos mientras que las bases incrementan su capacidad de absorción.

Hay dos ciclos que se pueden dar en el tracto intestinal: **ciclo enterobucal** (después de ser absorbido por el tracto intestinal, puede volver a la boca) y **ciclo enterohepático** (alarga la permanencia en el organismo; algunos tóxicos se absorben en el intestino pero pasan a la vesícula biliar y a través de la bilis vuelven otra vez al intestino). En la absorción a través del intestino, toda la circulación se transporta al hígado, siendo ésta una manera de protegerse frente a los tóxicos. Por otra parte, por vía rectal esto no ocurre, los tóxicos pasan a la sangre sin pasar por el hígado. La absorción por la vía inhalatoria es instantánea, ya que el epitelio pulmonar es extremadamente fino y de amplia superficie, lo que le convierte en una de las zonas más efectivas para la absorción (se absorben sustancias volátiles y de pequeño tamaño).

TEMA 5. Distribución, fijación y eliminación de los tóxicos.

Distribución de los tóxicos.

La distribución de un tóxico es el proceso mediante el cual una determinada sustancia o tóxico, en el caso que nos ocupa, se expande a través del organismo y se concentra en una determinada zona o tejido, en función de sus propiedades físico-químicas.

Los tóxicos hidrosolubles aparecen normalmente disueltos en el plasma sanguíneo, mientras que los liposolubles se distribuyen unidos a lipoproteínas o triglicéridos. Los tóxicos que son ácidos y bases débiles se distribuyen unidos a proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina. Estas uniones son generalmente reversibles y permiten que se establezca un equilibrio entre las formas libres en plasma y las formas unidas a proteínas (formas conjugadas). También influye en el paso a través de los tejidos el tóxico en sí, de manera que las formas ionizadas no atravesarán las membranas mientras que las formas moleculares sí lo harán. Por otra parte, la unión a las proteínas es característica de cada especie; los fármacos ácidos se unen preferiblemente a la albúmina, mientras que los básicos se unen normalmente a la α -lipoproteína ácida, la cual presenta una mayor variabilidad entre individuos que la albúmina. En situaciones patológicas se modifican estas proporciones. Los tóxicos en el organismo se distribuyen en diferentes compartimentos en función de sus características (el volumen de fluidos corporales, que constituye el 60% está repartido de la siguiente manera: 3 litros de sangre y 10-13 litros de volumen extracelular). En el plasma se distribuirán las moléculas grandes e hidrosolubles; en el volumen extracelular tendremos moléculas hidrofílicas de pequeño tamaño, mientras que en el volumen intracelular se distribuirán las moléculas lipófilas. Como acabamos de ver, la distribución dependerá tanto de las características físico-químicas del fármaco como de los compartimentos en sí. Un tercer factor, como ya hemos visto, es el grado de irrigación de los tejidos; en este sentido, los pulmones y los riñones reciben un 60% el volumen minuto cardíaco.

Fijación de los tóxicos.

La fijación, o capacidad de retención de una sustancia en el organismo, es el siguiente paso tras la distribución. Normalmente, no se pretende una fijación muy duradera, por lo que ésta puede provocar efectos nocivos en caso de no producirse una eliminación rápida y correcta. Por regla general, los tóxicos hidrosolubles se eliminan fácilmente por vía renal, por lo que no sufren fijación. Los tóxicos muy liposolubles, sin embargo, se acumulan en los tejidos grasos (tejido adiposo, sistema nervioso e hígado, fundamentalmente); los metales en sus formas orgánicas se acumulan en el hígado, y más posteriormente, en el riñón, en los huesos, etc. Aunque menos frecuentes, otros lugares de fijación son el pelo, las uñas y otros órganos relacionados.

Eliminación de los tóxicos.

La eliminación, o salida de una determinada sustancia al exterior del organismo, puede ocurrir por medio de biotransformaciones metabólicas y por excreción propiamente dicha. Las biotransformaciones de los tóxicos permiten que éstos sean más hidrosolubles y por tanto aptos para ser eliminados por vía renal, principal vía de excreción de fármacos y otras sustancias en el organismo. Esta es una de las razones por las que el riñón está tan irrigado, y por lo tanto, tan preparado para intervenir en un amplio proceso de reabsorción. El organismo no está preparado para eliminar sustancias liposolubles por vía renal. En estos casos, normalmente, los tóxicos son eliminados por vía biliar o bien se biotransforman a sustancias hidrosolubles.

Además de la vía renal, la excreción de fármacos y otras sustancias puede llevarse a cabo de otras formas. Veamos algunos ejemplos:

- En los pulmones se excretan tóxicos gaseosos y volátiles, fundamentalmente: alcoholes, cetonas, CO, aminas y algunas grasas.
- El jugo gástrico excreta bases, algunos alcaloides como la nicotina, etc.
- La bilis excreta compuestos de alto peso molecular, generalmente como conjugados de sus metabolitos, además de sustancias liposolubles, glucuronatos y ciertos compuestos policíclicos como el benzopireno.
- La leche materna, de pH = 6.6-7 (mayor acidez que el plasma sanguíneo), es capaz de excretar las bases, mientras que los ácidos quedan retenidos en la sangre.
- Etc.

TEMA 6. Toxicocinética. Modelos compartimentales.

Entendemos por **Toxicocinética** el estudio cuantitativo de los procesos que experimenta, en función del tiempo, un xenobiótico en un organismo vivo. Un xenobiótico, o sustancia extraña al individuo considerado, en el organismo, sufre unos procesos de absorción (o llegada a la sangre), distribución, metabolismo y excreción, susceptibles de un tratamiento cinético o evaluación matemática con relación al tiempo. En síntesis, los procesos farmacocinéticos se resumen en el anagrama **LADME**, siglas de los términos “liberación”, “absorción”, “distribución”, “metabolismo” y “excreción”.

Los estudios realizados por **Torson Teorell** en 1937, parten del establecimiento de unos **modelos toxicocinéticos**, lo más sencillos posibles, y susceptibles de interpretarse matemáticamente. En estos modelos se considera el organismo dividido en **compartimentos**.

Cuando un producto dado no presenta afinidad especial ni es retenido por ningún tejido, sino que se difunde instantáneamente a toda la masa corporal, podemos estimar que el organismo funciona como un único compartimento (**modelo monocompartimental**). Por el contrario, cuando el producto se distribuye lentamente y lo hace de forma no homogénea, concentrándose en unos tejidos más que en otros, se deben considerar dos o más compartimentos (**modelo bi o multicompartimental**)

El número de compartimentos que pueden considerarse es muy grande, distinguiéndolos según dos criterios fundamentales:

- a) Características físico-químicas de los diferentes tejidos que presentarán distinta afinidad a los tóxicos, dependiendo de los coeficientes de reparto y la capacidad del producto para unirse con proteínas o lípidos tisulares. De forma elemental se pueden tener en cuenta los siguientes compartimentos que hacen de depósito a los xenobióticos:
 1. Proteínas plasmáticas circulantes.
 2. Proteínas tisulares o intracelulares.
 3. Ácidos nucleicos.
 4. Lípidos celulares.

Los tres primeros compartimentos retienen xenobióticos por *absorción* mediante enlaces relativamente estables (enlaces iónicos, puentes de hidrógeno, interacciones ion-dipolo, fuerzas de Van der Waals, etc.), pero reversibles.

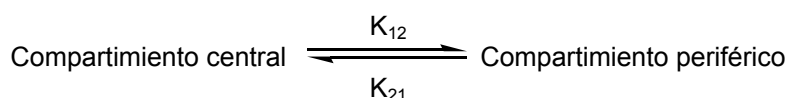
- b) Modelos fisiológicos que describen el cuerpo como constituido por compartimentos realmente anatómicos, es decir, órganos que ofrecen una unidad de volumen, flujo sanguíneo y características de solubilidad de cada xenobiótico. Aunque en teoría deberían considerarse tantos compartimentos como tipos de células, en la práctica toxicológica se reducen a cuatro:
 1. Sangre.
 2. Vísceras muy irrigadas.
 3. Tejido adiposo.
 4. Huesos, pelos y uñas.

El modelo bicompartimental supone un compartimento central y otro periférico. El primero está constituido por el plasma y los fluidos intersticiales; en él se producen los primeros procesos de biotransformación. En conjunto, funciona como un modelo monocompartimental, en cuyo seno la distribución del xenobiótico es instantánea. El compartimento periférico funciona como depósito, ya que no se relaciona directamente con el exterior (normalmente no absorbe, ni excreta, ni biotransforma, etc.).

Aunque no puede establecerse delimitación exacta, se considera que el compartimento central está integrado por los sistemas digestivo, pulmonar y renal, cerebro, corazón y glándulas de secreción interna (órganos y sistemas bien irrigados; 2 ml/g/min); mientras que el tejido adiposo, el muscular y el cutáneo forman el compartimento periférico (órganos y sistemas mal irrigados; 0.05 ml/g/min).

Desde un punto de vista práctico podemos considerar que:

- El compartimento central está constituido por el agua plasmática, intersticial e intracelular fácilmente accesible. Ocupa aproximadamente el 10% del peso corporal.
- El compartimento periférico, integrado por el agua intracelular difícilmente accesible y los depósitos tisulares, es aproximadamente el 70% del peso. Puede subdividirse en uno superficial (de fácil intercambio) y otro profundo (menos permeable al fármaco).



Cinética de la absorción.

Se define la absorción de un xenobiótico como su entrada al torrente circulatorio. En el modelo monocompartimental se estima que es total e instantánea, como ocurre en la inyección intravenosa o en la inhalación. Otras veces el xenobiótico debe atravesar varias membranas antes de pasar a la sangre (casos de administración oral, intramuscular, etc.).

La velocidad con que se produce la absorción de un tóxico, o sea, la cantidad de producto, Q, que pasa a la sangre por unidad de tiempo, t, puede corresponder a dos órdenes cinéticos diferentes:

➤ **Cinética de orden cero.**

La velocidad es constante e independiente del producto que queda por absorber.

$$dQ / dt = - K_a$$

$$Q = Q_0 - K_a \cdot t$$

➤ **Cinética de primer orden o exponencial.**

La velocidad es decreciente, pues es función del xenobiótico presente o restante por absorber. Es la cinética cumplida por la mayoría de los xenobióticos.

$$dQ / dt = - K_a \cdot t$$

$$Q = Q_0 \cdot e^{-K_a \cdot t}$$

$$\ln Q = \ln Q_0 - K_a \cdot t$$

Las farmacocinéticas más frecuentes, tanto en la absorción oral como en la percutánea, pertenecen al orden 1 o exponencial, mientras que la inhalación de gases ambientales o anestésicos, la perfusión gota a gota, la administración de medicamentos de absorción retardada y las intoxicaciones por sobredosis siguen la cinética lineal de orden 0.

La constante de absorción, K_a , es un coeficiente que incluye las características anatómicas del tejido (irrigación, tipo de pared, etc.), y las físicoquímicas del producto.

Cinética de la distribución o transporte.

Una vez que el xenobiótico está en la sangre, ésta lo distribuye por todos los tejidos corporales, de acuerdo con la irrigación de éstos y en función del coeficiente de reparto o grado de liposolubilidad de la sustancia (el coeficiente de reparto, P, se define como la relación de concentraciones de cualquier especie molecular, X, entre dos fases inmiscibles en equilibrio; esta relación se expresa como $P = [X]_{\text{fase orgánica}} / [X]_{\text{fase acuosa}}$).

Se mide mediante la constante de distribución, K_d , la cual se calcula tras una administración intravenosa y depende de la afinidad del xenobiótico por el órgano diana y de su polaridad.

$$K_d = K_{21} / K_{12}$$

La difusión del xenobiótico viene afectada por el volumen aparente de distribución, V_d , que se define como el volumen de agua corporal necesario para distribuir un xenobiótico de forma homogénea en el organismo, considerando que este xenobiótico es hidrosoluble.

$$Q = V_d \cdot C$$

Distribución de un xenobiótico:

1. Los productos muy hidrófilos permanecen en el compartimiento central (Cc), puesto que $K_{21} > K_{12}$ y, a su vez, $V_c > V_p$, donde V_c es el volumen de xenobiótico en el compartimiento central y V_p el volumen del mismo en el compartimiento periférico.
2. Existe un grupo mayoritario de compuestos que pasan al compartimiento periférico (Cp) en escasa proporción y no se fijan allí porque $K_{21} > K_{12}$; consecuentemente, experimentan una distribución bicompartimental en la que se alcanza rápidamente el equilibrio de concentración ($V_c < V_p$).
3. Otros productos se reparten entre ambos compartimentos ($K_{21} = K_{12}$). En estos casos, existe poca fijación en tejidos periféricos ($V_c < V_p$).
4. Los productos muy lipófilos pasan fácilmente a compartimentos periféricos ($K_{12} > K_{21}$) y se retienen allí en depósitos no acuosos en diferentes niveles ($V_c \ll V_p$).

Cinética de la eliminación.

Este concepto incluye todos los procesos que contribuyen a disminuir la concentración de los xenobióticos en el organismo. Estos procesos abarcan: la destrucción metabólica (fundamentalmente hepática) del tóxico y su excreción por orina, heces, alimento, etc.

Normalmente los mecanismos de eliminación siguen una cinética de primer orden (exponencial). Para la eliminación exponencial se aplica la ecuación general, llamando Q_0 a la cantidad total en el organismo en el tiempo t_0 , Q a la correspondiente al tiempo t y K_e a la constante de eliminación.

$$Q = Q_0 \cdot e^{-K_e \cdot t}$$

En los modelos monocompartimentales son procesos de primer orden: la filtración glomerular, la difusión pasiva biliar, las biotransformaciones y la secreción activa biliar y tubular sólo a concentraciones bajas. La **vida media de eliminación** o **semivida plasmática**, $t_{1/2}$, hace referencia al tiempo necesario para que la concentración plasmática de un tóxico disminuya a la mitad. De forma genérica, la excreción total de un tóxico es 5 veces su $t_{1/2}$.

$$T_{1/2} = 0.693 / K_e$$

Aclaramiento corporal total.

El aclaramiento corporal total (Cl_T) es un concepto que expresa la capacidad del organismo para eliminar un xenobiótico. Fundamentalmente, se define como el volumen de sangre o de plasma que queda completamente depurado, o aclarado, de un xenobiótico en un órgano determinado en un periodo de tiempo. Se expresa en unidades de volumen/tiempo (ml/min).

$$Cl_T = (K_e \cdot Q_e) / C_p$$

K_e = constante de eliminación.

Q_e = cantidad de tóxico eliminado.

C_p = concentración de tóxico en plasma.

$$Cl_T = K_e \cdot V_d \cdot W$$

V_d = volumen de distribución del tóxico.

W = peso corporal.

$$Cl_T = Cl_r + Cl_m$$

Cl_r = aclaramiento renal.

Cl_m = aclaramiento metabólico.

La excreción urinaria se aprecia por la cantidad total de tóxico excretada en orina (Q_o) y por el aclaramiento renal (Cl_r), también útil para expresar cuantitativamente la función depurativa del riñón.

$$Q_o = C_o \cdot V_o$$

C_o = concentración de tóxico en orina.

V_o = volumen de orina por minuto.

$$Cl_r = (C_o \cdot V_o) / C_p$$

C_p = concentración de tóxico en plasma.

El aclaramiento renal es proporcional al número de glomérulos, que a su vez lo es a la masa renal, por tanto influye la masa corporal del individuo y se debe corregir el aclaramiento absoluto por un factor de $1.73/A$, donde A es la superficie corporal (m^2).

$$Cl_r = [(C_o \cdot V_o) / C_p] \cdot (1.73 / A)$$

TEMAS 7 y 8. Biotransformaciones de los tóxicos.

Entendemos por biotransformaciones todas las modificaciones que las moléculas pueden experimentar en un medio biológico. Una sustancia externa llegada al ser vivo puede seguir varios caminos, a saber: a) puede ser eliminada sin sufrir alteración alguna, b) puede experimentar transformaciones que hagan más fácil su eliminación, o c) puede experimentar modificaciones estructurales que aumenten, disminuyan o cambien su actividad tóxica.

La mayor parte de los xenobióticos de interés toxicológico son lipófilos, cualidad que les permite atravesar las barreras biológicas, y por esta misma razón son difícilmente eliminables por la principal vía de excreción, que es la orina. Al objeto de incrementar esta posibilidad, el organismo somete al xenobiótico a una serie de transformaciones que fueron clasificadas por Williams (1969) en dos grupos:

Fase I: comprende aquellas biotransformaciones que aumentan la solubilidad del tóxico mediante la introducción de grupos o funciones de carácter polar, como OH^- , NH_2^+ , COH , COOH , SH^- , etc., que además, por ser más reactivos, capacitan al compuesto para experimentar la fase siguiente; muchas veces son metabolitos más tóxicos.

Fase II: comprende reacciones de conjugación, en las que sustancias con los grupos polares aludidos se unen a reactivos endógenos para formar derivados aún más hidrosolubles.

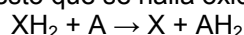
Biotransformaciones en la fase I o de primer paso.

Consisten fundamentalmente en reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis e hidratación, catalizadas por diferentes enzimas que, aunque son más abundantes en el hígado, se hallan repartidas por todo el organismo y presentan actividad especial en algunas localizaciones.

la. Reacciones de oxidación.

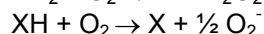
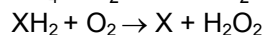
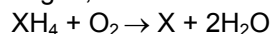
Puede afirmarse que las más importantes biotransformaciones que experimentan los tóxicos se basan en reacciones de oxidorreducción. Estos procesos bioquímicos oxidativos están catalizados por tres grupos principales de enzimas:

a) **Deshidrogenasas:** la reacción catalizada por ellas puede representarse como la que sigue, simbolizando por X al sustrato, por XH_2 al sustrato reducido y por A al aceptor de electrones, o compuesto que se halla oxidado:



Como ejemplo tenemos la oxidación de etanol a acetaldehído, y la de metanol a formaldehído.

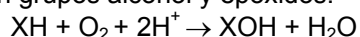
b) **Oxidasas:** catalizan reacciones en las que el oxígeno es el aceptor de electrones y resulta reducido a agua, o bien transformado en peróxido de hidrógeno o en radical superóxido.



c) **Oxigenasas:** catalizan la incorporación de oxígeno al sustrato; se subdivide en:

c.1. Monooxigenasas:

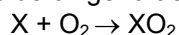
Se denominan también hidroxilasas y oxidasas de función mixta porque del oxígeno molecular llevan un átomo para formar agua (como las oxidasas) y otro al sustrato; originan grupos alcohol y epóxidos.



Los epóxidos son muy tóxicos y cancerígenos, por su gran reactividad con proteínas y DNA.

c.2. Dioxigenasas:

Incorporan los dos átomos de oxígeno al sustrato, por lo que también reciben en nombre de oxígeno-transferasas.



Tipos de oxidaciones:

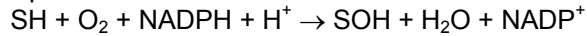
➤ **Oxidaciones microsómicas.**

Estas oxidaciones están catalizadas por un sistema multienzimático no específico, constituido por diferentes monooxigenasas, localizadas en el retículo endoplásmico.

Los microsomas son fracciones de retículo endoplásmico, y pueden separarse mediante homogeneización de un tejido y centrifugación fraccionada. Los constituyentes microsómicos (solubles o no) que rigen los procesos de oxidorreducción son, fundamentalmente: NAD y NADH, NADP y NADPH, FAD y FADH_2 , citocromo P450 y citocromo P-Fe. El citocromo P450 es sin duda la enzima microsómica por excelencia (la P significa pigmento y el 450 es la longitud de onda donde tiene su absorción espectral máxima el complejo que este citocromo forma con el monóxido de carbono).

Estos sustituyentes no sólo se encuentran en el hígado sino también en otros tejidos como el riñón, pulmón, corteza suprarrenal, mucosa intestinal, etc.

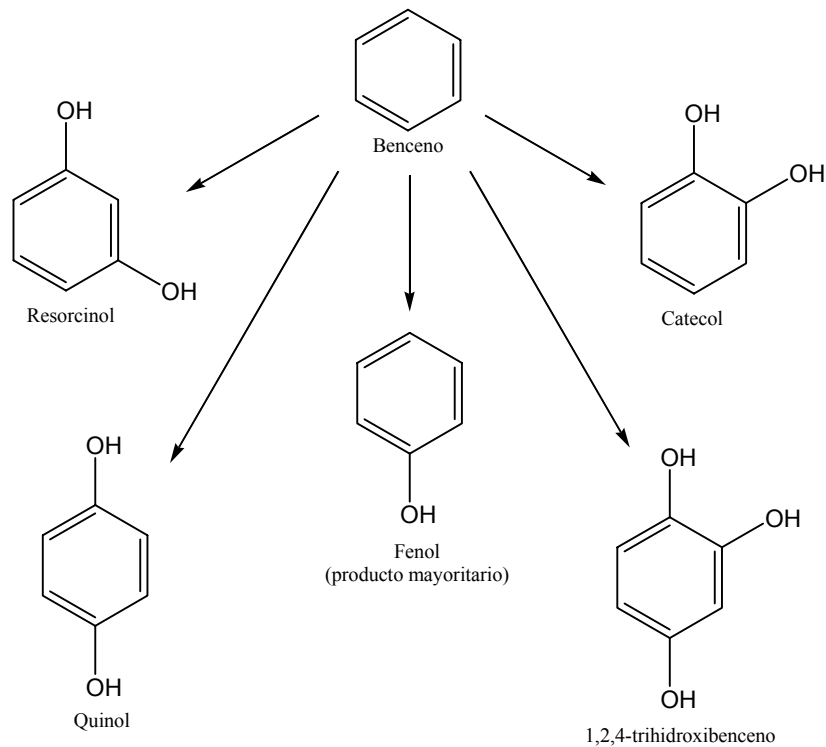
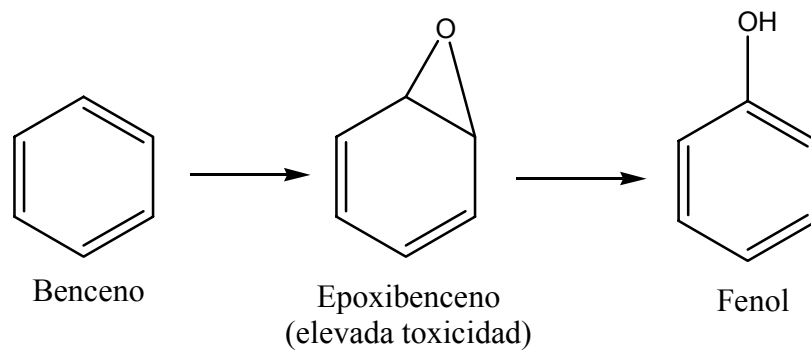
La reacción química representativa del sistema de la monooxigenasa del citocromo P450 se puede expresar como se muestra a continuación:



Las principales reacciones de oxidación microsómica son, básicamente:

- ✓ Hidroxilaciones aromáticas, alifáticas, alicíclicas y heterocíclicas.
- ✓ N-, S- y O- desalquilaciones.
- ✓ N- y S-oxidaciones
- ✓ N-hidroxilaciones.
- ✓ Desulfuraciones.
- ✓ Desaminaciones.
- ✓ Deshalogenaciones.

La biotransformación más probable que puede sufrir el benceno, a nivel hepático fundamentalmente, es una hidroxilación aromática que transcurre por un intermedio epoxi, muy tóxico para el organismo.



En experiencias realizadas con conejos, se ha sugerido que el epoxibenceno interfiere con la incorporación de ciertas bases a la cadena de DNA de los mielocitos (células mieloides: monocitos y macrófagos, granulocitos neutrófilos, basófilos o eosinófilos, y mastocitos, fundamentalmente). Apoyando esta hipótesis, se aisló en la orina de animales de experimentación el aducto N-7-fenilguanidina.

➤ **Oxidaciones no microsómicas.**

Hay otras oxidorreductasas que no se encuentran en el retículo endoplásmico y por tanto no pertenecen al sistema microsómico, sino que se hallan en las mitocondrias y en la fracción soluble del citoplasma (citosol).

Entre ellas están las alcoholdehidrogenasas, que oxidan los alcoholes a aldehídos y cetonas, las aldehidooxidasas, que oxidan los aldehídos a los correspondientes ácidos, las aminooxidasas y las peroxidasas.

Ib. Reacciones de reducción.

Son catalizadas por reductasas microsómicas y citosólicas y por las de las barreras intestinales.

Las reacciones de reducción más habituales se basan en la transformación de grupos nitro ($-\text{NO}_2$), nitroso ($-\text{NO}$) o azo ($-\text{N}=\text{N}-$) a aminas primarias ($-\text{NH}_2$). Además, existen nitrosilaciones capaces de transformar sucesivamente grupos nitro a nitroso y a amina. En el caso del nitrobenzeno la hidroxilamina da una amida ($-\text{CO}-\text{NH}-$) que produce metahemoglobinemia y hemólisis.

Ic. Reacciones de hidrólisis.

La hidrólisis o ruptura de ésteres, amidas y otros compuestos sustituidos es efectuada por enzimas hidrolasas, fundamentalmente, amidasas y estererasas, separables tanto en la fracción microsómica como en la soluble; hay en el plasma (colinesterasas y otras), en los eritrocitos y tejido nervioso (acetilcolinesterasas), y en otros tejidos (carboxilesterasas, lipasas, fosfatasas, amidasas, etc.). Las amidasas son menos activas que las estererasas en el organismo.

Id. Reacciones de hidratación.

En ocasiones, una molécula puede añadir a su estructura alguna molécula de agua en un proceso conocido como hidratación. Destaca la experimentada por los epóxidos, que suelen ser cancerígenos, transformándose en dioles (inactivos) por las hidratasas microsómicas (epóxido hidrolasas).

Biotransformaciones en la fase II o de segundo paso.

Consisten en reacciones de conjugación en las que grupos reactivos (oxidrilo, amino, carboxilo, epóxido, halogenuro, etc.) del xenobiótico o sus metabolitos (productos de la fase I) se unen a sustancias endógenas para originar compuestos más fácilmente eliminables por la orina o por la bilis. Los compuestos endógenos son iones ácidos como el glucuronato, sulfato, acetato y diversos tipos de aminoácidos, además del glutatión; también se producen reacciones de alquilación, preferentemente metilación, en átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre presentes en el xenobiótico.

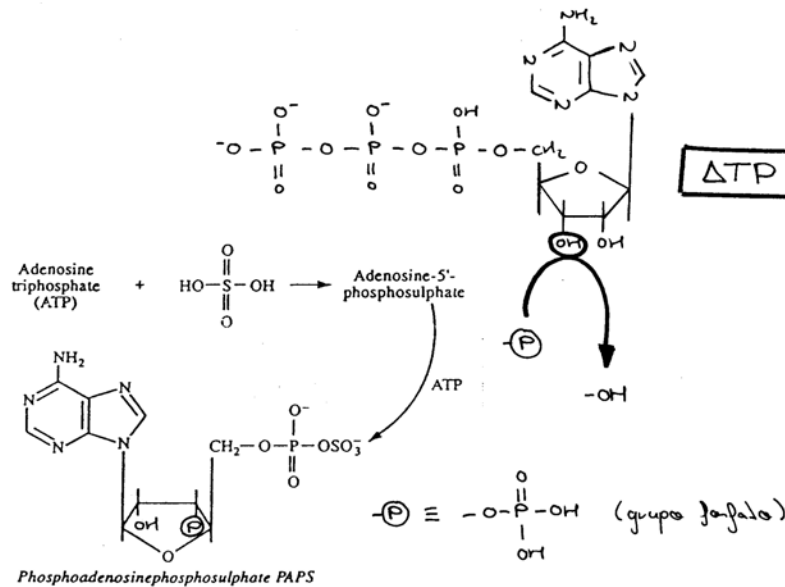
Las conjugaciones son reacciones que consumen energía, lo que exige que uno de los reactivos, ya sea el xenobiótico o el agente conjugante, haya sido activado, generalmente con el consumo de ATP. También requieren la participación de enzimas transferasas.

Las principales reacciones de fase II son:

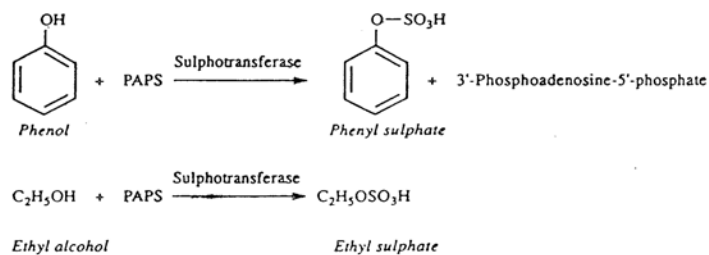
1. Sulfatación.

Se adiciona un grupo sulfato a un hidroxilo o una amina. El grupo sulfato está presente en un agente denominado 3'-fosfoadenosin-5'-fosfosulfato (PAPS). La enzima que cataliza la reacción es una fosfotransferasa citosólica, presente normalmente en células renales, hepáticas y gastrointestinales. Ocasionalmente, aparecen en el retículo endoplasmático y en los lisosomas celulares. En la formación del PAPS, el ATP reacciona con el sulfato gracias a la ATP transferasa. En un segundo paso, interviene otra molécula de ATP para obtener el agente conjugante. El compuesto formado es un éster (más polar y soluble que el compuesto original) que se excreta por la orina. En algunos casos también se excreta por la bilis.

La sulfatación es importante para eliminar xenobióticos del organismo, aunque a veces aparecen compuestos intermediarios que son tóxicos. Además existen aniones que sustituyen al sulfato y, por tanto, causa una disminución del ATP causando toxicidad por defecto de ATP. Otras sustancias, como el paracetamol, secuestran iones sulfato, por lo que aumenta la toxicidad en el organismo. Los sustratos que llevan a cabo reacciones de sulfatación son grupos hidroxiaromáticos y alifáticos, N-hidroxi y amino.



Formation of the sulphate donor PAPS



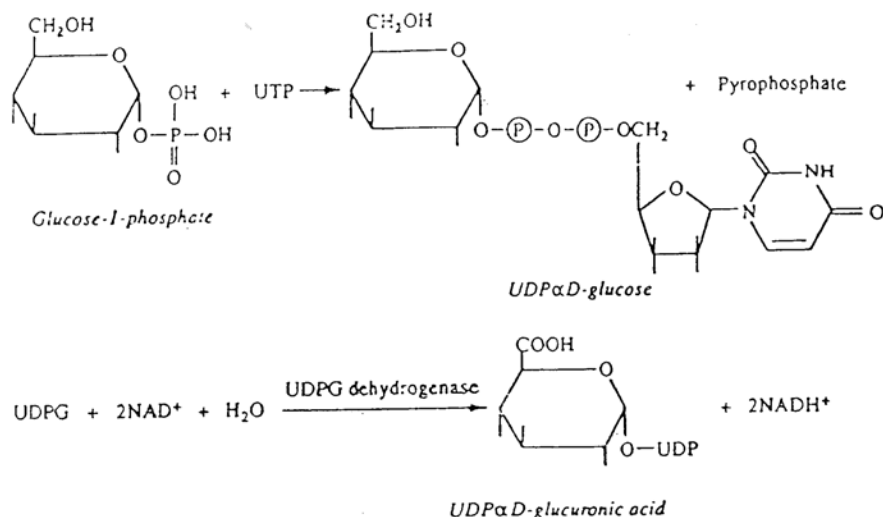
Conjugation of aromatic and aliphatic hydroxyl groups with sulphate.

2. Glucuronación.

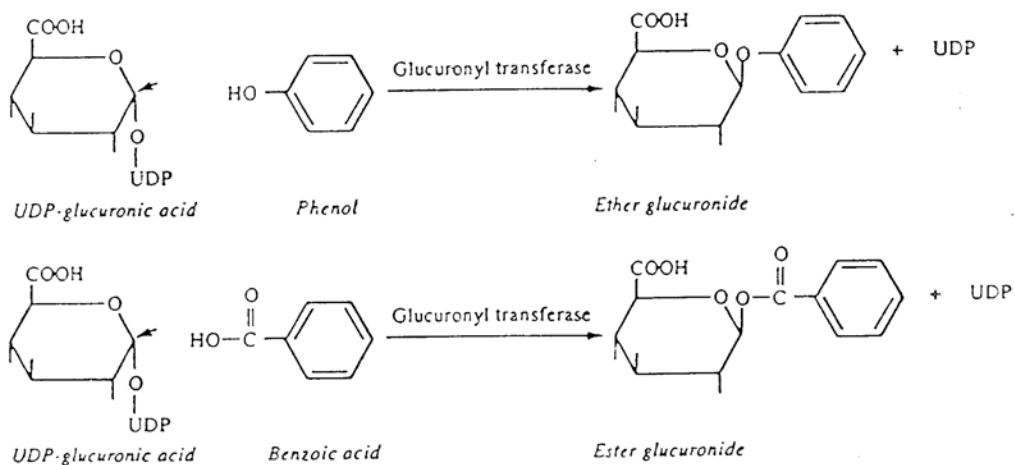
El ácido glucurónico es una molécula polar y soluble capaz de reaccionar con grupos carboxilo, hidroxilo y amino, así como restos tioles. El agente conjugante es en este caso el ácido UDP glucurónico. Las enzimas que catalizan este proceso son la UDPG deshidrogenasa y la glucuronil transferasa, ambas presentes en el retículo endoplasmático del hígado y de otros tejidos.

La configuración α del cofactor protege a las estructuras biológicas de hidrólisis por la enzima β -glucosidasa, enzima presente en los lisosomas y en la flora intestinal. Los azúcares que intervienen en esta reacción dependen de la especie.

De forma general, los sustratos que llevan a cabo reacciones de glucuronación son grupos carboxilo, hidroxilo, amino y tiol.



Formation of the glucuronic acid donor UDPG.



Formation of ether and ester glucuronide conjugates.

3. Conjugación con glutatión.

El glutatión (GSH) es un tripéptido que contiene un grupo tiol que desempeña diversos papeles toxicológicos. La capacidad que tiene el glutatión para eliminar tóxicos del organismo se debe a que lleva a cabo reacciones de oxidación-reducción reversibles. El glutatión puede oxidarse por la enzima glutatión oxidasa y puede reducirse a su estado natural por la glutatión reductasa, fundamentalmente a nivel hepático. Así, por ejemplo, la glutatión peroxidasa elimina peróxido de hidrógeno e hidroperóxidos orgánicos. El mecanismo de acción se produce a través del azufre, átomo electrófilo que reacciona con estructuras nucleófilas, como el O ó el N.

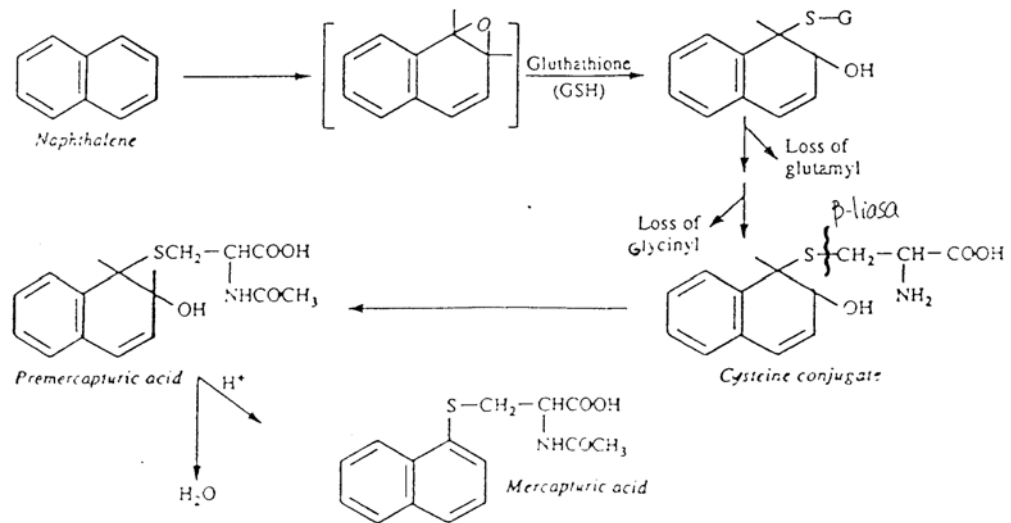
Dicho mecanismo puede llevarse a cabo de 2 formas distintas:

- **Forma directa:**
Mediante una reacción química.
- **Forma indirecta:**
A través de la enzima glutatión transferasa.

A partir de ahí, el glutatión da lugar a un conjugado de cisteína, reacción catalizada por la N-acetiltransferasa. Todos estos conjugados se eliminan por vía biliar. El conjugado de Cys también puede acetilarse a nivel renal, dando un derivado mercaptúrico, pudiéndose eliminar por la orina. Durante la reacción se pierden dos aminoácidos: la glutamina y la glicina (glicocola).

El conjugado con cisteína, previamente a la acetilación, puede sufrir una ruptura entre el átomo de S y el de C por acción de la enzima β -liasa, dando lugar por una parte un tiol conjugado y por otra ácido pirúvico y amoníaco. El tiol conjugado es tóxico.

Los sustratos que llevan a cabo conjugaciones con glutatión son compuestos alicíclicos, aromáticos, heterocíclicos, halógenos aromáticos, epóxidos, nitrocompuestos.

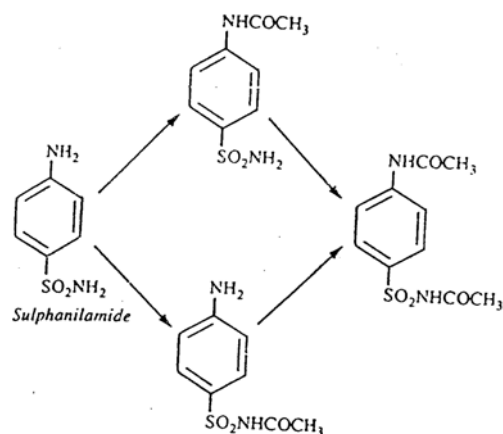


4. Acetilación.

Consiste en la adición de un grupo acetilo, dando lugar un compuesto menos soluble que el original. La acetilación se lleva a cabo en tres pasos:

1. Acetilación de la enzima.
2. Fijación del sustrato a la enzima.
3. Transferencia del grupo acetilo desde la enzima al sustrato.

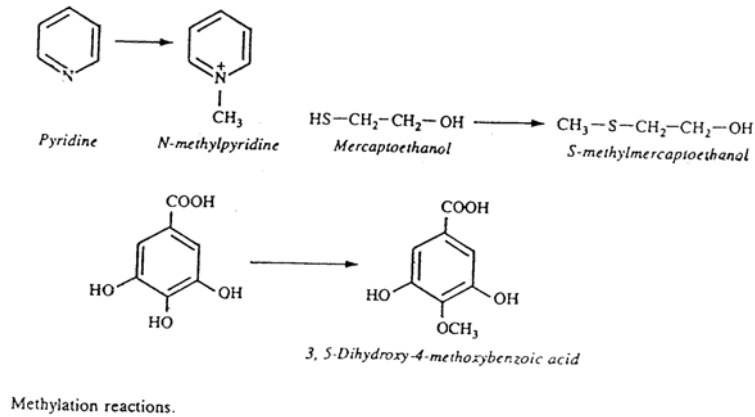
Los sustratos que llevan a cabo reacciones de acetilación son, fundamentalmente, compuestos aminoaromáticos, sulfonamidas, hidrazinas e hidrazidas.



Acetylation of amino and sulphonamido groups.

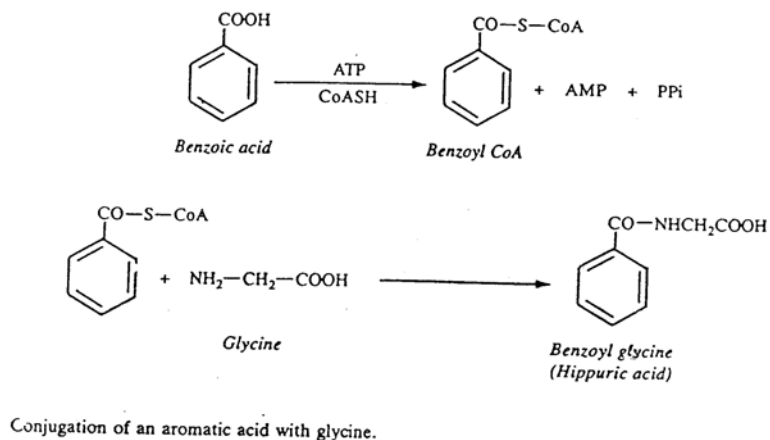
5. Metilación.

Consiste en la adición de un grupo metilo. Esta reacción está catalizada por enzimas microsomales. Los sustratos que llevan a cabo reacciones de metilación son grupos hidroxilo, fenoxi, amino alifáticos y aromáticos, catecol, grupo sulfhidrilo, N-heterociclos y tiol.



6. Conjugación con aminoácidos.

Consiste en la adición de algún tipo de aminoácido, normalmente glicina (Gly). Esta reacción necesita una activación previa del sustrato o tóxico, que se lleva a cabo por el acetil CoA con requerimiento de ATP y en presencia de β-liasa. Una vez activado, el compuesto orgánico incorpora el aminoácido, reacción catalizada por acetiltransferasa mitocondrial. Los sustratos de la conjugación con aminoácidos son siempre ácidos orgánicos.



Todas las reacciones anteriormente citadas sirven para eliminar tóxicos del organismo. La toxicidad del xenobiótico depende de los metabolitos que se hayan originado. Las reacciones de fase II tienen importancia cualitativa, mientras que las de fase I tienen importancia cuantitativa, dependiendo de los azúcares que intervengan en ella.

TEMA 9. Necrosis y apoptosis.

Podríamos esquematizar que todos los procesos profundos de la acción tóxica pueden resumirse en dos grupos principales, según consistan en la afectación de la integridad de la *estructura* celular o bien en la alteración de la *función* celular. Sin embargo, no puede olvidarse que una afectación puede conducir a otra y viceversa porque una lesión celular llevará normalmente pareja un déficit funcional, en tanto que una alteración funcional podrá acabar afectando a la integridad estructural.

Los efectos nocivos que derivan de la unión de una sustancia química con las biomoléculas pueden ser de dos tipos:

- Potencialmente reversibles, de carácter subletal, generalmente de tipo funcional.
- Irreversibles, normalmente letales para la célula, que se expresan como alteraciones estructurales.

Un agente citotóxico es una sustancia que ejerce un efecto tóxico sobre la estructura o la función celular. Por regla general, se utilizan dos términos para designar la muerte celular, *necrosis* y *apoptosis*, de distinto significado cada uno de ellos.

Alteraciones de la estructura celular.

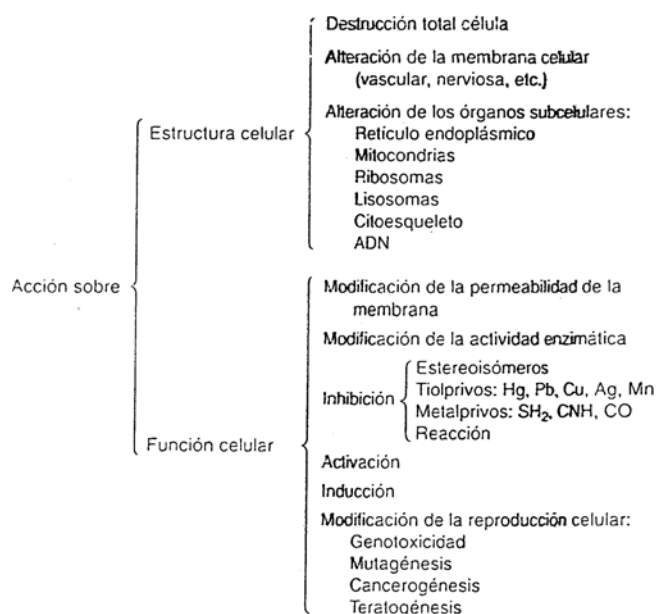
Los mecanismos tóxicos que lesionan la arquitectura celular pueden consistir en alteraciones más o menos profundas de las estructuras proteicas que conducen a la destrucción total de la célula (causticación, necrosis), o solamente de la membrana celular, lo que originará una salida del contenido. Una afectación más selectiva puede lesionar sólo estructuras u órganos subcelulares, como el retículo endoplasmático, las mitocondrias, los ribosomas, los lisosomas, que respectivamente darán lugar a trastornos en las futuras actividades metabólicas y energéticas, en la síntesis de proteínas o a sucesivas destrucciones tisulares al liberarse las enzimas productoras de lisis, que se hallan almacenadas en los lisosomas (proteasas, etc.).

Alteraciones de la función celular.

Pueden resumirse en tres:

- Modificaciones de la permeabilidad de la membrana, que no sólo afecta a la entrada y salida de nutrientes, fármacos y excretas, sino también el intercambio de los iones Na^+ , K^+ y Ca^{2+} , responsables de los fenómenos de polarización y despolarización de la membrana y, en definitiva, de la transmisión eléctrica del impulso nervioso.
- Modificación de la actividad enzimática, por afectación de una enzima o sistema enzimático (coenzima, etc.) con alteración de los procesos respiratorios, energéticos, nerviosos, catabólicos, etc., en que aquella interviene.
- Modificaciones de la reproducción (sea de la célula o del individuo) como consecuencia de la acción del tóxico sobre:
 - La propia división celular (mitosis).
 - El material genético (ácidos nucleicos).

En ambos casos, las consecuencias inmediatas suelen ser problemas carcinogénicos, teratogénesis y/o mutagénesis.



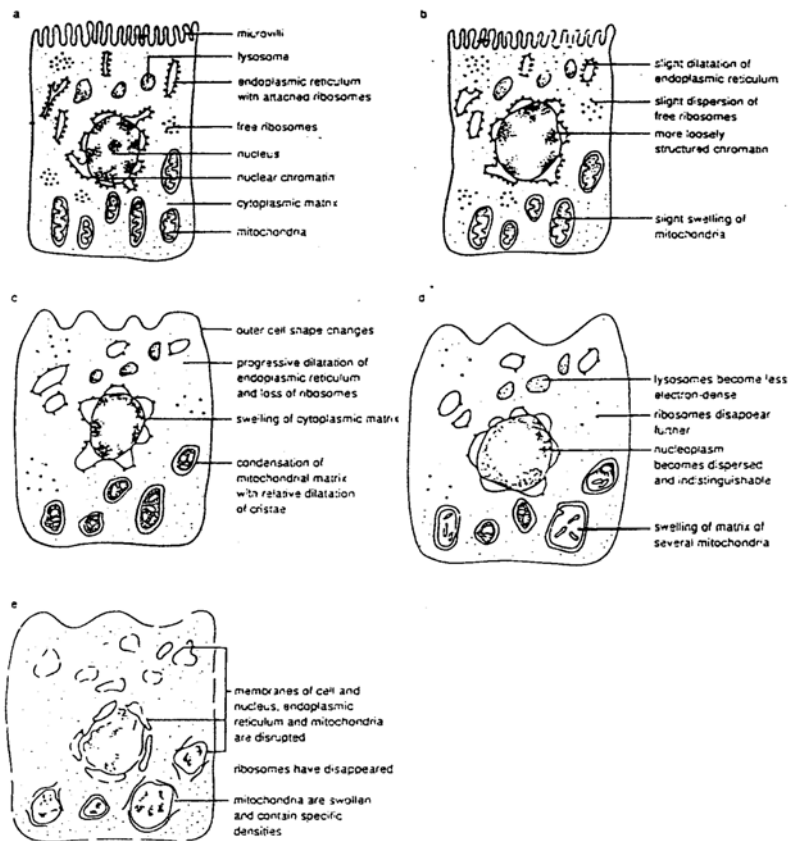
Necrosis.

La **necrosis** es un proceso pasivo y accidental de muerte celular que aparece como consecuencia de una destrucción progresiva de la estructura con alteración definitiva de la función normal en un daño irreversible, normalmente desencadenado por agentes citotóxicos (presencia de ácidos, sustancias cáusticas, etc.), además de ciertas alteraciones físicas (por ejemplo, cambios en el pH o la temperatura, traumatismos mecánicos, etc.), alteraciones biológicas (por ejemplo, la presencia de virus, bacterias, etc.), alteraciones circulatorias (por ejemplo, situaciones de isquemia o de infarto) o alteraciones inmunológicas. La necrosis se relaciona con un proceso patológico, nunca fisiológico, y tiene lugar en grupos celulares (raramente tiene lugar en una célula aislada). Afecta a todo el sistema enzimático de forma no controlada así como a la homeostasis. Produce la ruptura celular, con lo que el contenido de la célula sale al ambiente extracelular provocando inflamación exudativa. La necrosis tiene su origen en cambios asociados al entorno celular:

En el proceso de la necrosis, inicialmente, los orgánulos subcelulares se hinchan y, consecuentemente, la célula comienza a agrandarse. A continuación, los orgánulos se rompen y se disuelven en el interior celular. El segundo paso consiste en la ruptura de las membranas celulares y nucleares, lo que produce que el contenido intracelular salga al ambiente extracelular.

Hay un punto crítico en el mecanismo de la necrosis que consiste en la pérdida de volumen homeostático celular, es decir, la célula no puede controlar la presión osmótica y como consecuencia se produce un cambio en la permeabilidad de la membrana. A partir de este momento entra material coloidal al interior celular, disminuye el K^+ y aumentan el Na^+ y el Ca^{2+} ; en este sentido, disminuye el potencial de membrana y el aporte energético.

Las células necrosadas pueden retener perfectamente los colorantes específicos vitales (a nivel de laboratorio, son posibles las tinciones biológicas). Además, son fácilmente detectables por originar cambios persistentes a nivel tisular (cicatrizaciones).



Schematic representation of cellular degeneration and necrosis

- a. Schematic representation of a normal tubular cell of the kidney, showing the major cell organelles that can be seen by electron microscopy
- b. Due to the injurious effect of oxygen deficiency, slight changes have occurred in subcellular structures
- c. In addition to causing further changes in subcellular structures, prolonged oxygen deficiency also affects the outer shape of the cell
- d. The changes due to the oxygen deficiency have progressed to a point where the cell no longer resembles the unaffected cell (a), neither at the subcellular level nor in its outward appearance
- e. If exposure lasts long enough, the injury will lead to disintegration of subcellular membranes and ultimately to disintegration of the cell membrane itself

Órganos subcelulares que se ven dañados en la necrosis:

- ❑ Hay una alteración de la membrana celular que puede ser directa por acción de las fosfolipasas que destruyen los fosfolípidos de la membrana, e indirecta por acción de una macromolécula que provoca la oxidación lipídica o bien se una covalentemente a ella alterando su permeabilidad.
- ❑ Como en la mitocondria tienen lugar procesos relacionados con el ATP, el daño de ésta provoca la alteración del ATP y de todos aquellos procesos que requieren ATP (procesos energéticos).
- ❑ Se ven afectados también otros orgánulos intracelulares relacionados con la síntesis proteica (núcleo, ribosomas, aparato de Golgi, etc.) y con el movimiento celular (microtúbulos, etc.).

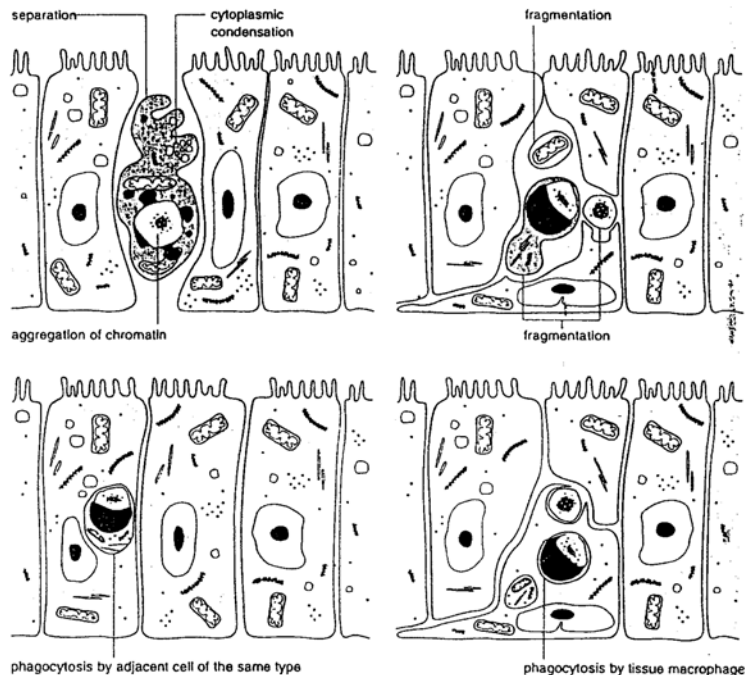
Apoptosis (“muerte celular programada”).

La **apoptosis**, habitualmente reconocida como **muerte celular programada** o **suicidio celular silencioso**, es una forma de degradación celular, en la mayoría de los casos de origen endógeno, desencadenada por señales celulares controladas genéticamente. Estas señales pueden originarse en la célula misma o de la interacción con otras células. La apoptosis se relaciona con procesos fisiológicos porque participa ampliamente en el control del crecimiento tumoral, en los procesos inmunitarios, en la defensa ante los virus, etc. En algunos casos, la apoptosis se relaciona también con procesos patológicos. Se considera actualmente como un mecanismo de respuesta biológica cuando la célula percibe un conflicto entre las señales que recibe, procedentes del exterior o del interior. Por ello, no es correcto interpretar la apoptosis exclusivamente como “muerte celular programada”, ya que también es inducida por agentes externos.

En contraste con la necrosis, que es un fenómeno pasivo, la apoptosis es un fenómeno activo que supone la activación de determinados genes (genes citotóxicos) cuya expresión da lugar a la síntesis de varias proteínas que pueden actuar bien como reguladores de la transcripción, frenando la proliferación celular, o bien como activadores de enzimas proteolíticas, alterando o fragmentando proteínas y DNA. Se han descubierto también genes que frenan la apoptosis actuando sobre ellos, y que, a su vez, pueden ser inhibidos, con lo que quedan libres de actuar los apoptósicos.

Cuando se inicia la apoptosis se observa al microscopio electrónico una condensación de la cromatina, lo que presagia la aparición de vesículas y una posterior fragmentación; el citoplasma se retrae, el agua pasa al retículo endoplasmático, cuyas cisternas se dilatan y se abren poros en la membrana que sirven de canales para la salida del agua. Los orgánulos se aproximan y, finalmente, la célula lesionada es fagocitada por macrófagos o por células vecinas. La apoptosis tiene lugar en células individuales, desarrollándose en un marco de 3-9 horas (bastante rápido) y no se asocia a inflamación. Como ejemplo podríamos citar la pérdida de la cola del renacuajo o la pérdida de la membrana interdigital en humanos.

Es difícil identificar la apoptosis, ya que no se pueden realizar técnicas de tinción (se repelen los colorantes), también porque es un proceso rápido, se produce en células aisladas y porque no provoca cambios persistentes tisulares (no provoca cicatrización).



TEMA 10. Mecanismos de toxicidad. Toxicidad inespecífica reversible e irreversible.

Los mecanismos de toxicidad se podrían resumir en los siguientes:

- a) **Toxicidad inespecífica.**
Mecanismos no mediados por receptores.
Se traducen en una perturbación física de las membranas celulares que resulta en una desestabilización de la función eléctrica de la propia membrana. Como consecuencia de esto, se alteran las funciones cardíacas y cerebrales.
- b) **Toxicidad específica.**
Mecanismos mediados por receptores, de acción específica.
Se traducen en una perturbación química sobre receptores, enzimas u otras estructuras celulares. Como consecuencia, se producen alteraciones bioquímicas o lesiones estructurales con efectos variados.
- c) **Mecanismos inmunitarios.**
Procesos desencadenados por reacciones inmunitarias.
Tienen como origen reacciones entre antígenos o haptenos con anticuerpos. Como consecuencia, se producen reacciones de sensibilización.

Mecanismos de toxicidad inespecífica.

Muchos agentes que producen toxicidad inespecífica son sustancias liposolubles que alteran la permeabilidad de la membrana de forma reversible; consecuentemente, alteran las funciones cardíacas y/o cerebrales del organismo. Este tipo de sustancias son alcoholes, detergentes, anestésicos, gases inertes, etc., siempre a elevadas concentraciones, de manera que puedan llegar al tejido diana sobre el que actúan.

La toxicidad inespecífica reversible sigue un mecanismo de reparto, donde la sustancia se acumula en la membrana, expandiendo el área superficial de la misma. Es muy importante la alteración de los canales de iones, principalmente de Ca^{2+} y Na^+ , ya que con ello se altera la excitabilidad de la membrana. En ocasiones el tóxico se une directamente a las lipoproteínas de la membrana celular y se produce el mismo efecto. La teoría de la perturbación de la membrana lipídica la realizan compuestos liposolubles y los gases en general. Hay otras teorías propuestas, en las que estas sustancias se unen a proteínas enzimáticas de la membrana, aunque no vamos a entrar en detalle.

La toxicidad inespecífica reversible no produce patología macroscópica o microscópica, ni se reconoce un receptor bioquímico, pero sí que se ha observado que tiene lugar una alteración miocárdica. En algunos casos también actúa a nivel del SNC. Existe una relación muy clara entre las sustancias de toxicidad inespecífica con la hipoxia cerebral. Las sustancias lipofílicas pueden actuar sobre otras estructuras o subórganos, aunque los efectos sean distintos.

Agentes inespecíficos irreversibles son aquellos que causan el denominado efecto de causticación, que supone la desorganización de los componentes tisulares. Básicamente es una quemadura química, muy diferente de la térmica, producida en el lugar de contacto del tóxico con el tejido orgánico, tanto en piel, mucosas externas, vías digestivas y respiratorias, así como en el riñón, médula espinal, nervio óptico, etc., donde llegan o se concentran determinados xenobióticos o se originan metabolitos para los que resultan especialmente sensibles los tejidos locales; por ejemplo, el benceno puede dar lugar al fenol, agente cáustico, y éste, en la médula ósea, puede provocar leucemia.

Los agentes cáusticos son sustancias productoras de pH ácido o básico distante del fisiológico, o bien oxidantes o deshidratantes, soluciones de algunos cationes orgánicos o inorgánicos, aniones aromáticos, detergentes catiónicos, etc., que destruyen o al menos desorganizan la arquitectura celular al desnaturalizar sus proteínas.

TEMA 11. Toxicidad específica reversible e irreversible.

Al igual que la inespecífica, la toxicidad específica puede ser reversible, cuando la unión entre el fármaco (tóxico) y el receptor dura un tiempo determinado, o irreversible, cuando la unión al receptor resulta definitiva. En este segundo caso, la reacción se lleva a cabo a través de algún metabolito o reactivo intermediario, fundamentalmente, radicales libres y reactivos electrófilos. Ambos se unen al receptor mediante enlaces covalentes. En el caso de que sea reversible, el receptor se une al tóxico por enlaces no covalentes. La unión se mantiene durante un tiempo determinado, necesario para que tenga lugar el efecto biológico buscado. A partir de ese momento, el tóxico se separa del receptor, de modo que este se regenera para una posterior reacción.

Los tóxicos deben presentar dos características fundamentales: 1) deben tener afinidad por su receptor específico, y 2) deben ser capaces de producir estímulos. En ambos casos, los tóxicos interfieren en la neurotransmisión, en la acción hormonal o en la excreción renal.

Los receptores que actúan en la toxicidad específica reversible son:

- Grupos SH (receptores de metales pesados).
- Hemoglobina y citocromo P450 (receptores de CO).
- Citocromo C oxidasa (receptor de CN).
- Acetilcolinesterasa (receptor de OF).

En el hombre, la hemoglobina (Hb) es el principal transportador de O₂. En sí es una metaloproteína con una porfirina y un átomo de hierro en estado ferroso. Hay sustancias que alteran el estado del hierro, como los derivados nitroorgánicos, permanganatos, etc.

Los mecanismos de acción específica irreversibles suelen llevarse a cabo por acción de dos tipos de reactivos intermediarios, fundamentalmente:

□ **Reactivos electrófilos.**

Las modificaciones más importantes de los receptores se producen cuando el xenobiótico establece con ellos uniones químicas mediante enlaces covalentes. En este sentido, mediante el sistema de compartir dos electrones, que proporciona máxima energía a la unión, ésta adquiere un carácter generalmente irreversible. De esta forma se originan compuestos con estructura electrófila (deficiente de electrones) de gran reactividad con compuestos nucleófilos (ricos en electrones) como por ejemplo los aminoácidos en sus átomos S, N y O, como histidina, cisteína, lisina, triptófano y metionina, o las bases de DNA en sus átomos de N y O.

Los reactivos electrófilos son capaces de actuar sobre cualquiera de los componentes químicos celulares. Así, establecen enlaces celulares con los aminoácidos proteicos y sobre las bases de los ácidos nucleicos (DNA y RNA).

Actualmente, se conoce muy bien el tipo de interacción que tienen los tóxicos en los ácidos nucleicos; sin embargo, no se sabe mucho sobre la fijación de los tóxicos a proteínas, aunque se piensa que dan lugar a inhibiciones enzimáticas o a la formación de proteínas alérgicas que produce efectos teratógenos. Si el tóxico se retira del medio, el daño persistirá, esto se traduce a que no existe dosis subtóxica segura.

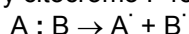
Los reactivos electrófilos tienen que ser activados. Algunos ejemplos de la activación de agentes electrófilos, son:

- Los hidrocarburos aromáticos se activan a nivel del citocromo P450 y forman grupos epóxidos que son reactivos con la mayoría de grupos nucleófilos, como los restos sulfhidrilo de las proteínas.
- Las aminas secundarias y terciarias, al igual que las aromáticas, se activan por N-nitrosación. En el medio hay muchos derivados N-nitrosados que no son tóxicos, pero el ion nitrito en presencia de bacterias endógenas en medio ácido y con aminas secundarias o terciarias puede dar lugar a nitrosaminas con efectos cancerígenos.
- Los nitrofuranos o agentes bacterianos se activan formando una hidroxilamina que es la especie reactiva.

Se forman así metabolitos fuertemente electrófilos cuyos efectos tóxicos son: mutagénesis, carcinogénesis, teratogénesis, necrosis y agresiones celulares.

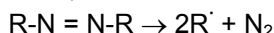
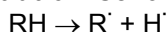
□ **Radicales libres.**

Sabemos que en la mayor parte de las moléculas estables las uniones entre dos átomos se realizan por la común pertenencia de un par de electrones. Cuando la unión se rompe, si esta rotura es homolítica (con cada parte de la molécula va un electrón), se forman dos radicales libres en presencia de NADPH y citocromo P450.

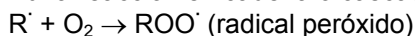


Una reacción radicalaria consta de varias fases o etapas:

a) *Fase de iniciación*. Se rompe un enlace atómico y se forman dos radicales libres:



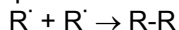
b) *Fase de propagación*. Los radicales libres son fuertemente reactivos, y pueden originar nuevos radicales, en una reacción en cadena o cascada:



El hidroperóxido (ROOH) puede presentarse como radical hidroperóxido (ROOH).

c) *Fase de terminación*. La reacción radicalaria se puede interrumpir por varias causas:

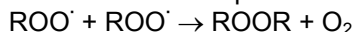
- ✓ Interacción de dos radicales libres (formación de polímeros). Los polímeros son sustancias que dañan los lípidos de la membrana, inactivan los enzimas, y que en algunos casos pueden provocar la muerte celular o incluso cáncer.



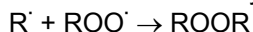
- ✓ Bloqueo por reacción con alguna sustancia captadora de electrones tipo vitamina E y C, selenio, glutatión, antioxidantes sintéticos, manitol, etc., que interrumpen los procesos de óxido-reducción por ser aceptores de electrones.



- ✓ Combinación de dos radicales peroxilos.



- ✓ Combinación de un radical libre y un peroxilo.



El tetracloruro de carbono es un ejemplo típico de xenobiótico cuya toxicidad aumenta al ser metabolizado. Presumiblemente el Cl_4C se compleja con el citocromo P450, y el complejo es deshalogenado y reducido por la citocromo P450 reductasa y NADPH. El radical libre formado (tricloruro de metilo, $^{\cdot}Cl_3C$) no sólo lesiona al hígado, sino también a otros tejidos como el pulmón.

Los metanos halogenados ($HCCl_3$, Cl_4C , $BrCl_3C$, etc.) en presencia de microsomas hepáticos y de glutatión forman el glutatiónil carbonato, que detiene la necrosis hepática.

Radicales libres en el medio biológico (especies reactivas de oxígeno).

Para reducir una molécula de O_2 se precisan 4 electrones; cuando no se dispone de ellos, o la reacción no es total, se pueden formar derivados del oxígeno de gran reactividad y toxicidad sobre las moléculas biológicas. Las especies reactivas de O_2 son muy importantes porque aseguran la vida finita de la célula, es decir, participan en la muerte celular.

a) **Formación del radical anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$).**

El 75% de este radical se forma a partir de procesos que tienen que ver con el coenzima Q o ubiquinona, principalmente en el hígado y con participación del NADPH y el citocromo P450.

Otra forma de producirse es por la autooxidación del citocromo P450. Este citocromo tiene un átomo de hierro que se oxida formando el radical anión superóxido y liberando sustrato.

La tercera forma de producirse es por la autooxidación de la oxihemoglobina. En este caso también se oxida el átomo de hierro dando lugar al anión superóxido.

b) **Formación del peróxido de hidrógeno (H_2O_2).**

Esta especie se forma por la dismutación del radical anión superóxido. Se puede producir de forma espontánea o catalizada por la enzima superóxido dismutasa; en este último caso se forma un singlete de O_2 (1O_2). Esta especie es muy reactiva porque en el orbital molecular externo se han conseguido aparcar dos electrones y esto le da mucha reactividad, ya que no es su estado habitual.

c) **Formación del radical hidroxilo (HO^{\cdot}).**

El radical hidroxilo es una de las especies más reactivas que existen. Se forma a partir del radical anión superóxido y del peróxido de hidrógeno. En su formación también participa el hierro.

Frente a todas estas especies las células poseen varios mecanismos defensivos que se pueden clasificar en enzimáticos y no enzimáticos:

▪ **Enzimáticos.**

Las enzimas implicadas son, fundamentalmente: catalasas, peroxidasas y superóxido dismutasas (SOD). Las células aeróbicas contienen en la mitocondria o en el citosol varias formas de la enzima SOD, que transforma el superóxido en peróxido de hidrógeno. La SOD puede ser inducida por exceso de radicales libres y, en los pulmones, por el oxígeno hiperbárico; por el contrario, algunas sustancias son inhibidoras de la SOD, como disulfiram, aminotriazol, etc. La SOD actúa en dos reacciones: en la primera el 1O_2 actúa como agente reductor y en la segunda como agente oxidante. Las enzimas que eliminan el peróxido de hidrógeno son las catalasas y peroxidasas.

En los peroxisomas hay catalasa para descomponer el agua oxigenada en O₂ y H₂O. Las catalasas sólo reaccionan con el H₂O₂; sin embargo, no lo hacen con los hidroperóxidos orgánicos. La glutatión peroxidasa (citosol y mitocondria) reacciona con agua oxigenada y con hidroperóxidos orgánicos. Esta reacción necesita la colaboración de la enzima glutatión transferasa, del NADPH y de la glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa.

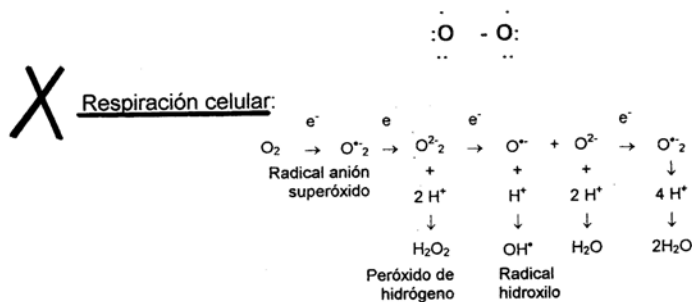
Estas enzimas son el mecanismo de defensa de primera línea celular. Al ser enzimas con metales o metaloides en su estructura, todas las sustancias que secuestran metales o que alteren el estado de estos metales van a inhibir este proceso de defensa.

▪ **No enzimáticos.**

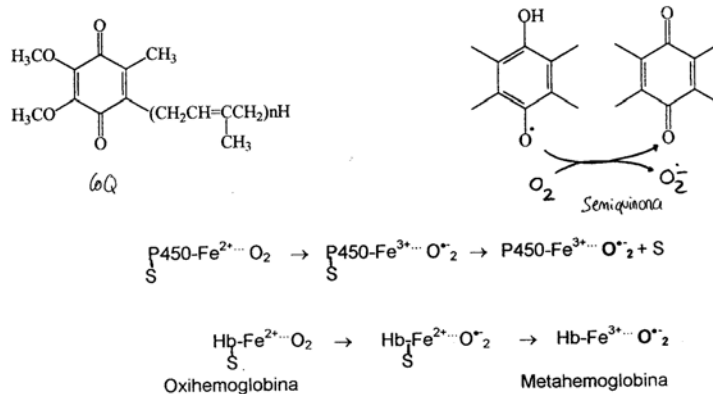
Lo forman la vitamina C o ácido ascórbico que es hidrosoluble y se encuentra en el citosol y la vitamina E o α-tocoferol que es liposoluble y se encuentra en las membranas o en el plasma. La vitamina C actúa a nivel de los ojos (donde no hay superóxido dismutasa) y en los fluidos que rodean los alvéolos pulmonares (donde no hay catalasa). El α-tocoferol detiene la peroxidación lipídica por medio de un mecanismo glutatión dependiente.

Todas las formas activadas de oxígeno actúan preferentemente oxidando fuertemente los lípidos celulares (especialmente los insaturados) y también los compuestos con grupos SH (glutatión, etc.), iniciando lo que se conoce como **estrés oxidativo**, que da lugar a procesos inflamatorios y citotóxicos. El estrés oxidativo puede disminuir con agentes reductores antioxidantes y quelantes; puede aumentar, por el contrario, cuando no hay selenio o glutatión.

Oxígeno molecular: aceptor de electrones

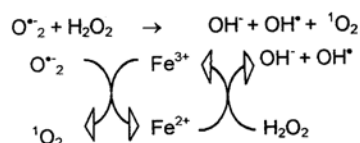


Formación de O^{•-2} en hígado (coQ, hemoproteínas, oxihemoglobina).



Formación de H₂O₂: O^{•-2} + O^{•-2} + 2 H⁺ → H₂O₂ + O₂

Formación de HO[•]



TEMA 12. Reacciones inmunitarias.

A modo general, la función del sistema inmunitario consiste en defender el organismo de agresiones externas (virus, bacterias, tóxicos, etc.) o internas (células neoplásicas, complejos autorreactivos, etc.). Básicamente, cuando llega una sustancia extraña, reconocida como antígeno (Ag), a nuestro organismo se desencadena toda una serie de reacciones que empiezan con un reconocimiento del xenobiótico por parte de los linfocitos, capaces de generar unas proteínas denominadas anticuerpos (Ac) capaces de “luchar” contra dicha sustancia, memorizándola y creando una respuesta defensiva con el fin de controlarla.

En la citada unión Ag-Ac se puede estimular o inhibir una respuesta. Si se estimula una respuesta se producen células idénticas del anticuerpo involucrado (clones de anticuerpo) a partir de células plasmáticas o plasmocitos. Posteriormente, el anticuerpo memoriza el antígeno y después de la reacción vuelve a su estado inicial para que, a continuación, en otra reacción con el mismo antígeno, se reinicie la respuesta. Cuando el tóxico o el xenobiótico aparece en elevadas concentraciones en el organismo o, de igual modo, aparece en bajas concentraciones de forma persistente en el tiempo, puede tener lugar una tolerancia inmunológica o, en algunos casos, una paralización total de la respuesta inmune.

Células y moléculas inmunológicas.

1. Células inmunológicas.

- Células linfoides.
 - Linfocitos T.
 - Los linfocitos T se forman en la médula ósea y se transforman en el timo. Llevan a cabo la inmunidad específica. Constituyen el 70% de los linfocitos circundantes. Mantienen la inmunidad durante 5 años. No liberan anticuerpos y su función es inhibir o estimular a los linfocitos B, además de ejercer una cierta acción citotóxica sobre diversas células diana (células infectadas y tumorales, fundamentalmente).
 - Linfocitos B.
 - Los linfocitos B no pasan por el timo y, por lo tanto, no se transforman. Al igual que los linfocitos T, llevan a cabo los procesos de inmunidad específica. Suponen el 30% de los linfocitos circundantes y sólo el 2% de ellos son capaces de segregar anticuerpos. Tienen capacidad metabólica entre 15 días y varios años.
 - Células K.
 - También conocidas como *killer* o asesinas, las células K, son grandes estructuras linfoides capaces de producir lisis celular sobre células infectadas.
 - Células NK.
 - También conocidas como *natural killer*, las células NK son linfocitos que no dependen de anticuerpos y realizan una inmunidad no específica frente a las células neoplásicas, o bien frente a DNA alterado, virus, etc.
- Células nucleoides.
 - Macrófagos.
 - Los macrófagos son células capaces de llevar a cabo procesos de fagocitosis mediante hidrólisis enzimática. Están estimulados por los linfocitos T.
 - Células de Langerhans.
 - Las células de Langerhans son células epiteliales que se producen en la médula ósea y que son transformadas en la dermis en ciertos estados causando alergias de contacto.
 - Granulocitos polinucleares.
 - Los granulocitos polinucleares son células que poseen gránulos citotóxicos en su interior. Entre ellos se encuentran los neutrófilos, que actúan por fagocitosis, los basófilos, que liberan histamina y otros factores en los procesos inflamatorios, principalmente, y los eosinófilos, cuya presencia está relacionada con procesos alérgicos.
 - Mastocitos.
 - Los mastocitos son células de las mismas características y funciones que los granulocitos basófilos, aunque de mayor tamaño. No se encuentran en la sangre, sino en el plasma intersticial, próximos a los vasos sanguíneos.

2. Compuestos inmunológicos solubles no celulares.

- Inmunoglobulinas (Ig).
 - Las inmunoglobulinas son proteínas plasmáticas producidas por los linfocitos B; fundamentalmente, son anticuerpos, esto es, proteínas capaces de unirse específicamente a los antígenos, cuya especificidad depende de su constitución tridimensional y de los aminoácidos que contienen en su estructura.
 - Suelen distinguirse cinco isotipos distintos con diferente funcionalidad, a saber: IgG (actúa frente a virus, bacterias y tóxicos en general), IgA (presente fundamentalmente en las secreciones mucosas; es responsable de una defensa precoz producida por una infección vírica o bacteriana), IgM (se forma como Ig de membrana ante un primer contacto con un xenobiótico y su función es derivar en diferentes anticuerpos responsables de la respuesta inmune), IgD (se encuentra fundamentalmente en la superficie de los linfocitos B como Ig de membrana; en su forma libre en plasma, su función es desconocida) e IgE (aparece fijada sobre la superficie de los basófilos y los mastocitos y está relacionada con ciertos procesos alérgicos).
- Interleucinas (IL).
 - Las interleucinas, o interleuquinas, son proteínas producidas por diversas células inmunológicas que tienen como función llevar a cabo la estimulación de producción de linfocitos T, B y la proliferación de células desde la médula ósea. Por ejemplo, la IL-2 provoca un crecimiento a largo plazo de los linfocitos T activados por donantes inmunizados.
- Sistema del complemento.
 - El sistema del complemento, o simplemente complemento, es un conjunto de unas 20-30 enzimas y proteínas cuya función es la desgranulación de mastocitos, liberación de mediadores, lisis celular, recubrimiento de células extrañas y bacterias por anticuerpos y macrófagos.

Mecanismos inmunológicos de acción sobre los xenobióticos.

En términos de Inmunotoxicología, podemos distinguir diferentes formas de actuar de los xenobióticos:

- I. El xenobiótico tiene como órgano diana el sistema inmune (ya sean sus órganos o sus células periféricas), con lo que su función normal puede resultar aumentada o disminuida. En el primer caso la inmunoestimulación puede deberse a una proliferación de células, con o sin estimulación en la síntesis de anticuerpos. En el segundo caso, la inmunodepresión e incluso la inmunosupresión pueden deberse a que el tóxico elimine poblaciones de células, impida su maduración, o inhiba directamente a los anticuerpos.

Existen abundantes compuestos con capacidad inmunodepresora, como los derivados orgánicos o las sales inorgánicas de Pb, Cd y Hg, también la p-dioxina, los policlorodifenilos y polibromodifenilos, el DDT, etc. Se ha observado que la exposición crónica al Pb^{2+} desacelera la síntesis de anticuerpos. Sustancias como la 6-mercaptopurina, algunos plaguicidas, etc., también producen inmunodepresión.

- II. El xenobiótico actúa como antígeno o como hapteno, desencadenando lo que se conoce como alergia o hipersensibilidad. En ella se distinguen tres fases: 1) fase de reconocimiento del xenobiótico, 2) fase de respuesta y producción de efectores, y 3) fase de reacción Ag-Ac y producción de efectos. En ocasiones, el xenobiótico puede actuar directamente como antígeno o, en otros casos, como hapteno que, uniéndose covalentemente a proteínas del individuo receptor, forma un complejo proteico que es considerado como extraño por el organismo. Los haptenos son grupos químicos definidos, de pequeño tamaño, que por sí mismos son incapaces de desencadenar una respuesta inmune (es decir, no son inmunógenos), pero que unidos covalentemente a una molécula portadora ("carrier") se comportan como inmunógeno.

Las reacciones alérgicas se dividen convencionalmente en cuatro tipos. Los tres primeros tipos se desarrollan por anticuerpos circulantes, mientras que el cuarto está mediado por el ataque de células propias a la molécula antigénica.

En la **hipersensibilidad de tipo I** los anticuerpos IgE y, a veces, IgG se fijan a la superficie de los mastocitos, los cuales liberan los mediadores almacenados en sus gránulos. Cuando antígenos como pólenes de árboles, camomila, ácaros, algunos alimentos (chocolate, aditivos alimentarios, etc.), medicamentos como el ácido acetilsalicílico, las penicilinas, las sulfamidas, algunos antihistamínicos, diversos productos industriales, los colorantes diazóicos, etc., se unen al menos a dos moléculas de IgE específico para cada uno, ligados a la membrana de un mastocito, se produce la liberación de los mediadores. Esto se realiza sin lisis celular, mediante un proceso bioquímico de formación de prostaglandinas y aumento de la permeabilidad celular.

Los principales mediadores químicos que se liberan son, fundamentalmente: histamina (produce aumento de la secreción mucosa, contracción del músculo liso, etc.), serotonina, heparina, calicreína, bradicinina, prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Todos estos mediadores contribuyen a la aparición de procesos inflamatorios internos y externos, insuficiencia respiratoria por broncoconstricción y encharcamiento pulmonar, alteraciones de la motilidad intestinal, lo cual, unido al exceso de permeabilidad, provoca diarreas, afectaciones nerviosas centrales y periféricas con dolor y picor, hemólisis, etc. En el caso más grave, la hipersensibilidad de tipo I puede desencadenar el denominado **shock anafiláctico**, que puede llegar a ser mortal. La sintomatología de esta reacción inmediata a la absorción del antígeno al que está sensibilizado consiste en una grave dificultad respiratoria consecuente al espasmo bronquial y un edema de glotis acompañado de hipotensión; además, es frecuente la aparición de edemas a nivel de la cara, urticaria, dolores abdominales, sudoración y sensación de angustia. La muerte puede sobrevenir en pocos minutos.

La **hipersensibilidad de tipo II** es la conocida **alergia citotóxica**. En este caso, los antígenos se unen a anticuerpos libres de tipo IgE e IgM, fundamentalmente. En este caso, estas inmunoglobulinas están dirigidas contra antígenos propios presentes en las membranas celulares. Así, se fijan sobre una determinada célula que, tras la producción de anticuerpos. Estas reacciones suelen observarse en los glóbulos rojos, neutrófilos y plaquetas. Sus síntomas principales son anemia hemolítica autoinmune, neutropenia y trombocitopenia. Las sustancias que actúan como antígenos suelen ser algunos antiparkinsonianos (alopurinol), algunos antiepilépticos (hidantoína), medicamentos relacionados con la rifampicina, etc.

Otra clase de reacción alérgica, conocida como **hipersensibilidad de tipo III**, consiste en una precipitación de complejos formados por el antígeno y los anticuerpos IgE e IgG, con la colaboración de las precipitinas, proteínas (anticuerpos, en numerosos casos) capaces de precipitar inmunocomplejos. Parece que la reacción inmediata de tipo I, al aumentar la permeabilidad de la membrana, facilita el paso de antígenos al interior de los órganos, donde se produce la reacción de tipo III con precipitación de complejos inmunes en las membranas endoteliales. Estos complejos provocan citólisis y la obstrucción de pequeños vasos, que revisten especial significado en el glomérulo renal. Los síntomas de esta reacción son, básicamente, alveolitis, histolisis y obstrucción vascular. Los principales causantes de estas reacciones suelen ser derivados láctámicos y algunos hemoderivados.

La **hipersensibilidad de tipo IV** tiene el carácter de **hipersensibilidad retardada o celular**. Es una reacción mediada por linfocitos T específicamente sensibilizados. Fundamentalmente, se produce una activación específica de estos linfocitos que conduce a un exceso de producción de citoquinas e induce procesos de inflamación, citólisis y un daño tisular considerable, llegando a necrosis local o shock sistémico. Este tipo de reacción viene provocada por compuestos como insulina, penicilinas, procaína, etc.

TEMA 13. Fenómenos de inhibición, activación e inducción enzimática.

Numerosos xenobióticos pueden producir fenómenos de inhibición o, por el contrario, de estimulación de diferentes mecanismos enzimáticos, que se manifiestan posteriormente como importantes modificaciones metabólicas e incluso del estado de salud del individuo.

La estimulación enzimática puede darse por aumento de la velocidad de la reacción o por aumento de la síntesis de enzima. Cuando se encuentra más de una sustancia en el medio, puede modificarse la toxicidad de estos compuestos. Así, cuando el efecto producido es igual a la suma de los efectos individuales de cada una de estas sustancias se habla de **interacción aditiva**. Por otra parte, si el efecto producido es mayor que los efectos individuales, se habla de **sinergismo**; por ejemplo, el CCl₄ incrementa la toxicidad hepática del etanol. Por último, se habla de **potenciación** cuando se obtiene un derivado tóxico a partir de una sustancia que no es tóxica. Algunas sustancias pueden disminuir la toxicidad por **antagonismo**. En este sentido, podemos distinguir varios tipos de antagonismos:

- Antagonismo químico → Aparece cuando dos compuestos reaccionan entre sí y el derivado obtenido es menos tóxico. Ejemplo: metales pesados en presencia de dimercaprol (quelante).
- Antagonismo funcional → Hace referencia a sustancias con efectos contrarios frente a un mismo parámetro fisiológico. Ejemplo: sustancias estimulantes y depresoras del SNC.
- Antagonismo competitivo → Aparece cuando dos sustancias tienen afinidad por el mismo receptor, pero ambas tienen efectos contrarios, como es el caso de agonistas y antagonistas.
- Antagonismo no competitivo → Aparece cuando diversas sustancias bloquean el efecto de otras sin unirse al mismo receptor. Ejemplo: la atropina reduce la toxicidad de los inhibidores de la acetilcolinesterasa pero no se une a esta sino que se une a los receptores de la acetilcolina.

Inhibición enzimática.

Las velocidades de las reacciones enzimáticas se pueden inhibir por dos mecanismos: 1) compitiendo con el sustrato por el receptor, o 2) estimulando una actividad orgánica contraria a la inducida por el tóxico, para que anule o supere ésta. Deducimos, pues, que habrá dos tipos de inhibición, la competitiva y la no competitiva. Los inhibidores competitivos son los que actúan sobre el mismo receptor que el sustrato, compitiendo con él, de forma que prevalecerá el que se halle en mayor cantidad o el que tenga una mayor afinidad por la enzima; en la mayoría de los casos, el resultado será función de las concentraciones respectivas. El inhibidor competitivo puede bloquear el receptor antes de que lo haga el sustrato, o desplazar a éste de su unión, interrumpiendo su acción. Por su parte, el inhibidor no competitivo no actúa sobre el mismo receptor que el sustrato sino en el sitio alostérico del enzima o en la estructura tridimensional de la proteína. **Agudosa inhibidora** son moléculas orgánicas que por su configuración esteroisómera bloquean el sitio activo del enzima. También pueden ser metales que bloquean los grupos sulfhidrilo del enzima y los inactivan, o bien sustancias que copulan con metales del enzima, este es el caso de los citocromos respiratorios, la superóxido dismutasa y la glutatión oxidasa.

Activación enzimática.

Algunas enzimas se activan por medio de un precursor que es inactivo y previa hidrólisis dan lugar a que dichas enzimas tengan actividad propia, como es el caso de las fosfolipasas, que hidrolizan fosfolípidos. Asimismo, la activación también puede darse por fosforilación, en este caso se introduce un grupo fosforilo a un aminoácido (éste aa puede ser Thr o Tyr) y la activación de éste provoca una serie de cambios en la proteína respecto a los enlaces que posee, activándola. La actividad enzimática puede inhibirse cuando desaparecen estos grupos fosforilo.

Algunos iones divalentes (Ba^{2+} , Sr^{2+} , etc.) pueden sustituir a los iones divalentes propios de las enzimas bloqueando así la actividad enzimática. A la vez, los grupos tioles de los enzimas son agentes reductores que impiden la sustitución de estos iones divalentes.

Las sales de aluminio, calcio o magnesio, radiaciones ionizantes, campos magnéticos y otro tipo de sustancias activan las colinesterasas. En algunos casos, la actividad enzimática está controlada por proteínas reguladoras. Estas proteínas cambian su estructura cuando adicionan el ion Ca^{2+} , activando el enzima. Por ejemplo, la calmodulina se activa con cuatro iones Ca^{2+} , formando la calcioquinasa; ésta es capaz de fosforilar restos de serina (Ser) y treonina (Thr) fundamentales en la formación del citoesqueleto. Algunas enzimas pueden activarse por mediadores intracelulares como AMPc o GMPc; ambos se encuentran en la superficie celular y modifican los enlaces de la proteína activando la enzima. Por este mecanismo se activan la adenosina quinasa y la guanosina quinasa, mediante la transferencia de un grupo fosfato terminal del ATP o del GTP. La adenosina quinasa activa la enzima glucógeno fosforilasa y libera glucosa del glucógeno. Los principales mediadores intracelulares son el AMPc y los niveles de Ca^{2+} intracelulares.

Inducción enzimática.

La inducción ocurre cuando un xenobiótico o uno de sus metabolitos bloquea el gen represor que controla al operador responsable de la síntesis del enzima; se produce así mayor número de moléculas del enzima y, consecuentemente, mayor actividad global de ésta. A partir de aquí, pueden ocurrir dos cosas: que aumente el metabolismo del xenobiótico, o que en el metabolismo se genere un derivado más tóxico que el original y, por tanto, aumente su toxicidad.

Clasificación de los inductores enzimáticos:

❑ Tipo fenobarbital.

Son sustancias que aumentan el número de células en el organismo, aumentan el tamaño y peso del hígado e incrementan la actividad enzimática del RE liso, especialmente a nivel del sistema citocromo P450. Sustancias que actúan así son, además del fenobarbital y algunos compuestos relacionados, los hidrocarburos alifáticos y ciertos derivados del CCl_4 .

❑ Tipo hidrocarburos policíclicos (HCP).

No aumentan en gran medida el número celular, por lo tanto tampoco aumentan el tamaño ni el peso del hígado, ni la actividad enzimática del RE liso. Respecto a la inducción enzimática, pueden afectar a una gran variedad de enzimas.

Estos compuestos inhiben la acción de los inductores tipo fenobarbital y además favorecen la formación de metabolitos carcinógenos. Para que tenga lugar la inducción es necesario que estén en contacto prolongado el inductor y el órgano diana (entre una y dos semanas de contacto). En el momento en que desaparece el inductor, desaparece el efecto. Las sustancias o inductores que siguen este modelo son los compuestos difenilpoliclorados, los citocolorantes y las dioxinas.

Los inductores, en general, suelen ser sustancias liposolubles; entre ellos se pueden dar fenómenos de adición y potenciación de efectos.

TEMA 14. Polimorfismos genéticos y toxicidad.

Son muchos los factores que pueden alterar la expresión de la toxicidad, como los factores ambientales, el estilo de vida, la dieta, factores propios del individuo (edad, sexo, estado patológico, etc.), los medicamentos, pero son los factores genéticos los que presentan mayor importancia ya que estos son perdurables y provocan entre sí grandes diferencias entre los individuos de una misma población.

Un tóxico actúa sobre un órgano diana causando un determinado efecto biológico y cuando los mecanismos de reparación de este efecto son exagerados, puede tener lugar una reacción adversa. En este caso el polimorfismo genético influye de diferente forma en cada individuo. El **polimorfismo genético** se puede definir como un tipo de variación génica en la que coexisten individuos con características muy diferentes como miembros normales de una población. Un gen mutante puede ser beneficioso y ser seleccionado dentro de la población, sin embargo, para saber si esto ha ocurrido, deben pasar miles de años y aun así es difícil saber si realmente se ha seleccionado el gen o simplemente está en una fase transitoria.

Los polimorfismos genéticos pueden identificarse por técnicas inmunológicas, electroforéticas o bioquímicas. Hoy en día, están muy bien identificados los polimorfismos de los grupos sanguíneos, de las enzimas eritrocitarias, de las proteínas plasmáticas y de los antígenos de histocompatibilidad. Esto es muy importante en las transfusiones y en los trasplantes. También existe polimorfismo genético en enzimas que pueden afectar al metabolismo de los xenobióticos, lo que quiere decir que una única población puede tener diferentes fenotipos (subgrupos genéticos) capaces de originar distintas reacciones bioquímicas frente un mismo agente tóxico.

El polimorfismo puede expresarse en el ámbito del metabolismo o en el ámbito de los tejidos:

i. Diferencias genéticas que afectan al metabolismo.

La variabilidad interindividual en la capacidad de metabolizar sustancias tóxicas sobre una misma población depende de la naturaleza y de la cantidad enzimática presente en el organismo, bien por herencia o bien por inducción directa.

Las reacciones que se pueden producir son: acetilación, hidrólisis, C-hidroxilación, N-oxidación y glucuronación. Están muy bien identificados los polimorfismos genéticos consecuencia de reacciones de conjugación con aminoácidos y glutatión, sulfatación y reducción.

Los cambios genéticos que tienen lugar en las enzimas son también muy amplios. Afectan a deshidrogenasas, catalasas, transferasas, etc., siendo las más importantes aquellas que hacen referencia a la N-acetiltransferasa y al citocromo P450.

Los individuos que carecen de metabolismo polimorfo son los más susceptibles frente a la intoxicación. Cuando hay una sustancia que es inactiva este metabolismo en un sujeto normal, se habla de un individuo **fenocopiado**. En los casos donde este metabolismo es deficiente se puede crear una vía alternativa de detoxificación donde se ha creado un metabolito reactivo. En este caso los individuos deficientes son los más susceptibles de sufrir una intoxicación. También se puede dar un caso en el que el metabolito tóxico aparezca generado por un enzima polimorfo; entonces, los individuos normales son los más susceptibles de intoxicación.

Con relación a la enzima N-acetiltransferasa, cada individuo posee un fenotipo acetilador, fundamentalmente relacionado con la isoforma hepática. En función de esto existen los acetiladores lentos y rápidos. Los lentos presentan mayor riesgo toxicológico en función de los xenobióticos. Por ejemplo, un individuo acetilador lento, en presencia de isoniazida y fenitoína, debido a que presenta deficiencia en el sistema enzimático oxidativo, aumenta la cantidad de fenitoína que no se puede hidroxilar, produciendo problemas de neurotoxicidad. Además, la isoniazida se hidroxila a intermedios más reactivos, como son la hidrazina y acetilhidrazina, que debido a la deficiencia del sistema enzimático oxidativo, no se pueden eliminar causando problemas de hepatotoxicidad. Si además el individuo que presenta esta acetilación lenta se encuentra en un ambiente laboral en presencia de aminas aromáticas, debido al déficit de enzimas oxidativas, las aminas no se pueden eliminar, pudiendo provocar un cáncer de vejiga.

Otro tipo de metabolismo asociado al polimorfismo genético es el relativo al citocromo P450, es decir, al sistema oxidativo microsómico. Estas enzimas de membrana se caracterizan por poseer un grupo hemo, y se encuentran en la mitocondria y en el RE liso. Están relacionados con NADPH y requieren O_2 para oxidar al sustrato. Este sistema es sensible dependiendo de la especie, de la edad, de las condiciones ambientales y de la alimentación. De forma general, si un individuo presenta un polimorfismo que favorece la actividad del citocromo P450, la capacidad oxidativa del mismo puede incrementar la toxicidad de numerosos compuestos (las sustancias oxidadas suelen ser tóxicas para el organismo y, en ocasiones, difíciles de eliminar).

ii. Diferencias genéticas en sensibilidad al tejido.

En este grupo son importantes las talasemias, que son anemias hereditarias, de tipo hemolítico, asociadas a la raza, la familia y a la orientación mediterránea. Las talasemias son anomalías de la cadena polipeptídica α , β ó δ de la hemoglobina. Básicamente, hay dos tipos de talasemias:

➤ Anemia hemolítica debida a déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Esta anemia está relacionada con el cromosoma X y, en la mayoría de los casos, los varones portadores presentan crisis hemolíticas en presencia de agentes oxidantes, naftaleno o consumo de habas (favismo). Está también relacionada con la raza blanca del mediterráneo y la raza negra africana. Entre el 10 y el 30% de los individuos portadores presentan resistencia frente a la malaria durante la infancia; esto se debe a que los portadores presentan déficit de glutatión, imprescindible para el desarrollo de los plasmodios, agentes causales de la enfermedad. Además, si los individuos portadores tienen déficit de metahemoglobina reductasa, en presencia de agentes oxidantes, aparece metahemoglobinemia y cianosis.

➤ Anemia falciforme.

Esta anemia está relacionada meramente con la hemoglobina. Se da cuando el ácido glutámico se sustituye por valina en posición 6 de la cadena β de la hemoglobina. Este es el único polimorfismo en equilibrio estable y confiere resistencia a los portadores frente a la malaria, pero poseen alto riesgo de intoxicación frente a sustancias oxidantes y frente a la falta de oxígeno (en la altitud, por ejemplo).

Existen algunos casos en los que aparece un polimorfismo no asociado a la talasemia, sino asociado a una proteína plasmática proteolítica, la α -1-antitripsina, que proviene de la liberación de elastasa por los linfocitos y macrófagos. La deficiencia de esta proteína causa cirrosis a nivel hepático y enfisema pulmonar, agravándose con el consumo de tabaco.

TEMA 15. Factores que modifican la toxicidad.

Los principales factores que modifican la toxicidad pueden englobarse bajo dos categorías. A saber:

a. Factores ambientales.

❖ **Temperatura.**

Modifica la velocidad de las reacciones enzimáticas, así como el volumen de sangre circulante y, por lo tanto, la toxicidad.

❖ **Presión atmosférica.**

Modifica la absorción y excreción de gases o vapores tóxicos.

❖ **Radiación lumínica.**

Aumenta la hipersensibilidad a las tetraciclinas.

❖ **Situación psicosocial.**

La intoxicación varía cuando un individuo está aislado o viviendo en comunidad, o bien cuando está predispuesto a sufrir esta intoxicación (intoxicaciones voluntarias).

b. Factores individuales.

❖ **Especie.**

Es un hecho obvio que los tóxicos se comportan de manera diferente dependiendo de la especie. El hombre ha utilizado esto en su propio beneficio para el control de plagas, entre otras cosas. En ocasiones, especies próximas presentan la misma respuesta tóxica frente a una sustancia y esto se ha utilizado para extrapolar la toxicidad de una sustancia de un mamífero al hombre. Las especies más próximas al hombre son el mono, el cerdo y la rata, por eso se usan para evaluar la toxicidad de los tóxicos en el hombre. Un ejemplo del diferente comportamiento de las especies: en la fase I del metabolismo, en lo referente a la hidroxilación aromática, los carnívoros preferentemente la realizan en posición orto, mientras que en fase II conjugan con ácido glucurónico. Los herbívoros, por otra parte, conjugan sólo con aminoácidos. Por último, los omnívoros utilizan los dos tipos de conjugación.

❖ **Grupo genético (raza).**

El polimorfismo genético se puede definir como un tipo de variación génica en la que coexisten individuos con características muy diferentes como miembros normales de una misma población.

❖ **Estado nutricional.**

Fundamentalmente, tanto el déficit de ácidos grasos esenciales como de proteínas va a modificar los sistemas enzimáticos, alterando así la toxicidad en el organismo.

- ❖ **Estado patológico.**
Fundamentalmente modifican el metabolismo y la excreción. Por ejemplo, ciertos problemas hepáticos afectan a su propio sistema enzimático, modificando de esta forma el metabolismo de ciertos compuestos. Las patologías renales, a su vez, suelen originar trastornos en la excreción de tóxicos, modificando su toxicidad.
- ❖ **Sexo, estado hormonal y estado gestacional.**
Se ha demostrado que hay diferencias en el comportamiento de los tóxicos en varones y mujeres. Esto se debe fundamentalmente a que los estrógenos estimulan la síntesis de enzimas oxidativas y, por tanto, aquellas sustancias que se eliminan por el sistema oxidativo, si el sistema está estimulado por estos estrógenos, disminuirá la toxicidad. Si por el contrario, las sustancias se metabolizan a compuestos más tóxicos, aumentará la toxicidad. Por ejemplo, el paratión se metaboliza a paraxón de forma más rápida en la rata hembra que en la rata macho.
- ❖ **Edad.**
La toxicidad afecta mayormente en edades extremas, fundamentalmente, recién nacidos y ancianos. De forma general, en el recién nacido se incrementa la absorción y la distribución de tóxicos a nivel gástrico; además, hay mayor proporción de agua en el organismo y menor cantidad de proteínas plasmáticas y, por tanto, menos metabolismo. También disminuye la filtración y secreción renal. Todos estos factores contribuyen a que el tóxico permanezca más tiempo en el organismo. En la tercera edad también se ve alterada la distribución, hay un menor volumen de sangre por minuto cardíaco, disminuye la albúmina plasmática así como la secreción y filtración.
- ❖ **Factores quirales en el metabolismo.**
Se asocian con el tóxico, no con el metabolismo. La estereoisomería determina que la toxicidad cambie dependiendo del enantiómero. Este es el caso de la talidomida, fármaco sedante e hipnótico, cuyo enantiómero R es utilizado para el tratamiento de malestares matutinos en mujeres embarazadas, mientras que el S provoca mutaciones fetales.

TEMA 16. Procedimientos generales de evaluación toxicológica. Ensayos de toxicidad aguda, subcrónica y crónica.

En Europa existe una unidad de criterios en cuanto a la clasificación de las sustancias por su peligrosidad para los seres vivos y el ecosistema, y sobre los ensayos y experiencias que hay que realizar para valorar la peligrosidad de cada sustancia antes de que pueda ser comercializada. El conocimiento de la toxicidad de las sustancias sólo puede obtenerse, aparte de las previsiones teóricas, por dos vías: 1) estudios retrospectivos de casos de intoxicación, y 2) ensayos experimentales con animales y plantas. Sólo en muy contadas ocasiones se efectúa experimentación con seres humanos.

El planteamiento de un protocolo tradicional de toxicología experimental con animales presenta, a priori, cuatro cuestiones que se deben resolver, a saber:

- a) La vía de administración que se debe emplear en el ensayo, que se elige de acuerdo con el tipo de producto y la posible vía por la cual el hombre lo absorbe.
- b) El efecto tóxico que produce un determinado agente, que resulta directamente proporcional a su concentración en el sistema biológico y que depende de numerosos factores externos, como la naturaleza del tóxico, la cantidad de tóxico administrada o el tiempo de exposición, teniendo en cuenta que la distribución del tóxico en el animal no es homogénea.
- c) El tiempo de duración del estudio realizado, en función del tipo de ensayo que se requiera (estudios de toxicidad aguda, subcrónica o crónica, fundamentalmente).
- d) La especie animal utilizada en el ensayo (en general, se utilizan animales pequeños, por razones económicas, como ratones, hámsteres, ratas, cobayas, conejos y, en algunos casos, perros; en cualquier grupo de individuos habrá unos más sensibles y otros más resistentes al tóxico).

Se entiende por **toxicidad aguda** la capacidad de una sustancia para producir efectos adversos tras una dosis única. Por ser un parámetro muy evidente, se ha considerado tradicionalmente la dosis letal media (DL50) como el mejor indicativo de la capacidad tóxica de una sustancia. La DL50 hace referencia a la dosis que hay que administrar a un grupo de animales para producir la muerte al 50% de estos; se expresa en mg/kg (miligramos de sustancia tóxica por kilo de peso del animal).

Por otra parte, se entiende por **toxicidad subcrónica** la capacidad de una sustancia para producir efectos adversos tras pequeñas dosis diarias repetidas durante aproximadamente 2-3 meses.

Por último, la **toxicidad crónica** hace referencia a la capacidad de una sustancia para producir efectos adversos tras pequeñas dosis diarias durante aproximadamente 2-7 años, en función de la especie estudiada. En los ensayos a largo plazo, ya sean crónicos o subcrónicos, jamás debe obviarse la posible aparición de carcinomas y teratogénesis.

TEMA 17. Ensayos toxicológicos de efectos específicos.

Ensayos de potenciación

En algunos casos, la administración simultánea de dos sustancias en el organismo puede provocar una sumación de los efectos biológicos de las mismas; sin embargo, cuando el efecto combinado de dos sustancias administradas simultáneamente es mayor que el efecto de las sustancias administradas aisladamente (por sí solas), tenemos el llamado **efecto sinérgico o de potenciación**. Un ejemplo claro es el caso del 5-fluorouracilo y la ciclofosfamida, que cuando se administran aisladamente a animales producen malformaciones en el 25% y 10% de los casos, respectivamente; en cambio, si se administran juntos producirá malformaciones en el 100% (potenciación). Del mismo modo, puede darse el caso de dos sustancias antagonistas para una misma función.

Ensayos en piel.

Al aplicar ciertas sustancias sobre la piel se pueden observar diferentes efectos en la zona de administración, básicamente: irritación primaria, corrosión, sensibilización cutánea, fototoxicidad y fotosensibilidad.

➤ **Efectos de irritación primaria.**

Para determinar los efectos de irritación primaria deben llevarse a cabo ensayos de toxicidad aguda epidérmica sobre animales. En este sentido, se afeita al animal y se aplica sobre su piel la sustancia a examinar. Una vez llevado a cabo el proceso pueden aparecer diversos efectos sistémicos, debido a una absorción del tóxico, en cuyo caso se determina la DL50. Si, por el contrario, hay efectos tópicos, estos se evaluarán mediante el grado de enrojecimiento y edema. Los animales que se usan son, generalmente, ratones, conejos y cobayas albinos.

➤ **Ensayos de sensibilidad cutánea.**

Si la irritación primaria es positiva, se realiza seguidamente un ensayo de sensibilidad cutánea. En este sentido, se aplica una dosis de estimulación que, en teoría, no debería producir ningún efecto nocivo. Posteriormente se compara la calificación del ensayo de irritación con la dosis de estimulación. Si la dosis de estimulación es doble se puede hablar de una sustancia o tóxico moderadamente sensibilizante.

➤ **Ensayos de fototoxicidad y fotoalergia.**

Para determinar los efectos de fototoxicidad de una determinada sustancia, ésta se administra por vía tópica o bien de forma sistémica y, seguidamente, se expone al animal a la luz ultravioleta, con una absorbancia de unos 320-400 nm. En las reacciones agudas de fototoxicidad se produce enrojecimiento y formación de úlceras. En las exposiciones crónicas habrá hiperpigmentación y engrosamiento de la piel. Las reacciones de fotoalergia, por otra parte, se deben a reacciones de hipersensibilidad. En este sentido, se administra el tóxico y se expone al animal a la luz ultravioleta. Si la sustancia es potencialmente fotoalérgica, en el organismo se transformará en alérgeno, generando un cuadro de hipersensibilidad.

Ensayos en el ojo.

Los efectos oculares de un tóxico pueden determinarse por contacto directo, o bien tras una administración sistémica del agente. Es por ello que en los ensayos de toxicidad aguda y crónica se incorporan protocolos que controlan el estado del ojo. El efecto tóxico local a nivel ocular se puede establecer mediante el denominado test de Draize, basado en la administración directa de 0.1 ml de una sustancia en el ojo de un animal de experimentación. Posteriormente, se observan las lesiones producidas. Las lesiones oculares de origen sistémico suelen detectarse por observación durante algunos días del animal tratado con la sustancia a examinar, administrada por vía intravenosa.

Ensayos en el comportamiento.

Los efectos de los fármacos sobre el comportamiento en animales suele ser una tarea muy sencilla, puesto que únicamente se requiere administrar una determinada sustancia y observar el comportamiento del animal antes y después de la exposición.

Los principales métodos ideados para este tipo de ensayos son, fundamentalmente:

- Rueda giratoria: compartimento aislado unido a un contador de vueltas y velocidad de giro, que permite observar la capacidad estimulante de diversas sustancias.
- Campo abierto: jaula grande con redes que permite observar el comportamiento normal del animal y detectar si existe ataxia o incoordinación motora.
- Jaula doméstica: compartimento aislado entre barras, relativamente grande, que permite observar al animal en su estado natural, mientras come, cría, se desarrolla y se relaciona.
- Laberinto residencial: compartimento que reúne todo un conjunto de pasillos y “trampas” (puntos sin salida) utilizados para determinar la capacidad memorística del animal.
- Ensayos específicos: pruebas concretas por las que se generan patrones de comportamiento mediante el uso de las recompensas (alimento, en la mayoría de los casos) o “castigos” (pequeñas descargas eléctricas, etc.), que nos demuestran si existe rendimiento visual, auditivo, etc.

TEMA 18. Carcinogénesis, teratogénesis, mutagénesis y efectos tóxicos sobre la reproducción.

Ensayos de carcinogénesis.

Etimológicamente, los agentes **carcinógenos** son sustancias que inducen la formación de tumores, sean éstos benignos o malignos. Un tumor o neoplasia es un abultamiento debido a una acumulación anormal de células que se produce cuando una secuencia genética normal, denominada protooncogen, se altera y origina un gen mutado, llamado oncogen. Los tumores benignos se caracterizan por la aparición de un crecimiento expansivo local, sin producir metástasis o desplazamiento, mientras que los malignos suelen presentarse de forma expandida y se difunden o invaden el organismo produciendo nuevas extensiones en otros lugares del organismo. A modo general, los carcinógenos son agentes electrófilos, muy reactivos, y con gran afinidad por el DNA o el RNA. Este es el caso de numerosos derivados orgánicos nitrogenados o halogenados, epóxidos, lactonas, además de ciertos compuestos inorgánicos ricos en Ni, Cr o U. Cuando precisan ser metabolizados por el organismo para adquirir esa reactividad, estos compuestos reciben el nombre de **procarcinógenos**, como por ejemplo los hidrocarburos policíclicos, aminas aromáticas, micotoxinas, etc. Todos los radicales libres en general tienen efectos carcinogénicos.

Algunas sustancias como el pireno y el catecol, por otra parte, favorecen el efecto de los agentes carcinógenos y procarcinógenos cuando se absorben previa o simultáneamente y se denominan **cocarcinógenos**. Otras lo hacen cuando se absorben con posterioridad y se denominan **promotores tumorales**; así actúan los fármacos inmunosupresores y las hormonas sexuales.

Actualmente, se conocen sustancias que producen cáncer sin ser genotóxicas, pues no alteran el material genético; son los denominados **carcinógenos epigenéticos**, de mecanismos de acción muy variados y específicos para las distintas especies, sexo y tejidos. Se admite que la proliferación celular se debe a una pérdida del control del crecimiento tisular, realizado por las ciclinas; este es el caso de varias hormonas.

Se considera que no hay una dosis mínima para los carcinógenos y que éstos manifiestan su efecto tras ejercer una acción reiterada y cuando las enzimas encargadas de realizar la recuperación o reparación del DNA lesionado, no lo consiguen. Una vez que el carcinógeno o procarcinógeno ingresa en el ser vivo puede experimentar una biotransformación a metabolito reactivo que se une al DNA, bien alquilando algunas de sus bases o bien estableciendo puentes entre dos cadenas de DNA. En este momento la nueva cadena de DNA modificado puede seguir una de tres posibilidades: a) se inicia una apoptosis, que termina con la célula dañada, b) comienza la replicación a partir del DNA alterado, proceso que se amplifica (promoción) y conduce al cáncer, o c) la célula se defiende con la participación de enzimas desalquilantes, que rompen el aducto, o bien a través de un proceso en que enzimas glucosidasas rompen el enlace glucosídico que une a la base alterada, seguido de la acción de enzimas endonucleasas que eliminan no sólo el nucleótido dañado sino también los adyacentes; a continuación la polimerasa I replica todo el trozo, que es seguido por las ligasas, quedando así reparado el DNA.

Para los ensayos de carcinogénesis se suelen utilizar ratones o ratas (aunque en algunos casos se han empleado perros, conejos y cobayas). En un principio se trata a los animales durante un par de años (en la práctica transcurre durante toda la vida de los animales) con posibles carcinógenos, administrándoles las dosis máximas toleradas (o la mitad, en algunos casos). Si durante el curso del experimento se evidencian tumores, se registrarán el momento de su aparición, las características y la tipología benigna o maligna, según el caso. Al final del experimento se sacrifican todos los animales, incluidos los que no presentan tumores, y se llevan a cabo análisis clínicos y necropsia completa de cada uno de ellos. La conclusión final a la que puede llegarse se basa en el adecuado examen patológico de todos los tejidos y la identificación de todas las posibles lesiones en los animales.

Ensayos de teratogénesis.

La teratogénesis hace referencia a malformaciones congénitas no hereditarias que generalmente se detectan en el nacimiento. Hoy en día se conocen multitud factores capaces de producir efectos teratogénicos, fundamentalmente: radiaciones ambientales y terapéuticas, algunos agentes infecciosos como el virus de la rubéola, algunos citomegalovirus, el protozoo de la toxoplasmosis, la bacteria de la sífilis o el virus del herpes humano, y algunos compuestos químicos como la talidomida, las tetraciclinas, el dietilestilbestrol, el litio, el etanol, la cocaína, el óxido de etileno, el ácido valpróico, el plomo o la warfarina, además de algunos derivados organomercuriales y ciertos compuestos con actividad anticancerígena, como la aminopterina y la fosfamida. En la antigüedad, la talidomida se usaba como sedante en mujeres embarazadas para evitar vómitos, náuseas, etc.; más tarde se descubrió que provocaba malformaciones en los fetos. El dietilestilbestrol es una sustancia que se usaba para estimular la liberación de estrógenos y progesterona por la placenta; producía carcinomas en el útero. Los retinoides que se usan para el acné también son teratogénicos, produciendo malformaciones en las extremidades, cara, corazón y sistema nervioso. El ácido valpróico se usaba como anticonvulsivante en mujeres epilépticas y se asoció a la aparición de la denominada espina bífida. El etanol se asocia con el síndrome alcohólico fetal que retrasa el crecimiento o desarrollo en el útero, así como el desarrollo intelectual y psicomotriz. Este hecho se observó en mujeres gestantes que consumían alcohol.

Como es lógico, no todas las especies responden igual ante los efectos teratogénicos de un determinado agente, sino que estos dependen de varios factores externos, como el genético, así como de las distintas vías metabólicas que puede seguir dicho compuesto al ser administrado en distintas especies. Por ejemplo, en el feto humano, los medicamentos pueden metabolizarse en el hígado o en los tejidos extrahepáticos; en ratas, conejos y roedores en general, sin embargo, no existe el metabolismo extrahepático. Además de esto, hay que tener en cuenta los diferentes metabolitos que se forman a partir de una sustancia, como la imipramina, cuyos metabolitos son distintos según la especie. Otro factor importante es la accesibilidad del tóxico al embrión a través de la placenta. Esta transferencia depende de las características fisicoquímicas de las sustancias (liposolubilidad, grado de ionización, grado de unión a proteínas, peso molecular, etc.), de las características de la placenta (edad y metabolismo), del riego sanguíneo de la madre y del embrión, etc. En este sentido, los compuestos ácidos así como las bases débiles tienden a acumularse en la placenta debido a la diferencia de pH que existe entre el plasma de la madre y del embrión (este último más ácido). Los compuestos quedarán retenidos en forma iónica. Todos los medicamentos en general, cuando llegan al embrión, se transforman en metabolitos más hidrosolubles. Casi todos los fármacos con peso molecular entre 250-400 Da atraviesan la placenta sin problemas.

El efecto teratogénico depende de la fase del desarrollo embrionario en la que administramos la sustancia (periodo crítico de susceptibilidad). Este efecto es mayor en la fase de gastrulación (formación de la membrana embrionaria originaria de los diferentes tejidos) o en la fase de organogénesis (diferenciación de los órganos; en ratas ocurre alrededor del 7º día y en el hombre entre los días 21-26 de la gestación). También cabe destacar que hay una teratogenicidad específica según el órgano que se esté desarrollando. Es en la novena semana del periodo fetal (maduración y crecimiento de los órganos), cuando se producen alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso central, en la capacidad intelectual, etc.

Para determinar la dependencia de la dosis con el grado de teratogenicidad se suele construir una curva dosis/respuesta cuya pendiente, generalmente, es muy pronunciada. En este sentido, existe la llamada dosis umbral por debajo de la cual no se observa efecto.

La teratogenicidad en el desarrollo embrionario, fundamentalmente, puede manifestarse con malformaciones, retraso en el crecimiento, letalidad embrionaria o alteraciones funcionales. Existen distintos factores que producen malformaciones espontáneas en animales, como son las altas temperaturas, el estrés, etc. Cuando administramos un tóxico en el inicio de la gestación de ratones, por ejemplo, se producirá la muerte fetal y la posterior reabsorción del feto; en el hombre se producirá un aborto espontáneo. Si la muerte fetal ocurre en etapas más avanzadas, ésta puede ir acompañada de alteraciones funcionales, como disminución de la capacidad de memorización, alteraciones en el comportamiento, etc., sobre la madre. En el hombre se ha observado que ciertas sustancias como el hierro, el plomo o la vitamina A producen también este efecto. Para los ensayos de teratogenicidad con animales se suelen utilizar roedores por su gran disponibilidad y porque podemos trabajar con un gran número de fetos. En este sentido, lo que se hace es producir la gestación después de haber administrado un teratógeno, y evaluar los resultados en el feto. Antes del parto se interrumpe la gestación sacrificando a la madre y sacando los fetos de ella por cesárea. A continuación, se evalúan los resultados obtenidos en los fetos así como en la madre, por medio de exámenes patológicos.

Ensayos de mutagénesis.

La mutagénesis es un proceso tóxico por el cual los xenobióticos son capaces de inducir un cambio en la secuencia normal de los pares de bases que caracterizan el DNA. Éstos pueden ser espontáneos cuando existen fallos en la replicación o reparación del DNA o bien ser inducidos por distintos agentes físicos y químicos. Cuando la mutación en sí se produce en las células germinales, puede ocurrir la muerte del feto o que la mutación sea transmitida a generaciones futuras. En cambio, cuando la mutación se produce en las células somáticas puede ocurrir muerte celular o que la mutación sea transmitida a células del mismo tejido. Las consecuencias son muy diversas y van desde efectos carcinógenos y teratógenos, hasta ser la causa de enfermedades de carácter hereditario, o conferir susceptibilidad a la contracción de determinadas enfermedades. Los tipos de mutagénesis están en función del tamaño y de la variación genotípica que producen. Los efectos mutagénicos pueden ser detectados mediante técnicas citogénicas, microbiológicas y técnicas de secuenciación del DNA.

Fundamentalmente, hay dos tipos de mutagénesis:

1) Mutaciones genéticas.

Afectan a uno o varios pares de bases génicas y no suelen intervenir en los procesos de división celular. Básicamente, existen tres clases diferentes:

□ Mutaciones por sustitución.

Conlleva un cambio general de una base génica por otra. Será de transición cuando el intercambio sea de una base púrica por otra púrica o de una pirimidínica por otra pirimidínica.

□ Mutación por transversión.

Conlleva el cambio de una base púrica por otra pirimidínica o viceversa. Se consideran silenciosas cuando hay un cambio de triplete pero el aminoácido que se incorpora a la cadena polipeptídica es el mismo. Sin embargo, puede ser errónea cuando hay un cambio de triplete y un cambio de aminoácido que se incorpora. Este último tipo tendrá importancia si el aminoácido que se incorpora está cerca del centro activo o bien forma parte de la estructura tridimensional. Por último, puede ser una mutación sin sentido cuando el triplete se cambia por un codón terminador; entonces obtendremos una cadena mucho más corta.

□ Mutaciones genéticas de desfase.

Tiene lugar cuando en un punto concreto de la cadena polipeptídica se produce la adición o pérdida de varias bases; a partir de ese punto cambia la pauta de la lectura de transcripción del DNA. Este efecto desemboca en cambios del fenotipo de la célula afectada.

2) Mutaciones cromosómicas.

Afectan a grandes fragmentos de DNA y se pueden detectar por el microscopio óptico. Básicamente, existen dos clases diferentes:

□ Mutaciones numéricas.

Tiene lugar cuando se produce una pérdida o ganancia cuantitativa en uno o varios cromosomas. Esto es debido a un fallo en la división celular. El resultado es que tenemos células con un número de cromosomas distinto al número normal de cada especie.

□ Mutaciones estructurales.

Se producen como consecuencia de una ruptura en dos cromátidas (fallos estructurales cromosómicos) o en una cromátida (fallos estructurales cromatídicos) seguida de una reorganización cromosómica. Como consecuencia aparecen trastornos en la funcionalidad de los cromosomas.

Las distintas alteraciones visibles al microscopio son, básicamente:

- Delección o pérdida de un fragmento de DNA.
- Duplicación o repetición de una secuencia de DNA.
- Inversión en una cadena de DNA.
- Translocación en una cadena de DNA.

Debido a la cantidad de mutaciones que pueden llegar a aparecer, a nivel de laboratorio, se realizan distintos tipos de ensayos. Normalmente se suele llevar a cabo un test de mutaciones genéticas en bacterias mediante ensayos "in vitro" con microorganismos, a los que también se les adicionan preparaciones microscópicas de hígado de rata, que tienen oxidasas para activar los procarcinógenos. Como ejemplo podemos citar el denominado test de Ames, en el que se trabaja con una cepa mutada de *Salmonella* que no puede sintetizar histidina ni vivir en un medio con histidina. Cuando se adiciona un mutágeno se produce una mutación inversa que permite que la bacteria crezca en el medio. En el denominado test de las alteraciones cromosómicas en células de mamíferos en cultivo, por otra parte, se nos permite detectar aberraciones cromosómicas y cromatídicas durante la división celular. Son pruebas in vitro en las que se cultivan líneas celulares validadas. Los ensayos "in vitro" tienen la ventaja que se pueden utilizar concentraciones mayores que "in vivo" y detectar anomalías más leves.

Efectos sobre la reproducción.

Con estos ensayos se determinan los trastornos tóxicos sobre la fertilidad masculina y femenina, así como la toxicología sobre el desarrollo. El primer aspecto abarca todos aquellos efectos negativos sobre la libido y sobre el comportamiento sexual, afección de la espermatogénesis o la ovogénesis, la actividad hormonal, el proceso de fertilización y proceso el desarrollo del huevo fecundado hasta la fase de implantación (en animales ovíparos); el segundo incluye los efectos embriotóxicos, retraso del crecimiento, lesiones en los órganos, muerte, aborto, etc. En los ensayos con animales se administra una probable sustancia tóxica días antes del apareamiento (fase de celo) y se sigue el efecto en varias generaciones.

TEMA 19 y 20. Métodos alternativos. Ensayos in vitro. Sustratos biológicos e indicadores de toxicidad.

Cuando se trabaja con animales, el investigador es el responsable de esa vida. En este sentido, se debe tener presente en todo momento una regla esencial, la denominada **regla de las tres erres** (Reemplazo, Reducción y Refinamiento). Así, un investigador debe, en la medida de lo posible, reemplazar el estudio de animales por estudios alternativos. Cuando es imposible evitar el uso de animales para la investigación, debe reducir lo máximo posible el número de individuos utilizados y, además, debe de refinar o mejorar los procedimientos para minimizar el estrés y evitar el sufrimiento al que son sometidos los animales. Básicamente, a nivel toxicológico podemos distinguir seis categorías de métodos alternativos de estudios, es decir, aquellos que cumplen, en la medida de lo posible, la regla de las tres erres:

A. Intercambio de la información toxicológica.

Existen diferentes bases de datos que permiten la utilización de información procedente de distintos analistas con el objetivo de evitar la repetición innecesaria de ensayos (protocolos de ensayo).

B. Mejora de diseño en la experimentación animal.

En ocasiones se requiere una mejora en el diseño de los experimentos, para aumentar su validez y disminuir el sufrimiento y el número de animales empleados.

C. Modelos matemáticos (QSAR).

Existen fórmulas matemáticas capaces de relacionar la estructura química de un compuesto con su actividad biológica.

D. Estudios humanos.

Sobre individuos humanos, pueden llevarse a cabo estudios epidemiológicos referidos a una determinada región, o bien estudios voluntarios de un determinado individuo. En otros casos pueden llevarse a cabo estudios de toxicovigilancia sobre un determinado compuesto comercializado. La utilización de humanos plantea diferentes interrogantes de tipo ético, que no debieran reservarse solo a la experimentación con animales. Sin embargo, la información obtenida puede ser muy valiosa.

E. Técnicas in vitro.

Las técnicas in vitro comprenden el uso de organismos inferiores como bacterias, algas y hongos, fracciones subcelulares o incluso material no biológico, y de sistemas celulares a corto plazo, como las suspensiones celulares, tejidos de biopsia, rodajas de tejidos y órganos perfundidos (hígado, riñón o páncreas, fundamentalmente), además de cultivos celulares simples en forma de células libres, tejidos u órganos mantenidos en un medio nutriente durante al menos 24 horas.

F. Modelos de educación.

Existen modelos audiovisuales o mecánicos y simulaciones por ordenador que evitan el contacto directo con muestras de laboratorio.

A modo general, los ensayos in vitro pueden ser pruebas sustitutivas de los ensayos con animales, o bien pruebas de criba previas a las de aquellas, o con el carácter de complementarias para mejorar su sensibilidad y especificidad de los estudios con animales. Es decir, los métodos in vitro no pretenden suplantar globalmente a los ensayos in vivo aunque, en algunos casos, suelen ser más apropiados. Hay ocasiones, sin embargo, en las que los estudios in vivo son imprescindibles. Las principales razones por las que los métodos de investigación in vitro deberían sustituir en la medida de lo posible a la experimentación animal son: a) **morales y éticas**, ya que en la experimentación con animales se somete a estrés y sufrimiento a seres vivos, b) **económicas**, debido a que el coste de los ensayos de toxicidad con animales, especialmente los que utilizan especies no roedoras, como perros o primates, es tan alto que supone un obstáculo para el desarrollo de muchos medicamentos y compuestos químicos, c) **científicas**, ya que la experimentación tradicional con animales es fundamentalmente empírica (muchos de los efectos que en ella se observan están originados en procesos complejos a veces no suficientemente conocidos o entendidos), d) **logísticas**, ya que, aunque los ensayos con animales fueran capaces de predecir correctamente el riesgo que los productos suponen para el hombre, solo se dispondría de suficiente número de animales, laboratorios, técnicos

y toxicólogos para evaluar una mínima parte de los más de 1000 nuevos compuestos que se introducen aproximadamente cada año, e) **sociopolíticas**, debidas a la presión de los diferentes grupos sociales que exigen la abolición de la experimentación animal, apoyándose en motivos éticos, y f) **legales**, ya que la legislación europea y española establece que “no deberá realizarse un experimento si se dispone de otro método científicamente satisfactorio y contrastado que permita obtener las mismas conclusiones, sin implicar la utilización de animales”.

Las principales ventajas de los ensayos in vitro son, por lo tanto:

- ❖ Son ética y moralmente más aceptables que los ensayos in vivo.
- ❖ Si requieren animales, el número de individuos utilizados es considerablemente menor.
- ❖ Utilizan material biológico muy homogéneo, ya sea de origen humano o animal, obtenido a partir de cadáveres o mediante biopsias.
- ❖ Permiten estudiar las acciones de una sustancia sobre una determinada población celular en la que se suponga la diana principal o secundaria.
- ❖ Facilitan estudios especializados, como los electrofisiológicos y los toxicocinéticos de captación, transformación y eliminación de sustancias.
- ❖ Son fácilmente objetivables y cuantificables.
- ❖ Poseen una gran precisión en el control directo de la dosificación.
- ❖ Requieren un control absoluto de la duración del contacto con el producto utilizado.
- ❖ Facilitan el estudio de los mecanismos de acción tóxica.
- ❖ Son muy rápidos y relativamente baratos.
- ❖ Requieren poca cantidad de producto analítico.

Los principales inconvenientes de los ensayos in vitro son, por otra parte:

- ❖ Requieren más de un sistema de ensayo.
- ❖ No permiten determinar las interacciones existentes entre los distintos órganos, además de la dificultad que conlleva reproducir la arquitectura tisular.
- ❖ Suelen ser modelos estáticos que tienen limitada la duración de su actividad fisiológica.
- ❖ No presentan ciertos fenómenos toxicocinéticos, como la capacidad de activar o detoxicar una determinada sustancia.
- ❖ Presentan dificultad para ensayar sustancias poco solubles, volátiles, gaseosas o sustancias que se descompongan rápidamente.
- ❖ Ofrecen una gran posibilidad de obtener resultados erróneos, debidos al ensayo en condiciones no adecuadas.
- ❖ Resulta muy difícil extrapolar los resultados sobre seres humanos.

La configuración de los modelos experimentales empleados in vitro para valorar la toxicidad de los compuestos químicos se fundamentan en dos pilares básicos, que son el sustrato biológico y los indicadores de toxicidad. El **sustrato biológico** es el material generalmente orgánico, vivo o no, sobre el que se aplica in vitro un xenobiótico, y cuyas reacciones ante tal estímulo se extrapolan al ser humano. Básicamente, es la fuente de estudio de un ensayo in vitro. Las alteraciones obtenidas a partir de un sustrato biológico se valoran mediante los denominados **indicadores de toxicidad**, que son los parámetros que se determinan para cuantificar las modificaciones producidas en la estructura o fisiología de los componentes del sustrato de ensayo. En este sentido, el valor predictivo del modelo experimental in vitro dependerá de la buena conjunción entre sustrato biológico y los indicadores de toxicidad aplicados, aunque también presentan gran trascendencia el protocolo utilizado para la exposición al tóxico y el procedimiento empleado para evaluar la significación estadística de los resultados.

Los sustratos biológicos más utilizados son, básicamente:

- **Cultivo de embriones.**
Se usan principalmente embriones (pre o postimplantados) de roedores o embriones de aves (huevos fecundados) para examinar las alteraciones en el desarrollo y la diferenciación. Se caracterizan por mantener intacto su metabolismo y seguir un desarrollo e interacciones celulares fisiológicos.
- **Cultivo y baño de órganos.**
Se utilizan hígado, cerebro, hipófisis, íleon, etc., que se mantienen, tanto íntegros como en rodajas, en baños o en cultivo. Han de iniciarse a partir de animales más maduros (al menos recién nacidos) y se conservan las relaciones especiales entre los distintos tipos de células. Presentan problemas de hipoxia en el centro del órgano y dificultades para la visualización de las comunicaciones intercelulares.
- **Explantos (cultivos organotípicos).**
Los explantes son pequeñas piezas de tejido, tomadas de animales de cualquier edad, cuyas células interaccionan entre sí y crecen en cultivo durante semanas o meses manteniendo la estructura típica del órgano.

- **Órganos perfundidos.**
Determinados órganos como hígado, riñón y páncreas pueden mantenerse en óptimas condiciones mediante sistema de perfusión continua.
- **Cultivo de reagregados celulares.**
Cuando las células procedentes de tejidos fetales se disocian y cultivan en un medio sometido a agitación constante, éstas tienden a reagruparse formando microagregados en los que, en gran parte, se restaura la arquitectura tridimensional original. Aunque la multiplicación de algunos tipos celulares es limitada, la diferenciación es más completa que en un crecimiento en monoexplantes.
- **Cultivo de células dispersadas.**
En este caso, las células se siembran tras ser disociadas enzimática o mecánicamente, y el crecimiento de cultivo primario se produce en monocapa.
- **Cultivos de líneas o clones celulares.**
Se utilizan células de origen animal o humano que se han adaptado a vivir en cultivo. Por un proceso de transformación, que puede ocurrir espontáneamente o inducido por compuestos químicos, radiaciones o virus, las células pasan a tener vida infinita convirtiéndose en una línea celular establecida (por vida infinita se entiende la capacidad de estas células de multiplicarse in vitro durante periodos prácticamente ilimitados). Un clon celular es una línea celular que procede de una única célula establecida, por lo que las características morfológicas, bioquímicas y electrofisiológicas de su población son absolutamente homogéneas.
- **Modelos libres de células.**
Si se disminuye el nivel de organización se llega a los diferentes componentes individuales de las células que, desde hace más de un siglo, pueden ser separados fundamentalmente mediante técnicas de centrifugación.

Para cuantificar la capacidad tóxica y los mecanismos por los que actúan determinados compuestos tóxicos se emplea una gran diversidad de determinaciones y ensayos. Los indicadores de toxicidad más representativos, tanto morfológicos como funcionales, son, fundamentalmente:

- **Morfología celular y tisular.**
La afectación de la estructura celular suele evaluarse estudiando el tamaño y la forma celular, las uniones y mecanismos de contacto entre las células, la forma e inclusiones del núcleo, el número, tamaño y forma de los nucleolos, así como sus inclusiones, y la presencia de vacuolas citoplasmáticas. Para estudiar todo ello, se disponen de dos procedimientos fundamentales:
 - **Técnicas no invasivas.**
La microscopía óptica invertida, por ejemplo, permite observar mediante contraste de fases o campo oscuro la morfología de las células vivas y detectar gránulos citoplasmáticos, vacuolas y retracción, pérdida y necrosis celular. Mediante cinematografía de intervalo, por otra parte, se evalúa la morfología dinámica de las células vivas y la cronología de las alteraciones producidas por los diferentes tóxicos. Por último, gracias a la resonancia magnética nuclear (RMN) se obtienen imágenes tomográficas de órganos, tejidos, células y sus orgánulos induciendo transiciones entre los diferentes estados energéticos de los átomos al irradiar las muestras con una emisión electromagnética de una frecuencia específica.
 - **Técnicas invasivas.**
La microscopía óptica, por ejemplo, posibilita los estudios histológicos e histopatológicos generalmente tras tinción de las células con colorantes como hematoxilina y eosina, azul rodanilo, azul de toluidina, azul alcian y otros muchos. La microscopía óptica de barrido, por otra parte, al mostrar tridimensionalmente la superficie celular, permite observar la adherencia y las alteraciones de la membrana incluso en órganos perfundidos. Además, mediante la técnica de criofactura se visualizan con gran resolución réplicas del interior de las membranas celulares, y con el método del criograbado al agua fuerte se observa además el exterior. Otras técnicas menos utilizadas son el análisis de la energía dispersiva de rayos X, para detectar elementos de alto peso molecular, y la técnica de pérdida de energía, para detectar los de baja masa atómica, además de la microscopía fotónica.
- **Variabilidad celular.**
La distinción entre células vivas y muertas se realiza de varias formas. Por regla general, las células vivas suelen cuantificarse aprovechando la capacidad que tienen para excluir (eliminar tras la absorción) colorantes vitales como el azul tripán, la eritrosina B o la rodamina 123. Por el contrario, sólo las células muertas absorben colorantes como rojo neutro, diacetato de fluoresceína o ácido 4-acetamido-4-isotiocianoestilbeno-2,2'-disulfónico, ambos fluorescentes.

- **Proliferación celular.**

La capacidad de las células para multiplicarse en cultivo es inhibida de forma muy sensible por la mayoría de tóxicos. El incremento en el número de células puede evaluarse bien por el simple recuento directo en la monocapa o con un contador electrónico de partículas, que permite además determinar el volumen celular, o bien en una simple cámara cuentaglobulos tras tripsinización.

- **Actividad metabólica.**

Diferentes aspectos del metabolismo y la actividad celular pueden evaluarse in vitro; entre ellos destacamos:

- **Contenido de sustancias reguladoras.**

El control homeostático de iones inorgánicos y de la carga energética adenilada es uno de los aspectos más importantes del metabolismo celular ya que son factores interdependientes y esenciales para la supervivencia celular. En consecuencia se debe esperar que las sustancias tóxicas disminuyan la disponibilidad de ATP y perturben el transporte iónico. La regulación de la concentración intracelular de iones como Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} es esencial para el transporte citoplasmático, la producción de energía, la síntesis de macromoléculas, la adherencia y el mantenimiento de la forma celular, el control del ciclo celular y la comunicación intracelular. Por ello, su alteración implica un grave desequilibrio general de la célula.

- **Utilización de la energía y las alteraciones enzimáticas.**

Las modificaciones en la respiración y la glucólisis pueden examinarse por el consumo de O_2 , la captación de ^{14}C -glucosa o su análogo 2-desoxiglucosa, la producción de CO_2 a partir de glucosa o piruvato marcados, o por la actividad de enzimas implicadas en esas rutas (glucosa-6-fosfatasa, gliceraldehído-3-P-deshidrogenasa, lactato-deshidrogenasa o aldolasa). Las actividades succinato-deshidrogenasa y malato-deshidrogenasa son marcadores del ciclo de los ácidos tricarbóxicos y la citocromo-oxidasa de la cadena respiratoria.

- **Síntesis de macromoléculas.**

La síntesis de ácidos nucleicos y proteínas puede evaluarse midiendo la captación celular de precursores marcados radiactivamente, uridina para el RNA y timidina para el DNA, aminoácidos asimilables como la leucina y el triptófano o no asimilables como el ácido aminoisobutírico para la síntesis proteica, o cuantificando su contenido celular.

- **Inducción selectiva de proteínas.**

La medida de los cambios cuantitativos y cualitativos en la síntesis de proteínas específicas puede ser una estrategia más refinada para evaluar la citotoxicidad y el daño celular, basándose en la premisa de que las células responden a las perturbaciones de su entorno alterando un amplio espectro de procesos bioquímicos. Entre los mecanismos celulares de mayor interés y susceptibles de inducción, podemos destacar los relacionados con el metabolismo energético, con los procesos de reparación celular, con la síntesis de proteínas estructurales y de superficie relacionadas con la proliferación celular y el transporte intracelular, y con los mecanismos de protección y detoxificación.

- **Membranas celulares.**

Las membranas celulares pueden ser alteradas por los tóxicos de varias formas distintas:

- **Composición y estabilidad.**

La interacción de diferentes tóxicos con los mecanismos de síntesis o degradación de lípidos o proteínas produce alteraciones, bien inespecíficas, o bien selectivas sobre algún tipo de componente determinado de las membranas celulares.

- **Permeabilidad iónica.**

Mediante estudios electrofisiológicos, isotópicos y fluorimétricos, como la carga celular con colorantes para el calcio como el Fura-2, se ha comprobado la afectación tóxica de canales iónicos, como los de Na^+ , K^+ y Ca^{2+} , y también la producción de lesiones y orificios de diferente tamaño en la membrana celular.

- **Sistemas de transporte.**

El estado funcional de las membranas se investiga por la capacidad de captación de colorantes polares o determinados marcadores y por la actividad de los sistemas enzimáticos implicados en el transporte de iones y moléculas, como la bomba de sodio y potasio.

- **Comunicación intercelular.**

A través de los complejos de unión, las células intercambian directamente moléculas de hasta 1000 Daltons de peso molecular. Los métodos empleados para su estudio son muy variados e incluyen el electroacoplamiento, la inyección de colorantes, la transferencia de colorantes, la cooperación metabólica o la recuperación de la fluorescencia tras fotodecoloración.

- **Indicadores específicos.**

De acuerdo con las características propias de cada órgano y sistema, pueden investigarse alteraciones específicas en la estructura y fisiología de los diferentes tipos celulares. Así, mediante métodos inmunocitoquímicos, se identifican y cuantifican moléculas específicas, enzimas, receptores y otros componentes celulares.

TEMA 21. Reacciones adversas medicamentosas.

Fundamentalmente, un **medicamento** (o **fármaco**, según el caso) hace referencia a toda sustancia exógena al organismo que es capaz de prevenir, aliviar, curar o diagnosticar una determinada enfermedad, modificando, en la mayoría de los casos, las funciones biológicas normales del organismo. Por regla general, un medicamento es siempre beneficioso para el organismo; sin embargo, existen casos en los que pueden producir determinadas reacciones adversas (tóxicas), generalmente leves, que deben ser prevenidas con el fin de lograr el mayor beneficio posible hacia el paciente. En este sentido, todo medicamento debe ser sometido a tres tipos de estudios previos a su comercialización:

- a) Estudios medicamentosos "in vitro".
- b) Estudios medicamentosos "in vivo" en animales.
- c) Estudios medicamentosos "in vivo" en seres humanos (ensayos clínicos).

Los ensayos clínicos, a su vez, suelen comprender estudios de cuatro tipos distintos:

- ✓ Ensayos de fase I.
Investigan la seguridad de un determinado medicamento en un pequeño número de pacientes voluntarios sanos.
Suponen estudios sobre la farmacodinamia y farmacocinética de un medicamento concreto.
- ✓ Ensayos de fase II.
Investigan la dosis segura y efectiva en un determinado número de pacientes seleccionados voluntarios. En este sentido, es frecuente que se hagan con grupos de pacientes de características especiales (por ejemplo, pacientes con insuficiencia renal).
Suponen estudios sobre los efectos y la farmacocinética de un medicamento concreto.
- ✓ Ensayos de fase III.
Determinan la relación beneficio/riesgo, tanto a corto como a largo plazo, de un determinado medicamento sobre pacientes seleccionados voluntarios, en los que se incluyen grupos especiales (por ejemplo, ancianos).
Son ensayos clínicos amplios que requieren un riguroso control.
- ✓ Ensayos de fase IV.
Controlan la evolución de un determinado grupo de pacientes tras la comercialización de un medicamento concreto (farmacovigilancia). Básicamente, determinan reacciones adversas que aparecen a largo plazo, o reacciones adversas que suelen pasar inadvertidas durante los primeros ensayos clínicos.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), una **reacción adversa medicamentosa (RAM)** hace referencia a todo efecto nocivo y no deseado de un medicamento que aparece con las dosis habitualmente usadas para el diagnóstico, la terapéutica de una enfermedad o la modificación de una función fisiológica. En este sentido, únicamente se considera una RAM cuando se sigue una pauta determinada entre dos dosis diferentes con un mismo medicamento, en función de la vía de administración y el tiempo de tratamiento necesario para contrarrestar la enfermedad. Así pues, una RAM no se considera en aquellos casos de sobredosificación ni en aquellos casos en los que no se siguen las instrucciones de dosificación aportadas por el médico.

A modo general, las RAM pueden clasificarse en cuatro categorías distintas:

- **RAM de tipo A ("augmented").**

Están relacionadas con la acción farmacológica de un determinado medicamento. En este sentido, son muy predecibles. Dependen directamente de la dosis administrada; así pues, una disminución de la dosis del medicamento puede suponer la supresión del efecto nocivo. Pueden afectar de una forma concreta a determinados grupos de pacientes (por ejemplo, algunos fármacos α -bloqueantes son capaces de producir una marcada hipotensión postural en ancianos). A pesar de ser las reacciones adversas más frecuentes (alrededor del 80% de los casos), no suelen ser demasiado graves para el organismo.

- **RAM de tipo B o extrañas (“bizarre”).**

No están relacionadas con la acción farmacológica de un determinado medicamento, por lo que no resultan predecibles. Nunca dependen de la dosis administrada; así pues, se requiere una supresión completa del fármaco para eliminar el efecto nocivo. Suelen tener un componente inmunológico o genético caracterizado (por ejemplo, shock anafiláctico). A pesar de ser reacciones adversas poco frecuentes (menos del 20% de los casos), suelen ser potencialmente mortales para el organismo.

- **RAM de tipo C (“chronic”).**

Aparecen de forma general a partir de largos tratamientos crónicos con un determinado medicamento (por ejemplo, el caso del tratamiento de una nefropatía con analgésicos). Son muy poco frecuentes, y generalmente se asocian con las RAM de tipo A y/o B.

- **RAM de tipo D (“delayed”).**

Hacen referencia a la producción de efectos teratógenos en el organismo (inducción de anomalías y monstruosidades en diferentes generaciones). Son muy poco frecuentes, y generalmente se asocian con las RAM de tipo A y/o B.

Ahora bien, ¿por qué debe prepararse el fármaco en toda aquella materia relacionada con las RAM? Básicamente, existen siete factores:

- ❖ Durante los últimos años, las RAM han adquirido una mayor importancia (por ejemplo, la población mundial tiende con gran profusión a una vejez progresiva; en este sentido, cada vez existen más personas ancianas, normalmente polimedicadas, hecho que implica posibles interacciones entre fármacos y, consecuentemente, una mayor probabilidad de aparición de diversas RAM), por lo que deben ser tratadas por el mayor número de personal sanitario posible.
- ❖ Las RAM no tienen manifestaciones clínicas específicas, por lo que, en la mayoría de los casos, se hace prácticamente imposible asociar sus efectos con una determinada patología.
- ❖ La clínica de las RAM es extraordinariamente polimórfica y, al mismo tiempo, puede ser conocida (expuesta en bibliografías o bases de datos) o desconocida.
- ❖ Las RAM pueden llegar a ser muy difíciles de detectar, ya que muchas de ellas aparecen tras un tratamiento prolongado, tras la supresión del tratamiento, o bien a partir de un desarrollo larvado (lenta y progresivamente).
- ❖ Las RAM disminuyen la calidad de vida de los pacientes medicados, por lo que existe una importante necesidad social de acercamiento al fármaco para la supresión de la mayoría de efectos nocivos producidos por un determinado medicamento.
- ❖ Existe una ley de regulación de servicios de las oficinas de farmacia en la que se determina que “la oficina de farmacia es un establecimiento sanitario en el que el farmacéutico titular deberá prestar, entre otras cosas, la información y el seguimiento de los tratamientos farmacológicos a los pacientes”.
- ❖ La OMS considera las RAM como uno de los cometidos a desarrollar por el farmacéutico en el sistema de atención a la salud para mejorar la atención asistencial al paciente.

A modo general, la **farmacovigilancia** se describe como el método que estudia los efectos, tanto positivos como negativos, de un determinado fármaco después de su comercialización sobre un paciente o un grupo de pacientes concretos. Sus principales objetivos son:

- Identificar nuevas RAM.
- Cuantificar los efectos de un fármaco.
- Tomar medidas reguladoras de un fármaco.
- Informar al sanitario primario sobre posibles efectos negativos.
- Determinar factores predisponentes de un determinado grupo de pacientes.

Básicamente, un **problema de salud (PS)** hace referencia a todo aquello que requiere (o puede requerir) una acción por parte del agente de salud (médico, farmacéutico, clínico, etc., según el caso), es decir, cualquier queja, observación o hecho que un agente de salud percibe como una desviación del estado de normalidad. En la actualidad, existen distintos criterios utilizados para determinar que un problema de salud es debido a una RAM, a saber:

- Un PS relacionado con una RAM debe ser SIEMPRE posterior a la toma de un medicamento (secuencia temporal). En este sentido, un PS puede aparecer inmediatamente después de una ingesta medicamentosa, puede aparecer a partir de los pocos días, a partir de varios años o incluso en generaciones posteriores.
- Un PS relacionado con una RAM puede desaparecer como consecuencia de la supresión del tratamiento. En este sentido, es muy probable pensar que los efectos nocivos sean producidos directamente por el fármaco administrado.

- ❑ Un PS relacionado con una RAM puede aparecer como consecuencia de la reintroducción de un fármaco. En este sentido, es muy probable pensar que el fármaco administrado es la principal fuente de origen del efecto nocivo.
- ❑ Un PS puede aparecer por la existencia de causas alternativas a una RAM concreta. Por ejemplo, un paciente puede estar tomando al mismo tiempo dos fármacos contradictorios, o bien puede sufrir un problema de salud leve capaz de agravarse con la toma de un fármaco.
- ❑ Un PS requiere un conocimiento previo de la RAM relacionada con el fármaco administrado, hecho que se consigue a partir de una buena bibliografía farmacológica, que permite conocer los efectos adversos de la mayoría de medicamentos conocidos.

Fundamentalmente, los estudios postcomercialización sobre las RAM suelen llevarse a cabo por notificación espontánea, que en algunos países es voluntaria y en otros es de carácter obligatorio, por parte del personal sanitario correspondiente (farmacéutico, médico, ATS, etc.). En este sentido y en el caso que nos ocupa, toda oficina de farmacia debe presentar las denominadas "hojas de notificación de sospecha de reacción adversa a un medicamento" que debe rellenar y mandar vía postal a un organismo superior, siempre y cuando crea necesario que un determinado paciente necesita su colaboración espontánea. En España, un farmacéutico no tiene la obligación legal de llevar a cabo una notificación voluntaria sobre una posible RAM; por este motivo, los factores éticos y morales deben ser relevantes en estos casos. En algunas ocasiones, los pacientes son los que directamente se ofrecen para estudiar y controlar su caso. Las RAM también pueden estudiarse a través de las distintas publicaciones editadas en revistas científicas, o mediante una conexión entre diversas bases de datos (el medio más conocido de información actual es Internet). En algunos casos, incluso, se lleva a cabo la monitorización intensiva de pacientes hospitalizados para poder determinar una RAM concreta.

Un medicamento, con el fin de aumentar la calidad de vida del paciente, principal objetivo, debe cumplir tres requisitos fundamentales: a) debe ser necesario, b) debe ser efectivo, y c) debe ser seguro.

Hay ocasiones en las que, por distintos motivos, un medicamento no cumple alguna de estas premisas. En estos casos se puede hablar de un **problema de salud relacionado con el medicamento (PRM)**. Básicamente, los PRM son problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados. En función del requisito al que hacen referencia, existen distintos tipos de PRM, fundamentalmente:

- ✓ En cuanto al factor necesidad, podemos distinguir:
 - **PRM1.**
El paciente sufre un problema de salud debido a que no usa un medicamento que necesita (incumplimiento del tratamiento).
 - **PRM2.**
El paciente sufre un problema de salud debido a que usa un medicamento que no necesita (prescripción inconsciente o no consciente).
- ✓ En cuanto al factor efectividad, podemos distinguir:
 - **PRM3.**
El paciente sufre un problema de salud debido a que no responde al tratamiento, no siendo problema de dosis (inefectividad de origen cualitativo).
 - **PRM4.**
El paciente sufre un problema de salud debido a que no responde al tratamiento, siendo problema de dosis (inefectividad de origen cuantitativo).
- ✓ En cuanto al factor seguridad, podemos distinguir:
 - **PRM5.**
El paciente sufre un problema de salud resultante de una falta de seguridad no dependiente de dosis (inseguridad de origen cualitativo).
 - **PRM6.**
El paciente sufre un problema de salud resultante de una falta de seguridad dependiente de dosis (inseguridad de origen cuantitativo).

La **atención farmacéutica (AF)** se puede definir como la realización de un seguimiento farmacoterapéutico (SFT) en un determinado paciente con los siguientes objetivos:

- a) Responsabilizarse de las necesidades del paciente relacionadas con el medicamento.
- b) Detectar, prevenir y resolver problemas relacionados con el medicamento (PRM).
- c) Hacer un seguimiento del tratamiento del paciente de forma continuada, sistematizada y documentada para que éste obtenga el máximo beneficio de los medicamentos que está tomando.
- d) Colaborar con el paciente y el resto del equipo de salud (médico, etc.).
- e) Alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente.

La AF asume que:

- ❑ El farmacéutico nunca debe, puesto que no es el experto en enfermedades:
 - Hacer anámnesis.
 - Diagnosticar o pronosticar enfermedades.
 - Prescribir medicamentos.
 - Cambiar dosificaciones y pautas prescritas.
 - Seguir la evolución de una enfermedad.
- ❑ El farmacéutico, como experto en medicamentos, debe:
 - Realizar el seguimiento de los tratamientos farmacológicos.
 - Buscar, encontrar y documentar problemas relacionados con los medicamentos (PRM), manifestados o no.
 - Informar al paciente de los PRM encontrados para tratar de resolverlos de forma conjunta o, en su caso, informar al médico para que, una vez valorado el factor beneficio-riesgo, decida si se debe seguir con el mismo tratamiento o bien se deben realizar los cambios que se consideren oportunos.
 - Documentar resultados.

Hoy en día, con la finalidad de determinar posibles problemas relacionados con los medicamentos, se ha propuesto la denominada **metodología DADER**. En este sentido, con todos los medicamentos que utiliza un paciente concreto y todos los problemas de salud (PS) conocidos, se comienza un proceso sistemático y repetitivo que consiste en realizar tres preguntas para cada medicamento y una pregunta adicional para la totalidad de la farmacoterapia del paciente. Estas preguntas son:

- ❖ **¿El paciente necesita el medicamento X?**
Entendemos que un paciente necesita un medicamento si fue prescrito conscientemente por un médico para una indicación que se asemeja a uno de los problemas de salud que tiene el paciente. No se valora en este punto si la elección es la que el farmacéutico considera mejor para el paciente (el farmacéutico no elige estrategias terapéuticas).
Si el paciente no necesita el medicamento, existe un **PRM tipo 2**.
- ❖ **¿El medicamento X es efectivo?**
Entendemos que un medicamento es efectivo cuando es capaz de eliminar total o parcialmente el síntoma por el cual fue prescrito. Puede haber situaciones en que la mejoría, sin llegar a la totalidad, sea tan manifiesta que aceptamos que la efectividad se ha alcanzado. En caso de que el medicamento en cuestión no esté haciendo el efecto deseado, nos preguntaremos si esa ineffectividad tiene que ver con la dosis que realmente recibe el paciente (y que pasa a vía sistémica) o no. Si tiene que ver con la dosis existirá un **PRM tipo 4**, y de lo contrario será un **PRM tipo 3**.
- ❖ **¿El medicamento X es seguro?**
Entendemos que un medicamento es seguro cuando no manifiesta efectos no deseados, por leves que puedan ser. Si consideramos que no hay suficiente seguridad, debemos preguntarnos si esa inseguridad es debida a una dosis o pauta elevada, por lo que existe un **PRM tipo 6**, o si no tiene que ver con la dosis o pauta, lo que será un **PRM tipo 5**.
- ❖ **¿Falta algún tratamiento para los problemas de salud del paciente?**
A juicio del farmacéutico, si faltase algún tratamiento para un problema de salud que no fuese un efecto no deseado de otro anterior, habría un **PRM tipo 1**.

Para llevar a cabo un seguimiento farmacoterapéutico (SFT) se suele seleccionar un determinado paciente, al que se le debe ofrecer el servicio de dicha atención. Si el paciente desea ser voluntario, se procede a determinar los denominados **datos de salud**. En un principio se establecen las posibles preocupaciones farmacoterapéuticas del paciente. A continuación, para cada medicamento que utiliza, se proponen diez cuestiones: 1) ¿lo toma?, 2) ¿quién lo recetó?, 3) ¿para qué?, 4) ¿cómo le va?, 5) ¿desde cuando?, 6) ¿cuánto?, 7) ¿cómo?, 8) ¿hasta cuando?, 9) ¿alguna dificultad en el tratamiento?, y 10) ¿algo extraño en la medicación?. Posteriormente se procede a preguntar sobre medicamentos anteriores que teóricamente ya no son necesarios: 1) ¿lo toma?, 2) ¿para qué?, 3) ¿cómo le va?, y 4) ¿algo extraño en la medicación?. A continuación, antes de concretar los datos personales del paciente, de forma totalmente privada y anónima, se hace un repaso global de la situación. Por último se resume la situación del paciente con el fin de determinar posibles PRM. Para concretar a qué es debido un posible PRM se procede a la ya mencionada metodología DADER para cada medicamento en cuestión. Como conclusión final, se dice que se ha resuelto un PRM cuando la intervención que se ha realizado para resolverlo ha dado lugar a la desaparición o mejora palpable del problema de salud que lo originó. Si aún cuando la intervención haya sido la correcta no ha desaparecido o mejorado el problema de salud, se dice que no se ha resuelto el posible PRM.

TEMA 22. Sistema nervioso.

Anatómicamente, el sistema nervioso puede dividirse en **sistema nervioso central (SNC)** y en **sistema nervioso periférico (SNP)**. El primero está integrado por el encéfalo (cerebro), que lleva adosado el cerebelo, el tallo cerebral con el bulbo, y la médula espinal, localizada en la columna vertebral. El SNP está formado por los nervios sensitivos (que recogen los estímulos de los órganos de los sentidos) y por los nervios motores (que llevan las órdenes a los músculos). Cada nervio está formado por un haz de neuronas, junto con vasos sanguíneos y tejido de sostén. La unidad funcional del SN es la **neurona**, célula muy especializada, en la que cabe distinguir el cuerpo celular o pericarión, las dendritas o ramificaciones neuronales, y la cola celular o axón, que termina en el denominado pie o botón presináptico. El axón de una neurona está separado de la que le sigue por el denominado espacio sináptico, capaz de ser atravesado por unas sustancias conocidas como **neurotransmisores**, forma química de comunicar el impulso nervioso. Este efecto normalmente excita la neurona siguiente, pero en ocasiones tiene un efecto inhibitorio o modulador. Generalmente, cada tipo de neurona sintetiza una sola clase de neurotransmisor, que se acumula en las denominadas vesículas sinápticas, a nivel del botón presináptico. Cuando llega un estímulo, un número de vesículas proporcional a su intensidad se aproxima a la denominada membrana sináptica y vierte el neurotransmisor en la hendidura o espacio sináptico. El proceso de interacción entre dos neuronas consecutivas, vía cabeza-cola, se conoce bajo el nombre de **sinapsis**. Una vez actúa el neurotransmisor, debe ser destruido por enzimas específicas o recaptado por el terminal axónico, pues en caso contrario se produciría una respuesta exacerbada. Así, por ejemplo, los neurotransmisores amínicos son destruidos por las enzimas monoaminooxidasas (MAO). Otros mediadores de tipo éster son hidrolizados por esterasas. Los neurotransmisores más conocidos son la acetilcolina, la noradrenalina, la adrenalina, la dopamina y la serotonina, pero también se conocen importantes papeles desempeñados por otros mediadores como el glutamato, la glicina, el aspartato, etc., que participan en fenómenos fisiopatológicos de origen tóxico.

A modo general, los fármacos que ejercen su acción sobre el SN son:

- ❖ Fármacos analgésicos: opiáceos y antimigrañosos.
- ❖ Fármacos antidepresivos.
- ❖ Fármacos ansiolíticos, sedantes e hipnóticos.
- ❖ Fármacos antipsicóticos.
- ❖ Fármacos antiepilépticos.
- ❖ Fármacos antiparkinsonianos.
- ❖ Fármacos contra la enfermedad de Alzheimer.
- ❖ Fármacos para la deshabituación del alcohol.

Fármacos analgésicos.

Los **analgésicos** constituyen un amplio grupo de medicamentos cuya función reside en disminuir o eliminar la sensibilidad al dolor. Fundamentalmente, existen dos tipos de analgésicos relacionados con el SN:

□ **Analgésicos opiáceos.**

El fruto de la planta amapola o adormidera (*Papaver somniferum*) es una cápsula globosa y achatada de la que se extrae un látex blanquecino que se procesa hasta obtener el opio. Los analgésicos opiáceos son las drogas derivadas del opio, siendo las más conocidas la morfina, la tebaína, la heroína y la codeína. Uno de sus principales efectos es que mitigan el dolor, razón por la cual se usan como analgésicos. Los opiáceos actúan sobre los denominados receptores opiáceos endógenos del organismo, muy distribuidos a lo largo del SNC.

Los analgésicos opiáceos pueden dividirse en cinco categorías distintas:

- ✓ **Agonistas puros (tipo morfina).**
Tienen una potente acción analgésica y euforizante, además de crear una elevada adicción física y psicológica.
- ✓ **Agonistas parciales I (tipo buprenorfina).**
Tienen una potente acción analgésica con menor efecto euforizante y menor adicción que los agonistas puros. Son fuertes inductores del vómito.
- ✓ **Agonistas parciales II (tipo nalorfina).**
Tienen un potente efecto disfórico y alucinógeno. En la actualidad, no están comercializados a nivel farmacológico.
- ✓ **Agonistas-antagonistas (tipo pentazocina).**
A dosis bajas tienen un efecto similar a la morfina; a dosis superiores a 70 mg tienen efectos similares a la nalorfina, siendo muy débil su grado de adicción.
- ✓ **Antagonistas puros (tipo naloxona).**
Antagonizan los efectos del resto de opiáceos, siendo muy útiles en casos de sobredosis y deshabituación.

A modo general, las principales RAM de los analgésicos opiáceos son:

- A nivel del SNC provocan somnolencia, desorientación, sudoración y euforia.
- A nivel gastrointestinal provocan náuseas, vómitos y estreñimiento. Los analgésicos opiáceos son capaces de provocar náuseas por una estimulación de la denominada zona gatillo quimiorreceptora (ZGQ) acompañada de una hipotensión ortostática (la hipotensión ortostática o postural se define como una reducción de la presión arterial de por lo menos 20 mm de Hg de presión sistólica y al menos 10 mm de la presión diastólica, dentro de los 3 minutos de haber asumido la postura erecta a partir de la posición supina). Los vómitos aparecen tras una administración aguda en pacientes no acostumbrados. Tras sucesivas administraciones aparece un estado de tolerancia que disminuye los efectos eméticos. Dentro del propio organismo existen los denominados opiáceos endógenos, fundamentalmente, encefalina y dinorfina, capaces de inhibir la acción emética de los opiáceos exógenos. El estreñimiento, por otra parte, aparece por una disminución de la actividad de la musculatura lisa de diversos órganos digestivos tales como el estómago o el intestino.
- A nivel respiratorio provocan depresión respiratoria, pudiendo inducir a la muerte del paciente. Este hecho es dosis dependiente y aparece por una disminución de la sensibilidad al aumento de la presión parcial de CO₂ en sangre a nivel del centro respiratorio cerebral. El grado de depresión respiratoria puede llegar a ser máximo tras una administración intravenosa y mínimo tras una administración oral.
- A nivel ocular provocan miosis (contracción de la pupila).
- A nivel renal provocan retención urinaria, que aparece por una disminución de la actividad de la musculatura lisa del riñón, fundamentalmente.

En tratamientos prolongados, los analgésicos opiáceos son capaces de producir, en mayor o menor medida, **tolerancia farmacológica** y **dependencia** (fundamentalmente física, tras un uso repetido y compulsivo, no llegando casi nunca a la adicción). Los opiáceos más potentes, como la morfina, desarrollan tolerancia más rápidamente que el resto, no siendo útil sustituir una sustancia por otra para impedir dicho proceso. La tolerancia farmacológica puede aparecer por tres procesos bien distintos, a saber: 1) por un aumento del número de receptores opiáceos en el organismo acompañado de una disminución en su sensibilidad, 2) por una disminución de los receptores opiáceos, o 3) por la producción de un equilibrio intracelular posterior a la alteración producida por los opiáceos.

En aquellos casos de dolor de gran intensidad, los opiáceos utilizados suelen ser la morfina o la metadona. En este segundo caso aparece un inconveniente. La metadona, derivado más apto para el organismo que la morfina, tiene mayor duración de acción que la propia morfina, aunque la acción analgésica es muy corta con respecto a su semivida plasmática, por lo que provoca una rápida acumulación y una sedación excesiva. En casos de dolor de intensidad ligera o moderada se suele utilizar el tramadol, derivado de la morfina, menos potente, o la buprenorfina. Esta segunda tiene muchas ventajas, ya que se puede administrar fácilmente vía sublingual y crea una menor adicción que el tramadol.

□ **Analgésicos antimigrañosos.**

Los antimigrañosos son aquellos fármacos que se utilizan para combatir aquel proceso doloroso pulsátil que afecta de forma bilateral a la cabeza y que con frecuencia, viene acompañado de náuseas y vómitos, conocido como migraña. La migraña (también conocida popularmente como jaqueca) es una enfermedad con características especiales que permiten diferenciarla de otros tipos de dolor de cabeza. Además del dolor, se acompaña de otros síntomas inhabituales en otros dolores de cabeza, entre los cuales se incluyen náuseas y vómitos, intolerancia a luz y sonido, lagrimeo, sudoración y sensación de hormigueo en las extremidades. La enfermedad no compromete la vida del paciente, pero disminuye su calidad de forma ostentosa. En un principio, las crisis de migraña se caracterizan por un aumento en los niveles de serotonina (5-hidroxitriptófano o 5-HT) provocando vasoconstricción a nivel cerebral. Posteriormente, los niveles de serotonina se reducen bruscamente y originan una fuerte vasodilatación, hecho que implica un proceso de inflamación. La fase dolorosa es consecuencia de la inflamación en la pared de los vasos sanguíneos del cráneo y de la transmisión de impulsos dolorosos a través de fibras nerviosas que se encuentran en las capas que envuelven el cerebro (conocidas como meninges), arterias y venas cerebrales.

A modo general, existen dos formas de tratamiento para la migraña:

○ **Tratamiento sintomático.**

Se utiliza para evitar el dolor durante las crisis de migraña. Los fármacos más utilizados son analgésicos simples tales como paracetamol o ácido acetilsalicílico (AAS), además de otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) tales como el ibuprofeno, la fenilbutazona y el naproxeno, derivados del ergot (ergotamina y dihidroergotamina, fundamentalmente) y los denominados triptanes. Los medicamentos sintomáticos (que contrarrestan los síntomas cuando se presentan), modulan el dolor, al actuar sobre los diferentes componentes del sistema nervioso involucrados en la producción del mismo. El tratamiento sintomático puede producir, en algunos casos, cefalea de rebote o un marcado síndrome de abstinencia, con lo que cada vez se requiere aumentar en mayor medida la dosis terapéutica para evitar las crisis dolorosas, siendo muy probable la aparición de una cefalea crónica por abuso de analgésicos. Los analgésicos simples (paracetamol, AAS, etc.) suelen ser poco eficaces contra el dolor provocado por la migraña. Los AINEs suelen ser muy útiles en casos de migraña leve o moderada. No producen cefalea de rebote y, además, pueden administrarse en combinación con otros analgésicos distintos del AAS. Los derivados ergotamínicos actúan inespecíficamente sobre los receptores serotoninérgicos a nivel craneal y coronario, ejerciendo una potente acción vasoconstrictora. Además de hipertensión, producen náuseas y vómitos, por lo que deberán acompañarse de medicamentos que contrarresten estos efectos (coadyuvantes). También pueden provocar cefalea de rebote. Los triptanes son agonistas selectivos de los receptores 5-HT_{1B/1D}, más conocidos como receptores antimigrañosos. Actúan aumentando los niveles de serotonina, favoreciendo la vasoconstricción a nivel craneal. No producen cefalea de rebote, y las náuseas y vómitos son menores que en el caso de los ergotamínicos. Los triptanes pueden combinarse con otros analgésicos, a excepción de los derivados del ergot, ya que pueden aparecer multitud de efectos adversos.

○ **Tratamiento preventivo.**

Se utiliza para disminuir el número de crisis de migraña en aquellos pacientes que sufren más de tres crisis mensuales y en aquellos que no toleran el tratamiento sintomático. Entre los medicamentos preventivos más utilizados se encuentran el propranolol, la flunarizina, la amitriptilina, el ácido valpróico y el pizotifeno. Todos ellos tienen un efecto muy lento y limitado, además de notables efectos secundarios. Por lo tanto la elección del medicamento la debe hacer el médico, después de evaluar las características de cada paciente, teniendo en cuenta otras enfermedades, tales como hipertensión, depresión y epilepsia. El propranolol es un β -bloqueante no cardioselectivo muy eficaz para reducir la hipertensión, aunque puede originar dolor de cabeza de rebote, además de fatiga e insomnio. La flunarizina es un antagonista del calcio de acción vasodilatadora, cuyos efectos adversos principales son somnolencia y aumento de peso. La amitriptilina es un buen antidepresivo, pero también es útil en el tratamiento preventivo de la migraña. Puede provocar arritmias cardíacas. El ácido valpróico suele actuar como antiepiléptico, pudiendo generar hepatotoxicidad. El pizotifeno tiene acción antiserotoninérgica y antihistamínica; produce somnolencia y sedación.

En cualquier caso, el tratamiento preventivo se debe iniciar con dosis bajas y aumentarlas de forma paulatina. Después se ha de esperar por lo menos un mes para ver resultados. En algunos casos, la eficacia sigue aumentando hasta el tercer mes. Por último, se debe determinar la duración del tratamiento. Si es posible, el médico debe tratar de disminuir o suspender la medicación cada 3 o 6 meses, para evaluar al paciente en el periodo durante el que no la recibe.

Fármacos antidepresivos.

Los **antidepresivos** constituyen aquel grupo de fármacos utilizados en el tratamiento de la depresión, estado patológico de sufrimiento psíquico caracterizado por un decaimiento del sentimiento del valor personal, por pesimismo y por inapetencia frente a la vida. En la actualidad se piensa que los trastornos afectivos relacionados con la depresión aparecen a nivel fisiopatológico por una disminución en la concentración de serotonina y noradrenalina en el organismo.

A modo general, los antidepresivos son un tipo de fármacos muy delicados que pueden ocasionar diversos efectos adversos en el paciente en el momento de su supresión. En este sentido, pueden provocar alteraciones del sueño, alteraciones afectivas y un mal estado físico. Los antidepresivos actúan inhibiendo la recaptación de los neurotransmisores serotonina y noradrenalina a nivel de la sinapsis, o bien impidiendo su destrucción (en ambos casos se mantienen los niveles constantes).

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la depresión son, fundamentalmente:

❑ **Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).**

La enzima monoaminoxidasa (MAO) es capaz de destruir monoaminas por oxidación, actuando de forma selectiva sobre la serotonina y la noradrenalina. Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) pueden actuar de forma selectiva o de forma no selectiva sobre dicha enzima. Los IMAO no selectivos inhiben la enzima MAO de forma irreversible, actuando sobre distintas monoaminas no recaptadas tales como noradrenalina, dopamina o serotonina. Pueden presentar distintas interacciones con aquellos alimentos ricos en tiramina (queso curado, vino y chocolate, fundamentalmente) y con algunos medicamentos tales como levodopa, antidepresivos tricíclicos, inhibidores no selectivos de la recaptación de serotonina y diversos simpaticomiméticos, llegando a provocar un cuadro de crisis hipertensiva grave. Los IMAO selectivos, conocidos como IMAO-A, actúan de forma reversible sobre monoaminas específicas, por lo que suelen presentar menores problemas de interacción con alimentos o medicamentos.

Las principales reacciones adversas que pueden aparecer como consecuencia de la administración de IMAO son, fundamentalmente: hipotensión ortostática, sequedad de boca, sudoración, estreñimiento, retención urinaria y aumento de peso (por aumento del apetito).

❑ **Antidepresivos tricíclicos (ADT).**

Los antidepresivos tricíclicos (ADT) son inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas, incluyendo noradrenalina y serotonina. Son capaces de provocar reacciones adversas de diversos tipos. En relación con la acción antidepresiva provocan taquicardia, temblores y ansiedad o agitación debido a la inhibición de la recaptación de noradrenalina, y náuseas por la inhibición de la recaptación de serotonina. Por otra parte, producen efectos colinérgicos por bloqueo de los receptores de acetilcolina, sedación y somnolencia por bloqueo de los receptores de histamina, e hipotensión ortostática por bloqueo de los receptores α_1 -adrenérgicos. También producen ganancia de peso, por causas desconocidas (se cree que aumentan el apetito), y diversas disfunciones sexuales tales como dificultad eréctil, problemas eyaculatorios y cambios en la libido. A largo plazo, tras un uso prolongado o como consecuencia de su administración conjunto con fármacos antipsicóticos, los antidepresivos tricíclicos pueden originar el denominado síndrome neuroléptico maligno (SNM), una entidad poco habitual y potencialmente letal, que provoca hipertermia inducida por neurolépticos; se caracteriza por cambios en el estado mental (pérdida de conciencia, etc.), rigidez muscular, temblores, hipertermia, alteraciones respiratorias y disfunción autónoma.

❑ **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).**

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el organismo no ofrecen problemas de cardiotoxicidad, por lo que suelen ser muy útiles en tratamientos prolongados. Sin embargo, pueden producir disfunción sexual, alteraciones gastrointestinales (náuseas, diarreas, etc.), agitación, ansiedad e insomnio. Además, pueden sufrir interacciones al administrarse conjuntamente con IMAO o con litio.

❑ **Litio.**

El litio (Li) tiene un mecanismo de acción desconocido. Sus principales reacciones adversas son somnolencia, apatía, debilidad muscular y diversas alteraciones gastrointestinales que cursan con vómitos y diarreas. En tratamientos prolongados, puede provocar problemas a nivel renal y tiroideo. Antes de su administración, es necesario determinar la concentración plasmática de litio en el organismo para evitar posibles intoxicaciones. Además, puede presentar interacciones con los ISRS, con algunos diuréticos y con diversos antihipertensivos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

Fármacos ansiolíticos, sedantes e hipnóticos.

Los **ansiolíticos** han sido denominados siempre como tranquilizadores, pero tranquilizadores son todos los fármacos psicolépticos; por ello, preferimos el término "ansiolítico", que tampoco es muy preciso, para todos aquellos medicamentos usados para calmar la ansiedad. Los ansiolíticos también actúan como relajantes musculares y permiten controlar la angustia, sin afectar la vigilia. Los **sedantes** e **hipnóticos**, por otra parte, engloban todos aquellos fármacos que tratan de restablecer el patrón fisiológico del sueño (básicamente, tratamiento del insomnio).

Los ansiolíticos más utilizados a nivel farmacológico son las **benzodiazepinas (BDZ)**, que actúan favoreciendo la unión del ácido gamma-aminobutírico, GABA, principal neurotransmisor inhibitor del SNC, con su receptor. En la actualidad se reconocen BDZ de acción larga, de semivida plasmática eficaz superior o igual a 12 horas, y BDZ de acción corta, de semivida menor a 12 horas. A modo general, los principales efectos adversos que pueden provocar las BDZ son: depresión respiratoria a nivel central, somnolencia, confusión, incoordinación motora y sequedad de boca. Las BDZ pueden originar dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y duración del tratamiento, fundamentalmente en pacientes

con historia de abuso de alcohol o drogas. El beneficio terapéutico debe ser evaluado en relación con el riesgo de dependencia durante el tratamiento prolongado. Al retiro de las BDZ, especialmente si la interrupción es abrupta, puede aparecer un síndrome de abstinencia o fenómeno de rebote. Algunas BDZ de interés son el diazepam (Valium®), el alprazolam (Trankimazin®), el oxazepam (Aplakil®) y el lorazepam (Piralone®). Las BDZ de acción larga (por ejemplo, diazepam) producen más reacciones adversas a corto plazo; sin embargo, tienen menos trascendencia sobre el síndrome de abstinencia que las de acción corta, debido a que las primeras permanecen mayor tiempo en sangre. Las BDZ de acción corta (por ejemplo, alprazolam) evitan problemas de sedación residual (somnia); sin embargo, por contrapartida, pueden llegar a producir insomnio, ansiedad de rebote y agresividad, aunque esto no es demasiado frecuente. En geriatría, es muy habitual el uso de BDZ de acción corta, en tratamientos siempre progresivos, comenzando con dosis bajas, para evitar en la medida de lo posible el síndrome de abstinencia. El síndrome de abstinencia depende fundamentalmente de la dosis administrada y del tiempo de tratamiento; debido a esto, por regla general, el tratamiento no suele superar los 6-8 meses y las dosis suelen ser de unos 10-30 mg del medicamento elegido cada 24 horas. Los principales síntomas del síndrome de abstinencia son, fundamentalmente: ansiedad, insomnio, irritabilidad, disforia, palpitaciones, sabor metálico, temblores, intolerancia al ruido y a la luz, sudoración, vértigo, espasmos musculares, etc. Para evitar el síndrome de abstinencia nunca se debe retirar un tratamiento por BDZ bruscamente, sobre todo en aquellos de tiempo prolongado. La disminución progresiva de la dosis está en función del médico. En cualquier caso, resulta ideal administrar una dosis mínima efectiva durante el menor tiempo posible. Las intoxicaciones agudas por BDZ no conducen prácticamente nunca a la muerte del paciente; sin embargo, existe riesgo de muerte al mezclar el fármaco ansiolítico con otros medicamentos depresores o con alcohol (caso más grave). En cualquier caso, una intoxicación aguda normal suele restablecerse sin tratamiento alguno en unas 24 horas. Puede usarse el flumazenilo como antídoto, de semivida plasmática eficaz aproximada de una hora.

Existen sustancias no benzodiazepínicas que presentan un mecanismo de acción similar, utilizadas como sedantes o hipnóticos. Este es el caso del zolpidem (Stilnox®), medicamento no ansiolítico que tiene su sitio de acción en el receptor benzodiazepínico. Los hipnóticos y sedantes, de forma general, además de provocar somnolencia, pueden ocasionar fuertes mareos que, indirectamente, pueden implicar caídas o golpes inesperados. En raras ocasiones producen amnesia. No desarrollan tolerancia ni insomnio de rebote.

Fármacos antipsicóticos.

Los **antipsicóticos** engloban todos aquellos medicamentos utilizados para el tratamiento de las psicosis (esquizofrenias, etc.), conjunto de enfermedades mentales caracterizadas por una alteración global de la personalidad, cuyas relaciones con la realidad están perturbadas. Actúan fundamentalmente por bloqueo de los receptores dopaminérgicos D₂ a nivel cerebral, aunque muchos antipsicóticos tienen actividad sobre los receptores de otros neurotransmisores. A modo general, existen dos grupos claramente diferenciados:

❖ **Antipsicóticos atípicos.**

Tienen acción antipsicótica sin producir reacciones extrapiramidales (trastornos motores que cursan fundamentalmente con temblores semejantes a los referidos en los cuadros de Parkinson); además, bloquean simultáneamente los receptores dopaminérgicos D₂ y los receptores serotoninérgicos 5-HT₂, por lo que cabe esperar: a) efectos extrapiramidales mínimos o nulos, b) acción sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia (además de sobre los positivos), y c) un grado significativo de eficacia en cuadros refractarios a los antipsicóticos típicos.

Los más destacados son las fenotiazinas, butirofenonas, las ortopramidas y los tioxantenos.

❖ **Antipsicóticos típicos.**

Tienen principalmente dos efectos: reacciones extrapiramidales y sedación.

Los más destacados son la clozapina, la risperidona y la olanzapina.

En relación con el antagonismo hacia los receptores de la dopamina, los antipsicóticos pueden presentar: 1) acciones neurológicas agudas a medio o largo plazo (desde unas pocas semanas hasta varios meses e incluso años) caracterizadas por efectos extrapiramidales (temblores, etc.), y 2) acciones neuroendocrinas caracterizadas por hiperprolactinemia, pudiendo inducir lactoreea, amenorrea e infertilidad en muchas mujeres. En relación con el bloqueo de otros receptores pueden producir hipotensión ortostática, en el caso del bloqueo de receptores α -adrenérgicos, o sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria y visión borrosa, en el caso del bloqueo de receptores anticolinérgicos. Los antipsicóticos también pueden dar lugar a un síndrome neuroléptico maligno (SNM), relacionado con un desequilibrio dopaminérgico a nivel cerebral, que aparece marcado por una fuerte hipertermia acompañada de rigidez muscular. Cuando se produce una rigidez muscular exagerada se puede inducir la rotura de las células musculares, liberando al exterior (fundamentalmente, a la sangre) la enzima creatinfosfoquinasa (CPK), principal causante de la hipertermia en el SNM. Al mismo tiempo, la rigidez muscular puede producir rabiomólisis, síndrome causado por injuria en el músculo esquelético y la resultante liberación del contenido de las células musculares (mioglobina, potasio, fosfato, etc.) dentro del plasma. En ocasiones, el SNM puede inducir la muerte del paciente por fallo renal,

por eliminación de mioglobina a través de la orina (mioglobinuria). El tratamiento más apropiado para los casos de SNM consiste en la administración conjunta de dantroleno, que actúa como relajante muscular, con bromocriptina, que es un agonista de los receptores dopaminérgicos. Además de las ya mencionadas, otras reacciones adversas que pueden producir los fármacos antipsicóticos son: reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, quemaduras solares por fotosensibilidad), ictericia colestática y obstrucción biliar.

Los antipsicóticos atípicos, como ya queda dicho, no producen efectos piramidales sobre el paciente; sin embargo, la clozapina es capaz de producir neutropenia o agranulocitosis, por lo que requiere un control analítico muy estricto. Además, los antipsicóticos atípicos llevan relativamente muy poco tiempo en el mercado farmacéutico, por lo que pueden dar lugar a reacciones adversas actualmente desconocidas.

Fármacos antiepilépticos.

Los antiepilépticos engloban todos aquellos medicamentos relacionados con el tratamiento de la epilepsia, estado patológico caracterizado por la aparición de crisis convulsivas paroxísticas, correspondiente a la excitación simultánea de un grupo o de la totalidad de las células cerebrales. Las crisis parciales son el resultado de una lesión cortical limitada, y sus manifestaciones corresponden a las funciones del área cerebral involucrada. Pueden ser simples (sin alteración de la conciencia) o complejas (con alteraciones de la conciencia). En las crisis generalizadas, la excitación de las células cerebrales se extiende a los dos hemisferios cerebrales y se afecta de manera simultánea la totalidad de la corteza. La característica clínica de estas crisis es que hay pérdida de la conciencia y no conllevan a ninguna manifestación que pueda atribuirse a una localización anatómica específica en cualquiera de los hemisferios cerebrales. Fundamentalmente, se cree que la epilepsia aparece a partir de un desequilibrio entre dos neurotransmisores distintos: el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y el ácido glutámico. El GABA es un neurotransmisor que actúa inhibiendo el SNC; por otra parte, el ácido glutámico tiene carácter estimulante. En este sentido, los fármacos antiepilépticos pueden actuar bajo dos mecanismos de acción:

a) Inhibiendo al ácido glutámico (inhibidores de la excitación a nivel del SNC).

➤ **Carbamazepina.**

La carbamazepina es uno de los agentes primarios de elección para el control de todo tipo de epilepsias. A nivel del sistema hematológico puede producir agranulocitosis y anemia aplásica. Además, suele tener frecuentes reacciones adversas sobre el SNC, no demasiado graves, tales como mareos, vértigos, cefalea y visión borrosa, que pueden disminuir si se comienza el tratamiento con dosis bajas y se van aumentando progresivamente hasta llegar al máximo deseado; si las reacciones adversas persisten, se debe reducir la dosis o discontinuar la medicación, lo mismo cuando halla signos de intolerancia hepática, renal o alteraciones de las células de la sangre. Sobre el sistema gastrointestinal puede producir náuseas y vómitos. La carbamazepina es un potente inductor enzimático, incluso de la propia enzima que lo metaboliza, por lo que en tratamientos crónicos su semivida plasmática eficaz disminuirá progresivamente (cada vez se requerirán dosis mayores, aumentando la posibilidad de aparición de reacciones adversas). Además, puede tener interacciones con la mayoría de medicamentos conocidos.

➤ **Fenitoína.**

La fenitoína es un fármaco de estrecho margen terapéutico. Dado que la fenitoína se administra frecuentemente por largos periodos (desde algunos meses hasta varios años), los efectos adversos son frecuentes. Puede determinar reacciones adversas dosis dependientes a nivel cerebrovestibular (ataxia, vértigo, cefalea e hiperactividad cerebral) y a nivel gastrointestinal (irritación gástrica, náuseas y vómitos). También puede producir reacciones adversas no dosis dependientes a nivel general como hiperplasia gingival (inflamación y crecimiento de las encías), adenoma linfático, hirsutismo (aumento del vello corporal y facial) y erupciones cutáneas.

➤ **Lamotrigina.**

La lamotrigina es un fármaco muy poco utilizado, aunque en realidad suele estar muy bien tolerado por el organismo. Puede producir mareos, náuseas, ataxia y erupciones cutáneas no graves, sobre todo si se administra conjuntamente con ácido valpróico.

➤ **Ácido valpróico.**

El ácido valpróico (valproato) es un medicamento de amplio espectro terapéutico útil en el tratamiento de varios tipos de epilepsia. Puede ser hepatotóxico, sobre todo en niños menores de 2 años, llegando a provocar en los casos más graves muerte por fallo hepático. Por este motivo, está contraindicado en aquellos pacientes con enfermedades hepáticas. También puede ocasionar pancreatitis.

➤ **Etosuximida.**

La etosuximida es un medicamento que se desarrolló específicamente para el tratamiento de epilepsias generalizadas. Sus efectos adversos incluyen molestias gastrointestinales, somnolencia, anorexia, mareo y problemas de equilibrio.

b) Excitando al GABA (potenciadores de la inhibición a nivel del SNC).

➤ **Barbitúricos.**

Todos los barbitúricos son depresores del sistema nervioso central; sin embargo, existen distintas variedades (larga, media y corta duración) que difieren de forma significativa en lo referente a sus efectos, vida media y toxicidad. El barbitúrico más conocido en la actualidad es el fenobarbital, primer anticonvulsivo eficaz introducido en la clínica. Dada su relativa baja toxicidad y su bajo precio es un fármaco ampliamente utilizado. Su semivida plasmática es de alrededor de 100 horas. Su efecto indeseable más frecuente es la sedación (somnia). Tienen que pasar varios días, en ocasiones semanas, para que el paciente se vaya acostumbrando a esta reacción al cabo de los cuales la somnolencia va disminuyendo hasta un mínimo. En niños puede producir hiperquinesia (hiperactividad).

➤ **Benzodiazepinas (BDZ).**

Todas las benzodiazepinas (BDZ), familia de medicamentos de amplio espectro, tienen propiedades anticonvulsivantes, pero sólo algunas de ellas se administran primariamente para este fin. El diazepam se utiliza como fármaco de elección en casos de *status epilepticus* o estado de mal. Se trata de crisis epilépticas prolongadas que constituyen una emergencia neurológica. Otras BDZ usadas en distintos casos de epilepsia son el clonazepam y el clorazepato. Desgraciadamente, los efectos terapéuticos de estas sustancias van desapareciendo con el tiempo y al cabo de seis meses de tratamiento algunos pacientes reportan la reaparición de las crisis. En la mayoría de los casos producen sedación.

Los fármacos antiepilépticos, a modo general, son **agentes teratógenos**. La teratogénesis hace referencia a malformaciones congénitas no hereditarias que generalmente se detectan en el nacimiento. En este sentido, los antiepilépticos pueden producir defectos en el desarrollo cognitivo en niños debidos a un déficit de ácido fólico, además de efectos adversos a nivel del tubo neuronal, acompañados normalmente de lesiones cardíacas, anomalías digitales, hendiduras bucales, alteraciones craneofaciales y retraso mental, todo junto englobado bajo el nombre de **síndrome fetal por antiepilépticos**. En mujeres embarazadas epilépticas, por lo tanto, se recomienda utilizar un único tipo de medicamento a la dosis mínima eficaz para el tratamiento de la enfermedad con el fin de evitar posibles interacciones, acompañado de un suplemento de ácido fólico. Los antiepilépticos mayoritariamente teratógenos son la carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoína y el ácido valproico.

Fármacos antiparkinsonianos.

La enfermedad de Parkinson hace referencia a un desorden crónico neurodegenerativo de los ganglios basales que progresa hasta dejar al paciente incapacitado para efectuar movimientos voluntarios. Se observa aproximadamente en el 1% de la población mayor de 55 años, edad en la que la enfermedad es más frecuentemente diagnosticada. La enfermedad de Parkinson se detecta primero como un ligero temblor en una o varias extremidades, rigidez muscular, anomalías posturales y lentitud de movimientos. Estos síntomas se pueden acompañar de pérdida del apetito y la consecuente pérdida de peso, depresión, disminución de la capacidad intelectual y disfunciones autónomas (por ejemplo, estreñimiento, seborrea, disfunción de la vejiga, hipotensión, sudoración excesiva, intolerancia al calor, alteraciones vasomotoras e impotencia sexual). La severidad de los síntomas puede aumentar en el transcurso de 10 a 15 años hasta reducir al paciente a un estado de completa inmovilidad y de demencia. A nivel neurológico, la enfermedad de Parkinson está caracterizada por un desequilibrio entre los sistemas dopaminérgico y colinérgico.

La terapia predominante para esta enfermedad es básicamente farmacológica, es decir, mediante drogas, siendo la **levodopa (L-DOPA)** el medicamento de elección. La L-DOPA, agonista dopaminérgico que actúa a nivel de los receptores D₂, es un precursor de la dopamina. Los efectos de la L-DOPA son mínimos. Su acción terapéutica y reacciones colaterales se deben a su producto de su descarboxilación, la dopamina. Menos del 5% de la L-DOPA administrada por vía oral llega al SNC, por la descarboxilación que sucede en la sangre. La dopamina producida en la sangre estimula el corazón. Algunos pacientes pueden manifestar arritmias cardíacas (este hecho se debe a la transformación de la dopamina en noradrenalina y, posteriormente, en adrenalina, de carácter estimulador). El tratamiento crónico induce tolerancia a estos efectos, así como a la hipotensión ortostática observada en algunos casos. Los efectos colaterales y la toxicidad son relativamente frecuentes y dependen de la dosis administrada. La L-DOPA puede producir movimientos involuntarios anormales en el paciente; también puede provocar el denominado efecto on-off, donde el individuo pasa bruscamente de un estado de normalidad (buena movilidad) a un estado de rigidez que impide el movimiento durante algunos minutos e incluso horas. Otros efectos adversos son: náuseas, vómitos y anorexia, además de hipotensión durante las primeras fases del tratamiento. Para evitar en cierta medida las reacciones adversas se suele utilizar algún inhibidor de la enzima dopadescarboxilasa (benserazida, carbidopa, etc.). La suspensión brusca del tratamiento crónico puede producir la aparición de un síndrome neuro-léptico maligno.

La L-DOPA también suele utilizarse para tratar algunos casos de hiperprolactinemia. En este caso, las reacciones adversas son, además de las ya mencionadas (movimientos involuntarios anormales, náuseas, vómitos, anorexia e hipotensión), confusión con alucinaciones visuales y auditivas.

Los fármacos anticolinérgicos son menos usuales para el tratamiento del Parkinson. Uno de los medicamentos más habituales, en la medida de lo conocido, es el **biperideno**, que actúa bloqueando los receptores de acetilcolina. En condiciones normales existe un equilibrio entre el nivel de dopamina y de acetilcolina. Una disminución de los niveles de dopamina, que se produce en la enfermedad de Parkinson, provoca altos niveles de acetilcolina. Bloqueando los receptores de acetilcolina con biperideno, ese equilibrio puede ser restaurado. Sus principales reacciones adversas son: sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria y disfasia (dificultad en la realización de los procesos mentales que permiten articular y comprender el lenguaje).

Fármacos contra la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer es la causa de demencia más frecuente en la población anciana, representando entre un 50 % y 80 % del total de las demencias. Su forma de presentación se caracteriza por la aparición de trastornos mentales tales como ideas de persecución, alteración de la memoria, desorientación temporoespacial, problemas de comprensión del lenguaje, falta de memoria y conversación inconexa. Suele aparecer después de los 50 años y no se suele acompañar de síntomas cerebrales tales como alteración en la marcha, coordinación de movimientos o alteraciones en los reflejos. Aunque la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por un deterioro progresivo de las funciones intelectuales, la evolución del cuadro es muy variable. Mientras que en unos casos se produce una evolución muy rápida (menos de un año), en otros el deterioro de las funciones intelectuales se prolonga más de 15 años.

Fundamentalmente, los fármacos utilizados en el tratamiento del Alzheimer suelen ser distintos en función de la fase temporal de la enfermedad. Durante las fases iniciales se suelen utilizar inhibidores de la enzima colinesterasa como la tacrina o el donepezilo; en fases posteriores (progresión de la enfermedad) es habitual el uso de estrógenos, antiinflamatorios no esteroídicos (AINEs) y piracetam. La **tacrina** es un fármaco poco habitual, dado que genera una elevada hepatotoxicidad; el **donepezilo**, por su parte, no presenta esta toxicidad, por lo que suele elegirse para el tratamiento del Alzheimer en sus fases iniciales. Suele producir náuseas, acompañadas o no de vómitos, y, en casos de pacientes epilépticos, puede incrementar las crisis convulsivas. Las reacciones adversas del donepezilo son dependientes de la dosis. El uso de **estrógenos** es habitual puesto que la enfermedad de Alzheimer tiene una mayor incidencia en mujeres. Los estrógenos tienen un efecto colinérgico neurotrófico y neuroprotector, pudiendo potenciar funciones cognitivas tanto en hombres como en mujeres. Pueden producir náuseas, vómitos (suelen remitir tras 1-2 semanas de tratamiento) e hiperplasia endometrial (únicamente en mujeres). El consumo de **AINEs** en individuos mayores de 55 años se asocia con una menor incidencia en la enfermedad de Alzheimer. Los AINEs tienen función vasodilatadora, actuando también como protectores de la mucosa gastrointestinal. Pueden producir reacciones adversas a nivel gastrointestinal (úlceras y perforaciones), a nivel cutáneo (erupciones, urticaria y fotosensibilidad); además, también puede inducir un aumento de la presión arterial. El **piracetam** actúa aumentando los niveles neuronales de acetilcolina y, además, posee acción sobre las terminales gabaérgicas. Si bien produce mejoría clínica, ésta debe ser evaluada en estudios con grupos de pacientes más amplios. Suele ser muy útil por producir reacciones adversas leves y transitorias, fundamentalmente trastornos gastrointestinales y síndromes confusionales.

Fármacos para la deshabitación del alcohol.

Contrariamente a lo que mucha gente piensa, el alcohol es un depresor del SNC. Aquellas personas que sienten poder hacer mejor muchas cosas (hablar, bailar, manejar, etc.) después de haber ingerido "algunos tragos" se equivocan. Ese estado de aparente bienestar y relajación proviene de la desinhibición que resulta de la depresión de mecanismos inhibitorios. El sistema nervioso es particularmente sensible a los efectos del alcohol, y son los procesos inhibitorios los inicialmente afectados. Y al disminuir la inhibición, el equilibrio de la excitabilidad cerebral se pierde momentáneamente a favor de la excitación. Como ocurre con la mayoría de las drogas, sus efectos dependen de la dosis. Los centros superiores se deprimen primero: el habla, el pensamiento, la cognición y el juicio. A medida que la concentración alcohólica aumenta en la sangre, se deprimen los centros inferiores, incluyendo la respiración y los reflejos espinales. A dosis mayores tanto los mecanismos inhibitorios como los excitatorios se afectan. Es así como la intoxicación alcohólica puede llegar hasta el estado de coma. El uso continuo o frecuente de alcohol induce tolerancia como los barbitúricos y otras drogas.

Los fármacos utilizados para la deshabituación del alcohol suelen diferenciarse en dos categorías distintas:

- Fármacos para el tratamiento del síndrome de abstinencia, fundamentalmente **benzodiazepinas**, siendo sus principales efectos adversos: depresión respiratoria a nivel central, somnolencia, confusión, incoordinación motora y sequedad de boca.
- Fármacos para la prevención de posibles recaídas, que pueden utilizarse como terapia de aversión, caso del disulfiram y la carbimida, o bien como aliviante de la ansiedad del alcohol, caso de la naltrexona y el acamprosato. El **disulfiram** y la **carbimida** no producen reacciones adversas; únicamente al ingerirse de forma conjunta con alcohol pueden aparecer náuseas, vómitos y diarreas. La **naltrexona**, fundamentalmente, bloquea los efectos gratificantes del alcohol. Se sabe actualmente que los opioides endógenos se relacionan con los procesos de extinción de impulsos, mediante la aparición de fenómenos gratificantes; pero en las personas alcohólicas o de alto riesgo adictivo, todos los procesos de control están alterados, provocando la continuación de la ingesta. Produciendo un corte en la actividad del sistema opioide mediante esta sustancia, se consigue que aparezcan los mecanismos de control. El bloqueo de dichos receptores evita la presencia de los efectos eufóricos o gratificantes. Este fármaco ofrece beneficios terapéuticos importantes con riesgos bajos; como efectos secundarios pueden aparecer, fundamentalmente, náuseas, cefaleas y vértigos. El **acamprosato**, por otra parte, es un fármaco cuyo mecanismo de acción principal es la inhibición de la excitabilidad de las neuronas, por antagonismo de la actividad de los aminoácidos excitadores, especialmente del glutamato, y también por una reducción del flujo del calcio mediante bloqueo de los canales de transporte de los mismos. De esta forma se consigue suprimir el deseo imperioso de consumo alcohólico inducido por la abstinencia. Es un fármaco seguro y bastante bien tolerado, siendo sus efectos secundarios más frecuentes de tipo gastrointestinal (náuseas, vómitos y dolor abdominal) o dermatológico (prurito y erupciones cutáneas), pero de duración transitoria. Excepcionalmente puede ocasionar impotencia sexual y alteración de la libido. No presenta riesgo de abuso.

TEMA 23. Aparato locomotor.

Los seres humanos no son una especie “clavada al suelo” como las plantas, sino que pueden desplazarse. Incluso sin que exista desplazamiento, realiza toda una serie de movimientos. Todo esto se debe gracias al aparato locomotor. El aparato locomotor puede definirse como aquel entramado de huesos, articulaciones, cartílagos, músculos y tendones, que conforman el esqueleto y la musculatura, respectivamente, capaz de permitir de forma voluntaria o involuntaria el movimiento del organismo. El nexo de unión entre los diferentes huesos son las articulaciones, que se pueden dividir en móviles y fijas. Entre los diferentes huesos se sitúan las articulaciones y, formando parte de cada articulación, existe un tejido que actúa como deslizante y permite realizar los movimientos con suavidad. Este tejido recibe el nombre de cartílago articular y se comporta como colchón entre los huesos amortiguando los golpes debidos a saltos o movimientos. Además, existen otros elementos que conforman la articulación, como la membrana sinovial, que envuelve la articulación y produce un líquido lubricante, el líquido sinovial. La reumatología es una especialidad que abarca unas 200 enfermedades que afectan a problemas del aparato locomotor, es decir, a músculos, tendones, huesos, cartílagos y articulaciones. Entre las más frecuentes destacan la artrosis, la artritis reumatoide y la hiperuricemia (enfermedad de la gota). La **artrosis** se caracteriza por una degradación del cartílago a nivel de las articulaciones. La **artritis reumatoide (AR)**, enfermedad algo más grave, se caracteriza por una inflamación simétrica de las articulaciones, produciéndose dolor y dificultad en el movimiento; además, se pueden lesionar otras partes del organismo. La **hiperuricemia** se define como un exceso de uratos (sales de ácido úrico) en plasma. En ocasiones, la hiperuricemia puede ser asintomática; este caso es común y no requiere tratamiento. Sin embargo, en los casos más graves, puede predisponer a la denominada **enfermedad de la gota**. La gota comprende un grupo heterogéneo de enfermedades extremadamente dolorosas que se caracterizan por la formación de depósitos de cristales de urato en articulaciones y tendones.

A modo general, los fármacos más utilizados para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el aparato locomotor suelen ser:

- ❖ Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- ❖ Fármacos antirreumáticos.
- ❖ Fármacos antigotosos.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Los AINEs más habituales son los salicilatos, las pirazonas, los derivados indolacéticos, arilacéticos y arilpropiónicos, las oxicamas y sus análogos, los fenamatos, los p-aminofenoles y los inhibidores selectivos de la enzima ciclooxigenasa (COXIB). A excepción de dos estos últimos, los AINEs no son selectivos con respecto a la enzima ciclooxigenasa. La enzima ciclooxigenasa (COX) aparece implicada en la formación de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Las prostaglandinas (PG) son potentes mediadores de la inflamación gracias a su función vasodilatadora. El primer paso de la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico es una dioxigenación del araquidonato que da lugar a la prostaglandina G₂ (PGG₂), seguida de una reacción de reducción a prostaglandina H₂ (PGH₂). Ambas reacciones son catalizadas por la enzima ciclooxigenasa. Básicamente, existen dos isoformas de COX en humanos: COX-1, que mantiene una producción fisiológica normal de prostaglandinas, y COX-2, que es inducida por citoquinas, mitógenos y endotoxinas en células inflamatorias, y que es la responsable de la producción de prostaglandinas en el proceso inflamatorio. Según algunos autores, podría existir otra isoforma, la COX-3, en el tejido cerebral que explicaría la actividad analgésica de los p-aminofenoles teniendo, sin embargo, una débil acción antiinflamatoria. Los COXIB, por otra parte, actúan selectivamente sobre la isoforma COX-2.

De forma general, los AINEs pueden determinar diversas reacciones adversas:

- A nivel gastrointestinal pueden producir náuseas, vómitos y dispepsias; en los casos más graves pueden aparecer úlceras y perforaciones (en función de la edad del individuo, de la dosis de fármaco suministrada, del tiempo de tratamiento, etc.). Para prevenir las reacciones ulcerosas se suele administrar de forma conjunta los AINEs con misoprostol u omeprazol, sobretudo en pacientes mayores de 65 años, pacientes con antecedentes ulcerosos y pacientes hospitalizados.
- A nivel cutáneo pueden producir erupciones, fotosensibilidad y urticaria leve.
- A nivel vascular pueden producir hipertensión.
- En casos de asma pueden determinar un agravamiento de la enfermedad.

Hoy en día, los antiinflamatorios más utilizados son, sin duda, el ácido acetilsalicílico (AAS o aspirina) y el paracetamol. La **aspirina** es un salicilato que inactiva irreversiblemente de forma no selectiva la COX. Por regla general no suele producir reacciones adversas; únicamente en tratamientos crónicos a dosis elevadas puede conducir a un cuadro de salicilismo que se caracteriza por tinitus (ruido en los oídos), cefalea, pérdida de audición, vértigo, confusión mental, náuseas, vómitos y diarrea. Cuando se administran salicilatos como la aspirina de forma conjunta con determinados fármacos anticoagulantes (por ejemplo, acenocumamol) se puede agravar un estado hemorrágico. Los salicilatos, además, son agentes teratógenos. El **paracetamol**, por su parte, es un p-aminofenol que inactiva irreversible y selectivamente la isoforma COX-3 a nivel cerebral. Es muy útil para aliviar el dolor y los procesos febriles (es un buen analgésico y antipirético). A dosis bajas, suele ser un medicamento muy bien tolerado por el organismo; sin embargo, a dosis superiores a 10-15 g/día puede producir una grave intoxicación que suele conducir a fallo hepático.

La intoxicación por paracetamol produce un cuadro clínico dominado ante todo por el desarrollo de una insuficiencia hepática por necrosis. Este cuadro puede ser dividido en cuatro etapas clínicas bien diferenciadas según el intervalo de tiempo que transcurre desde el momento de ingestión:

- i. **Estadio primario (periodo latente).**
Durante las primeras 24 horas, los enfermos suelen encontrarse completamente asintomáticos, aunque también es habitual la aparición de náuseas, vómitos y malestar general, que pueden acompañarse de palidez y sudoración. Además, puede aparecer una fuerte irritación a nivel gastrointestinal.
- ii. **Estadio secundario.**
Durante los 2-3 días siguientes, el intoxicado sufre náuseas y vómitos. A nivel bioquímico, aumentan las enzimas transaminasas; en los estudios de laboratorio, la bilirrubina y el tiempo de protrombina son normales o se encuentran ligeramente elevados. Las complicaciones se relacionan directamente con el grado de disfunción hepática, pudiendo aparecer hipoglucemia, encefalopatía hepática, alteraciones de la coagulación o acidosis. Puede aparecer también fallo renal, aunque suele ser posterior a la aparición de la hepatopatía.
- iii. **Estadio terciario.**
El estadio terciario es la fase de mayor lesión hepática. Comprende el tiempo transcurrido entre el tercer y cuarto día tras la ingesta. A nivel bioquímico, los marcadores de fallo hepático, como transaminasas o la bilirrubina aparecen muy elevados en plasma. En la mayoría de los casos, los pacientes suelen recuperarse completamente. Hay ocasiones, sin embargo, en las que el cuadro tóxico puede ser potencialmente mortal. El fallecimiento ocurre de tres a siete días tras la intoxicación y se produce por alteraciones metabólicas intratables, complicaciones secundarias como edema cerebral y arritmias, o hemorragia por coagulopatía, a lo que se puede sumar fracaso renal agudo. Aunque el fallo renal sea severo, éste también es casi siempre reversible.

iv. Estadio cuaternario.

Finalmente, durante los siguientes días, la toxicidad hepática remite; en caso contrario se producirá un fallo hepático que puede conducir a la muerte del paciente. En niños menores de 12 años no suele producirse fallo hepático. La recuperación es a menudo completa en 5-6 días en pacientes poco afectados, pero si la toxicidad ha sido importante, la recuperación se prolonga 2 semanas o más. Existen, sin embargo, pacientes en los cuales persisten de forma crónica algunas alteraciones hepáticas.

Fármacos antirreumáticos.

Las enfermedades reumáticas forman un grupo de patologías cuyos elementos comunes son la producción de autoanticuerpos frente a orgánulos (principalmente relacionados con el núcleo) de las células del propio individuo, así como de complejos inmunes y la presencia de mecanismos anómalos de inmunidad celular. La evolución clínica de este conjunto de enfermedades puede variar ampliamente a lo largo del tiempo y desarrollarse siguiendo pautas muy individualizadas. Las formas más comunes son la esclerodermia, el lupus sistémico eritematoso, la esclerosis sistémica progresiva, el síndrome de Sjögren, la enfermedad mixta del tejido conectivo y, especialmente, la **artritis reumatoide**. En términos estadísticos globales, aproximadamente el 30% de los pacientes con artritis reumatoide morirán como consecuencia de la enfermedad a lo largo de los siguientes 25 años tras su diagnóstico o primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad. Las estimaciones sobre la esperanza de vida de los pacientes con artritis reumatoide indican 10 años menos que cualquier otra persona. Por su parte, la supervivencia al cabo de 5 años de los pacientes afectados por la forma grave de la enfermedad, es de apenas un 50%. La aparición de la enfermedad viene determinada por la interacción de un agente causal, todavía no identificado, con un tipo específico de linfocitos T en una persona genéticamente susceptible.

Básicamente, podemos distinguir dos categorías de fármacos antirreumáticos:

▪ **Antirreumáticos específicos.**

✓ **Antirreumáticos "débiles".**

Destacan la auranofina, derivado oral de oro, y algunos antimaláricos, como la cloroquina y la hidroxiclороquina. La auranofina parece ser el medicamento menos eficaz y menos tóxico del grupo. De los antimaláricos, la cloroquina es más potente que la hidroxiclороquina.

✓ **Antirreumáticos "fuertes".**

Destacan la sulfasalazina, algunas sales de oro inyectables, la penicilamina y el metotrexato. Dentro de ellos no se pueden hacer distinciones válidas de eficacia en base a los datos disponibles. Está bastante extendida la impresión de que las sales de oro inyectables son los agentes más poderosos pero también los más tóxicos. Por otra parte, la rapidez de acción y el elevado porcentaje de respuesta ha dado un grado alto de aceptación al metotrexato. Pese a las naturales reticencias a usar agentes antineoplásicos para este tipo de aplicaciones, muchos clínicos lo consideran ya de primera elección, puesto que a dosis bajas se sabe que ejerce acción antiinflamatoria. Finalmente, la penicilamina parece tener un beneficio clínicamente y estadísticamente significativo sobre la actividad de la enfermedad reumática. Sin embargo, su toxicidad es significativamente elevada.

▪ **Agentes inmunosupresores.**

Destacan la azatioprina y la ciclofosfamida. La eficacia de la azatioprina está bien documentada, pero sus efectos pueden tardar más de 6 meses en aparecer. La ciclofosfamida es más tóxica y claramente es un fármaco de último recurso.

Fármacos antigotosos.

La gota es una enfermedad metabólica por la cual se forma un exceso de ácido úrico en plasma (hiperuricemia) y artritis a nivel del aparato locomotor; en algunos casos pueden aparecer cálculos renales o insuficiencia renal crónica. La artritis de la gota es característica, pues suele acompañarse de un dolor intenso de corta duración (menos de una semana), que mejora completamente después de la crisis dolorosa, pero que regresa luego de un tiempo con iguales características. Inicialmente los dolores suelen aparecer sobre una articulación, normalmente grande como la rodilla o el tobillo, pero es característica la presentación en el dedo gordo del pie. Los fármacos antigotosos suelen utilizarse para el tratamiento de ataques agudos o como correctores de la hiperuricemia. Para el primer caso el fármaco de elección es la colchicina. Sus principales reacciones adversas son náuseas, vómitos y diarreas. Para corregir la hiperuricemia se suele utilizar alopurinol o benzobromarona. El primero puede producir cefalea, dispepsia y diarrea; la benzobromarona, por su parte, puede producir náuseas y vómitos.

TEMA 24. Aparato digestivo y metabolismo.

El aparato digestivo es un largo tubo, con importantes glándulas asociadas, siendo su función la transformación de las complejas moléculas de los alimentos en sustancias simples y fácilmente utilizables por el organismo en un proceso conocido como metabolismo. Estos compuestos nutritivos simples son absorbidos por las vellosidades intestinales, que tapizan el intestino delgado. Así pues, pasan a la sangre y nutren todas y cada una de las células del organismo.

Fármacos activos en trastornos gastrointestinales.

➤ **Fármacos procinéticos.**

Los fármacos procinéticos son aquellos cuya finalidad es aumentar la motilidad del tracto digestivo, permitiendo así regularizar la función intestinal en pacientes con ausencia o disminución de contracciones. La actividad procinética viene determinada por la acción agonista frente a los receptores serotoninérgicos 5-TH₄. Los procinéticos más habituales son la cisaprida y la cinitaprida. Sus principales efectos adversos son: dolor abdominal, ablandamiento fecal y diarrea. En algunos casos pueden producir arritmias cardíacas graves en individuos con problemas relacionados (cardiopatías). También pueden producir toxicidad hepática por inhibir el citocromo P450 a elevadas dosis. Algunos fármacos inhibidores del citocromo P450 son, por ejemplo, la cimetidina, el omeprazol, la eritromicina y la fluoxetina (Prozac®).

➤ **Fármacos antieméticos, anticinetósicos, antivertiginosos y emetizantes.**

El mecanismo del vómito es extremadamente complejo al ser una respuesta refleja común a una gran variedad de estímulos y circunstancias fisiopatológicas. El centro del vómito puede recibir información del oído interno, del tracto gastrointestinal, del cerebro, de los testículos, etc. Mediante diversos sistemas de comunicación se producen estos reflejos por lo que hay diversos medicamentos con efectos múltiples para controlar el mecanismo del vómito. Estos compuestos se conocen como fármacos antieméticos. Algunos antieméticos actúan mediante el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D₂; otros son bloqueantes serotoninérgicos 5-TH₃.

Los bloqueantes dopaminérgicos D₂ más habituales son las ortopramidas, las fenotiazinas y las butirofenonas. En relación con el antagonismo hacia los receptores de la dopamina, estos fármacos pueden presentar acciones neurológicas caracterizadas por efectos extrapiramidales (temblores, etc.) y acciones neuroendocrinas caracterizadas por hiperprolactinemia, pudiendo inducir lactoreas (secreción no controlada de leche), amenorrea (ausencia de menstruación) e infertilidad en muchas mujeres. Los bloqueantes serotoninérgicos 5-TH₃ más frecuentes son la ondansetrona, la granisetrona y la tropisetrona. Sus principales efectos adversos son: cefalea, cansancio, fatiga, sedación, vértigo, mareo y estreñimiento. En algunos casos pueden inducir cuadros febriles.

Algunos productos derivados del cannabis (tetrahidrocannabinol, nabilona), con un mecanismo de acción dudoso, se han usado para evitar los vómitos en tratamientos de quimioterapia, pero son menos eficaces y con más efectos secundarios que los antiserotoninérgicos.

Existen algunos fármacos como la metoclopramida (Primperam®), la cleboprida y la domperidona que presentan tanto propiedades procinéticas como antieméticas. Estos compuestos son procinéticos porque actúan como agonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT₄; su acción antiemética, por otra parte, se debe a que presentan acción bloqueante sobre los receptores dopaminérgicos D₂. Ni la metoclopramida como la cleboprida suelen presentar reacciones adversas graves (suelen ser efectos leves y transitorios). Pueden provocar ansiedad, depresión, nerviosismo e insomnio. En algunas mujeres pueden producir una hiperprolactinemia capaz de derivar en lactoreas y amenorrea; en hombres, puede provocar ginecomastia (crecimiento patológico del vestigio mamario, casi siempre bilateral). Existen casos en los que pueden inducir procesos extrapiramidales, como parkinsonismo en ancianos tras tratamientos prolongados o espasmos faciales y tortícolis en niños. Los efectos secundarios de la metoclopramida suelen evitarse mediante la administración conjunta de corticoides o benzodiazepinas (permiten la disminución de la dosis suministrada de metoclopramida). La domperidona, por su parte, puede producir espasmos intestinales y, en ocasiones, estreñimiento o diarrea (acciones contrarias). Al igual que los dos primeros, puede producir efectos extrapiramidales en ancianos y niños, e hiperprolactinemia en algunas mujeres.

Los fármacos anticinetósicos son compuestos utilizados para evitar los procesos de cinetosis ("mal de mar", mareo). El más habitual es la escopolamina, que produce el bloqueo de los receptores colinérgicos e histamínicos. Sus principales efectos secundarios son sequedad de boca y somnolencia. Tras un uso prolongado puede llegar a producir visión borrosa, incoordinación, sedación, desorientación, nerviosismo, insomnio, inapetencia, dificultad para orinar y aceleración del pulso. En pacientes con glaucoma pueden agravar la presión ocular.

Los fármacos antivertiginosos son utilizados para la prevención del vértigo (sensación de falta de equilibrio en el espacio). Los más habituales son el dimenhidrato (Biodramina®) y la doxilamina. Ambos actúan bloqueando los receptores histamínicos H₁. Su efecto adverso más frecuente es la somnolencia; también pueden producir acción anticolinérgica, provocando retención urinaria y sequedad de boca.

Los fármacos eméticos actúan estimulando el centro del vómito. Los más habituales son la apomorfina y el jarabe de ipecacuana. Actualmente, el uso del jarabe de ipecacuana se destina principalmente al hogar, mientras que la apomorfina, dado su polémico uso por ser un derivado de la morfina (droga de abuso extraída del opio), se reserva únicamente a las salas de emergencia hospitalaria. Sus principales efectos secundarios son: mareos, letargia ocasional, diarrea y, en raras ocasiones, vómito incontrolable. En los casos más graves pueden producir colapsos y trastornos cardíacos. La apomorfina, además, puede provocar depresión respiratoria y neurológica, que suele tratarse mediante la administración de naloxona, antagonista de los agentes opiáceos. Estos fármacos nunca deben ser administrados sobre pacientes inconscientes; únicamente suelen utilizarse para inducir el vómito tras una posible intoxicación gastrointestinal.

➤ **Fármacos antidiarreicos.**

La diarrea no es una enfermedad en sí, sino un síntoma de un trastorno cuya gravedad depende de la causa que lo origine. La diarrea se caracteriza por la evacuación frecuente de heces acuosas, sin formar, lo que provoca una escasa absorción de agua y elementos nutrientes. Puede ir o no acompañada de dolor, debilidad, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, fiebre o pérdida de apetito. La diarrea puede ser aguda o crónica. La primera, de aparición repentina, suele durar uno o dos días, lo mismo con tratamiento que sin él. La segunda puede prolongarse durante bastante tiempo, suele ser resultado de muchos factores y a veces es síntoma de un trastorno más importante. Además de ser molesta, la diarrea da lugar a una pérdida de agua y sales minerales, principalmente sodio y potasio, importantes para el organismo. Lo principal en caso de diarrea es reponer el desequilibrio hidrosalino, en un proceso conocido como rehidratación, mediante la administración de líquidos ricos en sales minerales (suero oral hiposódico).

Como tratamiento terapéutico se pueden utilizar diversos inhibidores de la motilidad gastrointestinal. En este sentido, son interesantes algunos opioides como la codeína y la loperamida. En algunos casos, estos compuestos pueden provocar náuseas, vómitos y estreñimiento. A nivel del SNC, pueden provocar desorientación en niños. Otro aspecto interesante en el tratamiento de la diarrea se basa en la administración de sustancias absorbentes como el carbón activo, el tanato de albúmina o algunas resinas de intercambio iónico. El carbón activo puede provocar estreñimiento; además, a dosis elevadas puede impedir la absorción de nutrientes o medicamentos. El tanato de albúmina, con acción astringente, disminuye las secreciones intestinales. Su principal inconveniente es que puede interferir en la absorción de otros medicamentos. Las resinas de intercambio iónico pueden producir efectos secundarios a nivel gastrointestinal, tales como flatulencia, estreñimiento, dispepsia o dolor abdominal, ya que no se absorben en el tubo digestivo. Estas reacciones son bastante frecuentes y suelen dificultar el cumplimiento del tratamiento. Además, estos compuestos pueden interferir la absorción de muchos fármacos.

➤ **Fármacos antiinflamatorios intestinales.**

La enfermedad de Crohn (enfermedad inflamatoria del intestino o enteritis regional) es una patología inflamatoria crónica que afecta a cualquier parte del tracto gastrointestinal, más comúnmente al íleo. Aunque su causa es desconocida, los factores genéticos juegan un papel importante. La enfermedad suele ir acompañada de colitis ulcerosa crónica. La inflamación suele presentarse en el extremo del intestino delgado, pero puede afectar cualquier área del tracto digestivo. La pared intestinal se engrosa y se pueden formar úlceras profundas. La enfermedad puede presentarse a cualquier edad, pero los grupos de edades prevalentes son la adolescencia y los primeros años de la edad adulta. Los factores de riesgo son antecedentes familiares de la enfermedad de Crohn o ancestros judíos.

Los fármacos más habituales para estos casos suelen ser modificadores del transporte electrolítico como algunos derivados del ácido 5-aminosalicílico. Sus principales efectos adversos cursan con cefaleas, náuseas y anorexia. Estas reacciones son dosis dependientes, por lo que pueden evitarse rebajando la medicación. En algunos casos, pueden producir problemas graves relacionados con agranulocitosis, infertilidad e impotencia en el hombre.

➤ **Fármacos utilizados para el estreñimiento (laxantes).**

El estreñimiento es la evacuación infrecuente o difícil de las heces. Sólo se considera patológico cuando se producen menos de tres evacuaciones semanales. El estreñimiento aparece como una acción perezosa del intestino.

Los fármacos utilizados para el tratamiento del estreñimiento quedan englobados bajo el nombre de **laxantes**. Básicamente, pueden actuar como incrementadores del bolo intestinal (metilcelulosa, agar, semillas de *Plantago ovata*), como emolientes (docusato sódico), como lubricantes (aceite de vaselina, aceite de oliva), como agentes osmóticos (lactulosa, lactitol, supositorios de glicerina), como estimulantes de la motilidad gastrointestinal (cáscara sagrada, bisacodilo, aceite de ricino) o como agentes salinos (sulfato magnésico).

- **Incrementadores del bolo intestinal.**

Actúan aumentando el tamaño del bolo alimenticio, por lo que se favorece el peristaltismo gastrointestinal. Los más habituales son la metilcelulosa, el agar y las semillas de *Plantago ovata*. Sus principales efectos adversos son distensión abdominal y flatulencia. Estos inconvenientes suelen evitarse mediante una suficiente ingestión de agua.

- **Emolientes.**

Actúan como tensioactivos aniónicos, emulsionando las heces. El más habitual es el docusato sódico. No suele presentar efectos adversos; sin embargo, al ser administrado de forma conjunta con fármacos lubricantes puede provocar su absorción a nivel intestinal.

- **Lubricantes.**

Actúan reblandeciendo las heces y favoreciendo su movimiento a través del tracto gastrointestinal. Los más habituales son el aceite de vaselina y el aceite de oliva. En algunos casos pueden absorberse a nivel intestinal, pudiéndose acumular posteriormente en el hígado o en el bazo. Pueden disminuir la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K). No suelen provocar efectos adversos (el aceite de oliva, de hecho, es un elemento de uso común y diario). Sin embargo, a elevadas y repetidas dosis, además de producir una cierta dependencia, pueden provocar prurito anal y hemorroides tras su eliminación por vía fecal.

- **Osmóticos.**

Actúan aumentando el volumen de las heces. Los más habituales son la lactulosa, el lactitol y los supositorios de glicerina. Los dos primeros pueden provocar flatulencia, dolor cólico, náuseas y vómitos. A dosis elevadas pueden producir diarrea. Los supositorios de glicerina pueden provocar irritación rectal tras un uso continuado.

- **Estimulantes de la motilidad gastrointestinal.**

Actúan aumentando el peristaltismo gastrointestinal. Los más habituales son la cáscara sagrada, el sen, el bisacodilo, el picosulfato sódico y el aceite de ricino. Pueden producir un fuerte dolor cólico de rebote, además de diarrea y deshidratación (como consecuencia de una disminución o pérdida de electrolitos). En algunos casos pueden provocar estreñimiento crónico (más de 6 semanas), ya que una fuerte estimulación del peristaltismo suele conducir a una posterior atonía gastrointestinal, por lo que se requieren más estimulantes para poder evacuar (como la pescadilla que se muerde la cola).

- **Agentes salinos.**

Al igual que los fármacos osmóticos, actúan sobre el equilibrio osmótico, favoreciendo la salida de agua al intestino y provocando una evacuación total del material fecal. El más habitual es el sulfato magnésico, uno de los laxantes más recomendados por los médicos. Pese a que no suele presentar efectos adversos, su uso no es recomendado en mujeres embarazadas.

Un **abuso de laxantes**, sobre todo de aquellos que actúan estimulando el peristaltismo gastrointestinal, puede provocar un fuerte cuadro de diarreas y vómitos, además de pérdida de electrolitos y calcio (problemas de mineralización ósea), deshidratación, malabsorción intestinal (disminución de nutrientes) y, como consecuencia, esteatorrea (presencia de grasas en el material fecal). En el caso de utilizar laxantes a modo de dieta para adelgazar de forma continua se pueden provocar daños a nivel del colon y diarrea crónica, además de cansancio, confusión e incluso convulsiones.

➤ **Fármacos antisecretores y antiácidos.**

Los fármacos antisecretores engloban aquellos compuestos utilizados para inhibir la secreción gástrica ácida; los fármacos antiácidos, por otra parte, son aquellos que la neutralizan por reacción química con el HCl gástrico.

Los antisecretores más habituales son, fundamentalmente:

- ✓ **Antihistamínicos H₂.**

Son compuestos que bloquean los receptores H₂ de la histamina a nivel de la mucosa gástrica, inhibiendo la producción de secreciones ácidas. Destacan la cimetidina y la ranitidina, fármacos habituales en tratamientos de úlcera gástrica y duodenal. Ambos son fármacos bien tolerados por el organismo aunque, en algunos casos, pueden producir reacciones adversas tales como cefalea, confusión y depresión nerviosa, dado que son capaces de atravesar perfectamente la barrera hematoencefálica.

La cimetidina además, particularmente en varones ancianos, puede originar ginecomastia (crecimiento patológico del vestigio mamario). También es un depresor del citocromo P450, por lo que puede aumentar los niveles plasmáticos de muchos compuestos administrados conjuntamente y que se metabolizan por dicha vía (fenitoína, teofilina, etc.).

A modo general, los antihistamínicos H₂ pueden producir tolerancia en tratamientos prolongados e hipersecreción gástrica ácida de rebote en caso de suspensión brusca, sobre todo en aquellos pacientes que han seguido el tratamiento durante al menos 4 semanas.

✓ **Inhibidores de la enzima ATPasa-H⁺/K⁺.**

Son compuestos que actúan directamente sobre la bomba de protones a nivel gástrico, disminuyendo la producción total de HCl. El más habitual es el omeprazol. Sus principales reacciones adversas son dolor abdominal, diarrea y jaqueca, aunque normalmente aparece muy bien tolerado por el organismo.

En la actualidad se desconocen posibles efectos de rebote y de tolerancia, por lo que el omeprazol se convierte en uno de los fármacos de elección para el tratamiento de muchas úlceras gástricas y duodenales.

Por otra parte, los antiácidos más frecuentes suelen ser:

✓ **Sales de aluminio, magnesio y calcio.**

Son compuestos no sistémicos que, al reaccionar con el HCl gástrico, forman una sal no absorbible en el organismo. Llevan a cabo una acción lenta y prolongada, por lo general sin efecto de rebote. Las sales de aluminio y calcio producen estreñimiento (son astringentes), y las sales de magnesio son laxantes. Como la mayoría de los preparados son mezclas de sales de aluminio y magnesio su efecto sobre la motilidad es imprevisible.

✓ **Bicarbonato sódico.**

Es un compuesto sistémico que, al reaccionar con el HCl, produce su absorción a nivel gástrico, teniendo efectos sobre todo el organismo. Lleva a cabo una acción potente y rápida, pudiendo producir efecto de rebote; en tratamientos prolongados, puede inducir una alcalosis sistémica global.

➤ **Fármacos protectores de la mucosa gastrointestinal.**

Son compuestos que evitan un posible daño a nivel de las mucosas gastrointestinales, siendo los más habituales:

✓ **Sales de bismuto.**

Las sales de bismuto más comunes son el subcitrato de bismuto (CBS) y el subsalicilato de bismuto (BSS). Recientemente se ha comercializado un producto con capacidad antisecretora, además de protectora de la mucosa, denominado citrato de ranitidina-bismuto (RBC) utilizado fundamentalmente en pautas erradicadoras de *Helicobacter pylori*, bacteria implicada en el desarrollo de muchas úlceras de estómago. Los compuestos de bismuto actúan fundamentalmente estimulando la producción de prostaglandinas (PG). Además, actúan inhibiendo la acción de la pepsina. En algunos casos pueden oscurecer las heces y, en niños, pueden dar lugar a efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central.

✓ **Sucralfato.**

El sucralfato es un compuesto formado por la unión de un determinado polisacárido con hidróxido de aluminio. Actúa permitiendo la cicatrización ulcerosa sin afectar a la secreción ácida, ya que recubre el nicho ulceroso evitando la acción de las sustancias tóxicas a dicho nivel. Además previene la lesión de la mucosa por agentes químicos. En algunos casos, puede producir estreñimiento.

✓ **Misoprostol.**

El misoprostol es un análogo de la prostaglandina E₁, que previene la formación de úlceras tanto gástricas como duodenales. Su principal inconveniente es que a dosis efectivas da lugar a diarreas y dolores cólicos abdominales, lo que dificulta la tolerancia por parte del paciente. En mujeres embarazadas, aumenta las contracciones uterinas, por lo que su administración puede presentar un serio riesgo de aborto.

✓ **Acexamato de zinc.**

El acexamato de zinc es un fármaco derivado del zinc que actúa promoviendo la formación de moco e inhibiendo la liberación de histamina por los mastocitos. Al inhibir la liberación de histamina, el acexamato de zinc permite que se reduzca la producción de ácido en el estómago. También se piensa que puede tener un efecto inhibitorio sobre *Helicobacter pylori*. Los efectos adversos advertidos son, en general, leves y transitorios. Ocasionalmente puede producir náuseas y molestias gástricas cuando se administra con el estómago vacío.

✓ **Carbenoxolona.**

La carbenoxolona es un fármaco derivado de la raíz del regaliz, que antiguamente se empleaba en el tratamiento de la úlcera péptica. Su administración induce un síndrome que remeda el exceso de mineralcorticoides, caracterizado por hipertensión arterial, edema e hipopotasemia, con niveles suprimidos de renina y aldosterona.

➤ **Fármacos modificadores de la función biliar.**

Son compuestos capaces de actuar sobre la secreción biliar y sobre la solubilidad del colesterol. Los trastornos relacionados con la función biliar más habituales son la coledocolitiasis y la coledocolitiasis, que implican la formación de cálculos (tradicionalmente conocidos como piedras), en la vesícula (caso de la coledocolitiasis) y en los conductos biliares (caso de la coledocolitiasis). Estos cálculos están formados básicamente por componentes de la bilis como el colesterol y las sales biliares. Ambas enfermedades son muy comunes; se calcula que aproximadamente un 20% de las personas mayores de 65 años tienen cálculos biliares, aunque no todos presentan la sintomatología asociada. A modo general, existen dos tipos fundamentales de modificadores de la función biliar:

▪ **Fármacos coleréticos.**

Son compuestos capaces de aumentar la producción biliar a nivel hepático, siendo los más habituales los ácidos quenodesoxicólico y ursodesoxicólico. La bilis es una sustancia encargada de la digestión de las grasas en el intestino. Está formada por sales biliares, bilirrubina, colesterol, fosfolípidos, electrolitos y agua. Se almacena en la vesícula biliar hasta que es secretada al intestino.

El ácido quenodesoxicólico es un ácido biliar natural que actúa reduciendo la secreción de colesterol que se forma en las células del hígado y disminuyendo su saturabilidad, con lo que facilita la disolución de los cálculos biliares. Los efectos adversos son, en general, leves y transitorios. Los más frecuentes son: diarrea, dolor y calambres abdominales, náuseas y vómitos. En raras ocasiones puede producir hiperacidez gástrica, diarrea, pérdida de apetito y leucopenia.

El ácido ursodesoxicólico es un medicamento que actúa reduciendo la secreción del colesterol que se forma en las células del hígado; básicamente, disminuye la cantidad de colesterol que puede haber en la bilis y facilita la disolución de los cálculos biliares. Los efectos adversos del ácido ursodesoxicólico son, en general, muy poco frecuentes, leves y transitorios. En raras ocasiones puede producir diarrea, dolor y calambres abdominales, alteraciones del gusto, diarrea, tos, alteraciones del sueño, ansiedad, dolor de cabeza, picor, náuseas y vómitos.

▪ **Fármacos colagogos.**

Son compuestos que facilitan la expulsión de bilis retenida en la vesícula biliar, y casi siempre llevan en su fórmula un purgante intestinal para facilitar esta expulsión. El compuesto más habitual es el sulfato de magnesio, que no suele presentar efectos adversos.

Fármacos activos en procesos metabólicos.

➤ **Fármacos hipolipoproteínicos.**

Las lipoproteínas son partículas esféricas formadas por proteínas y lípidos, cuya función es transportar el colesterol y los triglicéridos de la sangre a través del organismo. Se distinguen unas de otras de acuerdo a su densidad, la cual varía según la proporción de sus componentes. Estas lipoproteínas no son estáticas, sino que van transformándose unas en otras según si van perdiendo o adquiriendo alguno de estos componentes. La lipoproteína de menor densidad es llamada quilomicrón. Contiene un 80% de triglicéridos. Se forma en el intestino, a partir de los triglicéridos y colesterol de la dieta. Las VLDL o lipoproteínas de muy baja densidad, que se forman en el hígado, contienen un 52% de triglicérido y un 22% de colesterol libre y esterificado. Las lipoproteínas de baja densidad o LDL contienen un 47% de colesterol. Se forman a partir de las VLDL que liberan triglicéridos y pierden proteínas. Son el principal transportador de colesterol hacia los tejidos. Las LDL se pueden oxidar transformándose en agentes dañinos. Las lipoproteínas de alta densidad o HDL contienen proporcionalmente más proteína, un 50%, y un 19% de colesterol mayoritariamente esterificado. Se forman en el hígado y en el intestino como partículas pequeñas, ricas en proteínas, que contienen relativamente poco colesterol. Luego de liberarse al torrente sanguíneo, las HDL nacies recolectan colesterol libre, fosfolípidos y apoproteínas de otras lipoproteínas como quilomicrones y VLDL. El colesterol movilizado por las HDL desde los tejidos periféricos hacia el hígado constituye el fenómeno denominado transporte reverso de colesterol. El efecto benéfico de niveles elevados de HDL-colesterol deriva de la capacidad de las HDL de remover el exceso de colesterol de los tejidos periféricos y devolverlo al hígado para su eliminación.

Los fármacos hipolipoproteinemiantes más habituales son:

- **Resinas de intercambio iónico.**

Básicamente, las resinas de intercambio iónico son sustancias sólidas no solubles que intercambian aquellos iones presentes en su superficie con otros de iguales características, presentes en una disolución iónica, por lo que son muy útiles para la eliminación de sales biliares. Estos compuestos se unen a la bilis para que no pueda ser utilizada durante el proceso digestivo; de este modo, el hígado responde produciendo más bilis y, por lo tanto, favoreciendo la eliminación del colesterol. Cuando se retarda la producción de colesterol, el hígado comienza a producir más receptores de LDL-colesterol. Estos receptores captan las partículas de LDL-colesterol en la sangre, reduciendo así la cantidad de colesterol en la corriente sanguínea. Los niveles reducidos de LDL-colesterol pueden dar lugar a niveles más bajos de triglicéridos y niveles más elevados de HDL-colesterol (el "colesterol bueno"). Generalmente presentan un sabor desagradable, por lo que el cumplimiento del tratamiento suele presentarse dificultoso. En algunos casos, pueden producir flatulencia y náuseas.

- **Estatinas.**

Las estatinas son inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), implicada en la producción de colesterol por parte del organismo. A dosis normales, las estatinas no suelen presentar efectos adversos. Sin embargo, a dosis elevadas pueden producir flatulencia y dispepsia. Además de las molestias gastrointestinales, pueden producir aumentos ocasionales de creatinfosfoquinasa (CPK), miopatías, rabdomiólisis y dermatomiositis. A nivel hepático, pueden determinar un incremento de las transaminasas por encima de su nivel normal. La tolerancia a las estatinas es alta. También pueden producir fotosensibilidad y distintos trastornos visuales (progresión de cataratas, visión borrosa, etc.).

- **Fibratos.**

Los derivados del ácido fibríco o fibratos, como el clofibrato, se utilizan para reducir los niveles de triglicéridos. Los fibratos descomponen las partículas de triglicéridos y las utilizan en el organismo por distintas vías metabólicas. Los niveles reducidos de triglicéridos pueden dar lugar a niveles más elevados de HDL-colesterol. A modo general, los fibratos son fármacos muy bien tolerados por el organismo. Sus principales efectos adversos, poco habituales, son flatulencia, leucopenia, incremento de las transaminasas hepáticas, hematuria y retención urinaria, cefalea, fotosensibilidad y alopecia, fundamentalmente. Las resinas suelen reducir la absorción de las estatinas, por lo que se recomienda dejar transcurrir un mínimo de 4 horas entre la administración de ambas.

- **Niacina.**

La niacina es un derivado del ácido nicotínico o vitamina B₃, que parece retardar la producción en el hígado de ciertas sustancias químicas que ayudan a generar el LDL-colesterol (el "colesterol malo"). El ácido nicotínico también ha demostrado reducir los niveles de triglicéridos y aumentar los niveles de HDL-colesterol (el "colesterol bueno"). Este fármaco, actualmente, no se comercializa en España. Su principal inconveniente es la exigencia de altas dosis y la mala tolerancia. Un efecto secundario frecuente es la vasodilatación cutánea, con una sensación de "oleada de calor" que parece debida a la liberación de prostaglandinas, por lo que se previene con ácido acetilsalicílico a dosis bajas. Además, puede provocar prurito, erupciones cutáneas, sequedad de boca y dispepsia. Todos estos efectos son leves y se pueden evitar frecuentemente ajustando muy lentamente la dosis.

- **Probucol.**

El probucol es un bifenol azufrado que reduce selectivamente los niveles de colesterol sin afectar a los triglicéridos. Reduce tanto las LDL como las HDL, incluso a éstas en mayor proporción, lo que requiere vigilancia por cuanto desplaza un factor de protección. Su mecanismo de acción aún no está plenamente aclarado. Como reacciones adversas produce cardiotoxicidad (su reacción adversa más importante). Básicamente, provoca el denominado síndrome de QT largo, por lo que ha de evitarse en pacientes que presenten esta alteración en el electrocardiograma, así como en aquellos que reciban fármacos que puedan provocarlo, como amiodarona, sotalol y terfenadina. No obstante, las reacciones adversas más frecuentes son molestias gastrointestinales que presentan un 10% de los pacientes y que suelen ser de carácter pasajero.

➤ **Fármacos hipouricemiantes y antigotosos.**

Como ya queda comentado, la gota es una enfermedad metabólica por la cual se forma un exceso de ácido úrico en plasma (hiperuricemia) y artritis dolorosa a nivel del aparato locomotor. Los fármacos antigotosos suelen utilizarse para el tratamiento de ataques agudos o como correctores de la hiperuricemia. Para el primer caso el fármaco de elección es la colchicina. Sus principales reacciones adversas son náuseas, vómitos y diarreas. Para corregir la hiperuricemia se suele utilizar alopurinol o benzobromarona. El primero puede producir cefalea, dispepsia y diarrea; la benzobromarona, por su parte, puede producir náuseas y vómitos.

➤ **Fármacos hipoglucemiantes (antidiabéticos).**

La hiperglucemia es una elevación del nivel circulante de glucosa por encima de la normalidad, de 90 mg / 100 ml, en una persona adulta en ayunas. Tras una comida abundante en carbohidratos puede elevarse hasta 140 mg / 100 ml. La regulación de la glucemia se consigue por la interacción insulina-glucagón a nivel pancreático. Puede producirse, transitoriamente, en el marco de una reacción de estrés, o de forma permanente, como consecuencia de un defecto en la secreción o acción de la insulina en el contexto de la diabetes mellitus.

Los fármacos más habituales en el tratamiento de la hiperglucemia suelen ser insulinas y antidiabéticos orales. La insulina, hormona polipeptídica segregada por las denominadas células β de los islotes pancreáticos, favorece la utilización de la glucosa por parte de las células y la glucogénesis hepática. Como consecuencia de estas dos acciones se disminuye la glucemia. Cuando la secreción de insulina es insuficiente, se eleva el nivel de glucosa en sangre; este nivel, cuando es suficientemente alto, provoca la eliminación de glucosa a través de la orina (glucosuria). Ambos síntomas, glucosuria e hiperglucemia, son indicativos de la existencia de diabetes mellitus. El principal efecto adverso de la insulina es la hipoglucemia. Otros efectos más concretos aparecen en función del tipo de insulina utilizada, a saber:

○ **Insulina de acción rápida.**

La insulina de acción rápida ejerce una acción hipoglucemiante aproximadamente a la hora de administración, alcanzando el pico máximo de actividad entre las dos y las cuatro horas. En algunos casos puede producir hambre, sudoración, temblores, náuseas, palpitaciones y taquicardia.

○ **Insulina de acción mantenida o prolongada.**

La insulina de acción prolongada puede prolongar su acción hipoglucemiante más de 36 horas por su interacción con zinc añadido. En algunos casos puede producir confusión.

Dentro de los antidiabéticos orales más habituales aparecen las biguanidas, como la buformina y la metformina, capaces de aumentar la sensibilidad a la insulina endógena. La buformina es un fármaco utilizado en ciertos tipos de diabetes que actúa principalmente reduciendo la producción de glucosa por parte del hígado. Los efectos adversos de la buformina son, en general, poco frecuentes aunque moderadamente importantes. Los más habituales son: náuseas, vómitos, pérdida de apetito y anorexia, alteraciones del gusto o disminución de la absorción intestinal de la vitamina B₁₂. Raramente puede producir acidosis láctica (elevación de los niveles de ácido láctico en sangre), que se manifiesta con diarrea, respiración rápida, dolor y calambres musculares, debilidad y sueño. La metformina, por otra parte, es un fármaco utilizado en el control de la diabetes tipo II (diabetes que no depende de insulina). Actúa principalmente reduciendo la producción de glucosa por parte del hígado. También retrasa la absorción intestinal de glucosa y favorece que la glucosa entre dentro de las células. La metformina no cura la diabetes tipo II pero puede ayudar a controlarla, por lo que puede ser necesario administrarla de por vida. Los efectos adversos de este medicamento son, en general, poco frecuentes pero importantes. La metformina puede producir náuseas, vómitos, pérdida de apetito y dolor abdominal, especialmente al inicio del tratamiento y de carácter reversible. También puede causar alteraciones del gusto y disminución de la absorción de vitamina B₁₂. Raramente puede producir acidosis láctica.

A modo general, las biguanidas no deben administrarse en aquellos pacientes con antecedentes de acidosis láctica, insuficiencia renal, trastornos hepáticos, alcoholismo en grado suficiente como para ocasionar toxicidad hepática, pacientes con algún tipo de infección grave que pueda disminuir la perfusión tisular o con enfermedades cardíacas o respiratorias que puedan reducir la perfusión periférica o causar hipoxia central.

➤ **Vitaminas.**

Las vitaminas son sustancias orgánicas imprescindibles en los procesos metabólicos que tienen lugar en los seres vivos. No aportan energía pero sin ellas el organismo no sería capaz de aprovechar los nutrientes. Deben ser aportadas a través de la alimentación, puesto que el cuerpo humano no puede sintetizarlas, a excepción de la vitamina D, que se puede formar en la piel con la exposición solar y las vitaminas K, B₁, B₁₂ y ácido fólico que se forman en pequeñas cantidades en el intestino, a partir de la flora saprofita. Normalmente, con una dieta equilibrada se dispondrá de todas las vitaminas necesarias y no será necesario ningún aporte adicional de suplementos vitamínicos.

Las vitaminas se pueden clasificar en dos grupos, esto es: 1) vitaminas liposolubles, que se disuelven en medios grasos, y 2) vitaminas hidrosolubles, que se disuelven en agua y, por lo tanto, son fácilmente eliminables a través de la orina. Las vitaminas liposolubles son la vitamina A, la vitamina K, la vitamina D y la vitamina E; las hidrosolubles, por otra parte, son la vitamina B₁, la vitamina B₂, la vitamina B₃, la vitamina B₆, la vitamina B₁₂ y la vitamina C.

Las únicas vitaminas capaces de producir toxicidad por exceso son las liposolubles, dado que pueden acumularse en los compartimentos grasos del organismo. En este sentido, un exceso de vitamina A, necesaria para el mantenimiento de las mucosas, la agudeza visual y el crecimiento esquelético, puede producir dolor de cabeza, descamación de la piel (sobre todo a nivel labial), diplopía, hepatomegalia, esplenomegalia y diversos trastornos a nivel óseo. Además, tiene características teratógenas. Algunos fármacos derivados de la vitamina A son la isotretinoína (Roacután®), habitual en el tratamiento del acné, y el etretinato (Tigasón®), utilizado en el tratamiento de las soriasis graves. La vitamina K, esencial para la síntesis hepática de protrombina, importante factor de la coagulación, suele emplearse como fármaco para reducir ciertos estados hemorrágicos. Un exceso de vitamina K puede antagonizar los efectos de posibles anticoagulantes, por lo que no suelen administrarse de forma conjunta. La vitamina D, esencial para la formación normal de huesos y dientes y para la absorción del calcio a nivel intestinal, a dosis elevadas puede provocar anorexia, cansancio extremo, calcificación ósea excesiva y diversos trastornos renales. Además, de igual modo que la vitamina A, presenta características teratógenas. La vitamina E, esencial para la reproducción, el desarrollo muscular y la resistencia de los glóbulos rojos, a dosis elevadas puede producir diarrea, dolor abdominal, flatulencia y náuseas. En algunos casos también puede provocar astenia, miastenia, dolor de cabeza y visión borrosa.

TEMA 25. Aparato cardiovascular.

El **aparato cardiovascular** es el sistema responsable de mantener el equilibrio homeostático en el organismo, realizando un continuo y controlado movimiento de la sangre a través de miles de capilares que atraviesan los tejidos y llegan a cada una de las células corporales. La sangre se mantiene en movimiento en el circuito cerrado de los vasos mediante la acción de bombeo del corazón. La presión arterial y el flujo sanguíneo sufren regulación en respuesta a la actividad de las distintas células del organismo. El corazón está compuesto por tres tipos principales de músculo cardíaco: músculo auricular, músculo ventricular y fibras musculares excitadoras y de conducción especializadas. Además, está provisto de un sistema especial para generar impulsos eléctricos capaces de producir una contracción periódica del músculo cardíaco. Cuando este sistema funciona normalmente, las aurículas se contraen durante casi un sexto de segundo antes de la contracción ventricular, lo que permite el llenado de los ventrículos antes de que impulsen la sangre hacia los pulmones y la circulación periférica. Otro aspecto importante de este sistema consiste en que permite la contracción casi simultánea de todas las partes de los ventrículos, lo que es esencial para generar una presión eficaz en las cavidades ventriculares. El sistema de conducción del corazón está constituido por los nódulos sinoauricular (SA) y auriculoventricular (AV), el haz auriculoventricular y el sistema de Purkinje. El impulso cardíaco normal que inicia la contracción mecánica del corazón nace en el nódulo SA (o marcapaso), se desplazan rápidamente por las fibras musculares de ambas aurículas. Así estimuladas, empiezan a contraerse. Cuando el potencial de acción llega al nódulo AV procedente de la aurícula derecha, su conducción se hace notablemente más lenta, dando así lugar a la contracción auricular completa antes de llegar a los ventrículos. Después de atravesar lentamente el nódulo AV, la velocidad de conducción aumenta cuando el impulso se mueve por el haz AV (haz de His) hasta los ventrículos. Aquí, las ramas derecha e izquierda del haz de His y las fibras de Purkinje en las que terminan conducen los impulsos por el músculo de ambos ventrículos, provocando su contracción de forma casi simultánea. Por tanto, el nódulo SA inicia cada latido cardíaco y establece su ritmo, ya que es el marcapaso natural del corazón. Por lo general, el nódulo SA se “descargará” o disparará con una velocidad rítmica de 70 a 75 latidos por minuto.

A modo general, los fármacos utilizados en la terapia relacionada con el aparato cardiovascular son:

❖ **Fármacos cardiotónicos.**

Los fármacos cardiotónicos incluyen todos aquellos compuestos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca (IC), término que se utiliza en todas las situaciones en las que el corazón, por diferentes motivos, no es capaz de suministrar al resto del organismo la cantidad de sangre necesaria para su funcionamiento local.

Los fármacos cardiotónicos más habituales son los denominados digitálicos, derivados de la digoxina, compuesto obtenido de *Digitalis lanata*, capaces de fijarse a receptores específicos que forman parte de la enzima ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ dependiente para inhibirla. Este bloqueo incrementa la concentración intracelular de sodio y disminuye la de potasio. El aumento de la concentración intracelular de sodio activa el intercambiador $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ y aumenta la entrada de calcio al miocardio. El resultado es un aumento de la concentración intracelular de calcio a nivel de las proteínas contráctiles miocárdicas, hecho que explica el aumento de los impulsos cardiacos. Hoy en día, sucesivos abandonos del mercado han reducido la oferta de digitálicos a la digoxina y la metildigoxina. La digoxina es el medicamento de elección y su preponderancia ha tenido mucho que ver en la retirada de las alternativas. Es un compuesto de estrecho margen terapéutico, y uno de sus principales problemas aparece porque es capaz de acumularse a nivel del miocardio. Además, su uso puede determinar la aparición de reacciones adversas potencialmente graves, aunque generalmente infrecuentes. En algunos casos, puede producir arritmias por aumento o disminución de la excitabilidad cardiaca (bradicardia sinusal, bloqueo aurículo-ventricular, taquicardia ventricular o, incluso, fibrilación ventricular). También puede provocar diversas afectaciones a nivel del SNC, a saber: anorexia, náuseas, vómitos, confusión, cefalea, desorientación, alucinaciones y visión borrosa. Todas las reacciones adversas producidas por la digoxina son dependientes de la dosis administrada. Por este motivo, el tratamiento más habitual consiste en proporcionar al paciente una dosis diaria mínima en función del trastorno producido durante 5 días a la semana y, a continuación, detener el tratamiento durante 2 días consecutivos, para evitar una posible acumulación a nivel del miocardio. La sensibilidad por parte del organismo hacia la digoxina aumenta cuando disminuyen los niveles de potasio en sangre (hipopotasemia) o cuando aumentan los de calcio (hipercalcemia). Otros factores que aumentan la sensibilidad de la digoxina son la insuficiencia renal y el hipotiroidismo. Por otra parte, los alimentos con alto contenido en fibra pueden disminuir el efecto de la digoxina. Es importante no utilizar digoxina sobre pacientes con infarto de miocardio, puesto que puede resultar probable la producción de arritmias o isquemias, significando un importante agravamiento de la enfermedad. La metildigoxina, por otra parte, es muy semejante a la digoxina y, al igual que esta, sus efectos adversos son prácticamente infrecuentes. Básicamente, suelen ser manifestaciones de sobredosificación. Las reacciones adversas son las mismas que en el caso de la digoxina. A modo general, la digoxina y la metildigoxina son fármacos muy parecidos que no suelen presentar ventajas uno sobre otro.

❖ **Fármacos antiarrítmicos.**

Los fármacos antiarrítmicos son compuestos utilizados en el tratamiento de la arritmia cardiaca. Básicamente, una arritmia se define como una alteración del ritmo cardiaco con trastorno en la sucesión regular de latidos, a consecuencia de trastornos en la conducción o formación del estímulo cardiaco. A modo general, los antiarrítmicos pueden dividirse en cuatro categorías bien diferenciadas (clasificación de Vaughman-Williams):

▪ **Grupo I (antiarrítmicos de tipo I).**

Son compuestos bloqueantes de los canales de sodio a nivel del miocardio. Los canales de sodio son los principales responsables de que cada célula genere un potencial de acción o impulso eléctrico. Estos fármacos pueden inducir arritmias graves, y algunos de ellos pueden provocar sequedad de boca, mareos y otras alteraciones visuales o gastrointestinales. Por este motivo, son compuestos muy poco habituales en terapéutica. Los más destacados son la quinidina, la disopiramida, la mexiletina, la flecainida, la procainamida, la lidocaína y la propafenona.

▪ **Grupo II (antiarrítmicos de tipo II).**

Son compuestos bloqueantes de los receptores β -adrenérgicos, específicos de la adrenalina, desencadenando toda una serie de reacciones dentro de las células y acelerando su capacidad de generar estímulos eléctricos. Estos medicamentos suelen tener pocos efectos tóxicos, pero pueden provocar bajadas de la presión arterial y disminución importante de las pulsaciones cardiacas hasta llegar a un bloqueo aurículo-ventricular. Los más destacados, aunque poco habituales en el tratamiento de las arritmias, son el propranolol, el metoprolol, el atenolol, el nadolol, el pindolol y el carvedilol.

- **Grupo III (antiarrítmicos de tipo III).**

Son compuestos prolongadores del potencial de acción que actúan primordialmente sobre las corrientes de potasio (canales de potasio), encargados esencialmente de regresar a las células a un estado en el cual puedan ser estimuladas y generar nuevos impulsos. Son muy efectivos, pero en algunos casos pueden inducir arritmias graves, depósitos oculares, fotosensibilidad, hepatitis con incremento de enzimas transaminasas, dermatitis exfoliativa, fibrosis pulmonar, alteraciones tiroideas (hipo o hipertiroidismo, según el caso) y aumentos anormales de colesterol y triglicéridos. Los más destacados son la amiodarona y el sotalol.

- **Grupo IV (antiarrítmicos de tipo IV).**

Son compuestos bloqueantes de los canales de calcio a nivel del miocardio y de los vasos sanguíneos. Estos medicamentos inducen un enlentecimiento de la generación de estímulos y, además, son capaces de disminuir la fuerza de contracción y de modificar la recuperación del estado excitable de la célula. Sus principales efectos tóxicos son estreñimiento, bradicardia, hipotensión, náuseas y dolor de cabeza. El más destacado es el verapamilo.

❖ **Fármacos β -bloqueantes.**

Los fármacos β -bloqueantes son compuestos que actúan inhibiendo los diversos efectos de la adrenalina en el organismo, en particular el efecto estimulante sobre el corazón. El resultado es que el corazón late más despacio y con menos fuerza. Estos fármacos pueden producir una sensación de fatiga, cansancio y letargia que limita mucho su uso. Algunos de ellos pueden disminuir los niveles del colesterol "bueno" o HDL.

Los receptores de la adrenalina se dividen en dos grupos bien diferenciados:

- ✓ **Receptores α -adrenérgicos: receptores α_1 y α_2 adrenérgicos.**

La estimulación de los receptores α_1 y α_2 adrenérgicos aparece relacionada con un incremento en la contracción de la musculatura lisa.

- ✓ **Receptores β -adrenérgicos: receptores β_1 y β_2 adrenérgicos.**

La estimulación de los receptores β_1 -adrenérgicos aumenta la fuerza y la frecuencia de contracción del miocardio, mientras que la estimulación de los receptores β_2 favorece la relajación de la musculatura lisa.

Los fármacos β -bloqueantes pueden clasificarse en cuatro categorías distintas, a saber:

- **Compuestos cardioselectivos.**

Son bloqueantes específicos de los receptores β_1 -adrenérgicos, siendo el más destacado el atenolol.

- **Compuestos con actividad simpaticomimética intrínseca.**

Son agonistas parciales de los receptores β_1 -adrenérgicos; en un principio, favorecen la estimulación de dichos receptores pero, en un segundo paso, provocan su bloqueo, disminuyendo de este modo sus efectos adversos. El más destacado es el carteolol.

- **Compuestos no cardioselectivos.**

Son bloqueantes de los receptores β_1 y β_2 adrenérgicos, hecho que incrementa la aparición de muchos efectos no deseados. El más destacado es el propanolol.

- **Compuestos α, β -bloqueantes.**

Son bloqueantes tanto de los receptores α como de los receptores β -adrenérgicos. El más destacado es el carvedilol.

A modo general, los principales efectos adversos de los fármacos β -bloqueantes son:

a. Por bloqueo de los receptores β_1 -adrenérgicos puede aparecer bradicardia, insuficiencia cardíaca, impotencia, hipotensión moderada, fatiga y disminución de la capacidad psicomotora.

b. Por bloqueo de los receptores β_2 -adrenérgicos puede aparecer insuficiencia vascular periférica, broncoconstricción y sensación de frío a nivel de las extremidades. En estos casos, la insuficiencia vascular periférica suele ponerse de manifiesto de dos formas distintas, básicamente:

- ✓ **Claudicación intermitente.**

Dolor constricto que se manifiesta en las extremidades inferiores al realizar esfuerzos (correr, etc.) y que desaparece al suspender el ejercicio. Este dolor aparece poco después de iniciar la marcha, aumenta si continúa el ejercicio y disminuye hasta desaparecer con el reposo, para reaparecer de nuevo al reiniciar la marcha.

- ✓ **Fenómeno de Raynaud.**

Reacción vascular consistente en un vasoespasmo, seguido de una brusca vasodilatación (reacción triple coloreada: palidez-cianosis-enrojecimiento) en las arterias de mediano calibre de las extremidades, especialmente de las manos, en respuesta a diferentes estímulos; entre ellos el más importante es el frío.

c. Otros efectos adversos, a nivel metabólico, son hiperglucemia (solo en pacientes con diabetes mellitus), aumento de triglicéridos y disminución de HDL-colesterol.

A modo general, en caso de supresión brusca del tratamiento con β -bloqueantes puede aparecer una importante hiperactividad cardíaca.

❖ **Fármacos α -bloqueantes.**

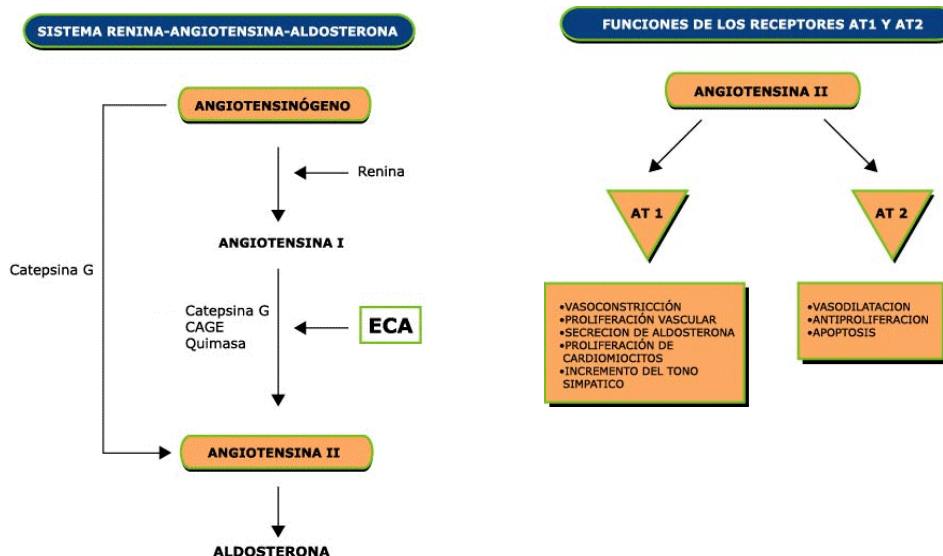
Los fármacos α -bloqueantes son compuestos que actúan inhibiendo diversos efectos de la adrenalina en el organismo; fundamentalmente, son sustancias utilizadas para el tratamiento de la hipertensión arterial. Los más destacados son la prazosina y la doxazosina. En algunos casos, estos compuestos producen hipotensión ortostática de primera dosis, incontinencia urinaria y priapismo (erección persistente no relacionada con el deseo sexual que no desaparece tras una eyaculación). Como antihipertensivos, no suelen ser fármacos de elección.

❖ **Fármacos calcioantagonistas.**

Los fármacos calcioantagonistas son compuestos que disminuyen la concentración de calcio intracelular por inhibición de los canales lentos del propio calcio. De esta forma se consigue disminuir el movimiento de calcio a través de las células, hecho que produce una disminución de la presión arterial, ya que relaja la musculatura de los vasos sanguíneos. Sobre la circulación coronaria se provoca además vasodilatación y un aumento del flujo sanguíneo y de la oxigenación del corazón. Por otra parte, se disminuye la contractibilidad del músculo cardíaco y se retrasa la conductividad cardíaca (acción antiarrítmica). Por regla general, suelen ser medicamentos bien tolerados por el organismo. La mayoría de estos compuestos, como la nifedipina, son estructuras derivadas de la dihidropiridina. Otros, sin embargo, como el verapamilo y el diltiazem, poseen estructuras químicas no relacionadas con la dihidropiridina. A modo general, las dihidropiridinas pueden ocasionar sofocos, mareos, taquicardia refleja, reflujo gastroesofágico e hiperplasia gingival, siendo estas dos últimas muy características de la nifedipina. Los calcioantagonistas que no presentan una estructura tipo dihidropiridina pueden provocar bradicardia y estreñimiento.

❖ **Fármacos inhibidores del enzima convertidor de angiotensina I (IECA).**

Los fármacos IECA son compuestos capaces de actuar sobre la enzima convertidora de angiotensina I (ECA), a nivel del denominado sistema renina-angiotensina, para bloquear su acción. El **sistema renina-angiotensina** es un maestro regulador de la fisiología humana. Controla la presión sanguínea y el balance hídrico y electrolítico a través de efectos coordinados sobre el corazón, arterias y riñones. En el camino clásico de este sistema, la renina es secretada por las células del aparato yuxtglomerular del riñón y funciona transformando angiotensinógeno en angiotensina I. Este compuesto tiene un mínimo efecto sobre la presión sanguínea y es convertido por los pulmones a través de una enzima convertidora en angiotensina II, un potente vasoconstrictor que actúa en el corazón y en los riñones uniéndose a los receptores AT1 y AT2 de la denominada proteína G. El receptor AT1 media los efectos de la angiotensina II, esto es, vasoconstricción e hipertrofia cardíaca y arterial. El receptor AT2 tiene un efecto opuesto. Además de la conversión de angiotensina I en angiotensina II, la ECA inactiva dos péptidos vasodilatadores, la bradiquinina y la calidina. La inhibición de la ECA disminuye de la presión arterial a través de dos mecanismos: 1) prevención de la formación de angiotensina II, y 2) potenciación de las propiedades hipotensivas de la bradiquinina.



Estudios en clínica básica han demostrado que los inhibidores de la ECA previenen la fibrosis miocárdica y mejoran el remodelado ventricular después del infarto de miocardio y en la insuficiencia cardiaca congestiva. Los inhibidores de la ECA están siendo usados clínicamente para tratar la insuficiencia cardiaca, la dilatación ventricular, la disfunción endotelial y el daño renal. Las últimas dos indicaciones mitigan las acciones vasodepresoras directas sobre los vasos sanguíneos.

Algunos de los inhibidores de la ECA más destacados son el captopril, el enalapril y el perindopril. A modo general, estos fármacos pueden producir hipotensión, hiperkalemia (incremento del nivel plasmático de potasio) e insuficiencia renal. Además, por acumulación de bradiquinina pueden provocar tos seca y angioedema (reacción vascular localizada, no pruriginosa, que afecta a la piel, al tejido celular subcutáneo y a las mucosas, y que se manifiesta como una tumefacción simple o múltiple, indolora, circunscrita y transitoria). Los inhibidores de la ECA, por otra parte, son agentes teratogénos, por lo que su uso en mujeres embarazadas debe evitarse en la medida de lo posible.

❖ **Fármacos antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II).**

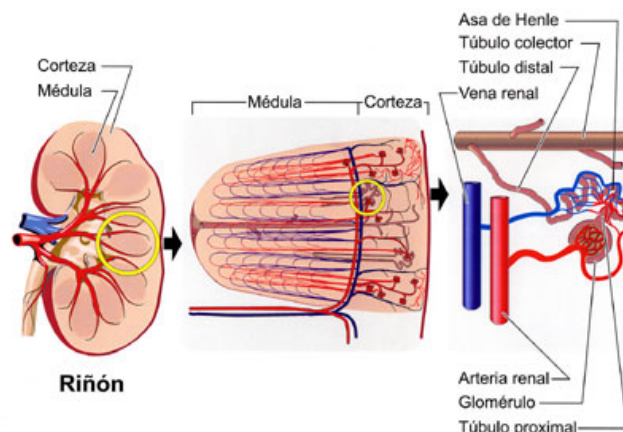
Los fármacos antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) son compuestos capaces de bloquear la acción de la angiotensina II a nivel del sistema renina-angiotensina. Los compuestos ARA II actúan selectivamente sobre los receptores AT1 de la angiotensina II y han sido ampliamente evaluados en la hipertensión arterial. Este grupo de fármacos comparte con los inhibidores de la ECA varios de sus efectos beneficiosos, aunque su mecanismo de acción es diferente. Los IECAS no afectan a la angiotensina II, no generada a través de la ECA. El hecho de no aumentar los niveles de bradiquinina hace que los ARA II no presenten algunos efectos adversos de los inhibidores de la ECA, como la tos seca y el angioedema. Actualmente se recomiendan los fármacos ARA II en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica en todos aquellos pacientes que no toleran inhibidores de la ECA, sobre todo por causa de la tos u otros efectos adversos más raros (angioedema), dependientes de las quininas. Algunos de los compuestos ARA II habituales en terapéutica son el valsartan, el losartan y el telmisartan.

❖ **Fármacos antianginosos.**

Los fármacos antianginosos son compuestos utilizados para la prevención de la isquemia de miocardio. Los más habituales se conocen bajo el nombre de nitratos antianginosos; todos ellos presentan como principio activo la nitroglicerina (nitrato de glicerilo), capaz de dilatar las arterias coronarias y revertir el dolor en pocos minutos. A modo general, los derivados de nitroglicerina, como el mononitrato de isosorbida, pueden provocar dermatitis de contacto (fundamentalmente si el medicamento se administra en forma de parche cutáneo), hipotensión ortostática, taquicardia, cefalea pulsátil (grave y persistente), colapso y síncope (pérdida súbita y transitoria de la conciencia, con recuperación espontánea sin dejar secuelas). Además, estos medicamentos pueden inducir tolerancia y síndrome de abstinencia, principalmente en aquellos pacientes en los que se determine una suspensión brusca del tratamiento.

❖ **Fármacos diuréticos.**

Los fármacos diuréticos son compuestos capaces actuar a nivel renal para aumentar la excreción urinaria de Na^+ , Cl^- y agua. Esta habilidad para inducir un balance negativo de los líquidos corporales se ha utilizado en el tratamiento de una gran variedad de condiciones patológicas, pero particularmente en los padecimientos que cursan con edema como la insuficiencia cardiaca, la cirrosis con ascitis, el síndrome nefrótico y en la hipertensión arterial.



Los compuestos diuréticos suelen dividirse en tres grupos o categorías distintas, a saber:

✓ **Diuréticos distales (tiazidas).**

Son compuestos que bloquean la reabsorción de Na^+ en la porción inicial del túbulo distal de la corteza renal. Todas las tiazidas tienen un mecanismo semejante y una potencia similar. En una primera fase, el efecto antihipertensivo de las tiazidas aparece ligado a una reducción de volumen que, sin embargo, activa el sistema renina-angiotensina por lo que acaba reestableciéndose el volumen plasmático previo. En general, a pesar de la larga lista de efectos colaterales, estos fármacos a las dosis usadas actualmente son muy seguros y sólo requieren una vigilancia periódica del paciente. En ocasiones, pueden producir diversos trastornos metabólicos como hipopotasemia, hiponatremia, hiperuricemia, hipercolesterolemia, hipertriacilglicerolemia, hipercalcemia, hipofosfatemia e hiperglucemia (fundamentalmente en pacientes diabéticos), y otras alteraciones de carácter general como aparición de erupciones cutáneas, fotosensibilidad, vasculitis alérgica y neumonitis intersticial. El diurético distal más habitual, hoy en día, es la hidroclorotiazida. Por regla general, los pacientes que son tratados con tiazidas suelen requerir suplementos de potasio para evitar posibles complicaciones relacionadas con la hipopotasemia.

✓ **Diuréticos del asa.**

Son compuestos que bloquean la reabsorción de Na^+ en la porción ascendente del asa de Henle a nivel renal. Como antihipertensivos, los diuréticos del asa son 3-4 veces más potentes que las tiazidas. Por regla general, deben administrarse varias veces al día para descender las cifras tensionales, ya que la duración de su acción suele ser corta. Sus efectos adversos más frecuentes son hipopotasemia, hipocalcemia, hipotensión ortostática, fotosensibilidad, hipersensibilidad cutánea y ototoxicidad (sordera y otros trastornos auditivos). Los diuréticos del asa más habituales son sulfamoilbenzoatos, como la furosemida, y sulfonilureas, como la torasemida. De igual modo que en el caso de las tiazidas, los pacientes que son tratados con diuréticos del asa suelen requerir suplementos de potasio para evitar posibles complicaciones relacionadas con la hipopotasemia.

✓ **Diuréticos ahorradores de potasio.**

Son compuestos que pueden actuar a dos niveles distintos: 1) como bloqueantes de los canales renales de Na^+ en el túbulo distal y en el comienzo del túbulo colector, siendo este el caso de la amilorida y el triamtereno, o 2) como antagonistas de la aldosterona en el túbulo contorneado distal, caso de la espironolactona. En cualquier caso, su capacidad natriurética es baja y por ello su efecto antihipertensivo es limitado. A modo general, son fármacos que estimulan la diuresis sin provocar una pérdida importante de potasio. Como efectos adversos comunes, los diuréticos ahorradores de potasio pueden provocar hiperpotasemia. La amilorida y el triamtereno pueden producir diversos trastornos gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento, según el caso. En algunos casos muy particulares, el triamtereno puede inducir anemia megaloblástica. La espironolactona, por su parte, puede provocar úlcera gástrica y ginecomastia (crecimiento patológico del vestigio mamario del varón). Cualquier paciente sometido a tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio debe evitar el uso conjunto de inhibidores de la ECA, por sus imprevisibles interacciones. Además, también se debe evitar en la medida de lo posible la ingesta de sales de régimen (sales ricas en potasio).

❖ **Fármacos anticoagulantes.**

Los fármacos anticoagulantes son compuestos que actúan como bloqueantes de la coagulación. Fundamentalmente, podemos distinguir dos categorías distintas: 1) heparinas, como por ejemplo la enoxaparina y la dalteparina, y 2) anticoagulantes orales o dicumarínicos, como por ejemplo el acenocumarol y la warfarina. A modo general, se utilizan para prevenir la formación de trombos o coágulos patológicos, hecho muy importante a nivel coronario y cerebral. En estos grupos de medicamentos debe de hacerse un control del tiempo de coagulación para evitar un exceso de actividad y como consecuencia la aparición de hemorragias. Las heparinas alargan el tiempo de coagulación y se administran mediante inyección subcutánea. Este hecho suele resultar problemático en algunos pacientes susceptibles y, por lo tanto, en estos casos se recurre al uso de anticoagulantes orales. A modo general, además de posibles trastornos hemorrágicos, las heparinas pueden provocar trombocitopenia (situación hematológica anormal en la que el número de plaquetas está disminuido, debido a la destrucción del tejido eritrocítico en la médula ósea, por ciertas enfermedades neoplásicas o por la respuesta inmunológica a un medicamento). Las dicumarinas, por su parte, también pueden producir hemorragias. Además, son agentes teratógenos, por lo que en mujeres embarazadas su uso no está recomendado, puesto que atraviesan la placenta y pueden producir efectos adversos graves en el feto como hemorragias y aborto espontáneo.

❖ **Fármacos fibrinolíticos o trombolíticos.**

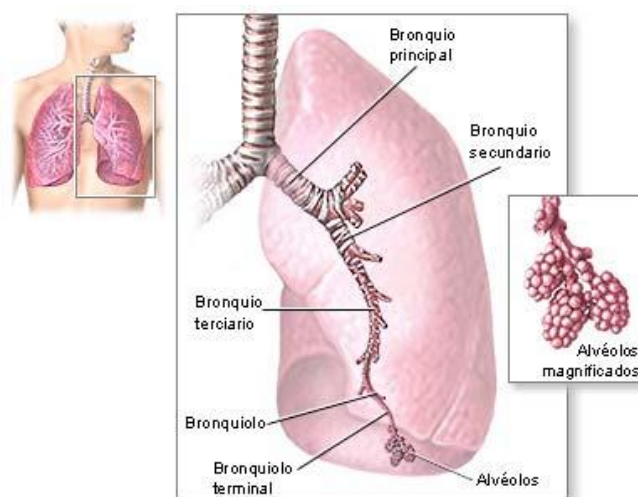
Los fármacos fibrinolíticos o trombolíticos son compuestos capaces de destruir un trombo o coágulo de origen patológico previamente formado, por lo que resultan muy útiles en el tratamiento del infarto agudo de miocardio. A modo general, el sistema fibrinolítico endógeno se activa por la presencia de un trombo intravascular, convirtiendo el denominado plasminógeno en plasmina, sustancia con gran poder fibrinolítico. Esta reacción puede desencadenarse farmacológicamente produciendo un estado de "lisis sistémica", o bien, ocurrir selectivamente a nivel del trombo de fibrina, dependiendo del fármaco empleado. Ninguno de estos fármacos diferencia entre un trombo oclusivo y un coágulo hemostático, por lo que pueden producir hemorragias a cualquier nivel si disuelve uno de estos coágulos. A modo general, los fármacos fibrinolíticos más habituales son la estreptoquinasa, la uroquinasa y la alteplasa. La estreptoquinasa es un activador exógeno del sistema fibrinolítico humano que es capaz de combinarse con el plasminógeno endógeno, para formar un complejo activador que, a su vez, cataliza la conversión del plasminógeno circulante en plasmina. Su dosis trombolítica produce un exceso de plasmina, que desborda el sistema antiplasmina endógeno, provocando un estado lítico sistémico caracterizado por la lisis de todos los trombos frescos. La mayoría de los individuos presentan cierto nivel de anticuerpos antiestreptoquinasa ya formados, que dan lugar a leves reacciones alérgicas (reacciones inmunogénicas). Después de la administración se desarrollan anticuerpos neutralizadores frente a la estreptoquinasa, que persisten durante alrededor de cuatro o cinco años. La uroquinasa es un fibrinolítico que presenta un menor número de complicaciones hemorrágicas y de reacciones alérgicas. Su principal inconveniente es su alto coste. La alteplasa, réplica de una proteína que es producida de forma natural por el organismo humano en cantidades extremadamente pequeñas, es un activador tisular del plasminógeno recombinante. No da lugar a reacciones alérgicas como la estreptoquinasa. La característica fundamental de la alteplasa es su alto grado de afinidad por la fibrina y, al ser un potente activador del plasminógeno, da lugar a su degradación en el trombo, especificidad que le diferencia de otros trombolíticos. Actúa sólo sobre el plasminógeno en presencia de fibrina en el trombo y no sobre el plasminógeno circulante. En cualquier caso, además de las reacciones alérgicas producidas por la estreptoquinasa, los únicos efectos adversos que pueden aparecer tras el uso de agentes fibrinolíticos son hemorragias sistémicas. En los casos más graves, pueden provocar hemorragias mortales a nivel cerebral.

❖ **Fármacos antiplaquetarios.**

Los fármacos antiplaquetarios son compuestos capaces de inhibir la actividad plaquetaria, implicada en los procesos de hemostasia primaria. La hemostasia primaria tiende a conseguir la formación de un coágulo resistente capaz de cerrar una posible discontinuidad en el sistema vascular y detener la salida de la sangre. Una hemostasia efectiva depende de unas complejas interacciones entre pared vascular, plaquetas y diversas proteínas plasmáticas implicadas en la coagulación (factores plasmáticos). Los antiplaquetarios más habituales son el dipiridamol, el ácido acetilsalicílico (AAS), la ticlopidina y el clopidogrel. El dipiridamol puede provocar, en algunas ocasiones, mareos y diversos trastornos gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos y diarreas. Su administración inhibe la adhesión de las plaquetas al subendotelio vascular, así como la activación plaquetaria inducida por el contacto de la sangre con superficies artificiales. El AAS, ampliamente utilizado como antiinflamatorio no esteroideo (AINE), actúa impidiendo la formación de prostaglandinas (PG) en el organismo, ya que inhibe de forma no específica la enzima ciclooxigenasa (COX). Las prostaglandinas se producen en respuesta a una lesión, o a ciertas enfermedades, y provocan inflamación y dolor. Además, el AAS actúa impidiendo la agregación de las plaquetas. De esta manera, reduce la probabilidad de que se formen coágulos en la sangre, lo cual es importante en determinadas situaciones clínicas. Por regla general, no suele producir reacciones adversas; únicamente en tratamientos crónicos a dosis elevadas puede conducir a un cuadro de salicilismo que se caracteriza por tinitus (ruido en los oídos), cefalea, pérdida de audición, vértigo, confusión mental, náuseas, vómitos y diarrea. Cuando se administran salicilatos como la aspirina de forma conjunta con determinados fármacos anticoagulantes (por ejemplo, acenocumarol) se puede agravar un estado hemorrágico. La ticlopidina actúa inhibiendo la unión plaquetaria. En algunas ocasiones, puede provocar agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, ciertas molestias digestivas (diarrea y náuseas) e incluso hepatitis. Estos efectos adversos, generalmente, se manifiestan en los primeros meses de tratamiento. El clopidogrel, por otra parte, es inactivo "in vitro" y requiere una activación hepática para ejercer sus efectos como antiagregante plaquetario. El metabolito activo inhibe selectiva e irreversiblemente la agregación plaquetaria. Dado que el metabolito activo del clopidogrel modifica de forma irreversible el receptor plaquetario, las plaquetas expuestas al fármaco permanecen alteradas el resto de su vida. En algunos casos puede provocar ciertos trastornos hemorrágicos, además de agranulocitosis, trombocitopenia, dolor abdominal, dispepsia, gastritis y estreñimiento.

TEMA 26. Aparato respiratorio.

La **respiración** es un proceso involuntario y automático, en que se extrae el O_2 del aire inspirado y se expulsan los gases de desecho con el aire espirado. El aire se inhala por la nariz, donde se calienta y humedece. Luego, pasa a la faringe, sigue por la laringe y penetra en la tráquea. A continuación, la tráquea se divide en dos bronquios, que se dividen de nuevo, una y otra vez, en bronquios secundarios, terciarios y, finalmente, en unos 250.000 bronquiolos. Al final, los bronquiolos se agrupan en racimos de alveolos pulmonares, pequeños sacos de aire, donde se realiza el intercambio de gases con la sangre. La respiración cumple con dos fases sucesivas, efectuadas gracias a la acción muscular del diafragma y de los músculos intercostales, controlados eficazmente por el centro respiratorio del bulbo raquídeo. En la inspiración, el diafragma se contrae y los músculos intercostales se elevan y ensanchan las costillas. La caja torácica gana volumen y penetra aire del exterior para llenar este espacio. Durante la espiración, el diafragma se relaja y las costillas descienden y se desplazan hacia el interior. La caja torácica disminuye su capacidad y los pulmones dejan escapar el aire hacia el exterior. El aparato respiratorio es capaz de captar el O_2 , necesario para ejercer las funciones del organismo, y eliminar el CO_2 producido como producto de desecho en todas las células. El O_2 tomado en los alvéolos pulmonares es llevado por los glóbulos rojos de la sangre hasta el corazón y después distribuido por las arterias a todas las células del cuerpo. El CO_2 , por su parte, es recogido por los glóbulos rojos y el plasma y es transportado por las venas cavas hasta el corazón, lugar desde el cual es llevado a los pulmones para ser eliminado al exterior.



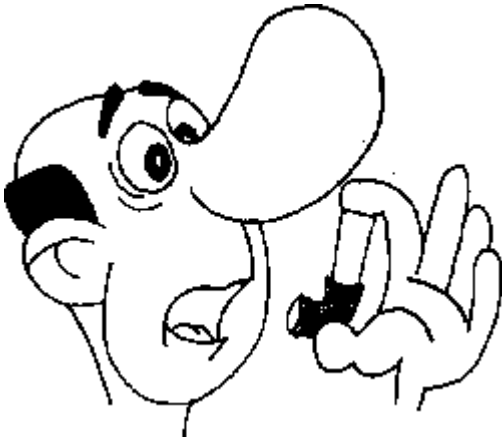
De forma general, el tabaco, el humo, los contaminantes atmosféricos, las infecciones de las vías respiratorias, algunos irritantes inespecíficos, el estrés y diversos factores emocionales, además de muchos medicamentos y alergias (ácaros, pólenes, polvo, partículas animales, hongos, esporas, gramíneas, etc.) pueden ser causa directa de crisis sobre el aparato respiratorio. Estas crisis suelen manifestarse en forma de numerosas enfermedades. Los principales fármacos utilizados en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el sistema respiratorio son, fundamentalmente:

- ❖ Antiasmáticos.
- ❖ Descongestionantes adrenérgicos tópicos.
- ❖ Mucolíticos y expectorantes.
- ❖ Antitusígenos.
- ❖ Balsámicos percutáneos.
- ❖ Antihistamínicos.

Antiasmáticos.

El asma es una enfermedad respiratoria caracterizada por inflamación crónica de las vías aéreas, a nivel de la mucosa bronquial, que causa episodios recurrentes de disnea (sensación de falta de aire), sibilancias (pitidos en el pecho con la respiración), tos y sensación de opresión en el pecho. Las pruebas de función respiratoria (espirometría) en el momento de una crisis demuestran obstrucción al flujo aéreo que mejora significativamente, sino del todo, con agentes broncodilatadores.

USO DE INHALADORES



LOS INHALADORES SON APARATOS PEQUEÑOS, PORTÁTILES, FÁCILES DE USAR, EXISTENTES EN EL MERCADO DESDE HACE MÁS DE 30 AÑOS COMO LA VÍA MÁS DIRECTA Y EFECTIVA PARA LLEVAR MEDICAMENTOS AL PULMÓN; LA UTILIZACIÓN DE LA VÍA INHALADA, ES DECIR QUE USA LA TOMA DE AIRE (INSPIRACIÓN), TIENE GRANDES VENTAJAS SOBRE OTRAS VÍAS COMO LA ORAL (TOMA DE JARABES, PASTILLAS, ENTRE OTRAS), PUES SE ENTREGAN DOSIS MENORES PERO EXACTAS DEL MEDICAMENTO EN FORMA RÁPIDA Y DIRECTA EN LAS VÍAS RESPIRATORIAS; ADEMÁS, SE HA CONVERTIDO EN LA HERRAMIENTA NÚMERO UNO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS TALES COMO EL ASMA Y LA BRONQUITIS CRÓNICA.

USO DE INHALADORES.

1. Compruebe que el envase está bien colocado en el adaptador bucal de plástico.
2. Agítelo durante unos segundos.
3. Quite la tapa.
4. Expulse el aire de los pulmones.
5. Sujete el frasco en posición invertida, como se indica en el dibujo. Meta la boquilla en la boca apretando los labios alrededor de la misma.



6. Haga una inspiración profunda por la boca apretando al mismo tiempo el frasco entre los dedos pulgar e índice.
7. Retire el aparato de la boca y retenga el aire en los pulmones durante unos segundos, luego espire lentamente.
8. No repita el proceso hasta pasados unos minutos.
9. Si se trata de un aerosol con corticoides, enjuáguese la boca.
10. Limpie bien el aparato (si enjuaga con agua la pieza de plástico guárdela bien seca).

Los fármacos antiasmáticos suelen dividirse en dos categorías distintas:

□ **Broncodilatadores directos.**

Suelen ser útiles en el tratamiento de ataques agudos de asma, aunque también pueden utilizarse como métodos profilácticos previos a una sesión de ejercicio intenso.

Los más habituales son:

✓ **Estimulantes β -adrenérgicos.**

Comprenden un grupo de fármacos, capaces de ser administrados por vía inhalatoria o por vía oral, que actúan como broncodilatadores sin controlar la inflamación subyacente en el asma por activación directa de los receptores β -adrenérgicos. De forma general, pueden ser no selectivos (β_1, β_2 -adrenérgicos) o selectivos (β_2 -adrenérgicos):

Fármaco	Vía inhalatoria	Vía oral
No selectivos (β_1, β_2-adrenérgicos)		
Hexoprenalina	(*)	(*)
Isoprenalina	(*)	
Orciprenalina	(*)	
Selectivos (β_2-adrenérgicos)		
Bambuterol		(*)
Clenbuterol		(*)
Fenoterol	(*)	(*)
Formoterol	(*)	
Procaterol		(*)
Salmeterol	(*)	
Salbutamol	(*)	(*)
Terbutalina	(*)	(*)

Las principales reacciones adversas que pueden aparecer tras un uso continuado de estimulantes β -adrenérgicos son, fundamentalmente:

- A nivel gastrointestinal, tras una dosis elevada, pueden aparecer náuseas y vómitos.
- A nivel cardiovascular pueden provocar taquicardia, palpitaciones e hipotensión. Los estimulantes selectivos β_2 -adrenérgicos producen menos efectos a nivel cardíaco, sobre todo si se administran por vía inhalatoria. Por vía oral, tanto los β_1, β_2 -adrenérgicos como los β_2 -adrenérgicos ejercen los mismos efectos. En algunos pacientes con problemas cardíacos el uso de estos fármacos puede llegar a ser mortal.
- A nivel respiratorio puede aparecer vasodilatación pulmonar, con la consiguiente desproporción en la relación ventilación-perfusión. Este hecho explica la observación de que la presión parcial de O_2 en sangre arterial puede experimentar un ligero descenso al administrar, fundamentalmente, un agonista β_2 -adrenérgico. Esta disminución de la presión parcial de O_2 , al reducir la transferencia del gas del aire inspirado a la sangre, provoca varias reacciones inmediatas en el organismo:
 - Aumenta la velocidad de la respiración y el volumen de aire inspirado produciéndose hiperventilación.
 - Se incrementa el ritmo cardíaco y el flujo de salida de la sangre.
 - El organismo produce más glóbulos rojos y hemoglobina para mejorar la capacidad de transporte del O_2 de la sangre.
- A nivel neurológico aparece ansiedad, temblores, espasmos, convulsiones, agitación y cefalea; en niños también pueden provocar trastornos en el sueño y en el comportamiento que, generalmente, desaparecen al cabo de 1-2 semanas de tratamiento. El uso de fármacos β -adrenérgicos por vía inhalatoria reduce en gran medida la aparición de efectos neurológicos.
- A nivel metabólico, por redistribución del potasio desde el plasma sanguíneo al interior de las células, los agonistas β -adrenérgicos pueden producir hipopotasemia, que determina la aparición de calambres y contracciones involuntarias sobre el músculo esquelético. La administración de β -adrenérgicos tras un ayuno prolongado o de forma conjunta con fármacos diuréticos potencia estos efectos. Algunos fármacos, como el salbutamol, son capaces de producir hiperglucemia, además de incrementar los niveles de ácidos grasos en sangre y provocar cuadros de cetoacidosis.

✓ **Bases xánticas (xantinas).**

Comprenden un grupo de fármacos, capaces de ser administrados por vía oral o por vía parenteral, que actúan como broncodilatadores directos y que ejercen ciertos efectos antiinflamatorios a nivel bronquial. Se ha demostrado que la adenosina ocasiona la contracción del músculo liso de las vías respiratorias y estimula la liberación de histamina a partir de las células presentes en el pulmón. Estos efectos pueden ser antagonizados por diversos fármacos derivados de las xantinas, en especial por la teofilina, una metilxantina, la cual bloquea los receptores de la adenosina en la superficie celular. La teofilina, a dosis diarias superiores a 20 µg/ml, puede provocar la aparición de diversos efectos adversos; a dosis superiores a 40 µg/ml los efectos negativos pueden llegar a ser muy graves. En este sentido, es un fármaco de estrecho margen terapéutico; además, dado que el inicio de su acción farmacológica es lento, no suele utilizarse durante las crisis agudas de asma. Los principales efectos adversos de la teofilina y sus derivados (aminofilina, teofilinato de colina, etc.) son, fundamentalmente:

- A nivel gastrointestinal puede producir náuseas, vómitos, diarrea, hemorragia intestinal y dolor abdominal. En los casos más graves puede aparecer un importante cuadro de deshidratación.
- A nivel del SNC puede producir irritabilidad, intranquilidad e insomnio. En los casos más graves pueden aparecer convulsiones, alucinaciones, cuadros maníacos e incluso coma e hipertermia. En niños puede provocar depresión e hiperactividad.
- A nivel cardiovascular puede producir taquicardia e hipotensión. En los casos más graves pueden aparecer arritmias cardíacas.
- A nivel cutáneo pueden aparecer erupciones.

La teofilina y sus derivados se metabolizan en el organismo gracias al sistema citocromo P450, a nivel hepático. En este sentido, enfermedades hepáticas, insuficiencias cardíacas congestivas, fiebres prolongadas e infecciones virales pueden disminuir la velocidad de eliminación del fármaco en el organismo. Algunos antibióticos, como las quinolonas antibacterianas y la eritromicina favorecen la acumulación de la teofilina en el organismo.

✓ **Anticolinérgicos.**

Comprenden un grupo de fármacos, capaces de ser administrados por vía inhalatoria o por vía oral, que únicamente actúan como broncodilatadores directos. Suelen ser útiles en el tratamiento de segunda línea de las crisis agudas de asma, como coadyuvante de los β₂-adrenérgicos de acción rápida. Los fármacos anticolinérgicos, también llamados antagonistas muscarínicos, son compuestos que bloquean competitivamente la acción de la acetilcolina liberada en las terminaciones que llegan a la musculatura lisa bronquial. Los más habituales son los alcaloides derivados de la atropina y el ipratropio. Dado que son compuestos muy polares y, por lo tanto, de elevada hidrosolubilidad, suelen eliminarse fácilmente por el organismo, por lo que sus efectos adversos son poco frecuentes y generalmente leves. En algunos casos pueden provocar epistaxis (sangrado nasal), sequedad de boca y garganta, visión borrosa e irritación de la mucosa nasal.

□ **Antiinflamatorios bronquiales.**

Suelen utilizarse únicamente como método profiláctico del asma.

Los más habituales son:

✓ **Inhibidores de la liberación de mediadores de la inflamación.**

Comprenden un grupo de fármacos que impiden la liberación de productos inflamatorios, como histamina, heparina, interleucinas, prostaglandinas, etc., por diferentes células pertenecientes al sistema inmunológico. Estudios en pacientes asmáticos han demostrado que diversos estímulos antigénicos y no antigénicos (ejercicio intenso, inhalación de aire frío, etc.) desencadenan respuestas broncoespásmicas provocadas por la liberación de mediadores de células inmunológicas cebadas. De este modo, el broncoespasmo asmático podría prevenirse mediante fármacos que evitan la desgranulación de las células cebadas. Estos fármacos son muy frecuentes en la prevención de ataques de asma; no son eficaces durante los ataques agudos. El más habitual es el cromoglicato disódico, que previene la liberación de histamina por los mastocitos. Resulta poco eficaz en adultos, aunque es muy apropiado en niños menores de 12 años por sus escasas reacciones adversas. Por regla general, no se requiere la interrupción del tratamiento. En algunos casos, puede producir dermatitis, urticaria y congestión nasal.

✓ **Glucocorticoides.**

Desde 1950, se han administrado glucocorticoides por vía oral o parenteral para combatir el asma crónica grave o exacerbaciones agudas e intensas del asma. En la actualidad son útiles como método de prevención del asma bronquial. La disponibilidad de presentaciones para aerosol mejoró en grado extraordinario la inocuidad de la aplicación de glucocorticoides, lo que permitió utilizarlos también en el asma moderada, con notables resultados clínicos. Los glucocorticoides poseen diversas acciones biológicas que afectan el proceso inflamatorio, pero los mecanismos básicos por los cuales reducen la broncorreactividad aun no han sido aclarados en su totalidad. Se han sugerido diversos mecanismos que incluyen:

- Inhibición de la síntesis de mediadores de la inflamación.
- Modulación de la producción de prostaglandinas y leucotrienos, como LTC₄ y LTD₄, que son potentes broncoconstrictores.
- Reducción del influjo celular. Los glucocorticoides inhiben la proliferación tanto de macrófagos como de linfocitos, al igual que la de las células presentadoras de antígenos.
- Incremento de la acción de los agonistas adrenérgicos sobre los receptores β_2 del músculo liso bronquial.
- Estabilización de las membranas celulares.

Todas estas acciones implican que los glucocorticoides en realidad no pueden producir relajación del músculo liso de las vías respiratorias de una manera directa, sino que disminuyen la reactividad bronquial, incrementan el calibre de las vías aéreas y disminuyen la frecuencia de las exacerbaciones asmáticas cuando se administran durante algún tiempo.

Administrados por vía inhalatoria, los glucocorticoides pueden producir irritación de las vías aéreas, tos y afonía por inflamación de las cuerdas vocales. En algunos casos, pueden determinar infecciones por *Candida albicans* a nivel orofaríngeo (candidiasis orofaríngea). Los glucocorticoides sistémicos, administrados por vía parenteral, pueden actuar deprimiendo el eje hipotálamo-hipofisoadrenal (HHA), produciendo alteraciones del ánimo y del apetito a corto plazo. A largo plazo, puede aparecer atrofia de la glándula adrenal. La complicación más grave tiene lugar tras interrumpir bruscamente la administración de glucocorticoides tras un uso prolongado, puesto que puede aparecer insuficiencia suprarrenal aguda, debido a una supresión del eje HHA. Si el tratamiento es corto (1-2 semanas), la función adrenal se recupera. La depresión del eje HHA depende de la dosis administrada y del tipo de glucocorticoide aplicado, además de la duración del tratamiento y la vía de administración. En este sentido, se recomienda administrar la mínima dosis efectiva, utilizando glucocorticoides de acción intermedia, como la prednisolona; además, en la medida de lo posible, debe evitarse una suspensión brusca del tratamiento. Se ha comprobado que dosis de glucocorticoides superiores a 100 mg/día durante 2 semanas pueden provocar la aparición del denominado síndrome de Cushing, caracterizado por cara de luna llena, obesidad de distribución central que afecta a cara, cuello y abdomen, atrofia muscular de extremidades, hipertensión arterial, diabetes mellitus, osteoporosis, cólicos nefríticos y fragilidad capilar que produce hematomas frecuentes.

De forma general, otros efectos adversos producidos durante el tratamiento crónico con glucocorticoides son:

- A nivel metabólico puede aparecer hiperglucemia y glucosuria, intolerancia a la glucosa, redistribución anómala de la grasa (cuello de búfalo, cara de luna llena, obesidad abdominal, etc.), hipopotasemia, retención hidrosalina y balance de calcio negativo. En algunos casos puede aparecer inhibición de la síntesis de colágeno, produciendo fragilidad capilar y retraso en la cicatrización de heridas y estrías vasculares.
- A nivel cardiovascular puede aparecer hipertensión arterial e hipertensión intracraneal.
- A nivel hormonal puede retrasarse el crecimiento en niños y, en mujeres, pueden aparecer alteraciones menstruales y diversos signos de hiperandrogenismo, tales como acné, piel grasa, hirsutismo (crecimiento excesivo de vello) e hipogonadismo.
- A nivel neuropsiquiátrico puede aparecer irritabilidad, insomnio, euforia, depresión e incluso psicosis.
- A nivel osteoarticular pueden aparecer miopatías, atrofia muscular, osteoporosis y necrosis vascular ósea.
- A nivel ocular pueden aparecer cataratas por aumento de la presión intraocular.

Los glucocorticoides están contraindicados en pacientes hipertensivos, diabéticos, tuberculosos y psicóticos, además de aquellos padecedores de glaucoma ocular.

Los glucocorticoides más habituales son, fundamentalmente, la metilprednisolona, la prednisolona, la betametasona, el acetato de cortisona, la clobetasona, la beclometasona, la fluticasona y la budesonida.

Descongestionantes adrenérgicos tópicos.

Los descongestionantes adrenérgicos tópicos comprenden un grupo de fármacos utilizados para aumentar la ventilación a nivel nasal en procesos de congestión de las vías respiratorias superiores (sinusitis, rinitis, etc.). Su mecanismo de acción se basa en estimular los receptores α -adrenérgicos situados en las membranas de las células musculares lisas que rodean los sinusoides, unos vasos venosos muy especializados situados en la cavidad nasal, disminuyendo el flujo sanguíneo y produciendo una vasoconstricción de la mucosa nasal. El contenido sanguíneo de los sinusoides determina el estado de hinchamiento de la mucosa nasal. Así, la nariz estará congestionada si los sinusoides están llenos, y descongestionada cuando están vacíos. Básicamente, en las membranas de las células musculares lisas que rodean los sinusoides aparecen tres tipos de receptores α -adrenérgicos:

- ❑ **Receptores α_1 -adrenérgicos postsinápticos.**
Son especialmente sensibles a la liberación de noradrenalina (NA) a partir de las fibras nerviosas simpáticas.
- ❑ **Receptores α_2 -adrenérgicos presinápticos.**
Son responsables del retrocontrol inhibitorio de la liberación de noradrenalina (NA).
- ❑ **Receptores α_2 -adrenérgicos postsinápticos.**
Son sensibles a la adrenalina, producida por la médula adrenal de las cápsulas suprarrenales.

Tanto la activación de los receptores α_1 -adrenérgicos como de los α_2 -adrenérgicos produce la contracción de las células musculares vasculares y reducen el contenido de sangre de la mucosa, provocando con ello la descongestión de ésta y el aumento del flujo aéreo. De los tres tipos de receptores, los α_2 -adrenérgicos son los principales responsables del control del proceso.

Los descongestionantes adrenérgicos tópicos más habituales son la fenilefrina, la metoxamina, la nafazolina, la oximetazolina, la tramazolina y la xilometazolina. De todos estos agentes farmacológicos, la metoxamina es el menos selectivo, ya que actúa tanto sobre receptores α_1 -adrenérgicos como α_2 -adrenérgicos, si bien es algo más activo sobre los primeros. Más selectiva es la fenilefrina, un agonista α_1 -adrenérgico, cuyo uso como descongestivo está en declive, aunque aún se emplea en clínica. Sin embargo, los descongestivos nasales más empleados son los agonistas α_2 -adrenérgicos, que producen efectos más potentes, duraderos y selectivos. Suele preferirse la administración tópica nasal a la oral (sistémica), ya que esta última precisa dosis que pueden producir mayores efectos adversos. Los agonistas α_2 -adrenérgicos utilizados como descongestivos nasales derivan de la clonidina, siendo el fármaco de referencia la oximetazolina.

Uno de los principales efectos adversos de los descongestionantes adrenérgicos es la congestión nasal de rebote, cuando disminuye el efecto vasoconstrictor inicial sobre la mucosa nasal. Parece que lo mejor para evitar la congestión de rebote es no abusar de los descongestivos adrenérgicos tópicos (estos fármacos no deben utilizarse durante más de 5 días seguidos). Los adrenérgicos sistémicos no suelen ocasionar congestión de rebote y producen una vasoconstricción más duradera y completa (hay zonas de la mucosa nasal y paranasal que no se alcanzan en aplicación tópica). Sin embargo, su acción es más lenta y, sobre todo, puede producir una vasoconstricción periférica generalizada que, en ciertos casos, puede dar lugar a problemas de hipertensión. Administrados por vía tópica, los descongestionantes adrenérgicos también pueden producir picor nasal, sequedad de boca y sensación de quemazón localizada.

Mucolíticos y expectorantes.

Los fármacos mucolíticos son sustancias que disminuyen la viscosidad de las secreciones nasales (fluidificación nasal). Contienen grupos tiol (-SH) en su estructura, por lo que son capaces de romper los abundantes puentes disulfuro presentes en las secreciones mucoides. Los mucolíticos más habituales son:

- ❖ Derivados tiólicos: acetilcisteína, carbocisteína, citiolona, letosteina y mesna.
- ❖ Derivados de la vasicina: bromhexina, ambroxol y adamexina.

La acetilcisteína, administrada por vía inhalatoria, puede provocar broncoespasmo; por vía oral puede provocar náuseas, dolor abdominal, vómitos, fiebre, urticaria y tinitus (ruido en los oídos). La acetilcisteína puede empeorar la enfermedad en pacientes con úlcera péptica. El mesna, más conocido como mercaptosulfato sódico, puede producir tos, espasmos bronquiales, irritación nasal, dolor y sensación de quemazón a nivel epigástrico y, en niños, puede provocar náuseas y vómitos por ingestión de las mucosidades. La bromhexina puede producir náuseas, dolor de estómago y trastornos respiratorios.

Los fármacos expectorantes son, por otra parte, compuestos que por mecanismos reflejos aumentan la cantidad de agua en las secreciones nasales. Los más habituales son el yoduro de potasio, el cloruro de amonio y el guayacolato de glicerilo. Todas estas sustancias producen una condición asociada a medicamentos; esto es, siempre aparecen asociadas a más de un compuesto. Se sabe que son sustancias irritantes de la mucosa gástrica, que estimulan la producción de secreciones en las vías aéreas, pero se ha demostrado que en general no son muy efectivos.

Cuando un paciente tiene muchas secreciones bronquiales, lo más habitual para eliminarlas es la inducción de tos y la quinesioterapia respiratoria, que engloba un conjunto de procedimientos utilizados como apoyo en el tratamiento de desórdenes respiratorios en niños y adultos. Sus objetivos se orientan a mejorar la función pulmonar permitiendo acortar el período de enfermedad y logrando una respuesta sintomática favorable y rápida en la mayoría de los casos. Las maniobras frecuentemente utilizadas en los pacientes con indicación de quinesioterapia respiratoria son aquellas tendientes a favorecer la eliminación de secreciones, disminuir la obstrucción bronquial y facilitar el mecanismo de tos como objetivos primeros. Entre ellas podemos encontrar los drenajes posturales, las compresiones torácicas y la aspiración de secreciones.

Antitusígenos.

Los fármacos antitusígenos son compuestos utilizados para inhibir el centro reflejo de la tos. La tos no es una enfermedad en sí misma, sino que es la principal manifestación clínica de múltiples enfermedades. Es una respuesta fisiológica normal, un reflejo con el que el organismo intenta defenderse ante una posible injuria del aparato respiratorio. En el epitelio respiratorio, entre las células ciliadas características, existen unas células caliciformes y diversas terminaciones nerviosas que actúan como receptores vegetativos que, al ser estimulados, provocan la tos. Los receptores de la tos se encuentran fundamentalmente en la tráquea y en los bronquios. El principal mecanismo de estimulación de la tos, es la presencia de mucus o de secreciones dentro de la vía aérea. También hay receptores en las fosas nasales, en el oído medio, en la faringe y en la laringe. La tos debe evitarse siempre que no sea productiva.

Los fármacos antitusígenos suelen ser derivados narcóticos opiáceos capaces de producir sedación y depresión a nivel del sistema respiratorio. Los más habituales son la codeína, la folcodina, el dextrometorfano, la noscapina y la dimemorfinina. En dosis mantenidas producen dependencia. La codeína puede agravar el enfisema pulmonar, además de provocar broncoconstricción y espesamiento de las secreciones bronquiales, estreñimiento, anorexia, náuseas, vómitos, sequedad de boca, visión borrosa, rubor y palpitaciones; a nivel del SNC, la codeína puede provocar cefalea, nerviosismo, excitación, confusión mental y debilidad. En caso de sobredosis puede aparecer somnolencia, miosis moderada, dificultad respiratoria e incluso coma. No se debe utilizar en niños menores de 2-3 años. El dextrometorfano produce una menor dependencia que la codeína. Puede producir somnolencia, vértigo, excitación, confusión mental, náuseas, vómitos, dolor de estómago y estreñimiento. Su administración resulta útil en niños menores de 2-3 años.

Balsámicos percutáneos.

Los balsámicos percutáneos incluyen un grupo de compuestos utilizados como expectorantes por aumentar la cantidad de agua en las secreciones respiratorias. Suelen administrarse por fricción a nivel del pecho, cuello o espalda. El más habitual es el alcanfor (Vicks VapoRub), capaz de producir numerosas intoxicaciones por sobredosis en niños menores de 4 años que cursan con apnea (interrupción completa del flujo nasobucal), quemazón de boca y garganta, irritación cutánea, náuseas, vómitos y dolor epigástrico. En los casos más graves puede producir confusión, ansiedad, mareos, convulsiones, alteración del comportamiento y pérdida del conocimiento.

Antihistamínicos.

La histamina es una amina depresora sintetizada fundamentalmente por los mastocitos y los basófilos, mediante descarboxilación de la histidina. Se considera como una hormona hística que contribuye a regularizar el tono de la musculatura lisa por inducir vasodilatación; además, está implicada en numerosos procesos alérgicos. Existen al menos tres tipos distintos de receptores para la histamina, a saber: receptores H₁, receptores H₂ y receptores H₃. También la histamina funciona como un neurotransmisor en el SNC, ya que aparecen altas concentraciones de receptores H₁ en el tálamo, hipotálamo y ciertas regiones del cerebelo y cerebro anterior. Las neuronas que contienen histamina participan en la regulación de la sed, la temperatura corporal y la secreción de hormona antidiurética, así como en el control de la presión sanguínea y la percepción del dolor. Los receptores H₁ están relacionados con la respuesta alérgica inmediata. Los receptores H₂ se encuentran involucrados en la regulación de la secreción del jugo gástrico y HCl estomacal, de modo que los antagonistas H₂ son ampliamente utilizados en el tratamiento de la úlcera péptica. Los receptores H₃ parecen estar presentes en las terminaciones nerviosas histaminérgicas, donde ejercen una regulación negativa (retroregulación o feed-back).

Los fármacos antihistamínicos son sustancias que reducen los efectos de la histamina en el organismo, por lo que resultan muy útiles en el tratamiento de la rinitis y las dermatitis alérgicas, además de diversas enfermedades gástricas. Generalmente, se conoce como antihistamínicos únicamente a los antagonistas de los receptores H₁, especialmente aquellos utilizados en el tratamiento de las rinitis y dermatitis alérgica. Fundamentalmente, son antagonistas competitivos reversibles de la histamina a nivel de los receptores H₁. Su efecto terapéutico es más efectivo cuando ha sido administrados en forma profiláctica; esto se debe a que impiden las reacciones iniciadas por la histamina, pero no las revierten.

En la actualidad se conocen dos tipos de agentes antihistamínicos, a saber:

- Antihistamínicos “clásicos” o de 1ª generación (APG): difenhidramina, dimenhidrinato, clorfeniramina, tripolidina, hidroxizina y prometazina.

- Antihistamínicos de 2ª generación (ASG): cetirizina, astemizol, ebastatina, loratadina y terfenadina.

A dosis terapéuticas, todos los APG producen somnolencia y sedación en un 25% de los pacientes. También pueden producir sensación de cansancio y debilidad. Sin embargo, en algunos pacientes generan inquietud, hiperactividad e insomnio. Los niños son muy sensibles a su acción tóxica y, pese a metabolizarlos más rápidamente que el adulto, fácilmente pueden presentar excitación, alucinaciones, convulsiones y coma. La sedación limita el uso de APG en aquellas personas que realicen actividades que requieran un elevado estado de alerta, como conductores de vehículos, transportistas de maquinaria pesada, estudiantes, etc. Un uso continuado de APG puede causar una cierta tolerancia. La clorfeniramina es la única que cuenta con una presentación inyectable, muy útil en procesos agudos graves (caso del shock anafiláctico) que requiere de administración parenteral. Los ASG, por otra parte, muestran un perfil de seguridad mejor que sus antecesores clásicos, pues ofrecen al paciente buen estado de alerta y concentración en sus tareas cotidianas. Todos son de administración oral, no contándose por el momento con presentaciones parenterales. Son muy liposolubles, hecho que les impide atravesar la barrera hemoencefálica, no generando efectos adversos a nivel del SNC a las dosis efectivas. Se usan en la prevención y alivio de los estornudos, prurito y rinorrea en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica, así como en el tratamiento del prurito en pacientes con urticaria. En casos de sobredosis pueden provocar trastornos psiquiátricos, alucinaciones y depresión.

TEMA 27. Terapia antineoplásica.

El término **neoplasia** hace referencia a aquella masa de crecimiento celular anormal, habitualmente conocida como tumor, producida por una multiplicación clonal e incontrolada de alguna célula del organismo. Los tumores generalmente no cumplen ninguna función útil y crecen a expensas de los tejidos sanos. En términos generales, los tumores parecen ser ocasionados por una regulación anormal en el crecimiento de las células. Característicamente, el crecimiento de las células en el cuerpo está controlado de una manera estricta (únicamente se crean nuevas células para reemplazar las viejas o para desempeñar nuevas funciones). Las células que resultan dañadas o que ya no se necesitan mueren para dar espacio a las células de reemplazo sanas. De esta manera, si el equilibrio de crecimiento y muerte de células se trastorna, se puede formar un tumor. Los tumores se clasifican en benignos, cuando comprenden masas celulares de crecimiento lento y usualmente inofensivas, dependiendo de su ubicación, o malignos (cáncer), cuando son masas de crecimiento rápido y con probabilidades de diseminarse y originar problemas graves. Las anomalías del sistema inmune, el cual usualmente detecta y bloquea el crecimiento anómalo, pueden ocasionar tumores. Otras causas de posible aparición de tumores son la radiación, las anomalías genéticas, la exposición a los rayos del sol, el tabaquismo, ciertos virus, el benceno, ciertos hongos venenosos y las aflotoxinas, venenos producidos por un organismo que algunas veces crece en las plantas de maní. De forma general, el tabaco causa más muertes que cualquier otro agente ambiental. Algunos tumores son más comunes en los hombres que en las mujeres, otros son más comunes en los niños o en los ancianos y algunos otros varían de acuerdo con la dieta, el medio ambiente y con factores de riesgo genético. La terapia antineoplásica comprende todo el conjunto de fármacos empleados para la eliminación de tumores.

En función de su mecanismo de acción, los fármacos antineoplásicos suelen dividirse en cuatro categorías:

- ❖ Antineoplásicos que actúan sobre el DNA celular.
Los más habituales son:
 - Agentes alquilantes.
 - ✓ Mostazas nitrogenadas: ifosfamida, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán y trofosfamida.
 - ✓ Nitrosoureas: carmustina, estramustina, fotemustina y lomustina.
 - ✓ Etilenoiminas: altretamina y tiotepa.
 - ✓ Alquilsulfonatos: busulfán.
 - ✓ Triazenos: dacarbazina, procarbazona y temozolomida.
 - Antimetabolitos.
 - ✓ Análogos de pirimidinas: citarabina y tegafur.
 - ✓ Análogos de purinas: cladribina, fludarabina, pentostatina y tioguanina.
 - ✓ Análogos del ácido fólico: metotrexato.
 - Antibióticos citostáticos.
 - ✓ Antraciclinas: daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrona, pirarubicina y amsacrina.
 - ✓ Otros: bleomicina y mitomicina.
 - Complejos de platino: carboplatino, cisplatino y oxiplatino.
 - Derivados de la epipodofilotoxina: etopósido y tenipósido.
 - Camptotecinas: irinotecán y topotecán.
- ❖ Antineoplásicos que actúan sobre la mitosis celular sin afectar al DNA.
Los más habituales son:
 - Alcaloides de la Vinca: vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina.
 - Taxoides: docetaxel y paclitaxel.
- ❖ Antineoplásicos que actúan sobre factores extracelulares de la división celular.
Los más habituales son:
 - Antagonistas de estrógenos.
 - ✓ Bloqueantes de receptores estrogénicos: tamoxifeno y toremifeno.
 - ✓ Inhibidores de la enzima aromatasa: aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, formestano y letrozol.
 - Antagonistas de andrógenos.
 - ✓ Bloqueantes de receptores androgénicos: flutamida y bicalutamida.
 - ✓ Estrógenos.
 - Progestágenos: caproato de gestonorona, medroxiprogesterona y megestrol.
 - Análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH): buserelina, gosereлина, leuprorelina y triptorelina.
 - Interferones: IFN- α , IFN- β e IFN- γ .

- ❖ Antineoplásicos que actúan sobre el sistema inmunitario. Los más habituales son:
 - Factor de necrosis tumoral (TNF).
 - Interleucinas (IL).
 - Anticuerpos monoclonales (AcMo).
 - Vacuna BCG (vacuna antituberculosa).

Aspectos generales de los efectos adversos de los agentes citostáticos.

El objetivo del tratamiento tumoral con agentes antineoplásicos se basa en la destrucción de todas las células cancerosas ya que, debido a las características de las mismas se puede considerar que una sola célula puede producir una recidiva del mismo. Para lograr dicho objetivo hay que tener en cuenta que una dosis de un fármaco antineoplásico citotóxico destruye una fracción constante de células malignas. Para ilustrar este concepto se puede considerar que un tumor sólido de 2 cm de diámetro, que se haya en los límites de los procedimientos diagnósticos, contiene aproximadamente 10⁹ células malignas. Una dosis de un fármaco citotóxico que destruya el 99,9% de células malignas dejaría 10 millones de células viables. Este hecho implica que el tratamiento farmacológico debe ser repetitivo para que se pueda obtener un control de la neoplasia. De forma general, los fármacos citostáticos son muy tóxicos para el organismo; además, pueden actuar sobre células propias y provocar diversos tipos de daño tisular. Dado que, en función del tipo de tumor tratado y de la terapia utilizada, que normalmente incluye la administración conjunta de diversos fármacos, el tratamiento antineoplásico puede llegar a ser muy complejo, ofreciendo numerosísimas reacciones adversas. De forma general, los efectos adversos más frecuentes son:

- A nivel hematológico puede aparecer aplasia medular (depresión medular que afecta a una o más líneas celulares, especialmente leucocitos y megacariocitos, productores de plaquetas; cabe recordar que la médula ósea es el principal órgano de producción de células sanguíneas). Este efecto, causado por la mayor parte de los agentes citostáticos, aparece limitado por la dosis administrada. Cuando se reprime la producción de células sanguíneas puede aparecer anemia; además, puede incrementarse la probabilidad de infección en el organismo.
- A nivel gastrointestinal suelen aparecer náuseas, vómitos y mucositis bucal (inflamación de la mucosa bucal). Este efecto, causado por la mayor parte de los agentes citostáticos, aparece limitado por la dosis administrada. Suele resultar muy incómodo para el paciente que, en numerosas ocasiones, decide incluso abandonar el tratamiento, siempre y cuando sea posible. La aparición de los vómitos depende de la capacidad emetógena de los agentes citostáticos, de la dosis administrada y del tiempo de tratamiento requerido por cada paciente.

Poder emetizante		
Alto	Medio	Bajo
Mostazas nitrogenadas. Cisplatino. Mitomicina. Actinomicina D. Carmustina. Doxorubicina	Citarabina. 5-Fluorouracilo. Bleomicina. Metotrexato.	Alcaloides de la Vinca. Clorambucilo. Melfalán. Etopósido.

En ocasiones aparecen vómitos no relacionados con los fármacos antineoplásicos. En cualquier caso, durante un tratamiento antineoplásico se suelen utilizar diversos fármacos antieméticos específicos como la ondansetrona y la tropisetrona. La mucositis bucal puede evitarse mediante la administración de analgésicos locales. La sequedad de boca suele evitarse mediante el uso de fármacos sialogogos, productores de saliva, como el clorato sódico o el clorato potásico.

- A nivel neurológico pueden aparecer encefalopatías, mielopatías, meningitis asépticas, síndromes cerebelosos o neuropatías periféricas, normalmente relacionadas con la administración de alcaloides de la Vinca, taxoides, cisplatino y metotrexato.
- A nivel dermatológico suele aparecer alopecia, que fundamentalmente aparece relacionada con la administración de antraciclinas, taxoides, ifosfamida, ciclofosfamida y etopósido.
- A nivel gonadal puede aparecer atrofia testicular en varones y alteraciones menstruales, menopausia precoz y disminución o supresión de la libido en mujeres. Estos efectos aparecen causados fundamentalmente por las mostazas nitrogenadas, las nitrosoureas, el busulfán, el clorambucilo y el melfalán.
- Aunque es menos frecuente, a nivel nefrouinario puede aparecer insuficiencia renal, aguda o crónica, y cistitis hemorrágica. Estos efectos aparecen causados fundamentalmente por el cisplatino y el metotrexato. La vincristina, por su parte, puede provocar retención urinaria.

- Otros:
 - El metotrexato puede provocar hepatotoxicidad.
 - La bleomicina puede provocar neumotoxicidad.
 - Las antraciclinas pueden producir cardiotoxicidad.
 - Los interferones pueden originar cuadros pseudogripales (falsos síndromes gripales), cursando con fiebre, escalofríos, mialgias, fatiga, disnea, cefalea, etc.

Los efectos tóxicos que aparecen como consecuencia de la administración de fármacos citostáticos pueden aparecer: 1) de forma inmediata, al cabo de unas 3-6 horas del momento de administración del agente terapéutico, 2) de forma precoz, al cabo de varias días o semanas, 3) de forma retardada, al cabo de varias semanas o meses, o 4) de forma tardía, al cabo de varias meses e incluso años. Los efectos adversos que aparecen de forma retardada o tardía suelen ser los más graves; además, no suelen controlarse en el medio hospitalario.

TEMA 28. Terapia antiinfecciosa.

Las enfermedades infecciosas comprenden un amplio grupo de trastornos originados por organismos, normalmente microscópicos, como las bacterias, los virus y los hongos, y ocasionalmente macroscópicos, como los helmintos (gusanos), capaces de producir un determinado cuadro sintomatológico y patológico en el ser humano. Su rango de acción abarca desde el resfriado común y las infecciones de oído, hasta infecciones potencialmente fatales como la hepatitis y la pulmonía. La terapia antiinfecciosa hace referencia, por lo tanto, a todos aquellos métodos utilizados en el tratamiento de las enfermedades infecciosas.

Dentro de la terapia antiinfecciosa pueden distinguirse distintas categorías, a saber:

- Fármacos antibióticos.
- Fármacos antimicobacterianos.
- Fármacos antifúngicos.
- Fármacos antiparasitarios.
- Fármacos antivirales.

Fármacos antibióticos.

Los antibióticos son sustancias antimicrobianas producidas por ciertos microorganismos, como bacterias, hongos y algas, que se utilizan en el tratamiento de enfermedades infecciosas. La elección de uno u otro antibiótico en el tratamiento de una infección depende del microorganismo infeccioso (obtenido por cultivo o supuesto por la experiencia), de la sensibilidad del propio microorganismo (obtenida por un antibiograma o supuesta por la experiencia), de la gravedad de la enfermedad, de la toxicidad, de los antecedentes de alergia del paciente y del coste económico. En infecciones graves puede ser necesario combinar varios antibióticos. La vía de administración puede ser oral (cápsulas, sobres, etc.), tópica (colirios, gotas, etc.) o inyectable (intramuscular o intravenosa). Las infecciones graves suelen requerir la vía intravenosa. Los antibióticos actúan a través de dos mecanismos distintos: 1) matando los microorganismos existentes (acción bactericida), o 2) impidiendo su reproducción (acción bacteriostática). Los antibióticos, a modo general, pueden clasificarse en seis categorías distintas:

□ **Antibióticos betalactámicos.**

Hoy en día, existen dos grandes categorías de antibióticos betalactámicos: las penicilinas y las cefalosporinas. Las penicilinas (ampicilina, amoxicilina, oxacilina, etc.) son los antibióticos más antiguos que se conocen, y siguen siendo los fármacos de primera elección en numerosas infecciones. Básicamente, actúan rompiendo la pared bacteriana. Las cefalosporinas (cefadrina, cefprozil, cefotaxima, ceftazidima, etc.) son antibióticos en parte similares a las penicilinas pero, a diferencia de estas, que proceden parcial o totalmente de los hongos *Penicillium notatum* y *Penicillium chrysogenum*, las cefalosporinas son moléculas procedentes del hongo *Cephalosporium acremonium*. De igual modo que las penicilinas, las cefalosporinas actúan rompiendo la pared bacteriana. A modo general, tanto penicilinas como cefalosporinas pueden ocasionar reacciones cutáneas de hipersensibilidad inmediata o tardía (tras 72 horas a partir del momento de administración). Estas reacciones suelen manifestarse con prurito, urticaria o angioedema, pudiéndose agravar en caso de administración conjunta con fármacos β -bloqueantes. Además, también pueden aparecer diarreas e incluso colitis pseudomembranosa como consecuencia de la acción de una toxina excretada por *Clostridium difficile*, vinculada al uso parenteral de cefalosporinas. En estos casos se debe proceder a una sustitución del tratamiento. Las penicilinas, como norma fundamental, nunca deben administrarse de forma conjunta con cefalosporinas, puesto que pueden aparecer interacciones entre ellas.

Otro antibiótico betalactámico importante es el aztreonam. Este compuesto es bactericida y su mecanismo de acción es similar al de las penicilinas y cefalosporinas. Sus principales reacciones adversas cursan con diarrea, náuseas y vómitos. En raras ocasiones provoca reacciones locales de hipersensibilidad. Además, parece no tener inmunogenicidad cruzada con las penicilinas, pudiéndose administrar en pacientes alérgicos a las mismas.

□ **Tetraciclinas.**

Las tetraciclinas (oxitetraciclina, demeclociclina, doxiciclina, minociclina, etc.), procedentes de *Streptomyces aureofaciens*, son compuestos bacteriostáticos capaces de inhibir la síntesis de proteínas bacterianas. Tienen un espectro de actividad muy amplio. Por regla general, no suelen producir reacciones de hipersensibilidad. Sin embargo, sus efectos adversos son diversos. Básicamente, pueden producir diarreas, náuseas, vómitos, enterocolitis, úlceras gastroesofágicas, fotosensibilidad y fototoxicidad (pueden inducir quemaduras cuando los pacientes se exponen al sol), caries y coloración grisácea de los dientes; en algunos tratamientos prolongados pueden incluso provocar una coloración anormal a nivel de piel y uñas. Las tetraciclinas están totalmente contraindicadas durante el embarazo y en niños de hasta 12 años, ya que son capaces de fijarse al esmalte dentario durante su calcificación, produciendo hipoplasia, erosiones, manchas, etc. Esta reacción no tiene más tratamiento médico que la restauración odontológica.

Las tetraciclinas pueden sufrir innumerables interacciones con iones divalentes (Ca^{2+} , Mg^{2+} , etc.) y trivalentes (Fe^{3+} , etc.), formando quelatos e impidiendo su absorción. Por este motivo, debe separarse la administración de antiácidos (fosfato de aluminio, salicilato de bismuto, carbonato cálcico, bicarbonato sódico, etc.), ricos en estos metales, o de medicamentos elaborados a base de hierro, calcio, magnesio o zinc. En este sentido, también se recomienda evitar en la medida de lo posible la ingesta de leche durante el tratamiento por su elevada cantidad en calcio.

□ **Cloranfenicol.**

El cloranfenicol fue el primer antibiótico de amplio espectro descubierto, a partir de *Streptomyces venezuelae*. Actúa penetrando en las bacterias y uniéndose a las estructuras que sintetizan proteínas; de esta forma se inhibe el crecimiento y el desarrollo bacteriano. Este antibiótico también puede penetrar en las células humanas causando diversos efectos nocivos con un elevado índice de mortalidad. Por este motivo, es un fármaco muy poco utilizado en la actualidad. En niños recién nacidos puede provocar colapso vasomotor al ser administrado en elevadas dosis por vía parenteral. En algunos casos, puede producir anemia aplásica, además de diversos trastornos gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, diarreas, alteraciones del gusto, inflamación de la lengua y/o de la mucosa bucal. Administrado en forma de colirio en tratamientos prolongados puede provocar otitis, trastornos ópticos, etc. Además, puede producir reacciones de hipersensibilidad. El cloranfenicol es un inhibidor enzimático del citocromo P450, por lo que es capaz de prolongar la vida media de la fenitoína, el paracetamol, algunos hipoglicemiantes orales y diversos anticoagulantes orales.

□ **Aminoglucósidos.**

Los aminoglucósidos son una familia de antibióticos bactericidas, obtenidos a partir de hongos de los géneros *Streptomyces* y *Micromonospora*, capaces de inhibir la síntesis proteica y que se caracterizan por su estrecho margen terapéutico, lo que obliga a administrarlos bajo esquemas posológicos muy concretos. Los más habituales son la estreptomina, la neomicina, la tobramicina y la gentamicina. De forma general, son nefrotóxicos y ototóxicos, provocando una toxicidad irreversible en un importante número de pacientes. Los aminoglucósidos son compuestos capaces de interactuar con antibióticos betalactámicos, potenciando su efecto bactericida.

□ **Glucopéptidos.**

Los glucopéptidos son antibióticos naturales, con actividad primariamente bactericida y de estrecho margen terapéutico. Los más habituales son la vancomicina y la teicoplanina. Los efectos adversos más frecuentes de la vancomicina son nefrotoxicidad, ototoxicidad, dolor en el punto de inyección, inflamación de la vena donde se administra, mareos, picor en la piel, náuseas y vómitos. Una de las reacciones más habituales de la vancomicina es el denominado síndrome del cuello enrojecido, que se manifiesta con fiebre y un eritema muy característico sobre la base del cuello. La vancomicina no debe administrarse sobre mujeres embarazadas, puesto que es capaz de pasar a la leche materna, aunque no es absorbido en el tracto gastrointestinal del lactante. Sin embargo, puede provocar en algunos casos diarrea en el niño. La teicoplanina no produce ototoxicidad; tampoco provoca el mencionado síndrome del cuello enrojecido. Sin embargo, es una sustancia nefrotóxica, aunque en menor medida que la vancomicina. Los efectos adversos más frecuentes son fiebre, disminución del número de leucocitos y plaquetas en sangre, dolor en el punto de inyección, inflamación de la vena en el lugar de administración, erupciones en la piel y fallo renal. En la actualidad no se han realizado estudios adecuados sobre el efecto de la teicoplanina en mujeres embarazadas.

□ **Macrólidos.**

Los macrólidos son fármacos bacteriostáticos cuyo mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la síntesis proteica por unión al ribosoma a nivel de la subunidad 50S. Los más habituales son la eritromicina, la claritromicina y la azitromicina, procedentes de diferentes microorganismos. Los efectos adversos más frecuentes de la eritromicina son dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarreas, hiperacidez gástrica, calambres abdominales, ictericia y hepatitis. En el caso de la claritromicina y la azitromicina, las reacciones adversas son las mismas, aunque mucho más leves y transitorias. Los macrólidos, especialmente la eritromicina, pueden interactuar con el cloranfenicol, la fenitoína, las heparinas y algunas vitaminas. Además, son capaces de incrementar los niveles plasmáticos de la teofilina, la carbamazepina, la digoxina, la cisaprida, la warfarina y la ergotamina por inhibición del citocromo P450. La eritromicina es uno de los pocos antibióticos permitidos en el embarazo.

Otros antiinfecciosos a destacar, no presentes en las categorías anteriores, son la asociación trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol), la nitrofurantoína, las fluorquinolonas (ciprofloxacino, etc.) y el metronidazol. El cotrimoxazol es una asociación de trimetoprim con sulfametoxazol, que presentan efectos sinérgicos. Resulta activo frente a cocos Gram-(+) y bacilos Gram(-). Está indicada fundamentalmente en el tratamiento de infecciones por *Pneumocystis carinii*. Puede provocar náuseas, vómitos, prurito, erupciones cutáneas y diversos trastornos hepato biliares. En pacientes con SIDA, la incidencia de los efectos adversos suele aumentar hasta un 80% de los casos. La nitrofurantoína es un antibacteriano quimioterápico que se utiliza en el tratamiento de infecciones urinarias. Produce reacciones adversas leves y transitorias que cursan normalmente con náuseas y vómitos. Las fluorquinolonas comprenden antibacterianos que actúan inhibiendo la actividad de la topoisomerasa, enzima que produce el superenrollamiento de la cadena del DNA bacteriano. Los efectos nocivos más frecuentes varían entre náuseas, diarreas, vómitos, dolor abdominal, insomnio, nerviosismo, convulsiones, dolor de cabeza y fotosensibilidad, sobre todo cuando el tratamiento es prolongado. Hay ocasiones en que pueden producir artropatías al ser asociadas con corticoides, como por ejemplo la rotura del tendón de Aquiles. El metronidazol es un antibiótico que actúa destruyendo especialmente las bacterias que no requieren oxígeno para sobrevivir (bacterias anaerobias). Este tipo de infecciones se localizan con frecuencia en el intestino, los huesos, el cerebro y los pulmones. Los efectos adversos de la metronidazol son, en general, leves y transitorios. Puede producir cefalea, náuseas, pérdida del apetito y anorexia, sequedad de boca, sabor metálico y, en menor medida, vómitos, diarrea, dolor abdominal, trombocitopenia y leucopenia. También puede provocar ciertas alteraciones cardiovasculares tras una administración intravenosa, como por ejemplo tromboflebitis (inflamación a nivel venoso, acompañada a menudo de un trombo). Ocasionalmente puede provocar irritación a nivel del bulbo vaginal en mujeres.

Fármacos antimicobacterianos.

Los fármacos antimicobacterianos son aquellos compuestos que se utilizan para el tratamiento de las infecciones por micobacterias, fundamentalmente *Mycobacterium tuberculosis* (bacilo de Koch), agente causal de la tuberculosis, infección bacteriana crónica que se caracteriza por la formación de granulomas caseificantes en los tejidos afectados y por una hipersensibilidad mediada por células. Cada año se producen en el mundo 8 millones de nuevos casos y mueren anualmente por esta infección casi 3 millones de pacientes. La mayoría de los casos se producen en países en vías de desarrollo, aunque, con la epidemia de SIDA, la incidencia de la tuberculosis ha aumentado de forma considerable en el mundo entero. España es uno de los países occidentales con incidencia más elevada de tuberculosis. Los tratamientos con antimicobacterianos suelen ser largos, de unos 6 meses como mínimo; en pacientes enfermos de SIDA, el tratamiento suele prolongarse hasta 9 meses. Además, las micobacterias suelen crear fácilmente resistencia frente a estos fármacos. Por este motivo, suele recurrirse a la administración conjunta de distintos compuestos tuberculostáticos. Actualmente, para evitar el incumplimiento del tratamiento (especialmente en pacientes drogadictos y alcohólicos), muchos tuberculosos suelen hospitalizarse durante 2-3 semanas, llevando a cabo un marcado seguimiento de la terapéutica utilizada.

Los fármacos antimicobacterianos más habituales son:

➤ **Isoniazida.**

La isoniazida es un fármaco antimicobacteriano que actúa bloqueando la enzima micolato sintetasa, encargada de formar los denominados ácidos micólicos, que son los constituyentes esenciales de la pared micobacteriana. Además de diversos trastornos gastrointestinales, como náuseas y vómitos, puede producir hepatotoxicidad y polineuritis que se evita administrando de forma asociada la vitamina B₆ (piridoxina); este es el caso del Cemidon® 150 B6. La isoniazida, de forma general, es capaz de potenciar la acción de los anticoagulantes sobre el organismo.

➤ **Rifampicina.**

La rifampicina es un antibiótico activo frente a un gran número de bacterias, especialmente micobacterias. Este antibiótico muestra también actividad frente a algunos tipos de hongos y virus, aunque no se emplea en el tratamiento de estos últimos. Puede provocar alteraciones gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea y flatulencia, además de alteraciones en el hígado que pueden conllevar un amarillamiento en la piel y en los ojos; este hecho se conoce como ictericia colestática. Otros efectos adversos son: anemia, sofoco, dolor de cabeza, mareos y somnolencia. El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente de forma intensa los síntomas del denominado síndrome pseudogripal, caracterizado por fiebre, escalofríos, dolor óseo y/o muscular, dolor de cabeza, así como cansancio excesivo, náuseas y/o vómitos intensos, hemorragias, color amarillento de la piel y ojos, y erupciones cutáneas. La rifampicina, además, puede teñir la orina, las heces y el resto de fluidos del organismo (lágrimas, sudor, semen, etc.) de un color rojo anaranjado muy característico; por otra parte, dado que es un potente inductor enzimático del citocromo P450 puede disminuir los niveles plasmáticos de diversos medicamentos (metadona, anticonceptivos orales, anticoagulantes como la warfarina y el acenocumarol, etc.).

➤ **Etambutol.**

El etambutol es un medicamento que actúa específicamente sobre *Mycobacterium tuberculosis*, inhibiendo la entrada en la bacteria de los ácidos micólicos, constituyentes esenciales de la pared celular micobacteriana. El etambutol es empleado únicamente en las fases iniciales del tratamiento de la tuberculosis. Puede producir náuseas, vómitos, pérdida de apetito, dolor abdominal y articular, reacciones alérgicas como inflamación de la piel y picor, dolor de cabeza, mareos y toxicidad ocular (alteración en la percepción de los colores y visión borrosa, fundamentalmente).

➤ **Pirazinamida.**

La pirazinamida es un fármaco antituberculoso, relativamente moderno, que parece actuar de forma similar a la isoniazida. Puede producir, además de náuseas y vómitos, hepatotoxicidad, dolor articular y fotosensibilidad; a nivel metabólico, puede incrementar los niveles de ácido úrico en sangre.

Fármacos antifúngicos.

Los fármacos antifúngicos comprenden un grupo de compuestos utilizados en el tratamiento de las infecciones provocadas por hongos, llamadas micosis. Las micosis más comunes son aquellas que afectan a la piel, uñas, pelo o mucosas, conocidas como micosis superficiales; sin embargo, las infecciones fúngicas más complicadas de tratar son las micosis sistémicas que, al afectar tejidos más profundos u órganos, pueden llegar a comprometer la vida del paciente.

Los fármacos antifúngicos más habituales son:

➤ **Anfoteracina B.**

La anfoteracina B es capaz de unirse al ergosterol de las membranas celulares fúngicas, originando poros que permean componentes intracelulares esenciales (por ejemplo, iones potasio, aminoácidos, etc.). La base de su toxicidad selectiva radica en la mayor afinidad del antibiótico por el ergosterol frente al colesterol, principal esteroide de las células eucariotas de mamíferos. La resistencia a la anfoteracina B se produce cuando el hongo es capaz de alterar el ergosterol de su membrana. De forma general, para ejercer una acción sistémica, el fármaco suele administrarse por vía intravenosa. Sus principales reacciones adversas son: malestar general, escalofríos, fiebre, cefalea, náuseas y vómitos. En numerosas ocasiones resulta nefrotóxica, habitualmente irreversible.

➤ **Griseofulvina.**

La griseofulvina es un antibiótico natural producido por varias especies de *Penicillium*, especialmente *P. griseofulvum*. Su espectro está restringido a dermatofitosis, careciendo de actividad frente a otros hongos patógenos. Actúa uniéndose a los microtúbulos celulares, interfiriendo con la mitosis fúngica. Puede provocar dolor de cabeza, molestias gastrointestinales y fotosensibilidad.

➤ **Ketoconazol.**

El ketoconazol es un antifúngico sintético caracterizado por la presencia en su estructura de un anillo azólico representativo. De forma general, podemos decir que estos derivados azólicos son considerados fármacos de segunda elección en el tratamiento de las infecciones sistémicas producidas por diversos hongos, tras la anfoteracina B. Los derivados azólicos interfieren en la síntesis del ergosterol fúngico, al inhibir la C14- α -desmetilasa, una enzima acoplada al citocromo P450 y que transforma lanosterol en ergosterol. Esta inhibición altera la fluidez de la membrana, aumentando la permeabilidad y produciendo una inhibición del crecimiento celular y de la replicación. Esta inhibición del citocromo P450 es responsable de los efectos adversos que los azoles pueden causar en el organismo humano. Las principales reacciones tóxicas son anorexia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico. También puede producir hepatotoxicidad, desde hepatitis hasta necrosis hepática.

➤ **Itraconazol.**

Al igual que el ketoconazol, el itraconazol es un antifúngico sintético caracterizado por la presencia en su estructura de un anillo azólico. El mecanismo de acción es idéntico. Puede provocar náuseas, vómitos y, a nivel metabólico, puede incrementar los niveles de las transaminasas hepáticas y de los triglicéridos.

➤ **Fluconazol.**

Al igual que el ketoconazol y el itraconazol, el fluconazol es un antifúngico sintético caracterizado por la presencia en su estructura de un anillo azólico. El mecanismo de acción es idéntico. Puede producir náuseas y vómitos, además de incrementar los niveles de transaminasas en sangre.

Fármacos antiparasitarios.

Los fármacos antiparasitarios comprenden un grupo de medicamentos utilizados en el tratamiento de las infecciones parasitarias, fundamentalmente aquellas generadas por protozoos y helmintos (gusanos). Los primeros se conocen como fármacos antiprotozoarios, mientras que los segundos se denominan fármacos antihelmínticos.

➤ **Fármacos antiprotozoarios.**

Los protozoos constituyen uno de los reinos animales más primitivos de la historia de la Tierra. Incluyen muchas especies de interés por ser agentes de enfermedad de humanos y de animales domésticos. Por definición, los protozoos son seres unicelulares con estructura eucariótica que presentan un núcleo dentro de una membrana que los separa del citoplasma y con los cromosomas situados en el interior del núcleo. Esto los diferencia de las bacterias, que son procariotas y que tienen el DNA libre por el citoplasma.

Los fármacos antiprotozoarios más habituales son:

○ **Cloroquina.**

La cloroquina es un medicamento que se utiliza en la prevención y tratamiento de la malaria o paludismo. Esta enfermedad suele ser transmitida por la picadura de un mosquito, aunque también puede hacerse por transfusión o inoculación involuntaria de sangre. En la sangre, los parásitos que producen la malaria rompen la hemoglobina que se encuentra en los glóbulos rojos en hemo y globina, respectivamente. La parte hemo es tóxica para el parásito, por lo que éste la transforma en una sustancia no tóxica. La cloroquina actúa impidiendo que se produzca esta transformación, con lo que se consigue destruir al parásito.

Los efectos adversos de la cloroquina dependen de la dosis administrada. Su toxicidad puede ser importante en tratamientos prolongados. En algunos casos, puede producir náuseas, vómitos y diarrea, además de hipotensión arterial y diversas retinopatías que cursan con una disminución de la agudeza visual y, raramente, con una opacificación de la córnea. También puede provocar miopatías y neuropatías.

○ **Pirimetamina.**

Al igual que la cloroquina, la pirimetamina es un medicamento que se utiliza en la prevención y tratamiento de la malaria. El mecanismo de acción es el mismo que en el caso anterior. La pirimetamina administrada en una toma semanal no suele producir ningún efecto adverso. Cuando se administra diariamente durante un periodo de tiempo prolongado puede provocar frecuentemente deficiencia de ácido fólico. La deficiencia de ácido fólico se manifiesta con anemia megaloblástica, leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, náuseas y vómitos, insomnio y erupciones cutáneas. A nivel neurológico, puede provocar ataxia, temblores y convulsiones.

○ **Pentamidina.**

La pentamidina es un medicamento que se utiliza en el tratamiento de enfermedades producidas por algunos protozoos como *Pneumocystis carinii* (productora de neumonía plasmocelular intersticial), *Trypanosoma* (agente causal de la tripanomosis) y *Leishmania* (agente causal de la leishmaniosis). Actúa uniéndose al material genético del protozoo (DNA y RNA) e impide su división y desarrollo, provocando la muerte del parásito. En un 50% de los casos, la pentamidina puede producir efectos adversos en el hombre, fundamentalmente, hipotensión, hipoglucemia, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y neutropenia. En pacientes con SIDA también puede provocar pancreatitis.

➤ **Fármacos antihelmínticos.**

El término helminto, que significa "gusano", originalmente se usó para denominar a los gusanos intestinales, pero en sentido más amplio suele incluir a todas las especies parasitarias y de vida libre del subreino *Metazoa*, que engloba fundamentalmente a platelmintos (gusanos planos), nematodos (gusanos de cuerpo cilíndrico) y acantocéfalos (gusanos de cuerpo cilíndrico con ganchos situados a nivel de la cabeza).

Los fármacos antihelmínticos más habituales son:

- **Mebendazol.**
El mebendazol es un medicamento que se utiliza en el tratamiento de enfermedades producidas por diversos parásitos del tracto gastrointestinal, fundamentalmente enterobiasis, ascariasis, anquilostomiasis y tricuriasis, capilariasis y quistes hidatídicos. Este medicamento impide que el parásito utilice la glucosa, provocando una disminución de la energía y la muerte del mismo. Los efectos adversos son, en general, poco frecuentes. Puede producir náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.
- **Pirantel.**
El pirantel es un fármaco utilizado en el tratamiento de las ascariasis y las enterobiasis. Al igual que en el caso del mebendazol, sus principales reacciones adversas son: náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.

Fármacos antivirales.

Los fármacos antivirales son compuestos utilizados para el tratamiento de las infecciones causadas por virus, agentes infecciosos compuestos por una o varias moléculas de ácidos nucleicos, RNA o DNA (nunca ambos a la vez), rodeadas de una cubierta protectora, de naturaleza proteica, denominada cápsida. El ácido nucleico puede ser monocatenario o bicatenario, circular o lineal. Son parásitos intracelulares obligados. Su ácido nucleico contiene la información necesaria para su replicación en el interior de una célula hospedadora susceptible. Carecen de sistemas enzimáticos productores de energía, ribosomas para la síntesis proteicas u otros orgánulos celulares. Prácticamente todas las enzimas necesarias para la síntesis de proteínas virales y la replicación del genoma viral son proporcionadas por la célula hospedadora. Los virus son, por tanto, reproducidos por la célula. Algunos virus poseen, además, una envoltura lipoproteica, cuyos lípidos provienen de la célula infectada, y las proteínas son codificadas por el propio genoma viral. Los fármacos que bloquean la replicación vírica alteran también el funcionamiento de las células normales, y los límites entre las dosis terapéuticas y las dosis tóxicas son muy estrechos.

De forma general, los fármacos antivirales suelen dividirse en dos grandes categorías:

➤ **Antivíricos anti-VIH (antirretrovirales).**

El SIDA o síndrome de inmunodeficiencia humana es una enfermedad inducida por la infección de un retrovirus conocido como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y caracterizada por una profunda inmunosupresión en el organismo, con características clínicas diversas, incluidas las infecciones oportunistas, las neoplasias malignas y la degeneración del SNC. Las formas de transmisión del VIH son los principales determinantes de las características epidemiológicas del SIDA, e incluyen el contacto sexual, la inoculación de sangre o productos sanguíneos, especialmente debida al empleo de agujas compartidas por los consumidores de drogas, y la transmisión de la madre al hijo, bien en el útero, durante el nacimiento o, menos frecuentemente, en la lactancia.

El objetivo de los tratamientos actuales con los nuevos fármacos, es suprimir la replicación del VIH, pero todavía no se dispone de medicamentos que lo consigan por completo. Sin embargo, es cierto que esos nuevos medicamentos, combinados entre sí, han mejorado de forma muy sensible la expectativa y la calidad de vida de los enfermos y han reducido notablemente la aparición de complicaciones infecciosas.

Los fármacos antirretrovirales más habituales son:

- **Zidovudina.**
El zidovudina es un fármaco que inhibe la transcriptasa inversa del VIH, enzima que participa en la multiplicación del virus, transformando el RNA viral en DNA. La zidovudina, al bloquear la enzima, impide que el virus se reproduzca. A dosis mayores a 1200-1500 mg/día y en tratamientos prolongados puede producir anemia, neutropenia, leucopenia, náuseas, estreñimiento, dolor de cabeza, vómitos, úlceras bucales, malestar general, insomnio, confusión y fiebre. El 20-40 % de los pacientes tratados con este medicamento se ven obligados a suspender el tratamiento como consecuencia de los efectos adversos. La administración conjunta con paracetamol puede ser letal para el paciente.
- **Didanosina.**
Al igual que la zidovudina, la didanosina es un medicamento que inhibe la transcriptasa inversa del VIH. Los efectos adversos del fármaco son, en general, frecuentes. Puede producir pancreatitis aguda, neuropatía periférica (entumecimiento persistente de las extremidades, hormigueo o dolor de pies y manos), diarrea, náuseas, vómitos, escalofríos, fiebre, dolor de cabeza, convulsiones, neumonía e insomnio. En este caso, no se conocen alteraciones hematológicas como anemia, neutropenia o leucopenia.

➤ **Antiviricos no VIH.**

Los antiviricos no relacionados con el VIH más habituales son:

○ **Aciclovir.**

El aciclovir es un antivirico que se utiliza en el tratamiento de las infecciones producidas por virus herpes simplex y varicela-zóster. Actúa inhibiendo la producción de material genético. Este material se necesita en la reproducción y para la supervivencia de los virus. El aciclovir no destruye los virus, si no que detiene su reproducción, consiguiendo disminuir el número de partículas víricas, de forma que para el sistema inmune sea más fácil superar la infección. La incidencia de efectos adversos aumenta considerablemente con la duración del tratamiento. La administración intravenosa produce mayor toxicidad que la oral. Los efectos adversos más frecuentes del aciclovir cuando se administra por vía parenteral son: dolor en el punto de inyección, flebitis, erupción exantemática, nauseas, vómitos, ansiedad e hipotensión. Los efectos adversos del fármaco cuando se administra por vía oral son: nauseas, vómitos y diarrea, mareos, dolor de cabeza, convulsiones, anorexia, calambres musculares, insomnio y alteraciones del gusto. En ocasiones, el aciclovir puede administrarse por vía tópica, a nivel ocular, provocando picor y conjuntivitis. Ocasionalmente puede producir sensación de quemazón en los ojos e inflamación en los párpados y en la córnea.

○ **Ganciclovir.**

El ganciclovir es un antivirico que resulta útil en el tratamiento de las infecciones producidas por los virus herpes simplex y varicela-zóster, además de algunos citomegalovirus. Se emplea para prevenir enfermedades producidas por citomegalovirus (retinitis, neumonitis, etc.), tras el trasplante alogénico de médula ósea y en personas con SIDA. Actúa inhibiendo la producción de material genético. A dosis elevadas puede producir neutropenia y trombocitopenia, además de fiebre, urticaria, nauseas, vómitos y diarrea.

○ **Foscarnet.**

El foscarnet es un fármaco que actúa inhibiendo la producción del material genético de algunos virus, como el citomegalovirus humano y el virus del herpes. De esta manera, el foscarnet impide la propagación y supervivencia del virus. Este medicamento se utiliza en pacientes inmunodeprimidos que no poseen capacidad suficiente de superar la infección por sí mismos. Los efectos adversos de este medicamento son, en general, frecuentes y algunos de ellos pueden ser importantes. El foscarnet puede producir fiebre, ulceraciones dolorosas en la piel (sobre todo a nivel de la boca, pene y bulbo vaginal), náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de apetito, alteraciones del riñón, disminución del calcio, magnesio y potasio en sangre, dolor de cabeza, mareos y anemia.

○ **Amantadina.**

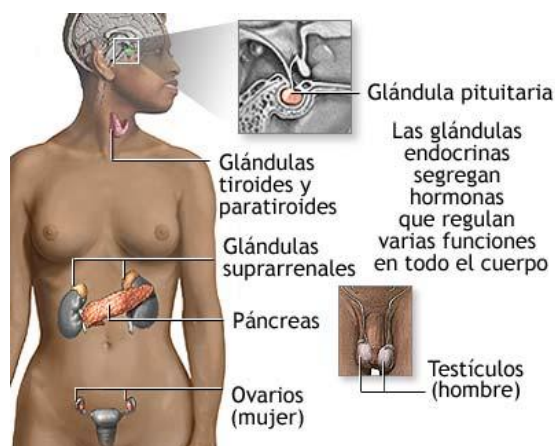
La amantadina es un medicamento que actúa impidiendo el acceso de las células reproductoras del virus de la gripe tipo A sobre las células humanas. De esta manera impide la propagación y supervivencia del virus. Principalmente, se utiliza para prevenir y tratar el virus de la gripe tipo A en pacientes inmunodeprimidos que no poseen capacidad suficiente de superar la infección por sí mismos. Los efectos adversos de este medicamento son frecuentes y algunos de ellos pueden ser importantes. La amantadina puede producir náuseas, pérdida de apetito, estreñimiento, retención de líquido en las extremidades, sensación de mareo al cambiar de postura, insomnio, depresión, ansiedad, agresividad, alucinaciones y convulsiones transitorias en niños con antecedentes.

○ **Interferones α , β y γ .**

Los interferones comprenden una familia de proteínas de bajo peso molecular sintetizadas por varios tipos celulares, generalmente en respuesta a una infección viral de la propia célula. El principal papel biológico de los interferones radica en su potente y amplia actividad antiviral, en la modulación de la actividad de las células NK y en la regulación de la división celular. Fundamentalmente, existen tres clases de interferones: IFN- α (alfa), IFN- β (beta) e IFN- γ (gamma). Suelen ser muy útiles en el tratamiento de las hepatitis. Las principales reacciones adversas cursan con un cuadro de síntomas gripales (fiebre, fatiga, dolor de cabeza, escalofríos, sequedad de boca, taquicardia y dolor muscular); también pueden provocar nauseas, anemia, anorexia y mialgias. El interferón alfa-2B puede afectar a las funciones del sistema nervioso central, por lo que es posible que se produzca una interacción si se administran simultáneamente con psicofármacos. En algunos casos, la administración de este fármaco ha inducido al suicidio a ciertos pacientes.

TEMA 29. Terapia hormonal.

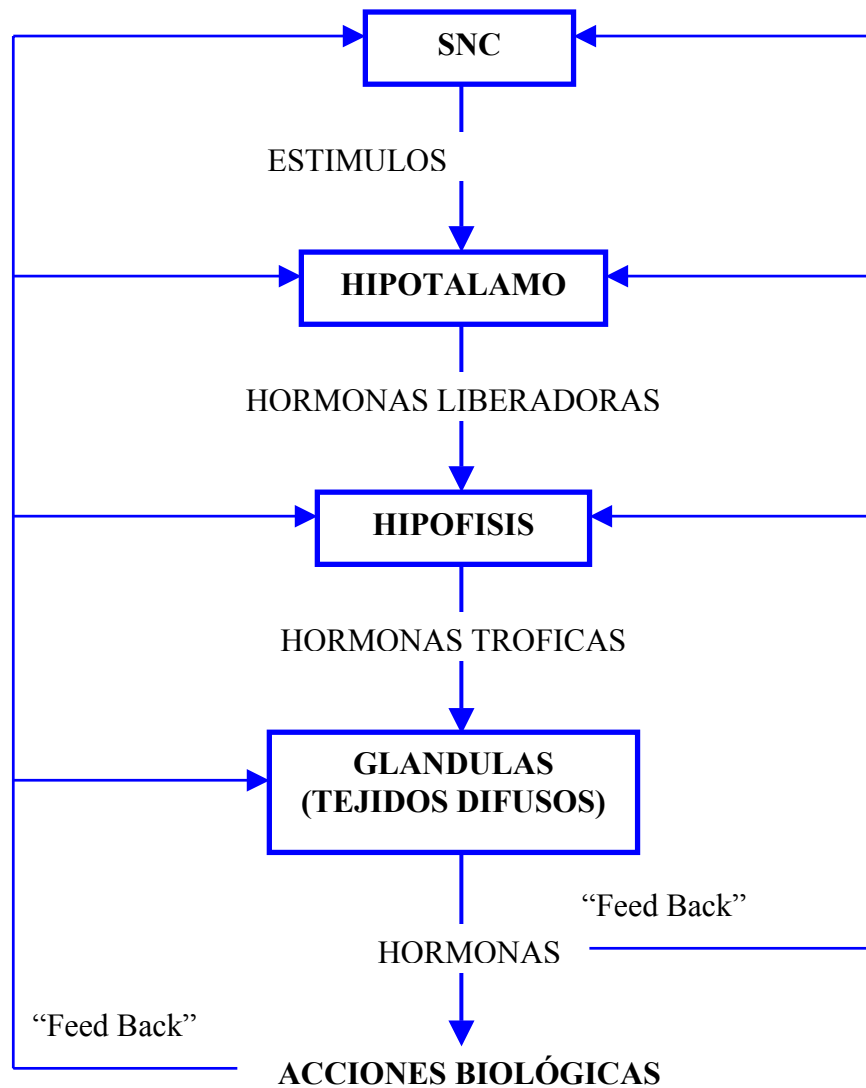
Las **hormonas** son sustancias químicas secretadas en los líquidos corporales por una célula o un grupo de células que ejercen un efecto fisiológico sobre otras células del organismo. Son secretadas por glándulas endocrinas, dentro del denominado **sistema endocrino**. El sistema endocrino comprende el conjunto de órganos y tejidos del organismo que liberan hormonas al torrente sanguíneo. Los órganos endocrinos también se denominan glándulas endocrinas; las glándulas exocrinas, por otra parte, liberan sus secreciones sobre la superficie interna o externa de los tejidos cutáneos, la mucosa del estómago o el revestimiento de los conductos pancreáticos. Las hormonas regulan el crecimiento, desarrollo y las funciones de muchos tejidos, y coordinan los procesos metabólicos del organismo. Funda-



mentalmente, los tejidos que producen hormonas se pueden clasificar en tres grupos: 1) glándulas endocrinas, cuya función es la producción exclusiva de hormonas, 2) glándulas endoexocrinas, que producen secreciones hormonales y no hormonales de forma conjunta, y 3) ciertos tejidos no glandulares, como el tejido nervioso del sistema nervioso autónomo, que produce sustancias funcionalmente semejantes a las hormonas. La principal glándula endocrina es la hipófisis, también conocida como glándula pituitaria, ubicada en la base del cráneo, sobre la denominada silla turca del esfenoides. La hipófisis regula el funcionamiento de otras glándulas endocrinas como el tiroides, las glándulas suprarrenales, los ovarios, el páncreas, etc. Está formada por tres lóbulos diferentes: 1) el anterior, 2) el intermedio, que en el ser humano sólo existe durante un corto periodo de la vida, y 3) el posterior. Los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis segregan hormonas diferentes. El lóbulo anterior de la hipófisis, habitualmente conocido como adenohipófisis, libera varias hormonas que estimulan la función de otras glándulas endocrinas, como por ejemplo, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que estimula la corteza suprarrenal, la hormona estimulante de la glándula tiroides o tirotropina (TSH), que controla el tiroides, la hormona foliculoestimulante (FSH), que estimula los folículos ováricos, la hormona luteinizante (LH), que estimula las glándulas sexuales, y la prolactina (PRL) que, al igual que otras hormonas especiales, influye en la producción de leche por las glándulas mamarias. La hipófisis anterior también es fuente de producción de la hormona del crecimiento o somatotropina (GH o STH), que favorece el desarrollo de los tejidos del organismo, en particular la matriz ósea y el músculo, e influye sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Finalmente, la adenohipófisis secreta la denominada hormona estimuladora de los melanocitos, que favorece la síntesis de melanina en las células pigmentadas o melanocitos. En la década de 1970, ciertos científicos observaron que la hipófisis anterior también producía sustancias llamadas endorfinas, que son péptidos que actúan sobre el sistema nervioso central y periférico para reducir la sensibilidad al dolor. El hipotálamo, porción del cerebro de donde deriva la hipófisis, secreta la denominada hormona antidiurética o vasopresina (ADH), que circula y se almacena en el lóbulo posterior de la hipófisis, también conocido como neurohipófisis. La vasopresina controla la cantidad de agua excretada por los riñones e incrementa la presión sanguínea. El lóbulo posterior de la hipófisis también almacena una hormona fabricada por el hipotálamo llamada oxitocina, capaz de estimular las contracciones musculares, en especial las contracciones uterinas, y la excreción de leche por las glándulas mamarias.

La secreción de algunas de las hormonas de la hipófisis anterior está sujeta a control hipotalámico. En este sentido, tenemos que: a) la secreción de tirotropina está estimulada por el denominado factor liberador de tirotropina (TRH), b) la secreción de las gonadotropinas, es decir, FSH y LH, está estimulada por el denominado factor liberador de las hormonas gonadotróficas (GnRH), c) la dopamina elaborada por el hipotálamo suele inhibir la liberación de prolactina por la hipófisis anterior, y d) la liberación de la hormona de crecimiento se estimula por acción del factor liberador de la hormona de crecimiento (GHRH), y se inhibe por la somatostatina (GHRH), sintetizada también en el páncreas. El hipotálamo también es capaz de secretar la denominada hormona liberadora de corticotropina (CRH), capaz de estimular la producción de adrenocorticotropina (ACTH) en las cápsulas suprarrenales.

De forma general, la **terapia hormonal** se basa en administrar hormonas reguladoras en un determinado paciente con el fin de equilibrar las funciones anormales de su organismo. En este sentido, resulta muy interesante la administración de hormonas sexuales a mujeres menopáusicas, la administración de insulina a pacientes diabéticos e incluso la administración de anticonceptivos orales como método regulador de la fase menstrual y método profiláctico para evitar el embarazo.



PRINCIPALES HORMONAS HIPOTALÁMICAS E HIPOFISARIAS		
Hipotálamo	Hipófisis	Órgano diana
TRH	↑TSH ↑PRL	Tiroides: estimula la secreción de hormonas tiroideas. Estimula el desarrollo de la glándula mamaria y la producción de leche.
GnRH	↑FSH/LH	Ovario: estimula la ovulación, favorece la producción de estrógenos y progesterona. Testículo: estimula la espermatogénesis, favorece la producción de testosterona.
GHRH	↑GH	Hígado: facilita la síntesis de ciertos marcadores de crecimiento análogos a la insulina, como el factor IGF1. Metabolismo: hiperglucemia, lipólisis, ↑síntesis proteica. Favorece el crecimiento general.
CRH	↑ACTH	Cápsulas suprarrenales: estimula la producción de glucocorticoides.
Somatostatina	↓GH y otras	
Dopamina	↓PRL	
	ADH	Riñón: favorece la reabsorción de agua.
	Oxitocina	Útero: favorece la contracción. Glándula mamaria: favorecen la eyección láctea.

Hormonas producidas por la hipófisis anterior.

La **hormona de crecimiento, GH**, estimula el crecimiento lineal de los huesos y aumenta la masa muscular; esto es, tiene un efecto anabólico general. Además, a nivel metabólico favorece la degradación de las grasas como fuente de energía (lipólisis), con lo que normaliza los niveles de lípidos en sangre. La administración terapéutica de GH suele ser habitual en pacientes que presentan trastornos en el crecimiento, normalmente incapaces de secretar la hormona por sí mismos. En algunos casos, este tratamiento puede provocar una disfunción de la glándula tiroidea a largo plazo, implicando un aumento en producción de hormonas tiroideas, a saber: triyodotiroxina (T3) y tiroxina o tetrayodotiroxina (T4). De forma general, un aumento hormonal a nivel tiroideo puede provocar, entre otros muchos efectos adversos, hipertensión (sobre todo a nivel craneal), adelgazamiento, cansancio, insomnio, nerviosismo y taquicardia. La administración de GH en pacientes con disfunción renal, donde el aclaramiento del calcio aparece reducido, puede provocar hipercalcemia. Por otra parte, pacientes tratados con radioterapia pueden sufrir leucemia. A nivel local, en el punto de inyección, puede aparecer lipodistrofia (trastorno del metabolismo de las grasas que conduce a una distribución corporal atípica de la misma) e irritación cutánea. Debido a lo costoso del tratamiento, se debe plantear la necesidad real de aplicarlo, omitiendo personas que son simplemente de baja estatura. Una administración a largo plazo, por otra parte, implica la producción de anticuerpos por parte del organismo, con lo que se aumenta la resistencia global a la hormona.

El **factor liberador de la hormona de crecimiento, GHRH**, resulta útil cuando la liberación de GH es deficiente. De forma general, los efectos adversos son frecuentes, aunque leves y transitorios. Los más habituales son: rubor facial, constricción torácica, jaqueca, náuseas, alteración del gusto, taquicardia o bradicardia, e hipertensión o hipotensión. La administración de GHRH, por otra parte, complica las alteraciones producidas a nivel tiroideo. A largo plazo, además, implica la producción de anticuerpos por parte del organismo.

El **factor de inhibición de la producción de la hormona de crecimiento o somatostatina, GHRH**, no suele utilizarse como tal, debido a que presenta un bajo periodo de semivida plasmática. En este sentido, lo más habitual es utilizar el **octeótrido**, un análogo de GHRH, más potente y selectivo sobre la inhibición de GH, que presenta un periodo de semivida plasmática superior. Resulta útil en el tratamiento de tumores gastroenteropancreáticos, varices esofágicas sangrantes y la oftalmopatía de Graves-Basedow, que es una afectación ocular que con frecuencia acompaña al hipertiroidismo en la enfermedad de Graves-Basedow. La enfermedad de Graves-Basedow es un trastorno funcional del tiroides, que consiste en un exceso de actividad del mismo (hipertiroidismo). El octeótrido también se utiliza para contrarrestar la hiperglucemia en pacientes con malaria, e incluso para evitar la aparición de fístulas pancreáticas después de un proceso quirúrgico. De forma general, tanto el octeótrido como otros análogos de GHRH corrigen las hipersecreciones hormonales de GH. Los efectos adversos de estos fármacos son, en general, leves y transitorios. Los más frecuentes son de tipo digestivo, como náuseas, pérdida de apetito, dolor abdominal, gases o heces grasas, principalmente. Raramente pueden producir otros efectos secundarios como dolor, picor o inflamación en la zona de inyección, o alteraciones del hígado, de la vesícula biliar o del páncreas, provocando la aparición de cálculos biliares, pancreatitis e hipoinulinismo.

El **factor liberador de las hormonas gonadotróficas, GnRH**, estimula la producción de las hormonas LH y FSH, por lo que induce o regula los procesos de ovulación. Suele utilizarse en el tratamiento de la inflamación del endometrio, los miomas uterinos, el cáncer de próstata, el cáncer de mama y el hirsutismo de origen ovárico. Administrado en mujeres, sus principales efectos adversos son fatiga, depresión, dolor de pecho, jaqueca y sangrado uterino. Además, un uso continuado disminuye la producción de estrógenos ováricos. En mujeres amenorréicas puede producir una hiperestimulación ovárica. Administrado en varones, puede provocar una ligera ginecomastia (crecimiento patológico del vestigio mamario) y disminución de la libido. Además, también pueden aparecer diversos síntomas hipogonadales. Tanto en mujeres como en varones, la administración de GnRH puede provocar osteoporosis, aumentando el riesgo de producción de fracturas, sobre todo en mujeres.

Hormonas producidas por la hipófisis posterior.

La **vasopresina** provoca la contracción de la musculatura lisa a nivel de las arteriolas, el intestino y el útero, hecho que se traduce en un aumento de la presión arterial y del peristaltismo intestinal. Favorece, asimismo, la reabsorción del agua a nivel del túbulo renal. La **desmopresina**, nombre abreviado de la desamino-D-arginina vasopresina (DDAVP), es un análogo sintético de la vasopresina, desprovisto de efectos vasoactivos a dosis terapéuticas. Suele utilizarse en la diabetes insípida, en la enuresis nocturna (micción involuntaria durante la noche), en la hiponatremia y en el diagnóstico de algunas infecciones urinarias. Sus efectos adversos son, en general, poco frecuentes. Puede producir calambres abdominales o de estómago, obstrucción nasal y enrojecimiento de la piel. Cuando se administran dosis elevadas puede producir náuseas, dolor de cabeza e incremento de la presión sanguínea.

La **oxitocina** actúa estimulando el músculo liso del útero hacia el final del embarazo, durante el parto y después del parto. De forma general, aumenta la amplitud y la frecuencia de las contracciones del útero. Tiene efectos dilatadores en los vasos sistémicos que pueden provocar taquicardias. Además, estimula la excreción de leche por las glándulas mamarias. Suele utilizarse en la inducción del parto, para provocar la estimulación de las contracciones uterinas en el caso de que no se produzcan naturalmente. Los efectos adversos de la oxitocina son, en general, frecuentes y pueden ser importantes. Puede producir excesiva contracción del útero o ruptura del útero. A elevadas dosis puede aparecer alteración del ritmo cardiaco en la madre y disminución del ritmo cardiaco en el feto. En algunos casos se han descrito casos de muerte del niño o de la madre. En raras ocasiones puede producir aumento de los niveles de bilirrubina en sangre, hipertensión, coloración amarillenta en piel o mucosas, náuseas, vómitos y coma. El uso de oxitocina está contraindicado durante el primer o segundo trimestre del embarazo. Se recomienda extremar las precauciones cuando se use durante el parto. La oxitocina puede pasar a la leche materna, por lo que se recomienda retrasar el comienzo de la lactancia al menos un día después de que se ha dejado de administrar la oxitocina. En mujeres multiparas que han sufrido alguna cesárea o incisión a nivel uterino a lo largo de su vida tampoco es recomendable el uso de la oxitocina.

Hormonas tiroideas y antitiroideas.

La glándula tiroides es un órgano situado en la región anterior del cuello que aparece formado por dos lóbulos bilaterales, conectados en el centro por un istmo estrecho. Secreta las hormonas **tirosina o tetrayodotiroxina (T4)** y **triyodotiroxina (T3)**, expuestas bajo el control de la hormona hipofisaria TSH.

SÍNTOMAS ASOCIADOS A DESEQUILIBRIO EN LOS NIVELES DE HORMONAS TIROIDAS		
	HIPOTIROIDISMO	HIPERTIROIDISMO
Metabolismo de lípidos	Aumento de los niveles de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos.	Disminución de los niveles de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos. Incremento de los niveles de ácidos grasos.
Metabolismo de vitaminas		Aumento de las necesidades vitamínicas (carencia).
Metabolismo de hidratos de carbono	Disminución de la absorción y secreción de insulina a nivel pancreático. Disminución de los requerimientos de insulina.	Aumento de la absorción y secreción de insulina a nivel pancreático. Incremento de la glucogénesis. Situación de resistencia a la insulina.
Peso corporal	Aumento moderado.	Disminución moderada.
Aparato cardiovascular	Vasoconstricción. Disminución del gasto cardiaco. Disminución de sensibilidad a catecolaminas. Taquicardia. Derrame pericárdico. Aumento de resistencia vascular periférica. Aumento de la presión sistólica. Aumento de la presión arterial media. Anemia.	Vasodilatación. Aumento del gasto cardiaco. Aumento de la frecuencia cardiaca. Aumento de la presión sistólica. Disminución de la presión diastólica. Mantenimiento de la presión arterial media. Aumento del volumen sanguíneo.
Aparato respiratorio	Nódulos pulmonares por infiltración mixoide. Voz grave.	Incremento de la intensidad y profundidad respiratoria.
Aparato digestivo	Disminución de la motilidad (estreñimiento).	Aumento de la absorción de alimentos. Aumento de las secreciones digestivas. Aumento de la motilidad (diarrea).
SNC	Somnolencia profunda. Pérdida de memoria. Lentitud de pensamiento.	Cansancio e insomnio. Nerviosismo. Rapidez de ideas. Tendencias psiconeuróticas.
Función muscular	Retraso en la relajación.	Debilidad muscular. Temblor.
Glándulas endocrinas		Incremento de la secreción hormonal. Aumento de las necesidades hormonales.
Piel, mucosas y faneras	Piel seca, fría y áspera. Hiperqueratosis. Disminución de las secreciones sudoríparas y sebáceas. Uñas finas y quebradizas. Pelo escaso y quebradizo. Edema palpebral. Macroglosia.	Piel enrojecida, caliente y húmeda.
Función sexual	Varón	Pérdida de la libido. Impotencia.
	Mujer	Pérdida de la libido. Menorragia. Polimenorrea.

La administración exógena de hormonas tiroideas resulta útil para reparar fallos asociados a la glándula tiroidea o bien para suprimir una acción endocrina anormal. El derivado tiroideo más habitual es la **levotiroxina**, análogo sintético de la hormona T4 endógena. Los efectos adversos más frecuentes son hipertensión, hipersensibilidad, fiebre, taquicardia, palpitaciones, arritmias y descompensación cardiaca, insomnio, nerviosismo, temblores, jaqueca, sudoración, adelgazamiento, sequedad de piel y diarrea. Raramente puede provocar erupciones cutáneas, infarto de miocardio y angina de pecho grave. Los efectos adversos son más frecuentes a elevadas dosis, normalmente por sobredosificación en tratamientos prolongados.

Los **fármacos antitiroideos** son compuestos que bloquean la producción de hormonas tiroideas por la glándula tiroidea. Los más habituales son el **metimazol** y el **propiltiouracilo**, ampliamente utilizados en el tratamiento del hipertiroidismo. A elevadas dosis pueden producir hipotiroidismo, cuadro caracterizado por taquicardia, hipertensión, anemia, somnolencia profunda, pérdida de memoria y aumento de peso. También pueden provocar leucopenia, eritemas cutáneos y fiebre. En niños pueden producir precocidad sexual. En el tratamiento del hipertiroidismo también es útil el uso de **fármacos β -bloqueantes**, como por ejemplo el **propranolol**, para combatir los efectos de las hormonas tiroideas. Sus principales efectos adversos son fatiga, mareos, dolor de cabeza, insomnio y depresión. Raramente puede producir alteraciones cardiovasculares, alucinaciones, náuseas, vómitos, confusión, visión borrosa e hipoglucemia.

El **yodo**, el **yoduro potásico** y algunos análogos de **yodo radiactivo**, como el isótopo I^{131} , se utilizan ampliamente en el tratamiento del hipertiroidismo y de los carcinomas diferenciados de la glándula tiroidea. El yodo y sus análogos administrados en dosis elevadas bloquean la liberación de hormonas tiroideas. Hay ocasiones en que la administración de yodo puede provocar bocio, enfermedad endémica que produce crecimiento patológico de la glándula tiroidea, aumentando la producción de hormonas tiroideas (hipertiroidismo de rebote). Sin embargo, sus principales reacciones adversas son hipotiroidismo, náuseas, vómitos, inflamación de las glándulas salivales y alteración del gusto.

Glucocorticoides y mineralcorticoides.

Las glándulas suprarrenales, de forma triangular y ubicadas en la parte superior de los riñones, son capaces de producir diversas hormonas, siendo las más importantes los glucocorticoides, como la **hidrocortisona o cortisol**, la **corticosterona** y la **cortisona**, y los mineralcorticoides, como la **aldosterona**.

La aldosterona regula la homeostasis del sodio y del potasio. Actúa a nivel de los túbulos renales aumentando la reabsorción del sodio. Al estimular la devolución de este ión, la aldosterona aumenta al mismo tiempo la retención de cloruros, bicarbonato y agua. Simultáneamente, la aldosterona estimula la eliminación de potasio y de H^+ , previniendo la acidosis. Los glucocorticoides, por su parte, regulan el metabolismo y la resistencia al estrés. De forma general, los glucocorticoides aceleran la conversión de proteínas a aminoácidos, en particular de las células musculares; posteriormente, estos aminoácidos son llevados al hígado donde se transforman en nuevas proteínas. Si las reservas de grasa y glucógeno del organismo son bajas, el hígado es capaz de convertir estos aminoácidos en glucosa, en un proceso conocido como gluconeogénesis. Por lo tanto, una elevación prolongada de los niveles de glucocorticoides tiende a producir una pérdida de proteínas tisulares e hiperglucemia. Por otra parte, los glucocorticoides movilizan los lípidos de las células adiposas y aceleran la degradación de los triglicéridos a glicerol y ácidos grasos. También facilitan la resistencia al estrés al poder ser utilizada la glucosa producida para producir ATP con el que hacer frente a la fatiga, fiebre, hemorragias, infecciones, traumas y cualquier otra condición debilitante. Los glucocorticoides son necesarios para que las hormonas presoras, adrenalina y noradrenalina, puedan ejercer su efecto sobre el sistema vascular, aumentando la presión arterial. Este efecto puede ser beneficioso en algunas situaciones de estrés como las hemorragias, en las que contrarrestan la caída de la presión arterial debida a la pérdida de sangre. Por último, los glucocorticoides inhiben las secreciones de las células en respuesta a las inflamaciones. El aumento de las concentraciones de glucocorticoides disminuye el número de eosinófilos y de mastocitos, reduciendo las secreciones de histamina. Todo ello hace que se reduzcan las cantidades de anticuerpos producidos, teniendo efectos inmunosupresores. Sin embargo, también deprimen la regeneración del tejido conectivo, retrasando la cicatrización de heridas.

Los corticoides, de forma general, resultan útiles en el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal aguda o crónica. Los suplementos hormonales más habituales son la **desoxicorticosterona** y la **fludrocortisona**. Dado que la desoxicorticosterona puede provocar daño cerebral grave, la fludrocortisona, derivado sintético de acción mineralcorticoide, es mucho más asequible. Los efectos adversos de la fludrocortisona son, en general, leves y poco frecuentes. Ocasionalmente puede producir retención de sodio y agua, edema, aumento de peso, hipertensión, hipertrofia ventricular, vértigo y cefalea. Los efectos adversos pueden darse con mayor frecuencia cuando se toman los corticoides a dosis altas o durante un periodo de tiempo prolongado. En cualquier caso, la sobredosificación de corticoides suele tratarse interrumpiendo el tratamiento y administrando diuréticos y suplementos de potasio.

Hormonas sexuales.

Los **estrógenos** son hormonas producidas en el ovario y en la placenta que estimulan la aparición y mantenimiento de los caracteres sexuales femeninos. Los ovarios comienzan a producir menos estrógenos a partir de la menopausia y, en ocasiones, se administra este medicamento para tratar los síntomas asociados a ésta. También suelen utilizarse de forma exógena en el tratamiento de la amenorrea, en la terapia hormonal sustitutiva de estrógenos en caso de extirpación de útero, en el tratamiento del cáncer de próstata y en el tratamiento y prevención de la osteoporosis. De forma general, tienen efectos cardioprotectores por aumentar los niveles de HDL-colesterol y disminuir el LDL-colesterol; también disminuye los niveles de fibrinógeno. Al ser administrados de forma continua pueden producir hiperplasia a nivel del endometrio en mujeres. Este hecho puede conducir a cáncer de mama y cáncer endometrial. Por regla general, los estrógenos suelen administrarse de forma conjunta con progestágenos, capaces de disminuir el riesgo de aparición de cáncer de endometrio, aunque pueden incrementar las posibilidades de aparición de cáncer de mama. Los tratamientos sustitutivos combinados de estrógenos pueden ser continuos, cuando la administración de estrógenos y progestágenos se lleva a cabo a diario (por ejemplo, 1.5 mg estradiol + 1 mg medroxiprogesterona durante todos los días del mes), o bien pueden ser cíclicos, cuando se ciernen al ciclo menstrual de la mujer (por ejemplo, 1 mg de estradiol durante los días 1 a 25 del cese de la menstruación + 5-10 mg de medroxiprogesterona durante los días 13 a 25 del mismo ciclo). En función de la vía de administración utilizada, podemos distinguir:

- ❑ **Estrógenos orales.**
Los más habituales son el estradiol, el estriol, el clorotrianiseno, el etinilestradiol y la tibolona.
- ❑ **Estrógenos transdérmicos (parches dérmicos).**
El más habitual es el estradiol.
- ❑ **Estrógenos inyectables.**
Los más habituales son el estradiol y el poliestradiol.
- ❑ **Estrógenos intravaginales (comprimidos vaginales).**
Los más habituales son el promestrieno y el estriol.

Los efectos adversos de los estrógenos son, en general, leves y transitorios. En terapias sustitutivas, donde la administración hormonal suele ser fisiológica o aproximada, pueden producir náuseas, vómitos (suelen remitir tras 1-2 semanas de tratamiento) e hiperplasia endometrial. Los parches dérmicos pueden producir picor o enrojecimiento de la piel en la zona de aplicación, que normalmente desaparecen a los 3-4 días de cambiar el parche. Ocasionalmente pueden provocar dolor abdominal, dolor en el pecho, hipersensibilidad mamaria, pérdida de apetito, retención de líquidos, aumento de peso, mareos y dolor de cabeza. En caso de padecer miomas uterinos o endometriosis (inflamación del endometrio) se suelen incrementar los riesgos de aparición de cáncer endometrial. La administración de estrógenos está totalmente contraindicada en pacientes con cáncer de mama o cáncer endometrial. Por otra parte, en varones con cáncer de próstata, dosis de estrógenos elevadas pueden producir náuseas, ginecomastia y sofoco. Administrados durante el embarazo, los estrógenos pueden ocasionar daño a nivel fetal. En niñas pueden provocar cáncer de vagina y erosiones del cuello uterino a largo plazo; en niños pueden provocar criptorquidia (testículo oculto, es decir, que no ha descendido desde la cavidad abdominal, donde se originó, a la bolsa escrotal) y aparición de quistes en el epidídimo, también a largo plazo.

El **clomifeno** es una hormona sexual femenina que produce estimulación de los ovarios y un aumento de los estrógenos (hormonas sexuales femeninas que se sintetizan en los ovarios y son responsables del desarrollo sexual normal en las mujeres y de la regulación del ciclo menstrual). Induce el proceso de ovulación y se utiliza en los casos de infertilidad, tanto en hombres como en mujeres. Las reacciones adversas del clomifeno son más frecuentes con dosis de 100 mg/día y en tratamientos prolongados. Las más frecuentes son dilatación de los ovarios, partos múltiples por hiperestimulación ovárica, sofocos, visión borrosa, erupciones cutáneas, pérdida de cabello, cefalea, sangrado uterino, dolor abdominal, náuseas, vómitos, insomnio y depresión.

Los **antiestrógenos** son compuestos que actúan inhibiendo los efectos de los estrógenos. El más habitual es el **tamoxifeno**, que se usa en el tratamiento del cáncer de mama que responde a los estrógenos (tumor estrogendependiente). Los estrógenos se unen a las células de ciertos tejidos, como la mama, e influyen en el crecimiento y la replicación de las células. Como resultado, algunos cánceres de mama crecerán más rápido en presencia de estrógenos. El tamoxifeno se asocia a los lugares de unión de los estrógenos y evita así que éstos se unan a las células e impide que realicen su acción. Aunque es un fármaco bien tolerado por el organismo, en algunas ocasiones puede producir reacciones adversas, aunque suelen ser escasas y moderadas. Las más habituales son sofoco, hemorragia vaginal y picor vulvar. También puede provocar trastornos en el endometrio. El tamoxifeno puede producir también molestias gastrointestinales (náuseas y vómitos), aumento de peso, retención de líquido, aturdimiento, erupciones en la piel, confusión mental, pérdida de pelo y aumento en la gravedad de algún tumor.

Los **progestágenos** son hormonas, o equivalentes hormonales, que provocan cambios en el endometrio, a fin de que este sea apto para la anidación del cigoto y, en definitiva, para la gestación. En función de la vía de administración, podemos distinguir:

❑ **Progestágenos orales.**

Los más habituales son la didrogesterona, el linestrol, la medrogestona, la medroxiprogesterona y la noretisterona.

❑ **Progestágenos inyectables de depósito.**

Los más habituales son la gestonorona, la hidroxiprogesterona y la medroxiprogesterona.

Los progestágenos están indicados en casos de aborto espontáneo, en la terapia anticonceptiva, en el tratamiento de las hemorragias uterinas, en casos de dismenorrea (menstruación dolorosa) y endometriosis, e incluso en la terapia del cáncer de mama y del cáncer endometrial. De forma general y como consecuencia de su actividad androgénica, los progestágenos pueden provocar hirsutismo y aumento de peso. Cuando se utilizan de forma continua para regular el ciclo menstrual pueden producir disminución del flujo menstrual, retrasos menstruales, disminución o supresión total de la libido, atrofia de la mucosa vaginal e incluso puede aumentar la posibilidad de aparición de candidiasis vaginal. Por otra parte, administrados durante los tres primeros meses de embarazo pueden provocar retraso en el crecimiento del feto.

Los **andrógenos** son hormonas sexuales esteroideas que estimulan el desarrollo de los caracteres sexuales masculinos. El andrógeno más importante es la **testosterona**, producida en los testículos. De forma general, los andrógenos ejercen diversos efectos sobre el organismo, tanto sobre los órganos sexuales como sobre los no sexuales, presentando estas acciones dos periodos claramente diferenciados: 1) etapa prenatal, actuando en la diferenciación sexual en el varón, y 2) etapa puberal, estimulando el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios masculinos. En los tejidos no sexuales que responden a estas hormonas, en especial los músculos y el hueso, los andrógenos son capaces de incrementar la retención de nitrógeno, la masa magra corporal y el peso. En este sentido, los andrógenos presentan capacidad anabolizante. Los usos generalmente aceptados para los andrógenos incluyen procesos muy variados como hipogonadismo masculino, casos de pubertad retrasada, casos de micropene, anemia aplásica y estadios terminales del cáncer de mama en mujeres. En cualquier caso, los andrógenos suelen clasificarse en dos categorías bien diferenciadas:

➤ **Andrógenos con capacidad mayoritariamente androgénica.**

Los más habituales son la testosterona, la mesterolona y la androsterolona. Suelen presentarse en forma inyectable.

➤ **Andrógenos con capacidad mayoritariamente anabolizante.**

Los más habituales son la metenolona, la nandrolona y el estanozolol. Aunque suelen presentarse en forma inyectable, el estanozolol también puede ser administrado por vía oral.

Las reacciones adversas de estos medicamentos son más frecuentes cuando se administran a elevadas dosis o durante periodos de tiempo prolongados. De forma general, pueden provocar pseudopubertad precoz en niños, caracterizada por un aumento precoz de los órganos genitales en el varón y por el crecimiento en estatura, en contraste con la presencia de testículos pequeños de tipo infantil. Los caracteres sexuales secundarios suelen estar presentes, sobre todo en lo referente al desarrollo del vello. En el hombre, además, los andrógenos pueden producir agrandamiento de próstata, apnea del sueño y obstrucción uretral. Cuando se emplea en mujeres a dosis altas, los andrógenos pueden provocar masculinización con signos evidentes como hirsutismo (crecimiento de vello) y voz ronca que generalmente desaparecen cuando se suspende el tratamiento. Además, pueden producirse otros efectos adversos como acné, agrandamiento del clítoris, alopecia y alteraciones menstruales. Algunas reacciones adversas comunes tanto en varones como en mujeres son: retención de líquidos y edemas, náuseas, vómitos, excitación, insomnio y depresión. Durante el embarazo, por otra parte, pueden provocar masculinización en el feto femenino. El consumo prolongado de altas dosis de andrógenos puede originar colestasis (obstrucción de la salida del flujo biliar), ictericia e incluso cáncer hepático, aunque son más infrecuentes.

Los **antiandrógenos** son compuestos que pueden bloquear la acción de los andrógenos. Dos ejemplos son la **flutamida** y la **ciproterona**. De forma general, los antiandrógenos son capaces de reducir la espermatogénesis y disminuir el tamaño de los órganos dependientes de andrógenos, como la próstata y la vesícula seminal. En el hombre, los antiandrógenos suelen ser útiles para disminuir los efectos de una producción excesiva de testosterona, aunque su principal aplicación aparece relacionada con el tratamiento del cáncer de próstata no operable. En la mujer, por otra parte, pueden ser utilizados en el tratamiento del acné, además de algunos trastornos provocados por un elevado nivel de andrógenos, como la aparición excesiva de vello facial, la sobreproducción grasa (sobre todo en la cara) o la caída del pelo. Sus principales efectos adversos son ginecomastia, sofoco, sedación y cansancio, depresión, elevación de la presión arterial, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, pérdida de apetito y disminución de la libido y de la producción de esperma en el hombre. Raramente pueden producir alopecia, erupciones en la piel, infertilidad masculina y diarrea. Durante el embarazo pueden provocar feminización en el feto masculino.

Anticonceptivos orales combinados (píldoras anticonceptivas).

Los **anticonceptivos orales combinados (AOC)** son píldoras ampliamente utilizadas para prevenir el embarazo que contienen una dosis determinada y conjunta de estrógenos y progestágenos. De forma general, se sabe que esta combinación hormonal actúa inhibiendo o disminuyendo la ovulación, modificando el endometrio (hace improbable la implantación) y espesando el moco cervical (dificulta la penetración de los espermatozoides). Los AOC inhiben la secreción de gonadotropinas (LH y FSH), hecho que afecta directamente a la ovulación. Normalmente, son métodos muy seguros, fácilmente reversibles y casi completamente eficaces si se usan sistemática y correctamente. Los beneficios de su uso contrarrestan ampliamente los posibles riesgos en casi todas las mujeres. Sin embargo, el uso de AOC no es recomendable en aquellas mujeres que presentan un elevado riesgo cardiovascular (mujeres con obesidad, especialmente) o aquellas mujeres fumadoras mayores de 35 años (más de 20 cigarrillos diarios). Asimismo, ciertos problemas de salud pueden agravarse con el uso de las píldoras anticonceptivas. La forma más común de administración de la píldora es en forma de combinados monofásicos, en los cuales las concentraciones hormonales son constantes a lo largo de los 21 días en que se toman los comprimidos activos. Los anticonceptivos orales combinados también existen en formas bifásicas y trifásicas, en las que el coeficiente entre estrógenos y progestágenos varía entre las píldoras activas (el doble durante el ciclo de las bifásicas y el triple durante el de las trifásicas). Esta variación permite que el ciclo producido por la píldora se asemeje más al ciclo hormonal natural, con la esperanza de que se reduzcan los efectos secundarios, a pesar de que las investigaciones actuales no han demostrado completamente que este hecho sea cierto. La mayoría de las píldoras que se usan en los países en desarrollo son monofásicas.

COMPOSICIÓN HORMONAL DE ANTICONCEPTIVOS FEMENINOS		
Estrógeno (µg)	Progestágeno (mg)	Nombre comercial
Combinados monofásicos (administración oral)		
Etinilestradiol (50)	Levonorgestrel (0.25)	Neogynona, Ovoplex
Etinilestradiol (50)	Linestrenol (2.5)	Neo Lyndiol
Etinilestradiol (50)	Norgestrel (0.5)	Eugynon
Mestranol (75)	Linestrenol (2.5)	Lyndiol 2.5
Etinilestradiol (30)	Levonorgestrel (0.15)	Microgynon, Ovoplex 30/150
Etinilestradiol (30)	Desogestrel (0.15)	Microdiol, Planum
Etinilestradiol (30)	Gestodeno (0.075)	Gynovin, Minulet
Combinados trifásicos (administración oral)		
Etinilestradiol (30/40/30)	Levonorgestrel (0.05/0.075/0.125)	Trigynon, Triciclor
Etinilestradiol (30/40/30)	Gestodeno (0.05/0.07/0.1)	Trigynovin, Try Minulet
Combinado postcoital (administración oral)		
Etinilestradiol (100)	Norgestrel (1.0)	Eugynon (2 comprimidos)

CARACTERÍSTICAS DE LOS PRINCIPALES PROGESTÁGENOS							
	Transformación endometrial	Actividad estrogénica	Actividad antiestrogénica	Actividad androgénica	Actividad antiandrogénica	Actividad gluco-corticoidea	actividad mineralcorticoide
Clormadinona	+	-	+	-	+	+	-
Gestodeno	+	-	+	+	-	-	-
Levonorgestrel	+	-	+	+	-	-	-
Linestrenol	+	+	-	+	-	-	-
Nomegestrol	+	-	+	-	+	-	-
Noretisterona	+	-	+	+	-	-	-
Norgestrel	+	-	+	+	-	-	-
Progesterona	+	-	+	-	-	-	+

Puesto que las hormonas que contienen los AOC producen un estado parecido al embarazo, la píldora anti-conceptiva tiene ciertos efectos secundarios que se asemejan a los relacionados con el embarazo. Durante los primeros ciclos de uso de la píldora la mujer puede sufrir náuseas y vómitos, pero esto se hace menos frecuente en los ciclos posteriores (tomar la píldora con alimentos puede reducir las náuseas). Las mujeres también pueden tener dolores de cabeza, menor libido y depresión o cambios del estado de ánimo. Entre otros efectos secundarios figuran la sensibilidad excesiva de la mama, el acné y los mareos. Por otra parte, la píldora anticonceptiva regula el ciclo menstrual de la mujer, y reduce la cantidad de sangrado en un promedio aproximado del 60%, ya que se reduce el grosor del endometrio. Este efecto puede ser beneficioso para muchas mujeres. Por ejemplo, el uso de la píldora anticonceptiva puede eliminar el dolor que sufren algunas mujeres en la mitad del ciclo, y reduce los cólicos menstruales. Puesto que el sangrado se reduce, la posibilidad de aparición de anemia también suele reducirse. Es posible que algunas mujeres experimenten amenorrea, y otras sangrado intermenstrual. A nivel metabólico, por otra parte, se incrementan los niveles de glucosa en sangre y aumenta la resistencia del organismo hacia la insulina. A nivel óseo, la píldora anticonceptiva evita posibles pérdidas de calcio, con lo que previene la aparición de osteoporosis. Entre los riesgos de carácter médico a largo plazo figura la relación entre la píldora y los cánceres y las enfermedades cardiovasculares. En este sentido, la administración de AOC puede provocar infarto de miocardio y trombosis coronaria o venosa en mujeres susceptibles.

TEMA 30. Reacciones adversas debidas a excipientes y otros productos de uso sanitario.

Los **excipientes** son aditivos que se utilizan para transformar una sustancia farmacológicamente activa en una forma farmacéutica, por lo tanto pueden influir en las propiedades químicas y/o físicas del principio activo. De forma general, los excipientes deben ser sustancias inertes y de bajo coste, deben estar aprobados por los organismos regulatorios de cada país y, además, deben estar comercialmente disponibles. Al igual que los principios activos utilizados en la industria farmacéutica, los excipientes pueden provocar reacciones adversas sobre el organismo, normalmente en función de la dosis administrada y el tiempo de tratamiento. Los excipientes más habituales presentes en productos farmacéuticos son, fundamentalmente:

- **Lactosa.**
La lactosa es el denominado azúcar de la leche, no es demasiado dulce y está formado por glucosa y galactosa. No provoca reacciones adversas en el ser humano, a excepción de aquellos pacientes que sufren el denominado síndrome de intolerancia a la lactosa debido a la ausencia o déficit de la enzima lactasa, capaz de metabolizar la lactosa en el organismo; en estos casos, la lactosa puede producir vómitos, diarrea, flatulencia y dolor abdominal.
- **Sacarosa.**
La sacarosa es el denominado azúcar de mesa, tiene un sabor muy dulce y está constituido por la unión de glucosa y de fructosa. No provoca reacciones adversas en el ser humano; en pacientes diabéticos puede provocar graves cuadros de hiperglucemia.
- **Tartracina.**
La tartracina es un colorante capaz de proporcionar una coloración amarillenta sobre las formas farmacéuticas. Puede producir reacciones adversas que cursan con reacciones de hipersensibilidad y, en los casos más extremos, shock anafiláctico, fundamentalmente entre aquellas personas alérgicas al AAS. El mecanismo de esta sensibilidad cruzada no es bien conocido, ya que no existe un parentesco químico evidente entre ambas sustancias.
- **Alcohol bencílico.**
El alcohol bencílico es un agente conservador ampliamente utilizado en preparados inyectables. Salvo estricto criterio médico no debe usarse en recién nacidos, especialmente en prematuros; en estos casos, el alcohol bencílico ha sido asociado con el denominado síndrome de Gasping, caracterizado por convulsiones, jadeos y fallo cardiovascular, pudiendo llegar a provocar la muerte del infante. Administrado por vía intratecal (esto es, inyección directa a nivel del espacio subaracnoideo, que envuelve al encéfalo y la médula espinal), puede provocar reacciones de hipersensibilidad y neurotoxicidad en niños y en pacientes adultos.
- **Etanol.**
El etanol es un alcohol que resulta útil para solubilizar principios activos parcialmente solubles en agua; además, es un estupendo conservante. Puede ser causa de riesgo en pacientes con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia y en mujeres embarazadas, ancianos y niños. A dosis elevadas, el etanol es un importante depresor del SNC.

- **Fenol.**
El fenol es un alcohol procedente del benceno que suele utilizarse como desinfectante, aunque también puede formar parte de diversas formas farmacéuticas. Algunas veces produce un cuadro de excitación transitoria debido a la afinidad que tiene por el torrente sanguíneo y que cursa con depresión del SNC, colapso circulatorio y fallo respiratorio.
- **Tiomersal.**
El tiomersal es un conservante ampliamente utilizado en colirios. En raras ocasiones, puede producir daño renal.
- **Kathon (metilisotiazolinona).**
El kathon o metilisotiazolinona es un agente conservante ampliamente utilizado en productos con enjuague tales como champús y geles corporales activos contra bacterias, levaduras y mohos. Puede provocar reacciones de hipersensibilidad a nivel cutáneo.
- **Metabisulfito sódico.**
El metabisulfito sódico es un agente antioxidante capaz de producir reacciones de hipersensibilidad en pacientes asmáticos.

Otros productos de uso sanitario muy habituales son, básicamente:

- **Cobre.**
El cobre es un metal muy utilizado en los dispositivos intrauterinos (DIUs), básicamente, pequeños aparatos de plástico y metal, flexibles, que se colocan en el interior del útero y que resultan eficaces como método anticonceptivo. La presencia de cobre en estos dispositivos puede aumentar la pérdida normal de sangre menstrual en un 50%, lo cual puede ser significativo desde el punto de vista clínico para las mujeres que sufren de anemia. El cobre también puede producir inflamación e irritación a nivel vaginal.
- **Látex.**
El látex es una goma capaz de aumentar la resistencia y flexibilidad de innumerables objetos de uso cotidiano, desde chupetes y tetinas de biberón, hasta guantes quirúrgicos y preservativos. En algunas personas puede provocar reacciones de hipersensibilidad que cursan con urticaria, eccema e hinchazón de contacto; en ocasiones, también produce asma y shock anafiláctico. Las reacciones alérgicas suelen aparecer cuando los productos hechos de látex entran en contacto con la piel de la persona, membranas mucosas (como la boca, los genitales, la vejiga o el recto) o el torrente sanguíneo (durante una operación quirúrgica).

TEMA 31. Interacciones medicamentosas.

De forma general, las **interacciones medicamentosas (IM)** son fenómenos que aparecen cuando el efecto de un fármaco resulta modificado por la administración previa, concomitante o posterior de otro agente farmacológico, de algún componente alimentario, de alguna bebida o de algún contaminante ambiental. Las principales modificaciones que puede sufrir un fármaco al interactuar con alguna sustancia determinada son, fundamentalmente:

- ❖ Disminución o supresión del efecto farmacológico.
- ❖ Potenciación del efecto farmacológico.
- ❖ Aparición de toxicidad.

Normalmente, la interacción medicamentosa resulta de una asociación de fármacos inadecuada en una prescripción médica, sobre todo cuando son diversos especialistas los que recetan varios medicamentos distintos; este es el caso de la **polimedición**. Hay ocasiones, sin embargo, en que una persona por sí misma se automedica y se administra varios fármacos de forma más o menos conjunta; este es el caso de la **polifarmacia o polimedición**, frecuentemente asociada a personas ancianas. En cualquier caso, es probable que muchos efectos adversos producidos por una IM pasen desapercibidos o puedan ser malinterpretados como manifestaciones relacionadas con la patología basal. El mecanismo de numerosas IM es conocido y, por tanto, el resultado de las mismas es previsible, sin embargo esto sólo es posible hasta un cierto punto. El número de IM clínicamente relevantes es pequeño comparado con el número de IM posibles; por ello, los catálogos exhaustivos de IM no tienen demasiada utilidad clínica, siendo más útiles desde este punto de vista las revisiones críticas y selectivas. Hay que tener en cuenta, además, que cada paciente es capaz de reaccionar de forma distinta a una sustancia determinada introducida en su organismo (variabilidad de respuestas). Por otra parte, debe conocerse que los fármacos de estrecho margen terapéutico, como la digoxina, la cimetidina, el litio o los anticoagulantes orales, suelen ser los más susceptibles de sufrir interacciones con otras sustancias. Este hecho también resulta habitual en fármacos cuyas concentraciones de administración aparecen muy ajustadas, como en el caso de los anticonceptivos orales.

Por regla general, cuando se sospecha o se comprueba la aparición de alguna IM no benigna para el paciente se estudia si la terapéutica aplicada es necesaria. Si no es posible suprimir ningún medicamento se intentan controlar las reacciones adversas producidas mediante seguimiento y monitorización de los fármacos implicados. Otra solución consiste en administrar un nuevo fármaco para variar los efectos de la IM producida o prevenir sus efectos, aunque también pueden aparecer nuevas interacciones no deseadas. El balance beneficio/riesgo de todo tratamiento farmacológico debe ser conocido y evaluado cuidadosamente antes de que se adopte la decisión de prescribir un fármaco. Así pues, aquellas personas que se encuentran involucrados de manera directa (médico) e indirecta (farmacéutico) en la prescripción de un fármaco, son los socios naturales del paciente en cuanto a su terapia medicamentosa.

Porcentajes de reacciones adversas en los pacientes en función del número de fármacos administrados.	
Número de fármacos administrados.	Reacciones en los pacientes (%).
5	4.2
6-10	7.4
11-15	24.2
16-20	40
21 o más	45

Las IM pueden aparecer tanto *in vivo* como *in vitro*. Sin lugar a duda, las IM más importantes son aquellas que tienen lugar en el interior del organismo pero, sin embargo, hay ocasiones en que aparecen **interacciones farmacéuticas** debidas a una incompatibilidad fisicoquímica relacionada con los diversos compuestos que componen un medicamento, entre ellos o con algún elemento de laboratorio (por ejemplo, interacciones entre un principio activo y algún excipiente, interacciones entre un fármaco y su sistema de envasado, etc.). Las interacciones *in vitro* invariablemente conducen a una reducción de la biodisponibilidad (y por ende de la eficacia) durante la administración de un fármaco determinado. Las interacciones *in vivo*, por otra parte, pueden aparecer como consecuencia de alguna modificación farmacocinética o farmacodinámica en el medicamento. Las **interacciones farmacocinéticas** comprenden aquellas modificaciones que afectan a los procesos de absorción, distribución (unión a proteínas plasmáticas y elementos formes de la sangre), metabolismo y excreción de un determinado fármaco. Las **interacciones farmacodinámicas**, a su vez, comprenden aquellas modificaciones que afectan directamente al sitio efector del fármaco (receptores, canales iónicos, canales transportadores, etc.), pudiendo producir fenómenos de sinergia (sumación), antagonismo (disminución o anulación) o potenciación de los efectos farmacológicos.

La absorción de un fármaco, condicionante de todo el proceso farmacológico, puede modificarse de diversos modos. Veamos algunos ejemplos:

- Existen fármacos que, como consecuencia de la aparición de numerosas interacciones fisicoquímicas, pueden formar complejos metálicos o quelatos, incrementando o disminuyendo su capacidad de absorción en el organismo. Este es el caso de las tetraciclinas, capaces de formar quelatos con cationes pesados, como el Ca^{2+} de los productos lácteos o los metales procedentes de agentes antiácidos (Al^{3+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , etc.), disminuyendo su propia capacidad de absorción en el organismo. Algunos anticoagulantes, como el dicumarol, son capaces de incrementar su capacidad de absorción al interactuar con sales de magnesio procedentes de algunos antiácidos.
- La ionización de algunos fármacos, como ciertas bases débiles, es fundamental para poder ser absorbidos por el organismo. En este sentido, se sabe que las formas no ionizadas se absorben con mayor rapidez. Hay sustancias capaces de modificar el pH gástrico, como los antiácidos, actuando directamente sobre la capacidad de ionización de algunos fármacos, como las fluorquinolonas antibacterianas, disminuyendo su capacidad de absorción por parte del organismo. Las quinolonas son bases débiles, por lo que suelen formar cationes a pH ligeramente básico.
- Algunos compuestos pueden modificar la motilidad intestinal, afectando directamente a los procesos de absorción de numerosos fármacos administrados por vía oral. En este sentido, el alcohol, los antidepresivos tricíclicos (ADT) y los agentes antihistamínicos suelen disminuir la motilidad intestinal, aumentando el tiempo de tránsito de aquellos fármacos presentes en el tracto digestivo, e incrementando consecuentemente su capacidad de absorción y sus posibles efectos nocivos. La cisaprida y la metoclopramida ejercen un efecto contrario sobre la motilidad intestinal, haciendo que la acción farmacológica de los fármacos presentes en el tracto digestivo sea prácticamente nula.
- Hay fármacos que requieren sistemas específicos de transporte activo para ser absorbidos en el organismo. Cuando estos sistemas se saturan la absorción en el tubo digestivo queda muy limitada, e incluso en ocasiones no tiene lugar. Este hecho es habitual cuando se administran dos fármacos distintos que requieren un mismo sistema de transporte activo. Normalmente, entre ambos compuestos se establece un proceso de competencia que altera la absorción de alguno de ellos. Algunos fármacos que comparten el mismo sistema de transporte a nivel intestinal son la amoxicilina, la levodopa y el propranolol.
- La gran mayoría de antibióticos orales modifican la flora intestinal, afectando directamente a los procesos de absorción de algunos fármacos. Por ejemplo, los anticoagulantes orales, al ser administrados de forma conjunta con antibióticos, pueden aumentar su capacidad de absorción intestinal e incrementar su acción terapéutica.

Una vez absorbidos, los fármacos suelen distribuirse por el organismo, normalmente unidos a proteínas plasmáticas (albúmina, glucoproteínas, lipoproteínas, globulinas, etc.); el resto circula por el plasma en su forma libre. Los efectos farmacológicos de un determinado fármaco únicamente son producidos por las formas libres que alcanzan su diana o centro de acción. La unión a las proteínas plasmáticas puede modificar la distribución del fármaco, disminuyendo su acción terapéutica. Cuando la cantidad administrada del fármaco es elevada, los sitios de unión a proteínas plasmáticas pueden saturarse, favoreciendo el desplazamiento hacia formas libres en el organismo. Por otra parte, cuando se administran conjuntamente dos fármacos con capacidad de unirse a una misma proteína plasmática pueden establecerse procesos de competencia capaces de incrementar la presencia de formas libres de alguno de ellos o de ambos, aumentando consecuentemente la actividad farmacológica y los posibles efectos adversos. Por ejemplo, algunos AINEs, como la fenilbutazona, se unen al 98% de las proteínas plasmáticas, de igual forma que la warfarina. Al competir por el mismo lugar de unión, los dos fármacos se encuentran en concentraciones más elevadas. Hay más acción antiinflamatoria y más acción anticoagulante. Siempre que se aumenten las dosis se incrementa el riesgo de aparición de reacciones tóxicas.

Existen fármacos que, antes de ser eliminados por el organismo, deben ser biotransformados o metabolizados para producir formas hidrosolubles y fácilmente excretables por vía urinaria. Las principales interacciones relacionadas con el metabolismo de fármacos aparecen como consecuencia de algún fenómeno de inhibición o inducción de los sistemas enzimáticos implicados, como el citocromo P450. En algunos casos, un fármaco actúa como sustrato alternativo de un sistema enzimático metabólico e impide la unión de dicho sistema con otros fármacos; este hecho se conoce como inhibición enzimática competitiva. Hay ocasiones, sin embargo, en que un fármaco es capaz de formar complejos con alguna enzima metabólica e impide la biotransformación de otro fármaco; es el caso de la inhibición enzimática no competitiva. Por último, existen fármacos que favorecen la acción de un sistema enzimático sobre otro fármaco; este hecho se conoce como inducción enzimática. Por ejemplo, la biodisponibilidad del ketoconazol disminuye por la administración concomitante de inductores enzimáticos como la rifampicina, la carbamazepina, la isoniazida y la fenitoína. Algunas fluorquinolonas, como el ciprofloxacino, son inhibidores del metabolismo hepático de ciertos fármacos, incluidos los anticoagulantes orales. Esto puede dar como resultado un aumento y/o prolongación de

sus efectos, incluyendo reacciones adversas. La inducción enzimática implica una metabolización más rápida y una desaparición prematura del fármaco en el organismo, y consecuentemente una disminución del efecto farmacológico. La inhibición enzimática, por el contrario, ofrece como resultado la reducción del metabolismo en un determinado fármaco, incrementando su cantidad en el organismo y aumentando sus efectos adversos. El consumo de alcohol y tabaco, al igual que una mala dieta y el estrés, afectan directamente al metabolismo hepático, disminuyendo su actividad y fomentando la aparición de efectos adversos.

Ejemplos de inhibición de fármacos.	
Fármaco.	Inhibidor.
Benzodiazepinas	Cimetidina
Fenitoína	Cloranfenicol
Fenobarbital	Ácido valpróico
Teofilina	Eritromicina
Warfarina	Cimetidina

Ejemplos de inducción de fármacos.	
Fármaco.	Inductor.
Anticonceptivos orales	Fenobarbital
Diazepam	Tabaco
Digoxina	Rifampicina
Teofilina	Carbamazepina
Warfarina	Barbitúricos

La forma de excreción más habitual de los fármacos es la vía urinaria. En este sentido, la administración de un fármaco puede afectar al porcentaje de excreción renal de otros fármacos. La excreción de un fármaco se puede modificar cambiando el pH del medio, favoreciendo de este modo la presencia o no de formas ionizadas, más hidrosolubles (formación de sales) y, por lo tanto, fácilmente eliminables. Por ejemplo, algunos compuestos como la vitamina C o ácido ascórbico alteran la acidez de la orina, lo que, a su vez, disminuye la excreción de otros fármacos, como el AAS. Un aumento de las concentraciones de un agente farmacológico implica un incremento del efecto y de sus posibles reacciones adversas.

Fármacos que acidifican o alcalinizan la orina.	
Acidificadores.	Alcalinizadores.
Salicilatos	Antiácidos
Ácido ascórbico	Bicarbonato sódico
Arginina	Carbonato cálcico
Cloruro de amonio	Diuréticos mercuriales
Dimercaprol	Glutamato sódico
	Tiazidas

Fármacos cuya excreción renal depende del pH.	
Aclaración aumentada (orina ácida)	Aclaración disminuida (orina básica)
Anfetaminas	Aminoácidos
Cloroquina	Ácido nalidíxico
Codeína	Ácido salicílico
Imipramina	Barbitúricos
Meperidina	Fenilbutazona
Morfina	Nitrofurantoína
Nicotina	Sulfonamidas
Quinina	

Las interacciones farmacodinámicas aparecen cuando se modifica la relación de un fármaco con su centro receptor o diana. En este sentido, cabe distinguir:

- **Fármacos homoérgicos.**
Son compuestos diferentes que desarrollan el mismo efecto farmacológico.
- **Fármacos heteroérgicos.**
Son compuestos diferentes que desarrollan distintos efectos farmacológicos.
- **Fármacos homodinámicos.**
Son compuestos diferentes que tienen la capacidad de unirse y actuar sobre el mismo receptor o enzima (tienen afinidad por la misma diana).
- **Fármacos heterodinámicos.**
Son compuestos diferentes que se unen a distintos centros de acción.

La isoprenalina es un fármaco no selectivo capaz de unirse a los receptores β -adrenérgicos, produciendo relajación uterina. El AAS, por otra parte, inhibe la síntesis de prostaglandinas y relaja el útero. Son fármacos homoérgicos y heterodinámicos. La adrenalina, capaz de actuar sobre receptores α y β -adrenérgicos, y la isoprenalina son, por otra parte, fármacos homodinámicos que pueden dar efectos homoérgicos. Cuando dos fármacos distintos actúan de forma conjunta la suma de los efectos parciales puede originar un incremento de los efectos globales; este proceso se conoce como **sinergia o suma de efectos**. Esto es habitual, por ejemplo, tras la administración conjunta de IMAO y ciertos fármacos simpaticomiméticos, como el carteolol. El **antagonismo de efectos**, por otra parte, aparece cuando dos fármacos administrados conjuntamente disminuyen los efectos observables globales. Normalmente, un fármaco disminuye la acción del otro. Este es el caso del salbutamol y los fármacos β -bloqueantes; el salbutamol es un estimulante de los receptores β -adrenérgicos y su efecto es antagonizado por los agentes β -bloqueantes. Hay casos, sin embargo, en que aparece **potenciación de efectos**, cuando el efecto observable es más grande que la suma de los efectos parciales producido por la administración conjunta de dos fármacos distintos. La administración conjunta de antidepresivos tricíclicos y noradrenalina provoca esta situación.

Fármacos susceptibles a las interacciones medicamentosas.

Las interacciones medicamentosas pueden aparecer en la gran mayoría de fármacos, aunque los más habituales son, fundamentalmente:

- **Anticonceptivos orales.**
Los anticonceptivos orales, constituidos mediante una mezcla de estrógenos y progestágenos hormonales, presentan una biodisponibilidad muy variable en función del paciente tratado. En este sentido pueden aparecer multitud de interacciones con otros medicamentos. Por ejemplo, la vitamina C puede disminuir el metabolismo de los anticonceptivos, generando un incremento de sus efectos farmacológicos y su posible toxicidad. Algunos fármacos que favorecen el metabolismo de los anticonceptivos son, por ejemplo, los antibióticos de amplio espectro terapéutico, como la rifampicina, y diversos antiepilépticos, como el fenobarbital, la fenitoína y la carbamazepina. Por otra parte, los anticonceptivos orales pueden inhibir el metabolismo de diversos fármacos, como los antidepresivos tricíclicos, algunos bloqueantes β -adrenérgicos, el diazepam y la cafeína, generando un posible aumento de la toxicidad de cada uno de ellos. El metabolismo de algunas benzodiazepinas, como el oxazepam y el lorazepam, puede ser incrementado por el uso de anticonceptivos orales.
- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).**
Los AINEs pueden desplazar a numerosos fármacos de su unión a proteínas plasmáticas, con lo que incrementan sus posibles efectos adversos. Por ejemplo, en el caso de los anticoagulantes pueden aparecer hemorragias no deseadas. Asimismo, el uso de antidiabéticos orales puede provocar un incremento del efecto hipoglucemiante. Administrados conjuntamente con antihipertensivos, los AINEs pueden producir graves cuadros de hipertensión. Por otra parte, los AINEs administrados con corticoides pueden provocar úlcera gastroduodenal y hemorragias intestinales. Para prevenir estos efectos se suele utilizar omeprazol como protector gástrico. Es importante destacar, además, que la ingestión de alcohol durante un tratamiento con AINEs puede incrementar sus efectos nocivos y, en el caso del AAS, puede producir graves hemorragias por interacción aditiva.
- **Anticoagulantes orales.**
Los anticoagulantes orales son fármacos de estrecho margen terapéutico. De forma general, pueden provocar hemorragias por desplazamiento de las proteínas plasmáticas, al ser administrados conjuntamente con clofibrato, por inhibición enzimática, al ser administrados con disulfiram, o por potenciación del efecto farmacológico, al ser administrado con AINEs. Administrados con rifampicina, los anticoagulantes orales incrementan el riesgo de aparición de trombosis.

❑ **Antiepilépticos.**

La mayoría de fármacos antiepilépticos son capaces de modificar el metabolismo, por inducción o por inhibición enzimática, de numerosos fármacos. En general, reducen los niveles plasmáticos de los anticonceptivos y de los anticoagulantes orales, de los corticoides y de las ciclosporinas (fármacos inmunosupresores, capaces de reducir la acción del sistema inmunitario). Al administrar de forma conjunta fármacos antiepilépticos con anticoagulantes orales debe evitarse la supresión del tratamiento antiepiléptico por riesgo de aparición de hemorragias. Administrados con alcohol y benzodiazepinas, los antiepilépticos incrementan el riesgo de depresión respiratoria. La carbamazepina, potente inductor enzimático, es capaz de reducir los niveles plasmáticos de diversos fármacos, como por ejemplo la teofilina. Además, también es un importante inhibidor enzimático capaz de aumentar los efectos tóxicos del omeprazol y algunos esteroides sintéticos, como el danazol (fármaco antiestrogénico y antigonadotrópico que se emplea en el tratamiento de la endometriosis y de algunos tipos de patología mamaria benigna). El ácido valpróico es un medicamento de amplio espectro terapéutico útil en el tratamiento de varios tipos de epilepsia. Sin embargo, puede disminuir los niveles plasmáticos de ciertos antiarrítmicos, como la mexiletina. El metabolismo del ácido valpróico, por otra parte, puede incrementarse por la administración conjunta con algunas benzodiazepinas, como el diazepam. La fenitoína disminuye de forma importante los niveles séricos de otros antiepilépticos, como el ácido valpróico, la carbamazepina y el fenobarbital. También disminuye los efectos de los estrógenos por incremento de su metabolismo. Además, administrada conjuntamente con fármacos antiácidos, la fenitoína disminuye sus efectos terapéuticos por supresión de la absorción a nivel intestinal. El fenobarbital es un potente inductor enzimático, por lo que puede reducir los efectos de otros antiepilépticos, como la fenitoína, el ácido valpróico y la carbamazepina. Algunos antiarrítmicos, como el verapamilo, pueden incrementar su metabolismo tras administración conjunta con fenobarbital.

❑ **Antidiabéticos orales.**

Los salicilatos, el clofibrato, los IMAO, los antidepresivos tricíclicos y algunos anticoagulantes dicumarínicos, como el dicumarol, pueden incrementar los efectos terapéuticos de los antidiabéticos orales, aumentando el riesgo de hipoglucemia. Este hecho también puede aparecer tras la ingestión de alcohol. Por otra parte, fármacos capaces de provocar hiperglucemia, como los corticoides y los diuréticos, pueden disminuir los efectos terapéuticos de los antidiabéticos orales.

❑ **Antihipertensivos.**

Los fármacos antihipertensivos pueden ver reducida su eficacia al ser administrados de forma conjunta con AINEs, por inhibición de la síntesis de prostaglandinas, potentes vasodilatadores. Los antihipertensivos administrados con corticoides también pueden disminuir sus efectos terapéuticos por retención hidrosalina.

❑ **Antiasmáticos.**

Algunos antiasmáticos, como la teofilina, son fármacos de estrecho margen terapéutico. Al ser administrada de forma conjunta con carbamazepina, potente inductor enzimático, la teofilina puede incrementar su metabolismo y, por lo tanto, puede no resultar efectiva en el tratamiento aplicado.

TEMA 32. Efectos de los fármacos sobre el sistema nervioso.

Anatómicamente, el sistema nervioso puede dividirse en dos regiones distintas, a saber: **sistema nervioso central (SNC)** y **sistema nervioso periférico (SNP)**. La barrera hematoencefálica mantiene la homeostasis del sistema nervioso, dejando pasar fácilmente a las sustancias lipófilas hacia el interior; el resto de sustancias deben utilizar un transporte activo. Las neuronas, principales unidades funcionales del sistema nervioso, son estructuras muy sensibles y fácilmente excitables, por lo que tienden a perder la integridad de sus membranas ante numerosos agentes o efectos exógenos. Las neuronas son células muy especializadas, en las que cabe distinguir el cuerpo celular o pericarión, las dendritas (ramificaciones) y la cola celular o axón, que termina en el denominado pie o botón presináptico. El axón de una neurona está separado de la que le sigue por la denominada hendidura o espacio sináptico, que debe ser atravesado por unas sustancias conocidas como **neurotransmisores**, forma química de comunicar el impulso nervioso en un proceso conocido como **sinapsis**.

En relación al sistema nervioso pueden aparecer multitud de patologías, a saber:

❑ **Neuropatías.**

Son trastornos que afectan al cuerpo celular o pericarión de una neurona. Por regla general, suelen ser lesiones irreversibles, puesto que en la mayoría de los casos se afecta el núcleo neuronal (las neuronas son estructuras irregenerables).

Pueden aparecer por un déficit de oxígeno a nivel neuronal (hipoxia neuronal), como consecuencia de algún agente tóxico o a partir de alguna alteración de tipo nutricional.

❑ **Axonopatías.**

Son trastornos que afectan al axón o cola de una neurona. El axón de una neurona aparece normalmente rodeado por una vaina de mielina, formada esencialmente por diversas capas lipoproteicas estrechamente superpuestas a sus membranas plasmáticas. La cubierta de mielina tiene una composición y unas interrupciones llamadas nódulos de Ranvier, las cuales indican los sitios donde se unen las porciones formadas por diferentes dendritas contiguas. La envoltura de mielina aísla el axón entre los nodos y así hay una conducción casi instantánea del potencial de acción de un nodo al inmediato. La degeneración del axón neuronal puede afectar a la vaina de mielina. La mielina y los axones suelen regenerarse, siempre y cuando el cuerpo neuronal no se vea afectado.

Pueden aparecer por algún tipo de compresión producida por tumores próximos, como consecuencia de algún agente tóxico o a partir de ciertas infecciones (por ejemplo, polineuritis infecciosa).

❑ **Mielinopatías.**

Son trastornos que afectan a la vaina de mielina que rodea el axón de una neurona. Normalmente, impiden una correcta transmisión del impulso nervioso. A nivel del SNP, las mielinopatías suelen provocar polineuritis desmielinizantes; en el SNC puede producir encefalopatías.

Pueden aparecer por infecciones virales, como consecuencia de algún agente tóxico o a partir de ciertos trastornos inmunitarios.

❑ **Miopatías.**

Son trastornos que afectan a los músculos esqueléticos por alteración de los nervios inervadores.

Pueden aparecer, entre multitud de causas que no vamos a comentar, como consecuencia de algún agente tóxico.

❑ **Vasculopatías.**

Son trastornos que afectan a los vasos sanguíneos por alteración de los nervios inervadores.

Pueden aparecer, entre multitud de causas que no vamos a comentar, como consecuencia de algún agente tóxico.

Los principales grupos terapéuticos que actúan negativamente sobre el sistema nervioso son, básicamente:

- ✓ Neurolépticos (agentes psicótrópos con efecto antipsicótico).
- ✓ Benzodiazepinas.
- ✓ Antidepresivos tricíclicos y afines.
- ✓ IMAO.
- ✓ Antiepilépticos.
- ✓ Ocasionalmente, glucocorticoides y esteroides.

Reacciones adversas sobre el SNC.

A nivel del SNC pueden aparecer numerosas reacciones adversas, siendo las más importantes:

➤ **Encefalopatías.**

Las encefalopatías son alteraciones generales de la estructura o función del SNC. En la actualidad, se conocen numerosos agentes capaces de producir este tipo de reacción adversa.

- Las sales de bismuto, utilizadas como protectores de la mucosa gastrointestinal, pueden dar lugar a efectos tóxicos sobre el SNC. En una primera fase, pueden producir astenia, pérdida de memoria, cefalea y lentitud mental. Posteriormente, si no se suprime el tratamiento, puede aparecer dificultad en el habla, incoordinación motora, espasmos musculares y diversas alteraciones óseas y musculares. De forma general, el uso de bismuto como protector gástrico no suele ser aconsejable, en función de su relación beneficio/riesgo.
- El AAS es un AINE capaz de puede producir el denominado síndrome de Reye en niños en la última fase de la lactancia o durante la primera infancia. Básicamente, es un trastorno hepaticocerebral agudo, con frecuencia mortal, que cursa con fiebre alta, vómitos, desorientación, estupor y espasmos que pueden evolucionar al coma. Hay además acidosis, hiperglucemia, hipernatremia, elevación de las transaminasas con hepatomegalia y alteración de la coagulación.
- Las sales de oro, antirreumáticos específicos, suelen producir graves lesiones nerviosas por acumulación tisular sobre el 10% de los pacientes. Pueden originar neuropatías a nivel de los pares craneanos, destruyendo la morfología del cuerpo neuronal.
- Algunas penicilinas pueden producir espasmos musculares y convulsiones, además de somnolencia, estupor e incluso coma.

➤ **Cefaleas.**

La cefalea o dolor de cabeza es una reacción adversa muy común que puede aparecer como consecuencia de ciertos tratamientos terapéuticos. De forma general, los anticonceptivos orales, los fármacos vasodilatadores y, ocasionalmente, los analgésicos opiáceos son los principales agentes productores de cefalea en el ser humano.

➤ **Somnolencia y sedación.**

Hoy en día se conocen numerosos fármacos capaces de provocar somnolencia (tendencia al sueño) y sedación (inducción farmacológica de un estado de disminución de la consciencia sin que se produzca una pérdida de la misma, pudiéndose despertar al paciente con una llamada o con un leve estímulo doloroso). Por ejemplo, las fenotiazinas, antipsicóticos atípicos, pueden producir estos efectos por antagonismo hacia los receptores de la dopamina. Algunos agentes ansiolíticos, como las benzodiazepinas, y otros fármacos neurolépticos también pueden provocar somnolencia y sedación. Esto mismo ocurre con fármacos antihistamínicos de tipo H₁ y H₂, antitusígenos, algunos mio-relajantes de acción central, como el metocarbamol, algunos AINEs, como la fenilbutazona y la indometacina, y, ocasionalmente, antidepresivos tricíclicos. Hay ocasiones en que la administración de anestésicos locales también puede provocar somnolencia y sedación, sobre todo cuando se produce una absorción rápida en la zona de inyección.

➤ **Reacciones extrapiramidales.**

Las reacciones extrapiramidales o trastornos motores más comunes en el ser humano, como la distonía de torsión medicamentosa (movimiento involuntario originado por contracciones y espasmos musculares anómalos) y el parkinsonismo medicamentoso (pesadez de brazos y piernas, dificultad para caminar, sacudidas de los músculos de la cabeza, la cara y el cuello, temblor fino de las manos y de los dedos), pueden ser producidas por fármacos neurolépticos. Algunos antihistamínicos, como la cinarizina y la flunarizina, también pueden provocar parkinsonismo; por su parte, las ortopramidas y los agentes antiparkinsonianos pueden producir distonías de torsión. Otros fármacos, como la levodopa, el oxazepam y algunos neurolépticos, son capaces de provocar acatisia (necesidad imperiosa y molesta de mover constantemente las extremidades superiores o inferiores). El denominado síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una entidad poco habitual y potencialmente letal que provoca hipertermia inducida por neurolépticos.

➤ **Alteraciones psíquicas.**

Muchos compuestos pueden provocar alteraciones psíquicas, normalmente producidas como consecuencia de complejos cuadros de insomnio, agitación y depresión. Estos trastornos pueden cursar con alucinaciones, psicopatías maniaco-depresivas, cambios de humor, ansiedad, etc. Algunos fármacos capaces de alterar el comportamiento humano son, fundamentalmente: los antiparkinsonianos, las fenotiazinas, algunos antihistamínicos de tipo H₂ (por ejemplo, el omeoprazol), las benzodiazepinas, los glucocorticoides, los anorexígenos, los cardiovasculares, algunos antibióticos (por ejemplo, la cicloserina) y la teofilina.

➤ **Tolerancia y dependencia.**

Algunos fármacos, como las benzodiazepinas, los analgésicos opiáceos y los anorexígenos, pueden provocar tolerancia (capacidad del sistema inmune para reconocer un determinado agente sin que se desencadene una respuesta inmunológica) y dependencia (necesidad imperiosa de administración de una determinada sustancia, caracterizada por la compulsión a tomarla de manera continua o periódica para experimentar sus efectos psíquicos y, algunas veces, para evitar el malestar producido por el estado de abstinencia) tras una administración prolongada. Las benzodiazepinas pueden, además, producir el denominado síndrome de abstinencia, reconocido como aquel conjunto de molestias, tanto físicas y como psíquicas, que aparecen en los sujetos habituados al consumo de una determinada droga, cuando se interrumpe su administración o se influye en su acción, mediante la aplicación de un antagonista específico.

➤ **Excitación.**

En la actualidad se sabe que algunos fármacos, como la atropina a dosis elevadas y la escopolamina, son capaces de producir excitación (estado de hiperactividad) en el organismo humano.

➤ **Temblores.**

El temblor es un movimiento involuntario anormal, que se caracteriza por oscilaciones rítmicas, realizadas por una parte del cuerpo o por todo él, alrededor de su eje de equilibrio. Hoy en día se sabe que algunos fármacos antipsicóticos, como las fenotiazinas, las ortopramidas, el haloperidol, además de algunos miorrelajantes de acción central y los estimulantes β -adrenérgicos, pueden provocar temblores estáticos (temblor que aparece durante el reposo muscular y desaparece al iniciar un movimiento). Las anfetaminas, por otra parte, pueden provocar temblores posturales (temblor que parece durante la toma de una postura, actitud o la contracción tónica y voluntaria de una extremidad). Las hidantoínas y los barbitúricos pueden producir temblor intencional (temblor que aparece durante la realización de movimientos voluntarios).

➤ **Mareos y vértigo.**

Algunos fármacos, como los antihistamínicos de tipo H₂, las tiazidas, el alopurinol, la clonidina y el naproxeno, son capaces de provocar mareos (cuadro caracterizado por la aparición de náuseas y vómitos, normalmente producidos por la aceleración y desaceleración lineal y angular de una manera repetida) y vértigo (ilusión de movimiento, en general rotatorio del propio sujeto sobre sí mismo o de objetos alrededor del sujeto).

➤ **Síndrome serotoninico (SS).**

Los IMAO y algunos antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (antidepresivos ISRS) pueden originar el denominado síndrome serotoninico (SS), capaz de provocar graves trastornos neurológicos como consecuencia de la acumulación de serotonina a nivel cerebral. En los casos leves y moderados este trastorno cursa con temblores, confusión, incoordinación motora, midriasis (dilatación de la pupila), inquietud, agitación, hiperreflexia, piel roja y diaforesis. En los casos más graves puede aparecer delirio, rigidez muscular e incluso muerte.

Reacciones adversas sobre el SNP.

La principal reacción nociva medicamentosa sobre el SNP es la neuropatía periférica, siendo algunos de sus agentes productores, fundamentalmente: la nitrofurantoína, la isoniazida, la vincristina y la colchicina. La neuropatía periférica (neuritis periférica) es una insuficiencia de los nervios que llevan la información hasta y desde el cerebro y la médula espinal, lo cual produce síntomas característicos como dolor, pérdida de la sensibilidad e incapacidad para controlar los músculos. Es un trastorno bastante común y su incidencia varía de acuerdo con el tipo específico de enfermedad. Algunos antibióticos aminoglucósidos pueden provocar un bloqueo neuromuscular que impide la transmisión del impulso nervioso a la musculatura involuntaria. El cloranfenicol, por otra parte, administrado por vía tópica puede producir pérdida de la audición; administrado por vía sistémica puede provocar neuropatía periférica y neuritis óptica. La vancomicina, en tratamientos prolongados, produce neurotoxicidad con lesión de los nervios acústicos, induciendo una pérdida de audición. Las polimixinas son antibióticos poco habituales capaces de provocar neurotoxicidad y parestesias a nivel de la boca y las extremidades, además de vértigo y mareos.

TEMA 33. Efectos de los fármacos sobre el aparato respiratorio.

En la actualidad se conocen numerosos fármacos capaces de producir reacciones adversas sobre el aparato respiratorio, aunque los mecanismos por las cuales aparecen son prácticamente desconocidos. En la mayoría de los casos, resulta difícil establecer si un trastorno a nivel respiratorio aparece por algún efecto adverso medicamentoso o bien como consecuencia de alguna patología relacionada con la zona.

Las reacciones adversas del sistema respiratorio pueden aparecer a distintos niveles, a saber:

- ❑ Sobre las arterias pulmonares puede aparecer tromboembolismo pulmonar (obstrucción parcial o completa del flujo arterial pulmonar, de la parte distal pulmonar, por un trombo originado, generalmente, en las extremidades inferiores) como consecuencia de la administración de anticonceptivos orales o agentes citotóxicos, hipertensión pulmonar (aumento mantenido de las cifras de la presión arterial por encima de sus valores normales a nivel pulmonar) por la ingesta de fármacos anorexígenos (medicamentos supresores del apetito, como por ejemplo las anfetaminas), y vasculitis pulmonar (inflamación de los vasos sanguíneos pulmonares) por tratamiento con sales de oro, fenitoína, penicilinas o sulfamidas antibacterianas.
- ❑ Sobre los capilares pulmonares puede aparecer edema pulmonar por aumento de la permeabilidad alveolar, hecho que implica una disminución del oxígeno a nivel sanguíneo, como consecuencia de la administración de ciertos fármacos hipnoalérgicos, como la codeína, la metadona o la naloxona. El edema pulmonar es un acúmulo agudo o crónico de líquido extravascular en el intersticio pulmonar (edema intersticial) o en su espacio aéreo (edema intraalveolar), como consecuencia de cambios en la presión hidrostática, en la presión osmótica o en la permeabilidad de los capilares pulmonares. Una de sus causas más frecuentes es el aumento de la presión capilar pulmonar, secundaria a la insuficiencia cardíaca izquierda, de la que es una de sus principales características. Su síntoma más importante es la disnea, aunque su forma de instauración brusca (edema agudo de pulmón) cursa con una dramática insuficiencia respiratoria aguda, que constituye una urgencia médica. También suele aparecer cianosis (coloración azulada de la piel y las mucosas), obnubilación (confusión), fiebre y, ocasionalmente, leucocitosis.
- ❑ Sobre las venas pulmonares pueden aparecer trastornos oclusivos por tratamiento prolongado con fármacos antineoplásicos.
- ❑ Sobre los bronquios y las vías aéreas bajas puede aparecer broncoconstricción (reducción del diámetro bronquial por constricción de la musculatura lisa de su pared, ya sea por aumento del tono muscular pulmonar o bien por estimulación del reflejo vagal). Algunos fármacos implicados con la aparición de broncoconstricción son las penicilinas y las cefalosporinas, algunos AINEs como el AAS, y los agentes estimuladores del reflejo de la broncoconstricción, como la acetilcisteína administrada a elevadas dosis. Los fármacos anticolinesterásicos y los IECAs pueden producir tos seca acompañada de cuadros asmáticos. Por otra parte, agentes colinérgicos como la pilocarpina, adrenérgicos como el salmeterol, y β -bloqueantes como el timolol (fármaco antiglaucomatoso) también son capaces de provocar broncoconstricción. Se ha visto que los pacientes asmáticos, alérgicos o aquellos que presentan pólipos nasales (proliferación multifocal benigna de la mucosa nasal de naturaleza alérgica, inflamatoria, vasomotora o tumoral) suelen ser muy susceptibles a la aparición de broncoconstricción por administración de AAS. Tras tratamiento prolongado con aerosoles de corticoides antiasmáticos pueden aparecer sobreinfecciones por *Candida albicans* (hongo patógeno) a nivel de la faringe y la laringe. Por otra parte, algunos fármacos, como la atropina y los antidepresivos tricíclicos, son capaces de modificar las características de los esputos (material expulsado mediante la tos, que procede de los pulmones y contiene moco, restos celulares o microorganismos y, en ocasiones, sangre o pus), produciendo dificultad en la expectoración. La hemoptisis, trastorno caracterizado por la expulsión de sangre procedente del árbol respiratorio a través de los esputos, suele ser un signo evidente de patología respiratoria grave. En algunos casos, puede aparecer por la administración de fármacos citotóxicos y anticoagulantes orales.
- ❑ Sobre el parénquima pulmonar puede aparecer neumonía (inflamación aguda del parénquima pulmonar en la que los alveolos y bronquiolos se taponan por el acúmulo de un exudado fibrinoso) como consecuencia de la administración de ciertos fármacos capaces de modificar los reflejos laríngeos o faríngeos, como los opiáceos y los anestésicos locales, infección pulmonar por gérmenes oportunistas tras tratamiento con fármacos inmunosupresores (se disminuyen las defensas del organismo), como los corticoides, y fibrosis pulmonar (proliferación del tejido conectivo fibroso de los pulmones con reemplazo de la musculatura lisa local) por la administración de fármacos anticancerosos como la bleomicina (antibiótico antineoplásico producido por el hongo *Streptomyces verticillios*), algunos antiarrítmicos como la amiodarona, y ciertos agentes β -bloqueantes como el practolol.

- ❑ Sobre la pleura (membrana de dos hojas que envuelve los pulmones en el interior de la cavidad torácica) puede aparecer hemotórax (acumulación de líquido y sangre en la cavidad pleural) por la administración de anticoagulantes orales cuando existe conjuntamente fractura costillar. Algunos pacientes con metástasis pulmonares tratados con agentes quimioterápicos también pueden sufrir trastornos hemotorácicos relacionados con la pleura.
- ❑ Sobre los músculos respiratorios puede aparecer depresión respiratoria por administración de levodopa, sedantes y anestésicos locales aplicados en casos de anestesia espinal, e hiperventilación por sobredosificación de salicilatos.

TEMA 34. Efectos de los fármacos sobre el aparato cardiovascular.

A nivel cardiovascular, las reacciones adversas debidas a medicamentos suelen ser muy predecibles, siendo las más habituales las arritmias cardíacas y las alteraciones de la presión arterial. En la mayoría de los casos, los efectos cardiotoxicos en el organismo aparecen como consecuencia de la administración de fármacos utilizados en el tratamiento de patologías cardíacas, propiamente dichas; algunos fármacos no cardiovasculares, como los neurolépticos y los broncodilatadores, también pueden producir reacciones adversas sobre el sistema cardíaco, aunque este hecho es mucho menos frecuente. Los principales fármacos capaces de provocar efectos adversos a nivel cardíaco son, fundamentalmente:

- **Heterósidos cardiotónicos.**
La digoxina y algunos derivados pueden provocar arritmias cardíacas por aumento o disminución de la excitabilidad cardíaca (bradicardia sinusal, bloqueo aurículo-ventricular, taquicardia ventricular o, incluso, fibrilación ventricular). La intoxicación con digitálicos, frecuente en ancianos que no cumplen correctamente el tratamiento, suele tratarse mediante administración de carbono activo asociado a algún agente catártico (purgante fuerte), como por ejemplo sulfato de sodio.
- **Agonistas β -adrenérgicos.**
La adrenalina, la noradrenalina y la isoprenalina, en algunos casos, pueden producir necrosis endocárdica por sobredosificación.
- **Antagonistas β -adrenérgicos.**
El sotalol puede provocar insuficiencia cardíaca y bradicardia (disminución de la frecuencia cardíaca por debajo de 60 latidos por minuto). El propanolol puede producir, además, isquemia miocárdica (falta absoluta o déficit de perfusión hística como consecuencia de una disminución o ausencia del aporte de sangre oxigenada arterial).
- **Antidepresivos tricíclicos.**
La imipramina y la amitriptilina pueden producir arritmias cardíacas.
- **Neurolépticos, fenotiazinas y butirofenonas.**
De forma general, pueden producir taquiarritmias (incremento de la frecuencia cardíaca por encima de 100 latidos por minuto acompañado de un ritmo cardíaco irregular).
- **Agentes psicoactivos.**
Las anfetaminas y la cocaína pueden producir crisis cardíacas por sobredosificación.
- **Antraciclinas.**
Algunos antibióticos citostáticos, como la daunorubicina, la epirubicina, la mitoxantrona y la amsacrina son potentes cardiotoxicos capaces de producir arritmias y alteraciones cardíacas por acumulación de radicales libres a largo plazo.

A nivel vascular, los efectos adversos más habituales suelen ser alteraciones de la presión arterial, a saber:

- **Hipertensión.**
Algunos fármacos, como los anticonceptivos orales, ciertos agentes simpaticomiméticos como la adrenalina, la dopamina y la fenilefrina, ciertos agentes inmunosupresores como las ciclosporinas, además de otros compuestos como la eritropoyetina y el ketoconazol son capaces de aumentar la presión arterial por encima de sus niveles normales. De igual forma, las hormonas esteroídicas pueden producir hipertensión arterial por favorecer la retención de sodio y agua en el organismo. En ciertas fases del tratamiento, la administración de fármacos antihipertensivos puede inducir hipertensión de rebote.
- **Hipotensión.**
Algunos fármacos, como los nitratos antianginosos y otros agentes vasodilatadores, además de la vancomicina, los sedantes y los tranquilizantes inyectables, los antidepresivos y los antihipertensivos son capaces de disminuir la presión arterial por debajo de sus niveles normales.

TEMA 35. Efectos de los fármacos sobre el aparato digestivo.

De forma general, la mayoría de fármacos administrados por vía oral son capaces de provocar reacciones adversas sobre el sistema digestivo, siendo las más habituales:

□ **Nauseas y vómitos.**

El vómito, habitualmente conocido como emesis, es la expulsión del contenido gástrico a través de la boca. Suele aparecer por estimulación directa del centro nervioso emético que se halla localizado en la formación reticular del bulbo raquídeo, próxima al núcleo del tracto solitario y del núcleo del vago. Los estímulos que desencadenan el vómito son recogidos por el vago, hacen sinapsis en el núcleo del tracto solitario y de ahí pasan al centro del vómito, donde se integra la respuesta vómica. En algunos casos, el vómito puede aparecer por irritación de la mucosa gástrica o bien por algún tipo de alteración a nivel vestibular. Las nauseas, por otra parte, suelen definirse como la sensación de vómito provocada por un determinado estado fisiológico o patológico, o bien por contacto directo con algún tipo de agente externo. En ocasiones son consecuencia de algunas alteraciones psicológicas, como los nervios o el estrés. Las nauseas y los vómitos son reacciones adversas muy comunes que aparecen tras la administración de multitud de fármacos, como por ejemplo los agentes citotóxicos, la teofilina y los digitálicos, los estrógenos, la tacrina, la levodopa, la bromocriptina y la apomorfina. Estos fármacos suelen actuar estimulando el centro nervioso del vómito. Algunos agentes, como los salicilatos, las tetraciclinas, el sulfato ferroso y el cloruro potásico pueden inducir el vómito por irritación de la mucosa gástrica. Los aminoglucósidos, por otra parte, pueden producir toxicidad vestibular, provocando pérdidas de equilibrio capaces de inducir la producción de nauseas y vómitos. La aparición de vómitos en determinados pacientes suele tratarse con domperidona.

□ **Diarrea.**

Se denomina diarrea a un aumento en la frecuencia de las deposiciones (más de tres al día) acompañada de una disminución de la consistencia de éstas. Los laxantes, a elevadas dosis, pueden provocar fuertes diarreas por desequilibrio hídrico. Ciertos fármacos antiácidos, como las sales de magnesio, pueden producir diarreas por alteración de la absorción gastrointestinal. Los corticoides suelen disminuir las defensas del organismo, por lo que su administración puede inducir la aparición de sobreinfecciones bacterianas gastrointestinales, capaces de provocar cuadros

□ **Estreñimiento.**

El término estreñimiento más que una enfermedad en sí hace referencia a la apreciación de cada individuo sobre su hábito intestinal. Dado el amplio margen de hábitos intestinales normales, resulta muy difícil definir el estreñimiento con exactitud. En la práctica se utiliza como criterio más objetivo la frecuencia de la defecación, considerándose estreñido al individuo que realiza menos de tres deposiciones semanales. Sin embargo, este criterio no es suficiente por sí mismo, ya que muchos pacientes con estreñimiento refieren una frecuencia normal pero con otras molestias subjetivas, como un esfuerzo excesivo, heces muy duras o una sensación de evacuación incompleta. Los agentes opiáceos, los anticolinérgicos y los antiparkinsonianos pueden generar estreñimiento como consecuencia de un incremento en la absorción de agua en el intestino. Otros fármacos, como las sales de hierro, el hidróxido de aluminio o el carbonato cálcico pueden producir estreñimiento de forma directa, trastorno conocido como constipación intestinal. La constipación intestinal es la dificultad evacuatoria caracterizada por el paso dificultoso y de escasa cantidad de heces duras, usualmente menos de tres deposiciones por semana, acompañado de movimientos intestinales secos.

□ **Alteraciones esofágicas.**

Algunos fármacos, como el propanolol, pueden provocar espasmos esofágicos por bloqueo de los receptores β -adrenérgicos. La doxiciclina, por otra parte, es una tetraciclina antibacteriana capaz de irritar la mucosa esofágica tras una mala administración (en estos casos, se suele recomendar ingerir el medicamento en posición erguida, nunca acostado, para evitar una posible acumulación en el esófago). La mayoría de antibióticos de amplio espectro pueden inducir sobreinfecciones por *Candida albicans* en el esófago.

□ **Alteraciones intestinales.**

Las sales de oro y los fármacos laxantes pueden provocar un incremento de la motilidad intestinal, induciendo diarrea. Los antidepresivos tricíclicos, los anticolinérgicos y los analgésicos opiáceos suelen ejercer un efecto contrario, provocando fuertes cuadros de estreñimiento. Por otra parte, ciertos preparados de hierro y potasio, productos de liberación lenta, pueden producir úlceras y perforaciones a nivel intestinal. Los AINEs, los anticonceptivos orales y la warfarina, además de ulceraciones, pueden provocar hemorragias a nivel intestinal. Por otra parte, el omeprazol puede inducir infecciones bacterianas por incremento del pH intestinal (disminución de la acidez intestinal).

❑ **Alteraciones gástricas y duodenales.**

Los fármacos anticolinérgicos y los agentes opiáceos, en algunos casos, pueden producir retraso en el vaciamiento gástrico. La domperidona y la cisaprida, además de otros agentes procinéticos, por el contrario, pueden incrementar la motilidad gastrointestinal, favoreciendo el vaciamiento gástrico. Los salicilatos, además de otros AINEs, pueden provocar irritación directa de la mucosa gástrica, induciendo la aparición de úlcera péptica. También pueden inhibir la síntesis de prostaglandinas, como por ejemplo la PGE₂, prostaglandina protectora de la mucosa gástrica. En la actualidad, se sabe que el AAS a dosis terapéuticas es capaz de provocar pequeñas ulceraciones y hemorragias sobre la mucosa gástrica, aunque generalmente son regenerables y no suelen conllevar trastornos más graves. En la mayoría de los casos, la aparición de úlcera péptica en determinados pacientes suele tratarse con omeprazol y misoprostol.

❑ **Alteraciones cólicas.**

Los AINEs, las penicilinas y la mayoría de antibióticos de amplio espectro pueden producir colitis, estado patológico que se caracteriza por un trastorno inflamatorio del colon. Los AINEs, además, pueden provocar ulceraciones, hemorragias y perforación a nivel cólico.

Aunque suelen ser poco frecuentes, otros efectos adversos sobre el aparato digestivo son, básicamente:

➤ **Proctitis.**

La proctitis es una condición inflamatoria que involucra el ano y el recto. Puede ser provocada por la administración de supositorios derivados del cornezuelo del centeno, indometacina o fenilbutazona.

➤ **Pancreatitis.**

La pancreatitis es una inflamación del páncreas, que puede ser aguda o crónica. El cuadro agudo cursa con dolor epigástrico, vómitos, contractura abdominal y aumento de las enzimas amilasa y lipasa pancreática. La afección crónica puede evolucionar hacia la fibrosis pancreática, dando lugar a una insuficiencia pancreática exocrina, y favorecer la aparición de diabetes mellitus. La pancreatitis puede ser provocada por los anticonceptivos orales, algunos antiseoretos, como la cimetidina, y ciertos AINEs, como el piroxicam.

➤ **Peritonitis.**

La peritonitis es una inflamación del peritoneo producida por bacterias o por sustancias irritantes, que se introducen en la cavidad abdominal por una herida penetrante o por la perforación de un órgano del aparato digestivo o reproductor. Los signos y síntomas que se producen suelen ser distensión abdominal, rigidez y dolor, disminución o ausencia de ruidos intestinales, náuseas, vómitos y taquicardia. En la actualidad, se reconocen ciertos casos de peritonitis inducida por la administración de fármacos β -bloqueantes.

TEMA 37. Efectos de los fármacos sobre el riñón.

Fundamentalmente, se reconocen tres mecanismos a partir de los cuales puede aparecer nefrotoxicidad (toxicidad renal), a saber:

- Lesión por contacto (fenómenos de causticación).
- Lesión por trastornos obstructivos (acumulación de productos químicos).
- Lesión por alteración de los equilibrios enzimáticos locales.

La gran mayoría de nefropatías tóxicas o enfermedades renales que aparecen por reacción adversa medicamentosa suelen ser directas. En este sentido, numerosos fármacos, como las sulfamidas antibacterianas, los aminoglucósidos, la kanamicina y las tetraciclinas, son capaces de originar necrosis epitelial intensa a nivel renal. Por otra parte, las sales de oro y los oxalatos pueden acumularse en el riñón, provocando nefrotoxicidad obstructiva. Sin embargo, otros compuestos, como el AAS y los antibióticos β -lactámicos, son capaces de producir nefropatías tóxicas indirectas por reacciones de hipersensibilidad, aunque este hecho es relativamente poco frecuente. Las patologías renales directas son siempre dependientes de la dosis administrada y el tiempo de tratamiento; las patologías indirectas, además de no ser predecibles, resultan independientes de la dosis y el tiempo de tratamiento.

Las principales patologías renales asociadas a la administración de fármacos son, básicamente:

□ **Insuficiencia renal aguda.**

La insuficiencia renal aguda (fallo renal agudo) es un síndrome caracterizado por un rápido deterioro de la función renal en la que están afectadas las tres funciones básicas del riñón: la excreción de productos de desecho del metabolismo nitrogenado, la regulación del volumen y composición de los líquidos corporales y la síntesis de una gran variedad de compuestos esenciales como la eritropoyetina o la vitamina D. Hay una reducción del filtrado glomerular de, por lo menos, el 50% y una elevación en sangre de urea y creatinina sérica. Se asocia a oliguria (volumen de orina inferior a 400 ml/24 horas), hipervolemia, hiperpotasemia y acidosis metabólica. Las causas pueden ser de origen prerrenal o funcional (por ejemplo, hipovolemia severa, etc.), de origen renal (por ejemplo, necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda alérgica, etc.) o postrenal (por ejemplo, hipertrofia prostática, etc.). El tratamiento requiere con frecuencia el uso de técnicas de diálisis. Los AINEs, los IECAs y los fármacos diuréticos son agentes capaces de producir insuficiencia renal aguda de origen prerrenal. La mayoría de antibióticos y los AINEs, por otra parte, pueden provocar nefritis intersticial aguda alérgica (alteración inflamatoria que afecta, sobre todo, al intersticio y a los túbulos renales), capaz de producir insuficiencia renal aguda de origen renal, que también puede aparecer como consecuencia de una necrosis tubular aguda originada por fármacos aminoglucósidos, anfoteracina B y compuestos de cisplatino. Las sulfamidas antibacterianas, el metotrexato, el aciclovir parenteral, los agentes citotóxicos, la vitamina C administrada en dosis masivas, el ciprofloxacino y los enemas de fosfato (técnicas radiográficas basadas en la administración de fosfatos por vía rectal), son compuestos capaces, por otra parte, de provocar insuficiencia renal aguda de origen postrenal por obstrucción del sistema colector urinario (depósito de fármacos o metabolitos).

□ **Insuficiencia renal crónica.**

La insuficiencia renal crónica es una patología caracterizada por una disminución lentamente progresiva del filtrado glomerular que se mide por el aclaramiento de la creatinina endógena (valor normal de 100 ml/min), por reducción del número de nefronas funcionantes. Este trastorno condiciona una pérdida del control normal de la homeostasis, retención de productos nitrogenados y trastornos metabólicos característicos. Los síntomas aparecen con filtrados glomerulares inferiores a 25 ml/min y son anorexia, náuseas, vómitos, hipertensión arterial, cansancio, trastornos del sueño, palidez cutánea, anemia, etc. En los análisis hay elevación de la creatinina, la urea, el potasio, el fósforo, acidosis metabólica, etc. Una de las principales causas de aparición de insuficiencia renal crónica es la denominada nefropatía analgésica, trastorno definido como el daño al riñón causado por la sobreexposición a ciertas mezclas de medicamentos, en especial a los fármacos analgésicos no prescritos. Usualmente es el resultado de la ingestión prolongada o crónica de analgésicos, en especial AINEs combinados, que incluyen el AAS y el ibuprofeno. Esto ocurre con frecuencia como resultado de la automedicación, a menudo por algún tipo de dolor crónico. La nefropatía por analgésicos aparece en más o menos 4 de cada 100.000 personas, principalmente en las mujeres mayores de 30 años. El daño ocurre en las estructuras internas del riñón. Se presenta nefritis intersticial y necrosis papilar renal, que finalmente conlleva a una insuficiencia renal aguda o crónica. Los principales síntomas de la nefropatía analgésica son, fundamentalmente, náuseas, vómitos, somnolencia, incapacidad en el control de la orina, piuria (presencia de glóbulos de pus en la orina, procedentes de la transformación de los leucocitos; se suele asociar a una infección urinaria), microhematuria (presencia microscópica de hematíes en la orina), proteinuria, hipertensión y disminución del aclaramiento de creatinina.

❑ **Nefritis intersticial crónica.**

La nefritis intersticial crónica (fibrosis intersticial crónica) es un trastorno del riñón causado por la inflamación de los túbulos y de los espacios intersticiales que aparecen entre los túbulos y los glomérulos renales. Se caracteriza por gran aumento del tejido fibroso intersticial, con abundantes fibras colágenas y escaso infiltrado celular linfoplasmocitario. Puede corresponder a la persistencia de una nefritis intersticial aguda o bien puede ser descubierta como una forma crónica sin causa aparente. Se ha visto que el uso prolongado de ciertos fármacos, como las ciclosporinas y el litio, puede provocar fibrosis intersticial crónica. Las ciclosporinas producen toxicidad directa a nivel del túbulo renal por vasoconstricción de las arterias preglomerulares. La nefrotoxicidad asociada con una terapia a largo plazo con ciclosporinas se ha descrito como irreversible y potencialmente progresiva. El litio, por otra parte, actúa disminuyendo el filtrado glomerular. Además, inhibe la acción de la hormona anti-diurética. Al no poder actuar esta hormona se produce un mayor volumen de excreción de orina de muy baja osmolaridad.

❑ **Síndrome nefrótico y glomerulonefritis.**

El síndrome nefrótico es un trastorno caracterizado por la pérdida urinaria masiva de proteínas séricas normales, en cuantía superior a 3.5 g en 24 horas en adultos o 40 mg/hora/m² en niños, asociado de forma secundaria a hipoalbuminemia, edemas, hipercolesterolemia, lipiduria, reducción de la diuresis y sed. La clave fundamental radica en la alteración de la barrera de filtración glomerular (permeabilidad), que permite el paso intenso de proteínas a la orina. Los principales síntomas son, fundamentalmente, edema (en las extremidades, especialmente en los pies y los tobillos), aumento de peso (no intencional; por retención de líquido), inflamación abdominal, pérdida del apetito e hipertensión. El término glomerulonefritis significa etimológicamente inflamación del glomérulo. El glomérulo es la unidad anatómica renal donde radica la función de aclaramiento o filtración de la sangre. La etiología de las glomerulonefritis radica habitualmente en un comportamiento defectuoso del sistema inmune. Desde un punto de vista clínico, las glomerulonefritis cursan como síndrome nefrótico o nefrótico. Los AINEs, la ampicilina, la rifampicina, la hidantoína, el captoprilo y el litio, pueden provocar alteraciones mínimas en el glomérulo. En algunos casos, el litio, además de la heroína, son capaces de producir glomeruloesclerosis, término usado para describir el tejido cicatrizado que aparece dentro del riñón e interrumpe el proceso de filtración glomerular. Las sales de oro parenterales, la penicilamina y, en algunos casos, el captoprilo, pueden provocar la denominada nefropatía membranosa, trastorno inmunológico del riñón que produce una desorganización de la función renal debido a la inflamación de los glomérulos y a cambios en la membrana basal glomerular.

❑ **Vasculitis renal.**

La vasculitis renal es una condición inflamatoria de los vasos sanguíneos renales caracterizada por necrosis tisular, cicatrización y proliferación que puede resultar en obstrucción del vaso. Fundamentalmente, suele cursar con edema, hipertensión y uremia. La uremia comprende todas aquellas manifestaciones sistémicas relacionadas con una disminución del filtrado glomerular por debajo del 5-10% del valor normal. Los principales síntomas son: embotamiento, letargia, somnolencia, anorexia, náuseas y vómitos, gusto desagradable, pérdida de peso, dolores óseos y fracturas, prurito, calambre, desorientación, etc. Se ha visto que ciertos fármacos, como las penicilinas, las sulfamidas antibacterianas, los anticonceptivos orales, las ciclosporinas y la mitomicina, pueden provocar vasculitis renal en determinados pacientes.

❑ **Diabetes insípida.**

La diabetes insípida es un trastorno caracterizado por la aparición pronunciada de sed y por la excreción de grandes cantidades de orina diluida. Dicho de forma correcta, es una poliuria hipotónica con polidipsia secundaria, que persiste incluso tras la restricción hídrica. Se presenta en el 20-70% de los pacientes tratados con litio. El litio, inhibidor de la hormona anti-diurética, se excreta en un 95% por el riñón, según los cambios en el volumen del filtrado glomerular y del balance de sodio. Este efecto normalmente es reversible después de retirar el medicamento (efecto dependiente de la dosis), pero se han presentado algunos casos en los que la diabetes insípida progresa. Se piensa que el medicamento reduce irreversiblemente la función tubular en el 5-10% de los pacientes con terapia a largo plazo (más de 2 años).

TEMA 36. Efectos de los fármacos sobre el hígado.

La inhalación, la ingestión o la administración de numerosos fármacos y productos químicos pueden causar lesiones hepáticas. Hoy en día, no son bien conocidos todos los mecanismos por los cuales los fármacos inducen daño hepático; además, existen numerosos fármacos que pueden producir hepatotoxicidad y, por otra parte, un mismo fármaco puede actuar a través de distintos mecanismos y producir diversas lesiones en diferentes pacientes. Las lesiones hepáticas se clasifican en base al mecanismo de daño producido, que generalmente suele ser dividido en dos categorías diferentes, a saber:

- ❖ Hepatotoxicidad intrínseca o por daño directo.
- ❖ Hepatotoxicidad idiosincrásica.

Los fármacos y productos químicos que causan daño directo desencadenan reacciones reproducibles por experimentación, previsibles y dependientes de la dosis. La gran mayoría de las personas expuestas a toxicidad hepática directa sufren daños que se manifiestan en un corto periodo de latencia. Estas reacciones suelen producir necrosis hepática, esteatosis hepática (infiltración grasa en los hepatocitos) y colestasis (obstrucción de la salida del flujo biliar por causas intrahepáticas o extrahepáticas). Algunos fármacos productores de hepatotoxicidad directa son el paracetamol y las tetraciclina. Por su parte, los agentes hepatotóxicos por idiosincrasia, poco frecuentes, causan un daño impredecible y difícilmente reproducible que afecta solo a una minoría de las personas expuestas. Pueden ser o no dependientes de la dosis y, usualmente, requieren varias semanas de exposición antes de que se manifiesten los síntomas clínicos. Esta clase de respuesta es una reacción de hipersensibilidad inmunológica que se acompaña normalmente de fiebre, linfadenopatía, artritis o artralgias (dolor articular acompañado o no de alteración tisular), rash cutáneo (trastorno caracterizado por la presencia de erupciones cutáneas repartidas por toda la superficie corporal) y eosinofilia. De forma general, la definición del término idiosincrásico hace referencia a la presencia de algún tipo de susceptibilidad genética determinada a ciertas reacciones u otras causas desconocidas. Aunque todo el enfoque de las reacciones idiosincrásicas radica en la etiología inmunológica, deben ser considerados otros mecanismos como un anormal metabolismo de la droga, una presencia de metabolitos intermediarios anormales, una anomalía en los receptores de función biológica, etc. La clorpromazina es un fármaco capaz de producir hepatitis colestática por mecanismos inmunológicos.

Diferencias entre la hepatotoxicidad idiosincrásica inmunológica y metabólica.		
Características.	Hipersensibilidad.	Proceso metabólico.
Frecuencia	< 1/10.000 expuestos	Hasta 200/10.000 expuestos
Edad	Poco frecuente en niños	El riesgo de aparición aumenta con la edad
Sexo	Más frecuente en mujeres	No existen diferencias entre sexos
Periodo de latencia	1-5 semanas	1 semana - 10 meses
Aparición de fiebre, exantema, artralgia y linfadenopatías	Frecuente	Poco probable
Aparición de eosinofilia	20-70% de los casos	< 10% de los casos
Curso tras la retirada del fármaco	Mejoría rápida	Mejoría lenta con deterioro ocasional
Respuesta a reexposición	Rápida, tras 1-2 dosis	Demorada, tras varios días o semanas de tratamiento
Ejemplos	Alopurinol, difenilhidantoína	Diclofenaco, isoniazida

A nivel hepático pueden aparecer cuadros patológicos muy variados que van desde alteraciones hepáticas reversibles hasta necrosis hepática e insuficiencia hepática fulminante. Habitualmente, la lesión hepática no es detectada en el laboratorio hasta transcurridas unas 24-48 horas; antes puede provocar un cuadro inespecífico de náuseas, vómitos, diarreas y dolor abdominal. A partir de entonces aumentan rápidamente las cifras de transaminasas y, si la lesión hepática es severa, se altera también la bilirrubina plasmática, el tiempo de protrombina, e incluso puede aparecer encefalopatía hepática, hipoglucemia y acidosis metabólica. En la mayoría de las ocasiones, sin embargo, la toxicidad medicamentosa y por productos industriales es leve y sólo cursa con aumento de la cifra de transaminasas, apenas sin otra clínica y acostumbra a ser reversible en cuanto el fármaco es suspendido. En cualquier caso, los patrones de lesión suelen ser similares para la mayoría de fármacos hepatotóxicos.

Las expresiones clínicas más comunes de la hepatotoxicidad medicamentosa son, fundamentalmente:

❑ **Lesión hepatocelular aguda.**

La lesión hepatocelular aguda se define como aquel trastorno causado por una lesión o enfermedad de las células hepáticas (hepatocitos), como consecuencia de un mal funcionamiento adquirido (hepatitis, cirrosis, etc.) o congénito (alteración en el metabolismo de la bilirrubina), también como consecuencia de la ingestión de ciertos fármacos, como por ejemplo el paracetamol y la isoniazida.

❑ **Esteatosis microvesicular.**

La esteatosis microvesicular es un trastorno caracterizado por la infiltración grasa de los hepatocitos. Habitualmente se debe a un acúmulo de triglicéridos que se depositan formando pequeñas vacuolas. Puede aparecer con anomalías en la función hepática que se manifiestan con un aumento de las enzimas intracelulares. Se presenta en numerosos casos de obesidad, diabetes mellitus y etilismo. La esteatosis microvesicular es propia del uso de tetraciclinas y ácido valpróico.

❑ **Hepatitis colestásica.**

La hepatitis colestásica hace referencia a una inflamación de los conductos biliares intrahepáticos y las zonas adyacentes, causada por virus o gérmenes de distinta naturaleza que llegan al hígado, o por toxinas. Suele cursar con ictericia obstructiva, fiebre, dolorimiento, prurito, orinas oscuras y, a veces, heces claras. La clorpromazina, además de la asociación entre amoxicilina y ácido clavulánico, son medicamentos capaces de inducir hepatitis colestásica.

A modo de prevención de la hepatotoxicidad por medicamentos se recomienda:

- ✓ No readministrar fármacos de la misma familia que el agente sospechoso de hepatotoxicidad con el fin de evitar posibles reacciones cruzadas.
- ✓ Evitar la administración conjunta de inductores o inhibidores del sistema citocromo P450.
- ✓ Monitorizar los niveles de transaminasas hepáticas durante los 6 primeros meses de administración de fármacos sospechosos, como por ejemplo, nuevos fármacos pertenecientes a una familia productora de reacciones hepatotóxicas, fármacos con estructuras químicas novedosas y desconocidas, o fármacos que presentan señales clínicas de potencial tóxico hepático (como por ejemplo, elevación de transaminasas).
- ✓ Prestar una mayor atención a los pacientes susceptibles, a saber: ancianos, alcohólicos, desnutridos, inmunodeficientes, etc.

TEMA 38. Efectos de los fármacos sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos.

De forma general, los efectos adversos medicamentosos a nivel de la sangre y los órganos hematopoyéticos suelen ser predecibles y dependientes de la dosis. En algunos casos, sin embargo, aparecen reacciones impredecibles, de efectos inesperados y no dependientes de la dosis, normalmente de tipo inmunológico o de tipo oxidativo. En cualquier caso, las alteraciones hematológicas pueden originar un desarrollo anormal de algún tejido u órgano relacionado con el sistema hematopoyético (displasia hematológica), un desarrollo incompleto o defectuoso (hipoplasia hematológica) o una falta de desarrollo (aplasia hematológica). Las principales patologías hematológicas asociadas a la administración de fármacos son, básicamente:

❑ **Anemia aplásica.**

La anemia aplásica es un trastorno caracterizado por una insuficiencia medular global que origina una producción insuficiente de los elementos formes de la sangre, con la consiguiente aparición de anemia, propiamente dicha (disminución de la concentración de hemoglobina por debajo de unos límites que se consideran normales), leucocitopenia (disminución del número total de leucocitos en sangre periférica) y trombocitopenia (situación hematológica anormal en la que el número de plaquetas está disminuido). Este proceso se ha relacionado con numerosas causas: radiaciones ionizantes, fármacos, agentes químicos tóxicos, infecciones víricas, trastornos inmunológicos, etc., aunque existe también una forma idiopática o sin causa conocida. En la actualidad, se conocen numerosos agentes terapéuticos capaces de provocar anemia aplásica, fundamentalmente:

- ✓ Fármacos antiinfecciosos como las sulfamidas, el cloranfenicol y el cotrimoxazol.
- ✓ Fármacos antiinflamatorios como la fenilbutazona, la oxifenbutazona, la indometacina, la penicilamina y las sales de oro.
- ✓ Fármacos antitiroideos como el carbimazol y el propiltiouracilo.
- ✓ Fármacos anticonvulsivantes como la fenitoína.
- ✓ Fármacos antidepresivos como las fenotiazinas.

❑ **Anemia hemolítica.**

La anemia hemolítica es un trastorno caracterizado por una destrucción de los eritrocitos originada por mecanismos muy diversos, normalmente inmunológicos u oxidativos. Las penicilinas, las cefalosporinas, las tetraciclinas, la quinidina, la clorpromazina, la rifampicina y la metildopa (descongestionante antihipertensivo) pueden originar anemia hemolítica por mecanismos inmunológicos. El ácido nalidíxico, la nitrofurantoína, la primaquina y las sulfonamidas antibacterianas, por otra parte, pueden originar anemia hemolítica por mecanismos oxidativos. Otros fármacos, como el cisplatino y la penicilamina, también pueden originar estas anemias, aunque su mecanismo de acción resulta hoy en día desconocido. En cualquier caso, la hemólisis puede ser intravascular, cuando los hematíes se lisan en la circulación y su contenido se libera directamente al plasma, o extravascular, más frecuente, cuando los hematíes son lisados por los macrófagos del hígado o del bazo. La anemia depende de la intensidad de la hemólisis y de la capacidad compensadora de la médula ósea.

❑ **Anemia megaloblástica.**

La anemia megaloblástica comprende un síndrome causado habitualmente por un déficit de ácido fólico o de vitamina B₁₂, que se caracteriza por una morfología atípica de las células hematopoyéticas. El síndrome parece tener su origen en una disminución de la síntesis de metionina por parte de las células de la médula ósea, lo que causa un trastorno en la síntesis de DNA en las células hematopoyéticas y provoca una alteración en el proceso de diferenciación y maduración celular, fundamentalmente de la serie eritroide. En este sentido, los glóbulos rojos suelen aparecer como formas inmaduras, grandes y normalmente afuncionales. La neomicina y los antidiabéticos orales pueden inducir un déficit de vitamina B₁₂ y provocar anemia megaloblástica. Por otra parte, los anticonceptivos orales, los agentes anticonvulsivantes y el metotrexato pueden reducir los niveles de ácido fólico en el organismo, provocando de igual modo anemia megaloblástica.

❑ **Anemia sideroblástica.**

La anemia sideroblástica es un síndrome que se caracteriza por la acumulación de hierro intramitochondrial, que produce un aumento del hierro macrófágico (sobrecarga de hierro) y de los sideroblastos. Los sideroblastos son los progenitores de la serie roja que contienen partículas de hierro, en forma de grupos hemo, dispersas en su citoplasma en condiciones no patológicas. La inadecuada utilización del hierro puede producir una anemia microcítica (presencia de eritrocitos anormalmente pequeños) e hipocroma (disminución de la concentración de hemoglobina en los hematíes). La anemia sideroblástica es una patología severa que, cuando viene provocada por la administración de ciertos fármacos, como las isoniazidas y el cloranfenicol, suele ser dependiente de la dosis y, por lo tanto, normalmente reversible tras la interrupción del tratamiento causal.

❑ **Metahemoglobinemia.**

La metahemoglobinemia es un trastorno caracterizado por una elevación de los niveles de metahemoglobina o hemoglobina oxidada en los hematíes (más del 10% de la hemoglobina total). Si es muy intensa, puede producir la muerte del enfermo al quedar muy reducido el transporte de oxígeno a los tejidos (hipoxia tisular). Los casos más leves suelen cursar con cuadros cianóticos, caracterizados por la coloración azulada de la piel y las mucosas. En condiciones fisiológicas la presencia de metahemoglobina en sangre es muy escasa. Algunos fármacos capaces de provocar metahemoglobinemia son los nitritos, las sulfamidas antibacterianas, los analgésicos y algunos anestésicos locales como la xilocaína.

❑ **Neutropenia.**

La neutropenia es un trastorno caracterizado por la disminución del número de neutrófilos en la sangre. Los neutrófilos son leucocitos polimorfonucleares que tienen un núcleo con varios lóbulos, conectados por fibras de cromatina, y un citoplasma, que contiene gránulos citotóxicos. Su principal función es la defensa del organismo contra las infecciones bacterianas. La neutropenia inducida por fármacos suele ser grave, aunque generalmente reversible por supresión del tratamiento. Los agentes citotóxicos, los inmunosupresores y algunos antiinfecciosos como el cloranfenicol, el cotrimoxazol, la flucitosina, la vidarabina y la zidovudina, pueden dañar directamente a las células progenitoras presentes en la médula ósea. Normalmente, estas reacciones resultan predecibles y dependen de la dosis de fármaco administrada. Por otra parte, las penicilinas, las cefalosporinas y las sulfamidas antibacterianas, pueden originar neutropenia por mecanismos inmunológicos, normalmente impredecibles. Estos trastornos son independientes de la dosis administrada.

❑ **Agranulocitosis.**

La agranulocitosis es una alteración sanguínea caracterizada por la disminución de la cifra de granulocitos, generalmente inducida por fármacos, como por ejemplo, la procainamida, la rifampicina, el propiltiouracilo, la isoniazida y la fenitoína, además de la fenilbutazona, la clozapina, la clorpromazina y el ganciclovir. Suele ser de instauración brusca, con fiebre alta, úlceras necróticas en las mucosas de la región orofaríngea, así como en la región anal y vaginal.

❑ **Trombocitopenia.**

La trombocitopenia comprende una situación hematológica anormal en la que el número de plaquetas está disminuido, debido a la destrucción del tejido eritrocítico en la médula ósea, por ciertas enfermedades neoplásicas o por la respuesta inmunológica frente a un medicamento. La disminución puede afectar a la producción de plaquetas, a su vida media, o bien registrarse un aumento del gasto de las mismas, asociado a esplenomegalia. La trombocitopenia es la causa más frecuente de los trastornos hemorrágicos. De forma general, los fármacos citotóxicos son inhibidores de la producción de plaquetas por la médula ósea. Las sales de oro, la heparina, la metildopa, la quinidina, la rifampicina y las sulfamidas antibacterianas, por otra parte, son fármacos capaces de inducir trombocitopenia por incremento en la destrucción de plaquetas.

❑ **Trastornos de la hemostasia.**

La hemostasia es un proceso fisiológico encaminado a mantener la integridad del árbol vascular, evitando y cohibiendo las hemorragias. Fundamentalmente, es un mecanismo de defensa capaz de evitar, en la medida de lo posible, la pérdida de sangre ante una lesión vascular. Los fenómenos hemostáticos suelen comenzar con un proceso de vasoconstricción localizado, acompañado de una adhesión y agregación plaquetaria. Posteriormente, con el objetivo de taponar o cubrir la lesión vascular, siempre y cuando sea persistente, se construye una masa gelatinosa, dentro o fuera de los vasos sanguíneos, constituida fundamentalmente por hematíes, leucocitos y plaquetas inmersos en una malla de fibrina insoluble. Esta masa gelatinosa formada por componentes hematológicos se conoce como coágulo sanguíneo. Por último, una vez paliada la lesión, el organismo debe destruir dicho coágulo para evitar posibles obstrucciones vasculares mediante un mecanismo conocido como fibrinólisis. De forma general, las alteraciones del sistema hemostático suelen provocar cuadros hemorrágicos de variable gravedad. En numerosas ocasiones, la hemostasia puede verse alterada por la presencia de diversos fármacos capaces de alterar la funcionalidad de las plaquetas, como el AAS, la ticlopidina, la prostaciclina y el dipiridamol, o bien por compuestos inhibidores del proceso de la coagulación, como es el caso de la heparina y los anticoagulantes orales, que interfieren en el metabolismo de la vitamina K. Los compuestos fibrinolíticos, como la estreptoquinasa, la uroquinasa y la alteplasa, también pueden alterar los mecanismos de la hemostasia. Otros fármacos capaces de producir trastornos hemostáticos son las penicilinas, las cefalosporinas y los anticonceptivos orales. Estos últimos pueden originar tromboembolismos venosos o arteriales.

❑ **Tumores hematológicos.**

Algunos fármacos, como los agentes citotóxicos, el cloranfenicol y la fenilbutazona, pueden provocar tumores hematológicos secundarios como leucemias o síndromes mielodisplásicos. Las leucemias agrupan las proliferaciones malignas de células hematopoyéticas, que se caracterizan por un reemplazo difuso del desarrollo de las células sanguíneas normales. Las manifestaciones de la enfermedad aparecen progresivamente por la disminución de las células sanguíneas normales de las tres series e infiltración de órganos por células atípicas, y consisten en anemia, diátesis hemorrágica debida sobre todo a la trombocitopenia e infecciones. Los síndromes mielodisplásicos, por otra parte, comprenden un conjunto de enfermedades benignas de naturaleza clonal, que se caracterizan por la presencia de anormalidades cualitativas y cuantitativas de las distintas líneas hematopoyéticas en la sangre y médula ósea, como consecuencia de una alteración de la capacidad de proliferación y una diferenciación de las células progenitoras hematopoyéticas.

TEMA 39. Efectos de los fármacos sobre el aparato locomotor.

El aparato locomotor es el sistema del organismo encargado de llevar a cabo los procesos relacionados con el movimiento (locomoción). Está constituido por los huesos, los músculos y las articulaciones. De forma general, se conocen numerosos fármacos capaces de producir toxicidad sobre el aparato locomotor. Estos compuestos pueden provocar patologías musculares, óseas, articulares, además de trastornos relacionados con el tejido conjuntivo y el tejido fibroso.

□ **Patologías musculares.**

Los fármacos diuréticos, los antagonistas del calcio y el salbutamol pueden provocar calambres musculares por desequilibrio electrolítico. Los calambres son contracciones espasmódicas, involuntarias, dolorosas y transitorias que normalmente afectan a uno o varios músculos. Por otra parte, las estatinas y algunos derivados del ácido fibríco (inhibidores competitivos de los precursores del colesterol), como el clofibrato, el benzofibrato y el gemfibrozilo, pueden originar miopatías dolorosas. Las miopatías comprenden todas las alteraciones o trastornos relacionados con los músculos esqueléticos. Los glucocorticoides, la colchicina, la cloroquina y la hidroxiclolorquina, por su parte, pueden provocar miopatías indoloras. Los fármacos hipolipemiantes y las asociaciones entre lovastatina y gemfibrozilo, ciclosporinas o antibióticos macrólidos pueden provocar una desintegración de las fibras musculares, que se acompaña de una excesiva excreción de mioglobina en la orina, proceso potencialmente mortal que globalmente se conoce como rabdomiólisis. Los aminoglucósidos, los β -bloqueantes, la polimixina B y la penicilamina, en algunas ocasiones, pueden provocar el denominado síndrome miasténico de Lambert-Eaton, caracterizado por una elevada debilidad muscular como consecuencia de la inhibición de la transmisión neuromuscular. La zidovudina, la cimetidina y la penicilamina, por otra parte, pueden provocar reacciones autoinmunes a nivel muscular capaces de originar dermatomiositis, enfermedad compuesta por polimiositis (inflamación del tejido muscular que cursa con fiebre e hinchazón localizada), lesiones cutáneas, edema y fuertes dolores articulares. Otros fármacos, como la procainamida, la hidralazina, los agentes anticonvulsivantes y los compuestos antituberculosos, pueden producir el denominado lupus eritematoso, dermatosis que cursa con lesiones que recuerdan a la mordedura de lobo, de ahí su nombre, y se caracteriza por la aparición de placas enrojecidas y escamadas sobre la piel, acompañadas a nivel sistémico por fiebre y pleuresía (derrame pleural), además de dolor muscular y articular. Es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo caracterizada por la producción anómala de anticuerpos frente a un amplio espectro de autoantígenos (antinucleares, antiDNA, antifactores de coagulación, anticardiolipina, etc.). Puede afectar a la mayoría de los órganos, siendo los más vulnerables la membrana sinovial articular, la piel, el riñón, los vasos

□ **Patologías óseas.**

Los glucocorticoides y la heparina pueden provocar osteoporosis (atrofia ósea mixta, muy frecuente, caracterizada por una reducción de la masa o del volumen del tejido óseo con relación al volumen o masa del hueso anatómico) por alteración de los procesos metabólicos relacionados con el calcio, el fósforo y la vitamina D, o bien por efecto directo sobre los sistemas óseos. Por otra parte, los fármacos anticonvulsivantes y antituberculosos pueden producir osteomalacia (ablandamiento de los huesos causado por una mineralización defectuosa, normalmente previa a los procesos de calcificación). El valproato sódico, la fenitoína y la isotretinoína pueden provocar osteosclerosis (engrosamiento del hueso, aumento de su densidad, con posible disminución del espacio medular y la consiguiente atrofia de la médula ósea) y calcificaciones ectópicas (acumulación de calcio en diversos tejidos orgánicos, fundamentalmente, músculos, articulaciones, tendones y ligamentos). En algunas ocasiones, los corticoides administrados a elevadas dosis pueden provocar necrosis vascular a nivel de la cabeza femoral por falta de riego sanguíneo, originando problemas de cojera.

□ **Patologías articulares.**

Las penicilinas, las quinolonas, las sulfamidas antibacterianas, la estreptomina, el tiouracilo y el AAS pueden provocar artritis (inflamación de las articulaciones) y artralgia (dolor articular acompañado o no de alteración tisular). Los fármacos citotóxicos y la nitroglicerina pueden favorecer la superproducción de ácido úrico por parte del organismo, originando artritis gotosa. Los fármacos diuréticos, por su parte, son capaces de disminuir la excreción renal de ácido úrico, produciendo igualmente artritis gotosa. Los anticoagulantes orales, la estreptoquinasa, la heparina y la warfarina pueden provocar hemartrosis (derrame hemático en el interior de una articulación; las causas más frecuentes son el traumatismo directo y la hemofilia). Los fármacos antiepilépticos pueden producir dolor articular sobre las manos y los hombros, en el denominado síndrome del hombro congelado (enfermedad de Sudeck o síndrome hombro-mano).

❑ **Patologías del tejido conjuntivo.**

En algunos casos, la administración de corticoides por vía tópica puede provocar rotura de tendones por supresión de los mecanismos de reparación de las fibras musculares. Este tipo de lesión resulta habitual en el tendón de Aquiles, formado por los dos gemelos y el soleo, situados por encima del talón, a nivel de la pantorrilla. Por otra parte, los corticoides y la insulina administrados por vía parenteral pueden provocar atrofia (disminución adquirida del tamaño de un órgano o tejido) o hipertrofia (aumento del tamaño de un órgano o tejido, secundario al aumento de tamaño de sus células constituyentes) del tejido adiposo en la zona de inyección.

❑ **Patologías del tejido fibroso.**

Los fármacos β -bloqueantes, la bromocriptina y algunos antimigrañosos, como la ergotamina y la dihidroergotamina, son capaces de producir fibrosis (aumento patológico del tejido fibroso) en la zona pélvica y lumbar. Aunque puede producirse por múltiples enfermedades, la mayoría de las veces es la respuesta cicatricial normal a una lesión o a una herida quirúrgica.

TEMA 40. Efectos de los fármacos sobre el sistema endocrino.

El sistema endocrino, constituido por multitud de glándulas de secreción interna generadoras de sustancias hormonales, junto con el sistema nervioso, interviene en la coordinación e integración de las diversas funciones metabólicas del organismo. De forma general, el sistema endocrino permite:

- Regular la velocidad de las reacciones bioquímicas del organismo.
- Regular el transporte de nutrientes a través de las membranas corporales.
- Mantener los procesos homeostáticos del organismo.
- Inducir el crecimiento general del organismo.
- Regular los procesos reproductivos.
- Secretar hormonas.

En cualquier caso, la administración de algunos fármacos puede alterar los procesos involucrados con el sistema endocrino. De forma mayoritaria, el 90% de las reacciones adversas generadas por medicamentos suelen afectar a las glándulas suprarrenales, a las glándulas tiroideas y a las glándulas sexuales. De forma menos habitual, otros órganos afectados son la hipófisis y el páncreas. En este sentido, tenemos que:

❑ **Reacciones adversas medicamentosas sobre las glándulas suprarrenales.**

De forma general, la corteza suprarrenal es la zona más susceptible del sistema endocrino a la acción nociva de los tóxicos en el organismo. En este sentido, la administración de glucocorticoides y mineralcorticoides en terapias prolongadas inmunosupresoras y antiinflamatorias puede disminuir la capacidad defensiva del organismo frente a infecciones externas, además de originar osteoporosis y diversas alteraciones metabólicas, como el síndrome de Cushing.

❑ **Reacciones adversas medicamentosas sobre el tiroides.**

Los fármacos anticoagulantes suelen disminuir de forma genérica la función tiroidea. Por otra parte, los salicilatos y la fenitoína suelen disminuir las concentraciones de tiroxina, precursor básico de las hormonas tiroideas. La amiodarona, sin embargo, suele favorecer el incremento de la hormona tetrayodotiroxina (T₄), ya que inhibe su transformación a triyodotiroxina (T₃). Este hecho puede cursar en algunos pacientes con hipertiroidismo, aunque en raras ocasiones aparece un contradictorio hipotiroidismo de causas no definidas. La administración de litio puede originar, en algunos casos, una estimulación total o parcial de las glándulas tiroideas, originando cuadros de bocio. La somatotropina exógena (hormona de crecimiento), sin embargo, suele provocar hipotiroidismo.

❑ **Reacciones adversas medicamentosas sobre las glándulas sexuales (gónadas).**

En la actualidad, se conocen numerosos fármacos capaces de provocar una pérdida de la libido e impotencia en el organismo humano, siendo los más habituales los agentes diuréticos tiazídicos, los antipsicóticos y antidepresivos, los agentes β -bloqueantes, los antihistamínicos H₂, además del litio y algunos descongestionantes como la clonidina y la metildopa. El litio y los antihistamínicos de tipo H₂ pueden producir además ginecomastia y galactorrea. Otros fármacos, como los agentes ansiolíticos, ciertos antidepresivos tricíclicos como la clomipramina, y algunos IMAO como la isocarboxacida y la tranilcipromina, son capaces de provocar dificultad en la eyaculación y anorgasmia en el hombre. Por su parte, se sabe que algunos medicamentos, como la trazodona, pueden provocar cuadros de priapismo (erección persistente y dolorosa no relacionada con el deseo sexual, que no desaparece tras la eyaculación). Por último, algunos diuréticos, como la espirolactona, pueden inhibir la producción de hormonas esteroideas testiculares. Por otra parte, ciertos anticancerosos, como la aminoglutetimida, pueden inhibir la síntesis de los precursores estrogénicos y la producción de hormonas gonadales.

- ❑ **Reacciones adversas medicamentosas sobre la hipófisis.**
Los fármacos antipsicóticos son capaces de inducir la liberación de prolactina por parte de la hipófisis anterior o adenohipófisis como consecuencia del bloqueo de los receptores dopaminérgicos D₂, pudiendo provocar ginecomastia y galactorrea, tanto en pacientes masculinos como femeninos. En mujeres, además, pueden producir amenorrea por inhibición de las hormonas LH y FSH. Estos fármacos también suelen inhibir de la liberación de ADH por parte de la hipófisis posterior o neurohipófisis, favoreciendo la retención de agua en el organismo y provocando consecuentemente hiponatremia por hiposmolaridad del suero sanguíneo. Por otra parte, los anticonceptivos orales y algunos IMAO, como la moclobemida, son capaces de provocar galactorrea por estimulación de la liberación de prolactina por parte de la hipófisis anterior.
- ❑ **Reacciones adversas medicamentosas sobre el páncreas.**
La administración de insulina y de fármacos antidiabéticos orales puede originar cuadros de hipoglucemia por extensión de sus efectos, por ejemplo, cuando el paciente se somete a un fuerte ejercicio físico. Por otra parte, muchos fármacos son capaces de provocar pancreatitis crónica, básicamente, agentes diuréticos, tetraciclinas y sulfonamidas antibacterianas, además de algunos antiepilépticos, como el ácido valpróico, ciertos fármacos inmunosupresores, como la azatioprina, y algunas enzimas, como la L-asparginasa.

TEMA 41. Efectos de los fármacos sobre la piel.

Existen numerosos fármacos capaces de producir efectos nocivos sobre la piel, ampliamente notificados en los centros de farmacovigilancia. Las lesiones dérmicas suelen ser leves y transitorias; además, no suelen requerir la interrupción drástica del tratamiento. En los casos más graves, pueden derivar en cuadros de hipersensibilidad. De forma general, las lesiones cutáneas más habituales son, básicamente:

- ❑ **Ampollas o vesículas.**
Son lesiones dermatológicas que consisten en una formación sobreelevada que contiene líquido en su interior. En general, se puede hablar de vesícula cuando la lesión presenta un diámetro menor a 5 cm. A tamaños mayores suelen reconocerse como ampollas.
- ❑ **Habones o ronchas.**
Son lesiones dermatológicas de consistencia elástica y de evolución fugaz, generalmente pruriginosas, cuya curación no suele dejar secuelas.
- ❑ **Máculas.**
Son lesiones dermatológicas planas que se caracterizan por un marcado cambio de coloración; básicamente, son pequeñas zonas pigmentadas.
- ❑ **Pápulas.**
Son lesiones dermatológicas que consisten en una formación sobreelevada circunscrita de consistencia compacta.
- ❑ **Pústulas.**
Son lesiones dermatológicas que se caracterizan por una elevación circunscrita de la piel que suele presentar líquido purulento (pus) en su interior.

Las reacciones adversas más comunes de los fármacos sobre la piel son, fundamentalmente:

- **Prurito.**
El prurito puede definirse como aquella sensación de picor cutáneo que provoca la necesidad de rascar. Este efecto puede aparecer por la administración de cualquier tipo de fármaco. Suele ser habitual en las fases iniciales de una reacción de hipersensibilidad y en la hepatotoxicidad.
- **Eritema.**
El eritema puede definirse como un enrojecimiento inflamatorio de la piel. En la mayoría de los casos, puede aparecer por la administración de penicilinas antibacterianas. Algunos fármacos vasodilatadores también pueden originar este cuadro, a saber: antagonistas del Ca²⁺, ciclosporinas, ácido nicotínico, calcitonina, nitrofurantoína, tolbutamida, griseofulvina, metronidazol, e incluso la administración conjunta de alcohol y clorpromacin.
- **Urticaria.**
La urticaria hace referencia a una erupción cutánea caracterizada por pápulas de límites netos, elevadas y, casi siempre, acompañadas de eritema y prurito. Su origen se debe a una dilatación capilar de la dermis (angioedema) por la acción de ciertos mediadores vasoactivos. Puede aparecer tras la administración de penicilinas, salicilatos, AINEs, codeína, imipramina y el toxoide tetánico. Algunas vacunas también pueden provocar urticaria.

- **Erupciones vesículo-ampollosas.**
Las erupciones vesículo-ampollosas son formaciones sobreelevadas que contienen líquido en su interior. Pueden aparecer tras la administración de AINEs, penicilinas y diuréticos tiazídicos, capaces de originar cuadros muy diversos, como el denominado síndrome de Stevens-Johnson o la enfermedad de Lyell. El síndrome de Stevens-Johnson se caracteriza fundamentalmente por la aparición de exantema (erupción cutánea de color rojizo y de aspecto multiforme), y cursa con fiebre alta, eflorescencias vesiculares inicialmente de mucosas (estomatitis, conjuntivitis, vulvitis, uretritis, proctitis) y posteriormente de la piel (ectodermosis erosiva pluriorificial). Se atribuye a una alergia medicamentosa, infección por micoplasma, etc. La enfermedad de Lyell, por otra parte, es una dermatosis de etiología tóxica, caracterizada por la aparición de ampollas, despegamiento cutáneo y necrosis epidérmica.
- **Púrpuras.**
Los púrpuras comprenden un trastorno dermatológico que se caracteriza por la presencia de hemorragias en los tejidos más externos, especialmente bajo la piel o las membranas mucosas, y que produce equimosis o petequias (manchas diminutas de la piel, en forma de punto pequeño, de color rojo o violáceo, que aparecen como consecuencia de unas mínimas hemorragias intradérmicas o submucosas). Pueden aparecer tras la administración de alopurinol, clorotiazida, furosemida, sales de oro, nitrofurantoína, estrógenos y sulfamidas antibacterianas.
- **Vasculitis dérmica.**
La vasculitis dérmica es una inflamación de los capilares y vasos sanguíneos de la piel que suele manifestarse por la formación de máculas rojizas e incluso ampollas hemorrágicas. Puede aparecer tras la administración de sulfonamidas antibacterianas, tiazidas, hidantoínas, indometazina y algunos medios de contraste yodados.
- **Necrosis dérmicas.**
La necrosis dérmica es una expresión de tejido “muerto” a nivel de la piel que suele aparecer por multitud de causas, fundamentalmente: isquemia tisular, acción de sustancias químicas, factores físicos, acción inmunológica, causas infecciosas, etc. Puede aparecer tras la administración de algunos anticoagulantes, como la warfarina. Los agentes vasoconstrictores tópicos y los fármacos antineoplásicos también pueden originar necrosis dérmica.
- **Erupciones acneiformes (acné).**
El acné es una afección dermatológica con clara influencia hormonal y patogenia multifactorial, que se caracteriza por una obstrucción de los canales pilosebáceos seguida de un aumento de la secreción de las glándulas sebáceas y posterior colonización del ducto por *Propionibacterium acne*. En algunos casos puede tener origen tóxico. Algunos fármacos que inducen la producción de acné son, básicamente: hormonas esteroides, anticonceptivos hormonales, glucocorticoides, fenotiazinas, anticonvulsivantes, isoniazida, rifampicina, etionamida y litio.
- **Hiperpigmentación.**
La hiperpigmentación puede definirse como una coloración excesiva o anormal de la piel. En la mayoría de los casos, puede aparecer por la administración de fármacos activos sobre el SNC. Por ejemplo, la clorpromazina puede originar una cierta coloración azulada a nivel de la piel. Por otra parte, las hidantoínas y las hormonas pueden originar coloraciones marrones o pardas anormales, respectivamente. La vitamina A, administrada a dosis elevadas, también puede incrementar de forma genérica el color de la piel.
- **Fotosensibilidad.**
La fotosensibilidad hace referencia a una elevada susceptibilidad hacia la luz, con propensión a padecer fotodermatitis. Algunos fármacos, como la amiodarona, las tetraciclinas, ciertos AINEs, las tiazidas y los retinoides, suelen ser agentes fototóxicos. Por otra parte, las fenotiazidas, la quinina y la quinidina suelen ser fármacos fotoalérgicos.
- **Alteraciones capilares.**
De forma general, la administración de fármacos antineoplásicos suele cursar en la mayoría de los casos con alopecia de carácter reversible. Por otra parte, los agentes androgénicos, los glucocorticoides, las ciclosporinas y la fenitoína suelen originar cuadros de hirsutismo.
- **Alteraciones ungueales.**
Algunos derivados del ácido retinóico pueden provocar una coloración amarillenta a nivel de las uñas. Por otra parte, los anticonceptivos orales y las quinolonas antibacterianas pueden originar rupturas espontáneas de las uñas tras exposición a la luz solar. Los fármacos antineoplásicos pueden producir unas depresiones transversas ungueales, conocidas como líneas de Beau, que aparecen en distintas dermatosis y que acentúan el crecimiento de las uñas en un determinado momento. Por último, algunos antipalúdicos, como la cloroquina y la mepacrina, pueden oscurecer las uñas.

TEMA 42. Efectos de los fármacos sobre los órganos sensoriales.

Efectos nocivos sobre la visión.

En la actualidad se conocen numerosos fármacos que pueden originar lesiones oculares, ya sean locales o sistémicas. Por ejemplo, ciertos colirios oftálmicos pueden provocar irritación o inflamación en el ojo; sin embargo, en ocasiones, pueden absorberse a través de la red vascular y alcanzar la circulación general, originando cuadros de toxicidad sistémica que normalmente cursan con fiebres y/o reacciones alérgicas. Otros fármacos no oculares, por el contrario, son capaces de originar trastornos sobre la visión de forma indirecta. Por ejemplo, la quinina, la cloroquina, la clorpromazina, la indometacina y la amiodarona son medicamentos capaces de originar depósitos a nivel de la cornea, cubierta transparente y extremadamente frágil anterior a la membrana esclerótica (cubierta externa y consistente del globo ocular), originando cuadros de visión borrosa y disminuyendo la agudeza visual. El iris comprende la parte pigmentada anterior de la capa vascular del ojo (coroides); presenta en su centro un orificio, la pupila, capaz de cambiar de diámetro según la intensidad de la luz. En su zona periférica el iris se continúa con el denominado cuerpo ciliar. Los fármacos estimulantes adrenérgicos y los antagonistas colinérgicos, como las fenotiazinas, los antihistamínicos o los antidepresivos tricíclicos, son capaces de inducir la dilatación del iris, aumentar la presión intraocular y, en los casos más graves, producir glaucoma (atrofia progresiva del nervio óptico, que se manifiesta por defectos progresivos del campo visual). Los fármacos colinérgicos, como la adrenalina y la pilocarpina, ejercen consecuentemente el efecto contrario, pudiendo originar acomodación de la vista por relajación del músculo ciliar, fotofobia y visión borrosa. Los corticoides oftálmicos, por su parte, suelen incrementar la presión ocular y producir glaucoma y cataratas, en raras ocasiones. La retina, por otra parte, es la membrana nerviosa del ojo. Algunos fármacos, como la cloroquina, la quinina, el tamoxifeno, las fenotiazinas, los progestágenos y las cumarinas, son capaces de originar alteraciones nerviosas bilaterales irreversibles a nivel de la retina, pudiendo provocar hemorragias por alteración de los mecanismos de la coagulación. El cristalino comprende la lente biconvexa del ojo, transparente y envuelta por una cápsula que se fija a los músculos ciliares por la denominada zónula ciliar o ligamento suspensorio de dicha lente. Los corticoides, las fenotiazinas y los antidepresivos suelen producir opacidad a nivel del cristalino. La clorpromazina y el metoxaleno, por su parte, pueden originar fototoxicidad y depósitos de color oscuro sobre el cristalino.

Efectos nocivos sobre la audición y el equilibrio.

Los órganos de la audición y el equilibrio comprenden el oído externo, el oído medio y el oído interno. Desde un punto de vista toxicológico, las reacciones adversas más habituales suelen aparecer a nivel del oído interno, zona propiamente sensorial del sistema auditivo. El oído interno se encuentra dentro del denominado hueso temporal. Dentro del oído interno se reconocen dos sistemas distintos, el laberinto posterior o aparato vestibular, encargado del equilibrio, y el sistema coclear, cuyo centro fundamental es el denominado órgano de Corti, encargado de la parte auditiva. De forma general, la toxicidad a nivel vestibular origina náuseas, mareos y malestar general; la toxicidad coclear, por su parte, suele producir pérdidas auditivas. En algunos casos, las lesiones pueden ser mixtas. Estas lesiones suelen ser reversibles en la mayoría de las ocasiones por supresión del tratamiento; la pérdida auditiva, sin embargo, es un daño permanente. Algunos fármacos, como los antibióticos y los corticoides otológicos, pueden originar lesiones auditivas tóxicas, a nivel vestibular o a nivel coclear, según el caso. Estos fármacos se reconocen como agentes ototóxicos. Otros fármacos no locales, como los antibióticos aminoglucósidos, los AINEs, la cloroquina y la quinina, la bleomicina, el cisplatino y el carboplatino, el propanolol, la imipramina, el medroxiprogesterona, la bumetanida, el ácido etacrínico, la furosemida y la piperatina, son capaces de originar ototoxicidad de origen sistémico, normalmente por degradación lenta y persistente de las células ciliadas que constituyen el órgano de Corti. Algunos de estos fármacos, como los salicilatos, pueden originar vértigo y mareos.

Efectos nocivos sobre el gusto.

De forma general, los antisépticos bucales tópicos pueden originar sensación de quemazón, irritación de la mucosa bucal y alteraciones del gusto. Los IECAs, los fármacos anticolinérgicos, los antieméticos, los hipolipemiantes y las sulfonilureas también pueden producir alteración del gusto. El metronidazol, por su parte, puede provocar sabor metálico.

Efectos nocivos sobre el olfato.

Los descongestionantes adrenérgicos tópicos pueden producir sequedad y picor a nivel de la mucosa nasal, además de congestión de rebote y sensación de quemazón. Otros fármacos, como la clorhexidina, el diltiazem, la estreptomina, la nifepidina y la tirotricina, pueden inducir de forma sistémica cuadros de anosmia (pérdida o disminución del sentido del olfato) o disosmia (alteración del olfato, con la consecuente aparición de olores anormales).

TEMA 43. Epidemiología de las intoxicaciones agudas. Antídotos y antagonistas toxicológicos.

En la actualidad, existen alrededor de 100.000 compuestos capaces de producir toxicidad en el ser humano, entre los que se incluyen sustancias y reactivos químicos de uso laboral, medicamentos, plaguicidas, cosméticos y productos de uso doméstico (productos de limpieza: NH_4OH , lejías, etc.). En la mayoría de los casos, estas intoxicaciones suelen originar trastornos agudos de curso rápido y efectos severos. En otras ocasiones, mucho menos frecuentes, aparecen intoxicaciones crónicas de efectos normalmente leves y reversibles aunque más prolongados en el tiempo. Los cuadros de intoxicación aguda comprenden una de las principales causas de asistencia hospitalaria a nivel mundial. En cualquier caso, el efecto tóxico de una determinada sustancia es dependiente de la concentración del producto en el organismo, básicamente en el lugar donde residen los receptores de contacto o zona de acción, y de su tiempo de uso. Los agentes utilizados para el tratamiento de las intoxicaciones agudas se conocen como **antídotos o antagonistas toxicológicos**. De forma general, las intoxicaciones crónicas no requieren tratamiento terapéutico. En los años 50, las intoxicaciones agudas eran frecuentes como consecuencia del contacto directo con productos de uso doméstico, fundamentalmente agentes cáusticos y el monóxido de carbono, CO , procedente del gas natural. En los años 60 y 70, eran muy comunes las intoxicaciones agudas por etilismo (ingestión masiva de alcohol etílico) y por medicamentos depresores del SNC, normalmente barbitúricos. Posteriormente, en la década de los 80 se extendió el abuso de la heroína; además, eran frecuentes las intoxicaciones por medicamentos tranquilizantes, como las benzodiazepinas. Hoy en día, se mantienen las proporciones de intoxicaciones agudas de urgencias por etilismo y las relacionadas con abuso de drogas de abuso aumentan. Sin embargo, las intoxicaciones medicamentosas suelen ser menos habituales, aunque destacan los cuadros patológicos originados por sobredosis de antidepressivos tricíclicos.

Antídotos y antagonistas toxicológicos.

Los **antídotos** son sustancias que actúan directamente sobre un determinado tóxico, sin alterar los receptores endógenos del organismo. Su mecanismo de acción se basa en tres premisas básicas, a saber:

- Destrucción o transformación química del tóxico en productos de toxicidad nula.
- Bloqueo del paso del tóxico a la sangre.
- Transformación del tóxico en productos de menor toxicidad.

Los **antagonistas**, por otra parte, son sustancias que actúan de forma específica o inespecífica sobre los receptores endógenos del organismo, inhibiendo de forma indirecta la acción de un determinado tóxico o agente agonista, en el caso que nos ocupa. Los antagonistas específicos ejercen su acción de forma prioritaria sobre el mismo receptor que el agonista, bloqueando de este modo su acción tóxica; los antagonistas inespecíficos, por otra parte, actúan sobre receptores distintos a los del agente tóxico produciendo una acción opuesta. En cualquier caso, su mecanismo de acción se basa en cuatro premisas básicas, a saber:

- Incremento de la eliminación del tóxico.
- Bloqueo o retraso en la formación de metabolitos tóxicos por competencia metabólica.
- Bloqueo por competencia con receptores específicos.
- Recuperación o superación del efecto funcional.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTAGONISTAS POR SU MECANISMO DE ACCIÓN

Tóxico	Antagonista
Mecanismo I. Favorecen la eliminación	
a) Eméticos	Ipecacuana, apomorfina.
b) Purgantes	Sulfato sódico o magnésico. Disolución de polietilenglicol.
c) Diuréticos	Xantinas, tiazidas, perfusiones de manitol, urea, etc.
d) Desplazadores	
Gases	Oxígeno.
Bromuro	Cloruro, 5 g/día.
Sr, Ra	Calcio.
Mecanismo II. Evitan o retrasan la formación de metabolitos más tóxicos por competencia metabólica	
Metanol	Etanol, 1 mg/kg, iv cada 4 h, durante 4 días. 4-metil-pirazol.
Etilenglicol	Etanol, 1 mg/kg, iv cada 4 h, durante 4 días. 4-metil-pirazol.
Selenocistationina	Cistina.
Fluoracetato	Acetato de glicerol, 0,5 mg/kg.
Mecanismo III. Competencia por receptores específicos	
Anfetamina	Clorpromazina, 1 mg/kg.
CO	Oxígeno.
Ta, Li	Sales de K.
Morfina. Opiáceos	Nalorfina, 0,1 mg/kg, Naloxona, 0,4 mg/kg, Levalorfan, 0,02 mg/kg, iv. Naltrexona
Curare	Neostigmina, edrofonio.
Inhibidores de colinesterasa	Oximas (pralidoxima).
Fenotiazinas	Difenhidramina, 1,5 mg/kg, im.
Mecanismo IV. Recuperación o superación del efecto funcional	
Inhibidores de acetilcolinesterasa	Atropina, 1-4 mg iv cada media hora.
Drogas colinérgicas (neostigmina, edrofonio, muscarina)	Atropina.
Cumarina	Vitamina K.
Metahemoglobina	Azul de metileno.
Digital	K, betabloqueantes, procainimida.

TEMA 44. Asistencia y tratamiento en las intoxicaciones agudas.

De forma general, ante una posible intoxicación aguda, el sanitario debe llevar a cabo una rápida valoración clínica de las funciones vitales del paciente; además, deben realizarse las correcciones pertinentes de las alteraciones cardiovasculares, respiratorias, neurológicas y del equilibrio electrolítico y metabólico. De forma más específica, se requiere: 1) controlar los niveles de absorción del tóxico, 2) neutralizar, bloquear o volver inocuo al agente tóxico a nivel farmacológico, y 3) favorecer la eliminación del tóxico mediante diuresis renal o depuración extrarrenal.

Para controlar los niveles de absorción de un tóxico se suelen aplicar dos métodos distintos, a saber:

□ Empleo de agentes eméticos.

Los agentes eméticos son inductores del vómito, siendo los más habituales el jarabe de ipecacuana, administrado por vía oral, y la apomorfina, administrado por vía subcutánea. Son habituales en el tratamiento de las intoxicaciones de tipo gastrointestinal. De forma general, los eméticos no deben administrarse nunca tras 8 horas del momento de la intoxicación; además, durante el tratamiento, el paciente debe permanecer completamente consciente. Los eméticos, por otra parte, están contraindicados en casos de causticación y en intoxicaciones por fármacos activos del SNC, como los barbitúricos y las benzodiazepinas. Tampoco son recomendables en mujeres embarazadas, en niños menores de 6 meses y en pacientes en estado comatoso.

Los principales efectos adversos del jarabe de ipecacuana y la apomorfina son: mareo, letargia ocasional, diarrea y, en raras ocasiones, vómito incontrolable. En los casos más graves pueden producir colapsos y trastornos cardíacos. La apomorfina, además, puede provocar depresión respiratoria y neurológica, que suele tratarse mediante la administración de naloxona, antagonista de los agentes opiáceos.

□ **Lavado gástrico.**

El lavado gástrico es una técnica de limpieza estomacal basada en la administración de antídotos o antagonistas toxicológicos, según el caso, acompañados de agua o suero fisiológico mediante la introducción de una sonda nasogástrica, con el fin de extraer las posibles sustancias nocivas (medicamentos, tóxicos, venenos, etc.). Por ejemplo, en intoxicaciones agudas por cianuro se suele emplear tiosulfato sódico al 25%, en intoxicaciones por hierro se utiliza desferroxiamina, en intoxicaciones por ácido oxálico resulta habitual el uso de gluconato cálcico, en intoxicaciones por fósforo se emplea sulfato de cobre, y en intoxicaciones por yodo se utiliza almidón. El lavado gástrico es el método de elección en pacientes inconscientes; sin embargo, está contraindicado cuando el paciente presenta cuadros eméticos, convulsiones o lesiones gastroesofágicas. Debe llevarse a cabo durante las 4 horas después de la intoxicación.

Para neutralizar, bloquear o volver inocuo al agente tóxico a nivel farmacológico resulta útil el uso de **carbón activo**, compuesto adsorbente capaz de captar las sustancias tóxicas del tracto gastrointestinal cuando es administrado por vía oral. Este agente forma parte del denominado **antídoto universal**, compuesto por carbón activo, como ya queda dicho, óxido de magnesio y ácido tánico en una proporción 2/1/1. El carbón activo resulta muy útil en las intoxicaciones agudas por salicilatos, fenobarbital, paracetamol, antidepresivos tricíclicos, digoxina, teofilina, difenilhidantoína y piroxicam. Las intoxicaciones por paracetamol, en la mayoría de los casos, sin embargo, suelen tratarse con N-acetilcisteína, que proporciona grupos tiol (SH) capaces de regenerar el glutatión metabolizado, principal protector endógeno hepático. Por otra parte, el carbón activo está contraindicado en las intoxicaciones por causticación, corrosión, etanol, metanol, etilenglicol, derivados del petróleo, cianuro, hierro, litio, malatión y metotrexato. Ocasionalmente, la administración de carbón activo puede originar cuadros de estreñimiento. En pacientes pediátricos, cuando el uso de carbón activo no resulta apropiado, el agente tóxico suele extraerse mediante la administración rectal de líquidos o soluciones salinas con enema, con el fin de favorecer su salida del organismo. Este proceso no es muy habitual en el tratamiento de intoxicaciones agudas y, en ocasiones, puede originar irritación a nivel anal.

Para favorecer la eliminación de los agentes tóxicos se suelen aplicar dos métodos distintos, a saber:

□ **Diuresis renal.**

La diuresis renal es un método forzado de eliminación de sustancias del organismo inducida por agentes diuréticos, que son sustancias farmacológicamente inertes que se filtran en el glomérulo y no se reabsorben en el resto de la nefrona. Ejercen su principal efecto en el túbulo proximal, donde retienen agua debido a la presión osmótica ejercida. La consecuencia más importante es el aumento de la excreción de agua, con un incremento relativamente pequeño de la excreción de sodio, hecho que favorece la salida de los tóxicos del organismo. Este mecanismo resulta eficaz para eliminar tóxicos de pequeño tamaño (PM < 70 kDa), hidrosolubles y fácilmente ionizables, preferiblemente libres, es decir, no unidos a proteínas plasmáticas (< 50%). Este hecho aparece contraindicado en casos de insuficiencia renal y cardíaca, y en pacientes con edema pulmonar o hepatopatías definidas, ya sean agudas o crónicas. En la mayoría de los casos, los agentes diuréticos son sustancias ácidas (cloruro de amonio, cloruro de arginina, ácido ascórbico, etc.) o alcalinas (bicarbonato sódico, lactato de sodio, inhibidores de la enzima lactato deshidrogenasa, etc.) capaces de alterar el pH de la orina, favoreciendo la eliminación de los tóxicos. Una acidificación de la orina permite eliminar tóxicos de carácter alcalino, mientras que una alcalinización de la orina logra eliminar tóxicos ácidos. En este sentido, existen tres variantes de los mecanismos diuréticos, a saber:

▪ **Diuresis neutra.**

Mecanismo diurético que mantiene constantes las condiciones de pH a nivel de la orina. Favorece la eliminación de litio, talio, paraquat y aminitas.

▪ **Diuresis ácida.**

Mecanismo diurético que disminuye las condiciones de pH a nivel de la orina (acidificación de la orina).

Favorece la eliminación de quinina, quinidina y anfetaminas; en este último caso se debe vigilar la mioglobinuria (excreción de mioglobina en la orina a causa de una mioglobinemia procedente de la destrucción de la musculatura estriada) para prevenir la insuficiencia renal.

▪ **Diuresis básica.**

Mecanismo diurético que aumenta las condiciones de pH a nivel de la orina (alcalinización de la orina).

Favorece la eliminación de fenobarbital, barbital, salicilatos y metotrexato.

□ **Depuración extrarrenal.**

La depuración extrarrenal es un método de purificación de la sangre que favorece la eliminación de sustancias tóxicas del organismo. Resulta aplicable en intoxicaciones agudas graves, fundamentalmente por teofilina y metanol. Asimismo, es ineficaz para tóxicos grandes como digoxina, paraquat o antidepresivos tricíclicos. En la actualidad, se reconocen diversas técnicas de depuración extrarrenal, siendo las más habituales:

▪ **Hemodiálisis.**

La hemodiálisis es una técnica de depuración sanguínea extracorpórea que se utiliza en la insuficiencia renal aguda o crónica terminal y que suple las siguientes funciones: excreción de solutos, eliminación del líquido retenido y regulación del equilibrio ácido-base y electrolítico. Este procedimiento no suple las funciones endocrinas ni metabólicas del riñón. Consiste en el contacto, a través de una membrana semipermeable, instalada en el dializador o filtro de hemodiálisis, de la sangre del paciente, con un líquido de diálisis (dializado) de características predeterminadas. La membrana permite que circulen a través de ella el agua y los solutos de pequeño y mediano peso molecular, y no otros, como las proteínas y las células sanguíneas. Los mecanismos físicos en que se basa esta técnica son los de difusión o transporte por conducción y la ultrafiltración o transporte por convección. Resulta eficaz en la eliminación de pequeños tóxicos ($PM < 5 \text{ kDa}$), hidrosolubles y preferiblemente libres, es decir, no unidos a proteínas plasmáticas ($< 50\%$). Está indicada en casos de intoxicación por salicilatos, metanol, etanol, litio, talio, bromuro y etilenglicol en situaciones de insuficiencia renal. En algunos casos, puede conllevar la aparición de hipotensión, hipotermia, hipocoagulabilidad e incluso riesgo de infecciones.

▪ **Hemoperfusión.**

La hemoperfusión es una técnica de fijación de toxinas plasmáticas sobre agentes adsorbentes, como el carbón activo, mediante circulación extracorpórea. Se utiliza, sobre todo, en intoxicaciones agudas por sustancias pequeñas ($PM = 500 \text{ Da}$), liposolubles y de elevada capacidad de unión a proteínas ($> 50\%$). En este sentido, está indicada en intoxicaciones por fenobarbital, barbital y otros barbitúricos, además de digitoxina, teofilina, L-tiroxina y amanitinas. En algunos casos, su aplicación puede determinar la aparición de hipotensión, hipotermia, hipocoagulabilidad, riesgo de infecciones, además de plaquetopenia, hipocalcemia e hipoglucemia.

▪ **Plasmaféresis.**

La plasmaféresis es una técnica basada en la obtención del plasma sanguíneo a través de separadores celulares, con la devolución al paciente del resto de los componentes celulares de la sangre. Puede utilizarse como técnica de obtención de plasma de donante, con una extracción de 600 ml, con fines transfusionales; o como plasmaféresis terapéutica, que supone la separación y eliminación del enfermo de un volumen igual o superior a su volumen plasmático, con el fin de eliminar un constituyente plasmático anormal o aportar un componente plasmático normal, en el que el enfermo sea deficitario. Resulta útil en la eliminación de tóxicos de elevada unión a proteínas plasmáticas ($> 50\%$). A nivel terapéutico, dado que es un proceso muy complejo, únicamente se lleva a cabo en casos de intoxicación por hormonas tiroideas, amanitinas y tóxicos metahemoglobinizantes, como los nitritos. En algunos casos, su aplicación puede determinar la aparición de sepsis, hipocalcemia, hipotermia, desequilibrios electrolíticos y hepatitis.

▪ **Exanguinotransfusión.**

La exanguinotransfusión es una técnica que se realiza fundamentalmente en la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN). Es muy poco habitual en el tratamiento de intoxicaciones agudas; en este sentido, sólo se aplica en intoxicaciones por tóxicos que producen una metahemoglobinemia superior al 40%, como los nitritos, y en aquellos que provocan insuficiencia hepatocelular, como por ejemplo el fósforo blanco y las amanitinas. Supone la sustitución de hasta el 90% de la propia sangre del paciente por la sangre de un donante. La sangre que se transfunde no debe tener más de 48 horas de almacenamiento y debe transfundirse a través de calentadores especiales, para evitar los graves riesgos que la sangre fría conlleva en el paciente.

TEMA 45. Intoxicaciones agudas por medicamentos.

En la actualidad, las intoxicaciones agudas por medicamentos aparecen originadas, en la mayoría de los casos, por salicilatos, barbitúricos, benzodiazepinas, antidepresivos y paracetamol. Estos fármacos son muy habituales en el mercado y, por lo tanto, su administración debe ser controlada y moderada para evitar los posibles efectos negativos sobre el paciente que los adquiere.

Intoxicaciones por salicilatos.

Los salicilatos son sales del ácido salicílico (ácido hidroxibenzoico) que suelen emplearse a nivel terapéutico como analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, siendo el fármaco más representativo el ácido acetilsalicílico (AAS). El AAS es un ácido débil ($pK_a = 3.5$) que se absorbe con rapidez en el estómago, en su forma no disociada (forma molecular). En el intestino delgado la absorción es más lenta, aunque completa. La ingesta masiva de comprimidos puede inducir la formación de conglomerados que frenen su absorción. También hay un retraso en la absorción gástrica cuando se ingieren preparados comerciales de absorción intestinal así como en presencia de bicarbonatos, ya que en ambos casos, la modificación del pH y el consiguiente aumento de las formas disociadas, disminuyen su capacidad de absorción. Otro factor de enlentecimiento de la absorción es el efecto inhibitorio que tiene la aspirina sobre el vaciado gástrico. A dosis terapéuticas, el pico plasmático se alcanza a las 1-2 horas, pero en sobredosis no se logra hasta las 4-6 horas. El AAS se hidroliza rápidamente a ácido salicílico y ácido acético a través de las enzimas estererasas hepáticas, digestivas, plasmáticas y eritrocitarias, fundamentalmente. A las dosis habituales, un alto porcentaje de aspirina circula unida a proteínas plasmáticas (80-90%), fundamentalmente albúmina, disminuyendo hasta un 70% o menos cuando se alcanzan concentraciones tóxicas. Una pequeña proporción (2.5%) de ácido salicílico no se metaboliza, excretándose inalterado por vía renal. El resto se ve sometido a los fenómenos de conjugación hepática. Estos mecanismos son saturables, por lo que a medida que aumenta la gravedad de la intoxicación se incrementa también la proporción de salicílico eliminado en su forma libre a través de la orina. Todo ello influye en la semivida de eliminación, que a dosis terapéuticas es de 2-4 horas, mientras que en las intoxicaciones no tratadas puede alargarse a 18-36 horas. La excreción, a nivel renal, se lleva a cabo por filtración glomerular y posterior reabsorción tubular, siendo altamente influenciado por cambios en el pH urinario.

La intoxicación aguda por AAS suele originar un cuadro conocido como salicilemia, aplicable genéricamente al resto de los salicilatos, que cursa con náuseas y vómitos, sensación de calor con rubefacción (sensación de quemazón), hipertermia, taquipnea e hiperventilación, además de alteraciones neurosensoriales como vértigo y zumbido de oídos. En los casos más graves, pueden aparecer cuadros convulsivos e incluso coma. La hiperventilación suele originar, a su vez, alcalosis respiratoria, fundamentalmente en intoxicaciones leves, que tiende a compensarse a través de la excreción renal de bicarbonatos, acompañándose de pérdidas de sodio, potasio y agua (deshidratación). En el curso evolutivo aparece una acidosis metabólica por acumulación de ácidos orgánicos y por los propios metabolitos del AAS. En pediatría es más frecuente observar esta situación inicialmente, sin la alcalosis respiratoria, más propia de las intoxicaciones de los adultos. La aparición de una acidosis mixta por el desarrollo de una acidosis metabólica por depresión respiratoria es siempre un signo de gravedad. La intoxicación aguda por salicilatos resultó especialmente frecuente en pediatría durante la década de los ochenta, pero la progresiva sustitución de la aspirina y los envasados de mayor seguridad resistentes a la manipulación de los niños, han propiciado una menor disponibilidad y, por ello, una disminución de la frecuencia de intoxicaciones agudas. La edad del paciente (mayor riesgo en niños y ancianos) y, obviamente, la dosis ingerida son los factores que más influyen en el cuadro clínico. En la actualidad, no se conoce tratamiento para los casos de salicilismo. En ocasiones, con el fin de controlar la absorción del salicilato, resulta útil la administración de fármacos eméticos, como el jarabe de ipecacuana, aunque también puede llevarse a cabo un tratamiento con carbón activo y algún agente catártico. A nivel de la excreción renal, la diuresis alcalina forzada, a su vez, aumenta las condiciones de pH a nivel de la orina (alcalinización de la orina) por lo que favorece la eliminación de los salicilatos. Las intoxicaciones más graves requieren tratamiento de hemodiálisis.

Intoxicaciones por barbitúricos.

Los barbitúricos son depresores del sistema nervioso central; sin embargo, existen distintas variedades que difieren de forma significativa en lo referente a sus efectos, vida media y toxicidad. En este sentido, los barbitúricos de acción corta, como el secobarbital, el pentobarbital y el tiopental, presentan un tiempo de semivida plasmática inferior a 3 horas. Los barbitúricos de acción intermedia, como el aminobarbital, el butobarbital y el butalbital, por su parte, presentan tiempos de semivida de 3-6 horas, mientras que los de acción prolongada, como el fenobarbital y el barbital, presentan tiempos superiores a 6 horas. En cualquier caso, el barbitúrico más conocido en la actualidad es el fenobarbital, primer anticonvulsivo eficaz introducido en la medicina clínica.

De forma general, los barbitúricos se absorben a través del tracto gastrointestinal por difusión pasiva no iónica. A partir de los 30 minutos pueden detectarse niveles en sangre, aunque el pico máximo se alcanza a las 4 horas. La mayoría son metabolizados en el hígado, induciendo al sistema microsomal P450 que afecta a su propio metabolismo y al de otros fármacos. Los barbitúricos de acción corta, más liposolubles, siguen un proceso de glucuronización antes de ser excretados por el riñón; los de larga acción, más hidrosolubles, son metalizados por el hígado en menor medida. El fenobarbital, con un pK_a de 7.2, es fundamentalmente excretado por el riñón, incrementándose su eliminación con la alcalinización urinaria. La fijación a proteínas plasmáticas es baja, siendo para los barbitúricos de acción prolongada o intermedia del 5-20%, y para los de acción corta y ultracorta superior al 35%.

Los síntomas más habituales de la intoxicación por barbitúricos son, básicamente: excitación, irritabilidad, llanto incontrolado y aparición de convulsiones. Una intoxicación grave produce depresión nerviosa a nivel central y cardiorrespiratoria. La muerte del paciente, en numerosos casos, puede sobrevenir por parada respiratoria o cardíaca. En la actualidad, no se conocen antidotos ni antagonistas en el tratamiento de las intoxicaciones por barbitúricos. En ocasiones, resulta útil el lavado gástrico (siempre antes de transcurrir las 8 primeras horas de la intoxicación) para evitar una mayor absorción del fármaco. La diuresis alcalina forzada, por su parte, favorece la eliminación a nivel renal de los barbitúricos de acción prolongada. Cuando se alcanzan valores plasmáticos potencialmente letales (> 60 mg/L de sangre) se requiere un tratamiento de depuración extrarrenal, normalmente hemodiálisis o hemoperfusión.

Intoxicaciones por benzodiazepinas.

Las benzodiazepinas (BDZ) son fármacos ansiolíticos que suelen emplearse como tranquilizantes nerviosos. Pueden originar dependencia física y psicológica, constituyendo la principal causa de suicidio de origen medicamentoso a nivel mundial. Estas intoxicaciones suelen agravarse con el consumo de alcohol o fármacos depresores del SNC, como por ejemplo el fenobarbital y la fenitoína. Las BDZ más habituales son el diazepam, el flunitrazepam, el clonazepam, el temazepam, el oxazepam, el lorazepam, el alprazolam, el triazolam y el clordiacepóxido. Cuando se utilizan para tratar los trastornos de ansiedad o el insomnio, las BDZ se administran por vía oral. La tasa de absorción depende de varios factores, como por ejemplo la liposolubilidad del fármaco. En este sentido, el triazolam y el diazepam se absorben rápidamente en el intestino, mientras que el oxazepam, el lorazepam o el temazepam se absorben más lentamente. Las BDZ tienen una elevada capacidad de unión a proteínas plasmáticas (70-99%). El metabolismo oxidativo microsomal, a nivel hepático, es el principal medio de depuración o eliminación de estos fármacos. Finalmente, los metabolitos generados son conjugados por glucosiltransferasas que originan compuestos de alta hidrosolubilidad que son excretados directamente a través de la orina.

Los síntomas más frecuentes de la intoxicación aguda por BDZ son, básicamente: somnolencia, incoordinación motora, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y, en los casos más graves, coma, además de ciertas alteraciones visuales. Cuando se inicia el tratamiento antes de las 4 horas de la intoxicación, se suele llevar a cabo un lavado gástrico acompañado de la administración de agentes catárticos y carbón activo, con el fin de disminuir la capacidad de absorción del tóxico. Por ser fármacos ionizables débilmente básicos, a nivel de la eliminación, puede resultar útil la diuresis ácida forzada, aunque la aclaración plasmática conseguida no suele ser muy elevada. Si existe coma profundo con hipotensión, el paciente debe ser sometido a ventilación asistida. El principal antidoto utilizado en las intoxicaciones leves es el flumazenilo, capaz de actuar como antagonista inespecífico de las BDZ.

Intoxicaciones por antidepresivos.

Los antidepresivos son fármacos muy comunes en el mercado que actúan inhibiendo la recaptación de ciertos neurotransmisores, o bien impidiendo su destrucción, implicados en los estados patológicos depresivos. Los fármacos antidepresivos más habituales suelen clasificarse en dos categorías distintas, a saber:

- Antidepresivos cíclicos.
 - a. Antidepresivos de primera generación o antidepresivos tricíclicos.
Los más habituales son la imipramina, la amitriptilina y la doxepina.
 - b. Antidepresivos de segunda generación o antidepresivos heterocíclicos.
Los más habituales son la maprotilina, la mianserina y la viloxacina.
 - c. Antidepresivos de tercera generación o inhibidores de la recaptación de serotonina.
El más habitual es la fluoxetina.
- Antidepresivos IMAO.
 - a. IMAO no selectivos.
Los más habituales son la iproniazida, la isocarboxazida, la fenelzida, la pargilina y la tranilcipromida.
 - b. IMAO selectivos.
El más habitual es la clorgilina.

Los antidepresivos cíclicos son inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas, incluyendo noradrenalina y serotonina. También tienen un ligero efecto bloqueante α -adrenérgico y anticolinérgico. En la actualidad se piensa que los trastornos afectivos relacionados con la depresión aparecen a nivel fisiopatológico por una disminución en la concentración de serotonina y noradrenalina en el organismo.

Por su parte, la enzima monoaminoxidasa (MAO) es capaz de destruir monoaminas por oxidación, actuando de forma selectiva sobre la serotonina y la noradrenalina. Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) pueden actuar de forma selectiva o de forma no selectiva sobre dicha enzima. Los IMAO no selectivos inhiben la enzima MAO de forma irreversible y no selectiva, actuando sobre distintas monoaminas no recaptadas tales como noradrenalina, dopamina o serotonina. Los IMAO selectivos, conocidos como IMAO-A, actúan de forma reversible y selectiva sobre monoaminas específicas.

De forma genérica, los antidepresivos cíclicos suelen administrarse por vía oral, ya que su absorción a nivel intestinal resulta inmediata. Estos fármacos, a su vez, tienen una elevada capacidad de unión a proteínas plasmáticas (90%). Dada su gran liposolubilidad atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica y placentaria y pasan a leche materna. Los antidepresivos cíclicos son metabolizados casi por completo a nivel hepático; la excreción renal de estos fármacos, los cuales son bases débiles, es insignificante aún cuando se acidifique la orina. Estos compuestos son desmetilados, originando metabolitos hidroxilados tienen de semejante toxicidad que sus compuestos de origen. Posteriormente, estos metabolitos activos sufren un proceso de desmetilación o conjugación transformándose en compuestos inactivos que son excretados por la orina. Una pequeña cantidad tanto de compuestos originales como de metabolitos activos es excretada por vía biliar. La intoxicación por antidepresivos cíclicos suele cursar con coma, hipotensión, convulsiones y arritmia cardiaca. En los casos más graves, puede aparecer fallecimiento por cardiotoxicidad. Al asociarse con otros psicofármacos o alcohol, puede inducirse una potente depresión respiratoria capaz de originar letargia, desorientación, ataxia progresiva y coma. La acción anticolinérgica de los antidepresivos cíclicos suele incrementar la capacidad de vaciado gástrico, además de producir hipoperistaltismo intestinal y retención urinaria. En la actualidad, no se conocen antídotos para el tratamiento de las intoxicaciones agudas por antidepresivos cíclicos. En la mayoría de los casos, se suele tratar al paciente con carbón activo y algún agente catártico; asimismo, la actuación a nivel de la eliminación, en este caso, resulta ineficaz. Las convulsiones suelen tratarse con diazepam o clonazepam, la hipotensión con lactato sódico, la arritmia cardiaca con lidocaína o fenitoína, y los posibles síntomas anticolinérgicos con fisostigmina. Hoy en día, los antidepresivos cíclicos constituyen, tras las benzodiazepinas, la segunda causa más frecuente de intoxicación medicamentosa en nuestro medio.

Los IMAO suelen administrarse por vía oral. Se absorben rápida y completamente en el intestino y se unen a proteínas plasmáticas en un 50%. Atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica y aparecen en leche materna. La metabolización suele ser hepática, eliminándose una pequeña parte a través de la orina. La intoxicación aguda por IMAO se caracteriza mediante la aparición de ansiedad, enrojecimiento facial, temblores, convulsiones, sudoración excesiva, taquicardia o taquipnea, según el caso, e hipertensión, posterior a un periodo asintomático inicial de unas 2-6 horas. En ocasiones, también aparece cefalea, agitación, somnolencia o vértigo. A nivel renal y hepático no suelen aparecer efectos adversos. Esta intoxicación requiere un periodo de observación de 24 horas tras la sobredosis y realizar un electrocardiograma para evaluar la función cardiaca del paciente. A nivel de la absorción, se suele administrar carbón activo o bien se procede al lavado gástrico. En la actualidad, no se conocen antídotos en el tratamiento de las intoxicaciones agudas por IMAO. Para aliviar las convulsiones se utiliza diazepam. Asimismo, la hipotensión suele tratarse mediante la administración de líquidos expansores del plasma sanguíneo, además de norepinefrina o dopamina a pequeñas dosis. La hipertermia se trata con paracetamol y, en los casos más graves, mediante refrigeración externa (baño de hielo).

Intoxicaciones por paracetamol.

El paracetamol es un fármaco analgésico y antipirético ampliamente distribuido en el mercado farmacológico. A dosis bajas, suele ser un medicamento muy bien tolerado por el organismo; sin embargo, a dosis superiores a 10-15 g/día puede producir una grave intoxicación que suele conducir a fallo hepático. Esta intoxicación se agrava cuando el paciente toma de forma conjunta fenobarbital o fenitoína.

De forma general, el paracetamol suele administrarse por vía oral. Se absorbe rápidamente a nivel intestinal y se une en un 20-25 a proteínas plasmáticas. Se metaboliza primariamente por medio de las enzimas microsomales hepáticas, originando metabolitos altamente reactivos que suelen conjugarse con moléculas de glutatión e incluso con proteínas plasmáticas. Sin embargo, una pequeña porción se no se oxida a nivel microsomal, sino que se conjuga con el ácido glucurónico hepático para ser excretado directamente a través de la orina. A dosis terapéuticas, su vida media plasmática es de aproximadamente 2 horas. La distribución es uniforme en casi todos los líquidos corporales. La excreción es fundamentalmente renal.

La intoxicación aguda por paracetamol produce un cuadro clínico dominado ante todo por el desarrollo de insuficiencia hepática por necrosis. Este cuadro puede ser dividido en cuatro etapas clínicas bien diferenciadas según el intervalo de tiempo que transcurre desde el momento de ingestión:

- ✓ **Estadio primario (periodo latente).**
Durante las primeras 24 horas, los enfermos suelen encontrarse completamente asintomáticos, aunque también es habitual la aparición de náuseas, vómitos y anorexia, acompañados de malestar general y diaforesis.
- ✓ **Estadio secundario.**
Durante los 2-3 días siguientes, el intoxicado sufre náuseas y vómitos. A nivel bioquímico, aumentan las enzimas transaminasas; en los estudios de laboratorio, la bilirrubina y el tiempo de protrombina son normales o se encuentran ligeramente elevados. Las complicaciones se relacionan directamente con el grado de disfunción hepática, pudiendo aparecer hipoglucemia, encefalopatía hepática o alteraciones de la coagulación. También puede aparecer fallo renal, aunque suele ser posterior a la aparición de la hepatopatía.
- ✓ **Estadio terciario.**
El estadio terciario es la fase de mayor lesión hepática. Comprende el tiempo transcurrido entre el tercer y cuarto día tras la ingesta. A nivel bioquímico, los marcadores de fallo hepático, como las transaminasas y la bilirrubina, aparecen muy elevados en plasma. En la mayoría de los casos, los pacientes suelen recuperarse completamente. Hay ocasiones, sin embargo, en las que el cuadro tóxico puede ser potencialmente mortal. El fallecimiento ocurre entre los tres y siete días tras la intoxicación, y se produce por alteraciones metabólicas intratables, complicaciones secundarias como edema cerebral y arritmias, o hemorragia por coagulopatía, a lo que se puede sumar fracaso renal agudo. Aunque el fallo renal sea severo, éste también es casi siempre reversible.
- ✓ **Estadio cuaternario.**
Finalmente, durante los siguientes días, la toxicidad hepática remite; en caso contrario se producirá un fallo hepático que puede conducir a la muerte del paciente. La recuperación es a menudo completa en 5-6 días en pacientes poco afectados, pero si la toxicidad ha sido importante, la recuperación se prolonga 2 semanas o más.

El tratamiento de las intoxicaciones agudas por paracetamol suele llevarse a cabo mediante la administración de N-acetilcisteína. También se suele provocar el vómito con jarabe de ipecacuana. En algunos casos, se requiere un lavado gástrico y la administración de carbón activo acompañado de algún agente catártico.

TEMA 46. Drogodependencias.

De forma oficial, el término **droga** se define como todo principio activo de origen natural, no manipulado a nivel de laboratorio, que es capaz de originar cambios biológicos sobre el organismo que lo ingiere. Las **sustancias psicotrópicas** son, por su parte, compuestos de origen natural o sintético que provocan alteraciones físicas y psíquicas que causan dependencia en el organismo y síndrome de abstinencia (deseo imperioso y patológico de consumo de un determinado compuesto). En la actualidad, estos términos suelen confundirse en el argot callejero. En el caso que nos ocupa, vamos a considerar ambos términos como sinónimos (en realidad, no significan lo mismo). En este sentido, existen **drogas legales**, como el alcohol o el tabaco, y **drogas ilegales**, como la cocaína o el cannabis. Según la OMS, en relación con su actividad sobre el SNC, se pueden distinguir diversos tipos de drogas, a saber:

- **Drogas psicoestimulantes.**
Son sustancias productoras de euforia, bienestar y sensación intensa de alegría. Suelen generar dependencia psíquica, siendo los ejemplos más habituales la cocaína, el éxtasis y las anfetaminas.
- **Drogas psicodépresivas.**
Son sustancias sedantes, ansiolíticas, analgésicas e hipnóticas capaces de provocar dependencia tanto psíquica, como es el caso del cannabis o marihuana, como física, siendo este el caso de los compuestos opiáceos.
- **Drogas psicodislépticas.**
Son sustancias alucinógenas capaces de alterar sensorialmente la realidad, como es el caso de los derivados del ácido lisérgico (LSD) y la mescalina. De forma indistinta, pueden ser depresores o estimulantes del SNC. No son productores de dependencia física o psíquica.

Hoy en día, las drogas de abuso más habituales son, fundamentalmente, la cocaína, el éxtasis, las anfetaminas, el cannabis, los alcaloides opiáceos, el LSD y la mescalina, además del etanol (alcohol etílico) y la nicotina (tabaco), que por ser compuestos legales no se van a considerar en este tema.

Cocaína.

La **cocaína (clorhidrato de cocaína o crack)** es una sustancia psicoestimulante derivada de los alcaloides de la hoja de *Erythroxylum coca*, árbol común en Perú y ciertas zonas de Sudamérica. Suele administrarse esnifada en polvo mediante la aspiración nasal (tiro nasal). El polvo de la cocaína base es un compuesto blanco, cristalino y amargo. En ciertos casos, se inhalan los vapores del polvo de cocaína quemada, adquiriendo unos efectos mucho más rápidos y peligrosos. En el mercado, la pureza máxima de la cocaína base no suele ser superior al 20-40%. Normalmente, la cocaína suele adulterarse mediante la adición de ciertos compuestos inactivos, como el talco, el manitol o la lactosa; en ocasiones se adicionan sustancias activas, como anfetaminas o anestésicos locales, originando unos complejos muy peligrosos y capaces de provocar graves intoxicaciones en el organismo.

De forma general, la cocaína es un potente inhibidor de los transportadores endógenos de la dopamina. El bloqueo agudo de este transportador hace que la dopamina se acumule en los espacios sinápticos, provocando sensación de euforia y reducción de la fatiga.

En el plano psicológico, la administración de cocaína puede provocar ataques de pánico, agitación disfórica (mal humor o humor displacentero) y psicosis tóxica como manifestaciones de esquizofrenia paranoide, además de dependencia psíquica. En el plano orgánico, puede originar ciertas patologías respiratorias, como sinusitis e irritación de la mucosa nasal, además de cardiopatías isquémicas y hemorragias cerebrales. A su vez, la administración de cocaína supone un importante factor de riesgo en el infarto de miocardio por vasoconstricción global periférica. En ocasiones, puede aparecer también pérdida del apetito, hipertermia, midriasis (dilatación de la pupila) e incluso pérdida del tabique nasal. Administrada por vía intravenosa, hecho poco habitual, la cocaína puede inducir la aparición de trombosis, septicemias y abscesos de pus. En estos casos, también puede ser causa directa de aparición de SIDA o hepatitis infecciosa (sobre todo por el intercambio de jeringuillas usadas). La cocaína no produce dependencia física, por lo que tampoco suele aparecer un marcado síndrome de abstinencia; en numerosas ocasiones, se origina un fenómeno de rebote caracterizado por letargia, hipersomnolia (somnolencia excesiva o crisis de sueño invencible durante el día), bulimia (apetito exagerado e insaciable) y profunda depresión psíquica. La muerte por sobredosis sobreviene normalmente por convulsiones generalizadas, arritmias cardíacas o insuficiencia respiratoria.

Éxtasis.

El **éxtasis (metilendioximetanfetamina o MDMA)** es una sustancia psicoestimulante que se incluye en el grupo de las denominadas "drogas de diseño", es decir, compuestos de origen industrial químico farmacéutico. Se comercializa en forma de pastillas o comprimidos, siendo muy habituales en discotecas y ciertos locales de fiesta nocturna. También se encuentran dosis en polvo, tabletas y cápsulas. En la actualidad, muchas presentaciones son adulteradas. Como adulterantes se encuentran la parametoxianfetamina (MDA), que es causa de muerte en numerosos sujetos. El éxtasis también es mezclado con cafeína, ketamina, acetaminofén o mescalina. Existen más de 90 presentaciones del éxtasis que, al parecer, son usadas de acuerdo con el tipo de sensaciones buscadas. Algunas son: Sex, Motorola, Mitshubishi, McDonald, Adam, Ninja Star, Ámsterdam, Afrodita, Panda, Ferrari, Fox, entre otras.

El éxtasis suele actuar estimulando la liberación de catecolaminas endógenas, fundamentalmente serotonina, e inhibiendo su posterior recaptación a nivel sináptico, ejerciendo una actividad estimulante sobre el SNC, particularmente a nivel de los sistemas que regulan ciertas variables vitales, como la temperatura, el hambre, el sueño, la sexualidad y la conducta agresiva. Como dato curioso, cabe mencionar que el uso inicial de esta droga, en el año 1914, fue como fármaco supresor del apetito.

En el plano psicológico, la administración de éxtasis suele cursar con crisis de ansiedad, trastornos depresivos y ciertas alteraciones psicóticas. Además, suele provocar dependencia psíquica. En el plano orgánico, suele aparecer aumento de la temperatura corporal (hipertermia maligna o golpe de calor, donde la temperatura corporal puede llegar a alcanzar los 42-43°C) y deshidratación, además de insuficiencia renal y hepática, arritmia cardíaca y trastornos convulsivos. También pueden producirse coagulopatías y, consecuentemente, hemorragias, trombosis o infartos cerebrales. En algunos casos, aparecen alteraciones de la percepción visual, temporal y táctil, lo que se traduce, por ejemplo, en visión borrosa y cromatismo visual. Existen además evidencias que demuestran un probable impacto negativo de la administración de éxtasis sobre la memoria. Actualmente está comprobada la neurotoxicidad del éxtasis sobre animales. En el ser humano, ciertos hallazgos apuntan a su gran probabilidad de lesiones neuronales.

Anfetaminas.

Las **anfetaminas (sulfato de anfetamina o speed)** son sustancias psicoestimulantes capaces de provocar sensación de alerta y confianza, además de aumentar los niveles de energía y autoestima. También hace desaparecer la sensación de hambre y de sueño. Suelen ser derivados sintéticos de la metilfeniletilamina. Al igual que el éxtasis, se presenta en forma de pastillas o comprimidos. Tanto en el mercado legal como en el ilícito se expenden en soluciones inyectables incoloras o amarillentas, en forma de polvo blanco o en tabletas y cápsulas de 10-15 mg. Adquiridas en establecimientos farmacéuticos, las anfetaminas se encuentran en estado puro. En el mercado negro, sin embargo, suelen estar adulteradas con efedrina, cafeína o fenilpropanolamina, acompañadas de talco, etc.

En 1936, las anfetaminas se ofrecían para mantener despiertos a pacientes tratados con sedantes. Más adelante se recomendaron para el tratamiento del catarro, las congestiones nasales, el mareo y la depresión. En la actualidad se utiliza únicamente bajo control médico para tratar los rarísimos casos de narcolepsia (ataques intermitentes de sueño profundo), depresión mental y obesidad patológica.

Las anfetaminas son, fundamentalmente, aminas simpaticomiméticas que actúan como agonistas directos sobre los receptores de adrenalina y noradrenalina, inhibiendo su recaptura y provocando un efecto prolongado de estimulación en el SNC. Afecta el hipotálamo, lugar donde se localizan los centros reguladores del hambre y la saciedad, ocasionando falta de apetito, y se cree que interactúa también con los transportadores responsables de la captación de dopamina y serotonina.

En el plano psicológico, el consumo de anfetaminas puede producir cuadros psicóticos similares a una esquizofrenia con delirios persecutorios y alucinaciones, además de depresión reactiva y una intensa dependencia psíquica. En el plano orgánico, puede provocar hipertensión, arritmia cardíaca y colapso respiratorio, además de frecuentes trastornos digestivos. El síndrome de abstinencia generado por el consumo de anfetaminas se presenta como un cuadro muy grave de depresión, letargia y cansancio, lo que puede llevar a tomar grandes dosis de droga para mitigar dicho estado.

Cannabis.

El **cannabis**, habitualmente conocido como **hachís, marihuana o macoña**, es una sustancia psicodépresiva que procede de la hoja de *Cannabis sativa* y sus derivados. El efecto psicoactivo del cannabis se debe a un principio activo denominado **δ -9-tetrahidrocannabinol (THC)**. A nivel terapéutico, se sabe que los compuestos cannabinoides ejercen una acción beneficiosa en el tratamiento de los tumores cerebrales en animales de experimentación. Su aplicación terapéutica en el ser humano está actualmente en entredicho. Como droga de abuso, la hoja de marihuana, desecada y triturada, suele administrarse fumada en pipa común o en cigarrillo liado (porro, troncho o canuto), alcanzándose el efecto máximo las 2-3 horas de la inhalación. También pueden mezclarse con harinas para preparar pasteles, galletas, derivados lácteos, etc. Los efectos de la ingestión oral comienzan al cabo de unos 30 minutos.

En la actualidad, se sabe que el organismo humano presenta receptores endógenos específicos del THC a nivel cerebral que intervienen en la coordinación de los movimientos voluntarios, el equilibrio y el hipocampo (asiento de la memoria a corto plazo). Además, la existencia de estos receptores en las regiones del sistema límbico, relacionado con la conducta emocional y motivacional, puede ayudar a explicar tanto los efectos euforizantes como su capacidad para desencadenar reacciones de pánico y ansiedad, además del llamado síndrome amotivacional, asociado al uso prolongado de la droga. De forma excepcional, el cannabis es capaz de agudizar la vista del consumidor.

En el plano psicológico, el consumo de cannabis afecta al aprendizaje, a la concentración y a la memoria. También puede provocar reacciones agudas de pánico y ansiedad, además de favorecer el desencadenamiento de trastornos psiquiátricos de tipo esquizofrénico y la aparición del denominado síndrome amotivacional, caracterizado por inestabilidad emocional, despersonalización, falta de percepción temporal e incoordinación motora. A su vez, el cannabis es productor de una potente dependencia psíquica, aunque no suele generar síndrome de abstinencia. Por su particular liposolubilidad, el THC tiende a concentrarse masivamente en los tejidos grasos del organismo. En este sentido, tras un consumo continuado, la presencia de cannabinoides es detectable en el plasma sanguíneo hasta 30 días después del último consumo. En el plano orgánico, la marihuana suele generar tos crónica y bronquitis en consumidores habituales de dosis elevadas. A nivel cardiovascular, se han reconocido casos de empeoramiento de síntomas en personas que padecen hipertensión o insuficiencia cardíaca. Además, el cannabis altera la producción hormonal responsable del sistema reproductor y de la maduración sexual. Finalmente, su uso crónico reduce la actividad del sistema inmunitario.

Alcaloides opiáceos.

Los **alcaloides opiáceos** son sustancias psicodépresivas derivadas del opio, sustancia resultante de la desecación del jugo de las cabezas o cápsulas verdes de *Papaver somniferum* (amapola o adormidera), planta originaria de Asia Menor. Los alcaloides naturales derivados del opio más conocidos son, fundamentalmente, la morfina, la codeína, la tebaína, la narcotina, la narceína y la papaverina. Los derivados semisintéticos más comunes son, a su vez, la heroína y la metadona. Los alcaloides opiáceos se utilizan generalmente como analgésicos, pero poseen muchos otros efectos farmacológicos. Sin embargo, su uso está soberanamente limitado. Algunos compuestos, como la codeína, son administrados legalmente como fármacos antitusígenos. Otros, como la heroína, habitualmente conocida como caballo, son potencialmente ilegales por sus enormes efectos adversos y su elevada dependencia, tanto física como psíquica. El consumo de los agentes opioides, fundamentalmente heroína, suele llevarse a cabo por vía intravenosa. Sin embargo, en la actualidad, debido a la propagación del SIDA entre numerosos drogodependientes, se ha generalizado la vía inhalatoria.

De forma general, los compuestos opioides interactúan con los denominados receptores opiáceos del organismo, relacionados con la supresión del dolor. Básicamente, los alcaloides opiáceos son agonistas de los denominados analgésicos endógenos, habitualmente conocidos como encefalinas y endorfinas.

El consumo de heroína es productor de un elevado grado de tolerancia, por lo que existe peligro de sobredosis en consumidores crónicos. Su administración intravenosa, además del hecho de compartir los materiales inyectables usados, suele generar diversos problemas entre los heroinómanos, como por ejemplo, hepatitis, endocarditis, abscesos y ulceraciones dérmicas, candidiasis, septicemias y síndromes relacionados con el VIH. De forma general, la intoxicación por agentes opioides cursa con depresión respiratoria y nerviosa a nivel central, además de miosis (disminución del diámetro de la pupila).

En el plano psicológico, el consumo de heroína, como droga opioide más habitual, suele provocar alteraciones de la personalidad y problemas cognitivos relacionados con la memoria. También son frecuentes las crisis de ansiedad y depresión mental. En el plano orgánico, la presión arterial y la temperatura corporal suelen decrecer progresivamente tras un consumo crónico de alcaloides opiáceos. También puede aparecer edema pulmonar y acidosis respiratoria. Los compuestos opiáceos son productores de dependencia física y psíquica, pudiendo generar un síndrome de abstinencia caracterizado por lacrimo, sudoración excesiva, rinorrea, insomnio, náuseas, vómitos, diarreas, fiebre y dolor muscular generalizado.

Hoy en día, se conocen numerosos derivados opiáceos no tóxicos que resultan muy útiles en el tratamiento de deshabitación y desintoxicación en heroinómanos. Por ejemplo, la metadona es un agonista puro de los receptores opiáceos que no produce efectos adversos sobre el organismo, por lo que suele aplicarse en los tratamientos progresivos de deshabitación. La buprenorfina es un agonista parcial que también resulta útil en ciertos casos. Por otra parte, en las instalaciones hospitalarias se dispone de sustancias antagonistas, como la naloxona, capaces de bloquear los efectos de la heroína y sus derivados en pocos minutos.

LSD.

El **LSD** es un derivado sintético del ácido lisérgico que posee elevados efectos psicodislépticos o alucinógenos. Guarda una estrecha semejanza química con los neurotransmisores serotonina, norepinefrina y dopamina. El LSD fue descubierto en 1938, siendo una de las sustancias químicas más potentes capaces de alterar el estado de ánimo. Se fabrica a partir del ácido lisérgico, encontrado en un hongo conocido como *Claviceps purpurea* o cornezuelo del centeno. Esta sustancia suele comercializarse ilegalmente en forma de tabletas, cápsulas y, en ocasiones, en pequeños dosificadores líquidos. Es inodora, incolora y tiene un sabor ligeramente amargo. La administración del LSD suele ser oral. Con frecuencia, la droga se agrega a papel secante y se divide en pequeños cuadrados decorados, habitualmente reconocidos como tripis. Normalmente, los tripis están adulterados con anfetaminas. En la actualidad, se sabe que el LSD actúa de forma selectiva como agonista directo de los receptores de serotonina. Así, disminuye la actividad espontánea del SNC pero aumenta la actividad por estímulos periféricos, provocando alteraciones importantes en la esfera perceptual, principalmente a nivel visual y auditivo.

Los efectos del LSD son impredecibles. Dependen de la cantidad ingerida y de la personalidad y estado de ánimo del usuario. En el plano psicológico, el consumo de LSD puede generar alucinaciones sensoriales, reacciones de pánico e intentos de suicidio, además de tendencias psicopáticas y reaparición espontánea de experiencias alucinógenas sin consumo de la droga ("flash back"). En el plano orgánico, puede aparecer midriasis (dilatación de la pupila), hipertermia, hiperglucemia, taquicardia e hipertensión. El LSD no causa dependencia física o psíquica, ni tampoco se conocen casos de síndromes de abstinencia.

Mescalina.

La **mescalina** es una sustancia psicodisléptica obtenida de forma natural del cuerpo de un cactus mexicano conocido como *Lophophora williamsii* o peyote ("la planta que hace que los ojos se maravillen", según la describe un autor francés anónimo). El peyote es una planta rica en alcaloides, siendo los más habituales la peyotina, la anhalina, la lofoforina y, sobretodo, la mescalina. En estado natural, los gajos del peyote se mastican solos o en compañía de algún líquido, preferentemente jugos cítricos, pues su sabor es relativamente amargo. Cuando el cacto se deshidrata retiene la mescalina indefinidamente, por lo que puede reducirse a polvo para prepararse en forma de infusión o añadirse a un jugo de fruta. La mescalina pura también puede administrarse por vía intravenosa. En la actualidad, varias personas con conocimientos herbolarios suelen macerar el peyote en alcohol y utilizarlo como remedio contra el reumatismo. Asimismo, se ha demostrado que el extracto de peyote tiene actividad antibiótica, justificando un uso terapéutico como tratamiento de heridas y como analgésico. Sin embargo, el cultivo del peyote está prohibido en numerosos países del mundo (solo puede encontrarse en estado natural).

La mescalina guarda una estrecha semejanza química con la noradrenalina, y se piensa que actúa fundamentalmente bloqueando los receptores adrenérgicos a nivel cerebral, ocasionando alteraciones en la conciencia y en la percepción, principalmente a nivel visual.

En el plano psicológico, el consumo de mescalina puede generar paranoias depresivas y obsesivas, además de alucinaciones visuales. En el plano orgánico, puede aparecer náuseas y vómitos, además de taquicardia y taquipnea. La mescalina no causa dependencia física o psíquica, ni tampoco se conocen casos de síndromes de abstinencia.