

# **FARMACOLOGÍA II**

CARLA BORBÓN SATORRES  
3º FISIOTERAPIA  
2025/2026

# TEMA 13: Farmacología de la esclerosis múltiple

## EPIDEMIOLOGÍA

Enfermedad neurológica autoinmune (producimos anticuerpos contra nuestra mielina) desmielinizante crónica del SNC que provoca incapacidad para transmitir potenciales de acción, más frecuente en adultos jóvenes (20-30 años) en Europa y América del norte.

Provoca lesiones en la sustancia blanca (placas) donde se produce la desmielinización. Los síntomas y secuelas dependerán de donde aparezcan estas placas y de la gravedad del brote.

Actualmente se desconoce la etiología, pero se conocen ciertos mecanismos autoinmunes que están involucrados. Nos encontramos en una zona de riesgo medio/alto (más prevalencia en países de mayor altitud). Parece ser que el desencadenante de la enfermedad suele ser un factor ambiental (**virus**, clima, dieta, infecciones...).

### ¿QUE SABEMOS?

Proceso inflamatorio crónico donde hay infiltraciones de linfocitos y mastocitos que se encargan de deshacer las vainas de mielina. Por lo tanto en PA no se puede transmitir

### SINTOMATOLOGÍA

**Trastornos motores:** Espasticidad en alguna posición, debilidad por afectación de la vía piramidal y reflejos exaltados y asimétricos.

**Síndrome cerebeloso:** Tembleque, dismetría, nistagmo, disartria, ataxia de la marcha.

**Trastornos sensitivos:** Sensibilidad propioceptiva. Neuralgia del trigémino.

**Trastornos visuales y oculomotores:** Mas común, neuritis óptica (dejas de ver, ves luces, alteración de colores...). Nos suele dar a pensar que estamos delante de una posible EM.

**Trastornos esfinterianos y sexuales:** Trastornos en la micción (IUU, retenciones), impotencia sexual masculina, pérdida de la libido o anorgasmia en mujeres.

**Trastornos psíquicos:** Demencia de tipo subcortical. Son mas frecuentes las alteraciones cognitivas sutiles.

## TIPOS DE EM

Puede aparecer con 4 tipos de patrones diferentes.

**Remitente – recurrente (RR):** Mas común (80-85%), se caracteriza por brotes cada cierto tiempo que pueden dejar síntomas residuales o no. Luego muchos pacientes evolucionan a la forma secundariamente progresiva (SP). Mas habitual en mujeres,

**Progresiva secundaria (PS):** Se inicia en forma de brotes (RR) pero al final adopta un curso progresivo/continuo donde la discapacidad persiste o incluso empeora entre los brotes. Responsable del mayor grado de discapacidad.

**Progresiva primaria (PP):** Mas común en hombres. Evoluciona progresivamente desde el principio sin exacerbaciones ni brotes. (10% de los casos). Ataque continuo a la mielina. Los síntomas evolucionan desde el principio. Edad de aparición mas tardía 40-50 años. Mayor discapacidad, pueden morir en 6 meses.

**Progresiva-recurrent (EMPR):** Es progresiva y además pueden presentar exacerbaciones o brotes. Mas grave.

## TRATAMIENTO EM

Esta diferenciación es importante ya que el tratamiento es diferente si presenta brotes o es progresiva. Durante los brotes la inflamación aumenta y hay un ataque del nuestro sistema inmune contra la mielina, por lo tanto, necesitamos hacer una inmunosupresión para evitarlo.

### Durante Brotes

6-metilprednisolona (cortisona): 1 gr diario durante 3-5 días. Si no es suficiente, hacer una plasmáferesi ( es como hacer una diálisis pero para 'limpiar' nuestro sistema inmunológico ).

### Durante Progresión

**Interferones:** Tienen cierto efecto inmunosupresor y pueden espaciar los brotes en el tiempo. Eso si, no los curan, no tenemos tratamiento para las formas progresivas de la esclerosis propias. No se conoce exactamente el Mecanismo de acción 1995.

**Dimetilfumarato:** Oral dos veces al día

**Acetato de glatirámico:** subcutáneo, una vez al día o 3 por semana.

Estos tres fármacos serian la primera línea de tratamiento de la EM. Lo que buscan es reducir la respuesta autoinmune contra la mielina.

Mecanismo de acción : Presenta los antígenos a las células supresoras de manera que los linfocitos T supresores de estas células pasan a la BHE y disminuyen la inflamación mediante la secreción de citoquinas antiinflamatorias. Básicamente reducen la inflamación mediante las células supresoras.

**Fingolimod:** Es otro fármaco bastante utilizado que hace que no se puedan detectar las moléculas que hacen pasar a los linfocitos de una parte de la membrana a la otra. Cuando hay una inflamación se activan moléculas en las membranas celulares de los vasos que hacen que los linfocitos se puedan distribuir hacia los diferentes tejidos (SNC, SANG, LINFA...). El fármaco inhibe esto, por lo tanto baja el ataque de los linfocitos a nuestra mielina.

### TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Esta patología deteriora los circuitos neuronales que pueden producir diferentes síntomas. A parte del tratamiento de base, estos síntomas también se tienen que tratar. Aquí pueden haber interacciones de esos fármacos que puedan intervenir con el tratamiento de fisioterapia.

**Trastornos motores:** Espasticidad □ relajantes musculares (EA: somnolencia, sedación...) Los sedantes, disminuyen la acción del paciente.

- Baclofen
- Gabapentina
- Benzodiacepinas
- Cannabinoids

**Síndrome cerebeloso:** Tembleques

- Clonazepam
- Primidona
- Propanolol

**Trastornos sensitivos:** Dolor

- Amitriptilina
- ISRS
- Carbamazepina
- Gabapentina
- Baclofe
- Topiramato

**Trastornos visuales oculomotores:** No tenemos tratamiento

**Trastornos esfinterianos y sexuales:** Disfunción sexual

- Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa

#### Disfunción urológica

- Síndrome de hiperactividad : Anticolinérgicos, Antidepresivos tricíclicos
- Retención urinaria: Alfa bloqueadores

**Trastornos psíquicos (ver T12)**

## REHABILITACIÓN Y TRATAMIENTO SINTÓMATIC

La realización de terapia física y ejercicio es beneficiosa. No existe un tipo de rehabilitación para todos los pacientes. El efecto positivo es indudable y se debe adaptar a los déficits existentes teniendo en cuenta los múltiples aspectos de la enfermedad: Función motora ( respecto a debilidad y espasticidad), equilibrio, lenguaje... En algunos casos será adecuado añadir terapia ocupacional, adaptación al entorno i ortesis específicas. No se desaconseja el deporte, pero se debe adaptar a cada paciente. Se puede llegar a restaurar la función después de un brote.

## CONCLUSIONES

- EM es una enfermedad desmielinizantes, degenerativa y crónica del SNC.
- EM es la causa mas frecuente de alteración neurológica en adultos jóvenes y de mediana edad
- Es una enfermedad progresiva con un curso clínico irregular y fluctuante
- Los síntomas iniciales mas frecuentes son alteraciones visuales, sensitivas, troncoencefalicos y cerebelosos.
- Se conocen 4 patrones difernetes que definen el curso clínico de la EM y requieren difernetes estrategias terapéuticas
- El diagnóstico es clínico ya que no existen exploraciones complementarias eficaces
- En la EM hay 3 áreas de actuación terapéutica: Durante los brotes, durante el tiempo entre brotes y el tratamiento de los síntomas donde la interacción beta es muy importante.

# TEMA 14: ANALGESICOS

## Sitios de acción

- En el cerebro y médula espinal reducen la percepción del dolor.
- A los nervios suprimen el impulso de la sensación dolorosa.
- En la zona dolorosa reducen las causas, como los antiinflamatorios.

## Clasificación

- **Analgésicos narcóticos = opioides:** Para dolores de gran intensidad, normalmente visceral. Son derivados de opio y morfina. Inducen analgesia de gran intensidad. Hay alcaloides como:

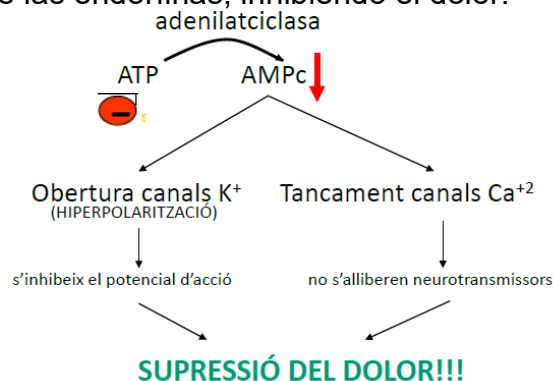
MORFINA (fármaco de referencia)  
petidina  
METADONA  
buprenorfina  
tramadol  
FENTANILO  
hidromorfona  
oxicodona  
codeína

- **AINE:** Analgésicos con actividad antiinflamatoria y antitérmica (disminuyen la fiebre).
- **ANALGESICOS-antitérmicos:** Sin actividad antiinflamatoria como paracetamol y metamizol.

## Opioides

### Mecanismo de acción

Estimulan los receptores de las endorfinas, inhibiendo el dolor.



## Acciones de los receptores opioides

- **$\mu$  (morfina)**: analgesia  
miosis (contracción pupilas), depresión respiratoria, bradicardia, hipotermia, indiferencia estímulos.
- **$\kappa$  (ketaciclazocina)**: analgesia  
miosis, sedación, depresión reflejos flexores, disforia, alucinaciones.
- **$\delta$  (deferente)**: analgesia  
depresión respiratoria, tolerancia, hipotensión

## Dualismo farmacológico

Cuando diferentes fármacos activan diferentes receptores persiguiendo una misma acción. Si actúan conjuntamente, se puede conseguir una sinergia o un antagonismo. La efectividad de los diferentes fármacos no es la misma, por eso al dar opioides por ver si se pueden juntar diferentes fármacos o no (antagonistas).

## Clasificación

1) Agonistas puros ( $\mu$ )  $\alpha = 1$  (eficacia máxima).

- \* morfina
- \* petidina
- \* metadona
- \* fentanilo
- \* oxycodona
- \* hidromorfona

2) Agonistas-antagonistas ( $\kappa$ )  $\alpha = 1$  / ( $\mu$ )  $\alpha < 1$  (agonista puro de los  $\kappa$  agonista parcial de los  $\mu$ ).

- \* pentazocina

3) Agonistas parciales ( $\mu$ )  $\alpha < 1$  / ( $\kappa$ )  $\alpha = 0$  (antagonista de los  $\kappa$  agonista parcial  $\mu$ ).

- \* buprenorfina

4) Antagonistas puros ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ )  $\alpha = 0$  (bloqueantes de todos los receptores, antídotos para sobredosis de opioides).

- \* naloxona
- \* naltrexona

## interacciones

Incremento de efectos depresores. Peligro de parada respiratoria con:

- \* Barbitúricos
- \* Benzodiazepinas
- \* Alcohol
- \* Antidepresivos tricíclicos: Incremento analgesia por aumento de  $C_p$  morfina.

## antagonistas

Para las sobredosis de opioides:

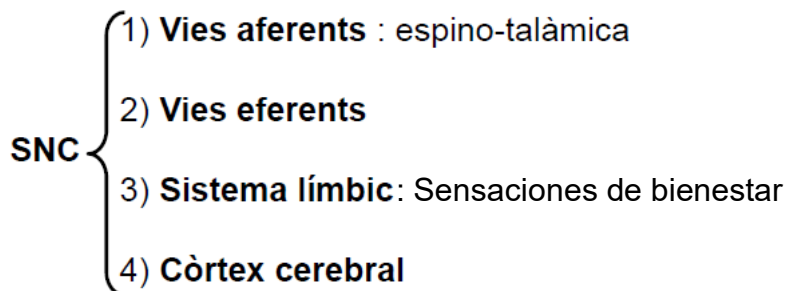
**naloxona:** Vía parenteral, BD oral <3%. Acción rápida, pero breve (60-90 min); pasa la BHE. Efecto inmediato.

**naltrexona:** Vía oral.

- Antagonizan de manera inmediata todos los efectos de los opioides. Antídotos por sobredosis de opioides.
- En personas dependientes de opioides desencadenan el síndrome de abstinencia.
- Junto con opioides para reducir el estreñimiento: (oxicodona + naloxona) vía oral.
- Buprenorfina + naloxona sublingual en tratamiento de la deshabituación. Se añade naloxona para evitar la administración iv de la buprenorfina buscando efectos morfínicos, ya que la dosis de naloxona es suficiente para desencadenar el síndrome de abstinencia. Hace un efecto desagradable y así ya no se quieren volver a pinchar este opioide para drogarse.

## morfina

Sitios de acción



**SNV:** 5) **Nociceptors**

Acciones

### 1) Depresoras:

- analgesia
- somnolencia, obnubilación (narcosis). Para pacientes en quirófano.
- a dosis altas: hipnosis y coma
- depresión respiratoria por acción central. Efecto adverso.
- a dosis altas: parada respiratoria
- deprime el reflejo de la tos (antitusivo).
- disminuye el peristaltismo. Efecto adverso (estrechamiento).
- hipotensión y bradicardia

### 2) Estimulantes:

- miosis intensa
- vómitos y náuseas en las primeras dosis

- bienestar
- euforia
- sudoración
- dificultad la micción
- a dosis altas, hipertonia muscular

#### efectos adversos

- depresión respiratoria
- hipotensión
- bradicardia
- estrechamiento
- sudoración
- vómitos
- retención urinaria
- tolerancia
- dependencia física y psíquica
- síndrome de abstinencia: lagrimeo, rinorrea, sudoración, náuseas, mialgia, dilatación de la pupila, agitación y temblores, fiebre, insomnio, vómitos, diarrea, dolor abdominal / lumbar / óseo, taquicardia, piel de gallina fría, agitación , choque hipovolémico que si no se trata puede ser mortal.

#### indicaciones

- Dolor intenso mayoritariamente visceral de causas diversas: de infarto, post-intervenciones quirúrgicas, politraumatismos, tumores.
- Edema agudo de pulmón e insuficiencia ventricular izquierda, por la vasodilatación que provoca, mejora la disnea (disminuye precarga y poscarga).
- Pacientes sometidos a ventilación asistida x inhibir reflejo respiratorio.

#### Vías de administración

**1) ORAL:** Para dolor agudo no muy intenso y de larga duración y dolor canceroso. No provoca demasiada dependencia

- \* Solución oral y comprimidos (4-6 h)
- \* Comprimidos de liberación controlada (12-24 h)

**2) BOMBAS DE INFUSIÓN PORTÁTILES:** En dolores crónicos que perduran a lo largo del tiempo, que pueden ser graves. Móviles donde hay conectados unos catéteres.

- vía subcutánea
- dolor canceroso
- autoadministración

**3) endovenosa:**

- Para dolor muy intenso y agudo
- Con condiciones físicas malas
- Infusión continua o bolo

**4) ESPINAL:** Para dolores de parto o en cirugía torácica

## metadona

### efectos

Similares a la morfina con efectos mas prolongados.

### indicaciones

- Dolor
- Tratamiento del síndrome de abstinencia a los opiáceos
- Dependencia a opiáceos: tratamiento sustitutivo de la dependencia a opiáceos, por su efecto más prolongado (se administra 2-3 veces por semana), con control médico y junto con otras terapias.

### Vías de administración

Oral y SC

## petidina

### efectos

Menos potente que morfina.

Depresor del centro respiratorio, provoca dependencia.

Con propiedades anticolinérgicas: taquicardia, no miosis intensa, no hipotensión acusada. Se debe vigilar en personas mayores.

### indicaciones

Analgésico de uso frecuente: espasmos, dolor parte ...

### Vías de administración

Parenteral: IM y SC.

## fentanilo

### efectos

Más potente que morfina.

Liposoluble y poco cardiotoxico.

### indicaciones

- Inducción y mantenimiento de la anestesia general en cirugía, por vía parenteral. Es el fármaco de elección. Se puede administrar junto a benzodiazepinas para anestesiar sin anestésicos.
- Dolor crónico intenso que no responda a otros tratamientos.
- Dolor canceroso.

### Vías de administración

Transmucosa bucal, transdérmica, nasal, EV, IM, epidural.

## buprenorfina

Agonista parcial de  $\mu$ : Con la administración previa de otros fármacos del grupo, disminuye los efectos. No debe utilizarse con otros opioides.

Más potente que morfina, los efectos duran 8 horas (unión a los receptores lentamente reversible). Dependencia y síndrome de abstinencia tardan en aparecer y en caso de intoxicación la naloxona no tiene un efecto rápido.

Pocos efectos adversos a las dosis habituales, sin efectos cardíacos y respiratorios. Más segura. indicaciones

Vías de administración

Sublingual, IM, EV, transdérmica.

## Tramudol

Agonista moderado. Acción sobre  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  y evita recaptación de noradrenalina y serotonina. Analgésico y antidepresivo.

Vías: oral y parenteral

EA: síndrome serotoninérgico (hiperreflexia, temblores, rigidez, sudoración, escalofrío ... por exceso serotonina) e hipoglucemia (por aumento de la sensibilidad a insulina, vigilar en los diabéticos). También tiene vómitos como efecto adverso.

Asociaciones con paracetamol o dexketoprofenel dolor moderado a intenso.

## codeína

**analgésica:** Se metaboliza en parte hacia morfina.

Asociada a paracetamol, ibuprofeno a aspirina.

**antitusígena:** A dosis más bajas. \* Efecto principal como fármaco único

**antidiarreica:** Provoca estreñimiento.

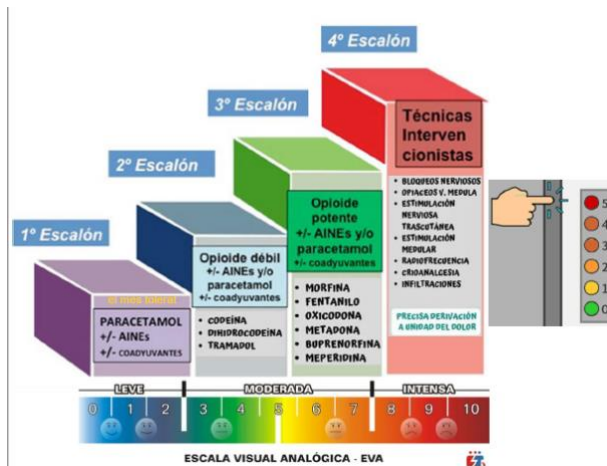
## Tratamiento del dolor en oncología

1. Terapia individualizada.
2. Analgésico escogido mediante el ensayo y el error.
3. Dolores superficiales y musculoesqueléticos: AINE.
4. Si fracasan, opioides débiles o asociados a AINE.
5. En una tercera etapa utilizar agonistas parciales de los opioides.
6. En dolores muy intensos: opioides potentes.
7. Las dosis de analgésicos deben ser crecientes.
8. En dolor crónico es preferible la administración oral.
9. Los analgésicos se deben administrar en dosis efectivas y en intervalos fijos.

Escala analgésica (OMS)

En el tratamiento del dolor crónico o de etiología cancerígena.

Dolor agudo o disruptivo: ascensor terapéutico.



### Consideraciones a fisioterapia

- La disminución del dolor provocada por los analgésicos puede permitir una sesión de rehabilitación más activa, vigorosa o extensa, por lo tanto, puede ser beneficioso programar la fisioterapia cuando estos fármacos lleguen a su máxima eficacia.
- Si los pacientes están bajo tratamiento con opioides durante la rehabilitación, la respuesta respiratoria al ejercicio puede estar disminuida por la depresión respiratoria que provocan.
- El fisioterapeuta puede ayudar a pacientes con síndrome de abstinencia a opiáceos utilizando calor, electroterapia, masajes o técnicas de relajación para disminuir determinados síntomas como el dolor muscular.
- Los efectos adversos del tratamiento con analgésicos narcóticos son previsibles y se dispondrá de un plan de medidas para minimizarlos, por ejemplo con la administración de laxantes o procinéticos para el estrechamiento o de antieméticos por los vómitos ( criterios STOPP / START: criterios para la adecuada prescripción de medicamentos a personas mayores. STOPP: evita según y START: administra según).
- La analgesia controlada por el propio paciente asegura un control del dolor de manera óptima para que se evitan las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas de analgésico y disminuyen algunos efectos adversos como la sedación. Esto evita la necesidad de programar la rehabilitación en el momento de máxima concentración plasmática del fármaco.
- Signos de depresión respiratoria o sedación excesiva podrían indicar una sobredosis de analgésicos narcóticos en pacientes que lleven incorporada una bomba de infusión portátil. El fisioterapeuta debería estar atento a la aparición de estos síntomas para advertir al médico.

## Analgésicos: AINE

accions: analgésica, antitèrmica, antiinflamatoria.

Mecanismo de acció: Inhiben la enzima ciclooxigenasa implicado en la síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas intervienen en: el dolor, la fiebre y la inflamación.

indicaciones:

- 1.-Dolores de baja o media intensidad: artralgias, mialgias, cefaleas, etc.
- 2.-Dolores postoperatorios.
- 3.-Dolores postraumáticos.
- 4.-Cólicos renales.
- 5.-Primeras etapas del dolor canceroso.



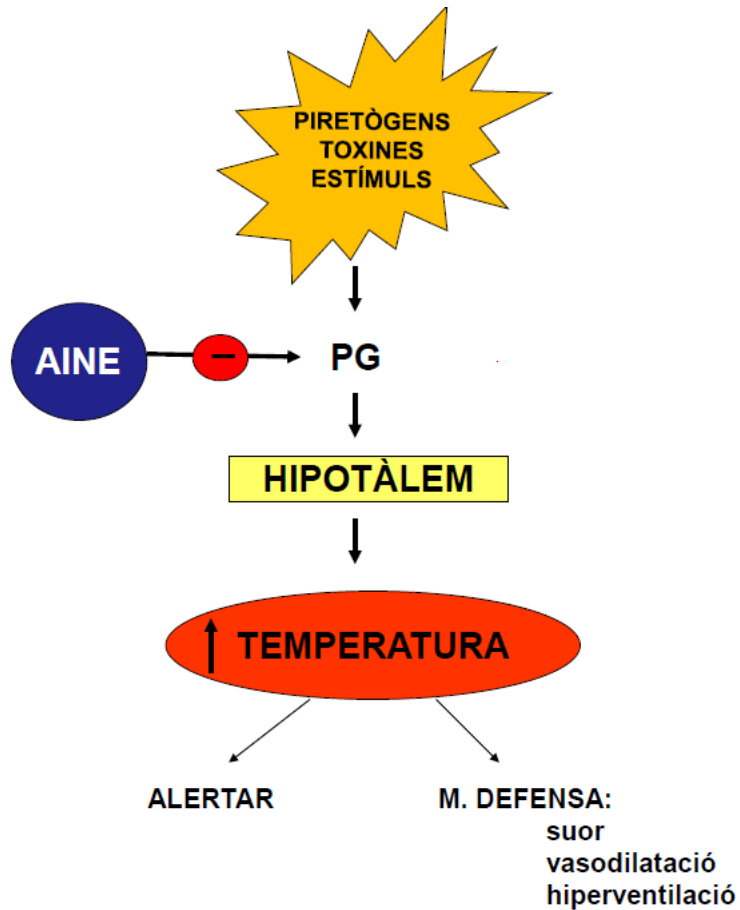
## Opioides y AINE: características diferenciales

ACCIÓ FARMACOLÒGICA	AINE	OPIACIS
<b>1. ANALGÈSICA</b>		
* lloc d'acció	Preferentment perifèric	Preferentment central
* eficàcia	Moderada	Intensa
* aplicació preferent	Dolors moderats	Dolors intensos
<b>2. ALTRES ACCIONS</b>	Antitèrmica Antiinflamatòria Antiagregant Uricosúrica	Narcosi Son Dependència Tolerància

\* Uricosúrics: incrementa la eliminació del àcid úric per la orina. Va bien por el tratamiento de la gota.

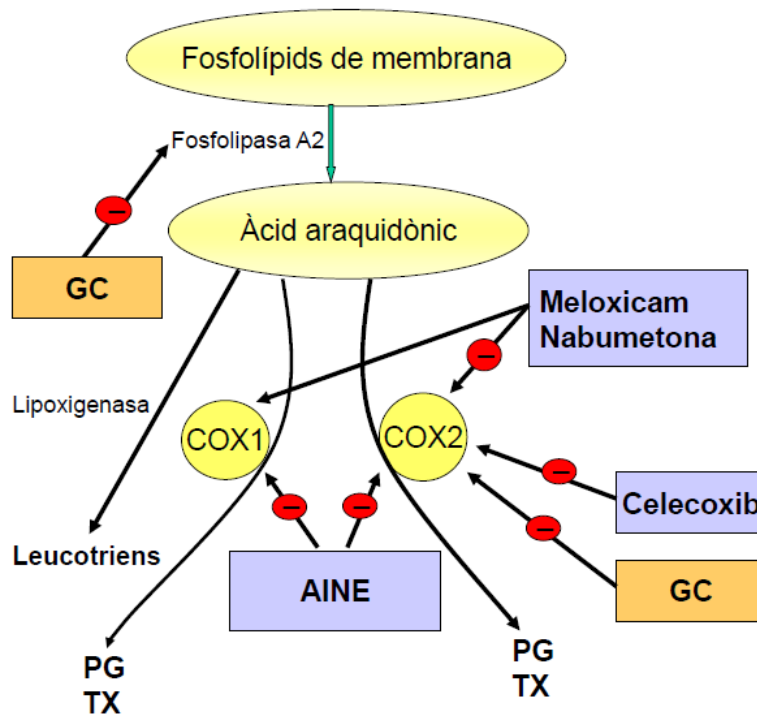
## Mecanismo de acció antitèrmico

Inhiben las prostaglandinas. El aumento de temperatura indica una alerta al organismo de que está pasando algo y hace de mecanismo de defensa.



## Mecanismo de acción analgésico y antiinflamatorio

Inhiben las COX. Representación esquemática de la acción de los glucocorticoides (GC) y AINE sobre las Coxs:

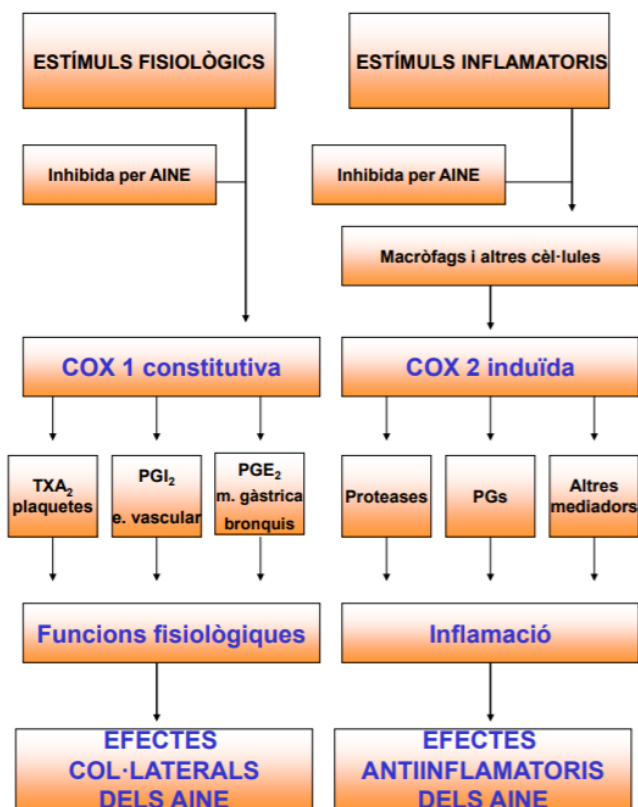


## COX-1 y COX-2: características diferenciales.

	COX - 1	COX - 2
<b>DNA</b>	cromosoma 9 (22 kb)	cromosoma 1 (8,3 kb)
<b>RNA<sub>m</sub></b>	2,8 kb	4,5 kb
<b>Proteïna</b>	600-602 aa	603-604 aa
<b>Homologia</b>	Idèntica 60%, similar 75%	Idèntica 60%, similar 75%
<b>Regulació</b>	<b>Constitutiva</b>	<b>Induïble</b>
<b>Expressió</b>	Entre 2 i 4 vegades	Entre 10 i 80 vegades
<b>Teixits</b>	Plaquetes, endotelis, estómac, múscul llis, ronyó, etc.	Macròfags, pròstata, testicles, cervell, sinoviòcits, fol·licles, etc.
<b>Efecte dels GC</b>	Cap efecte	Inhibeixen la seva expres- sió.
<b>Funció</b>	Producció de PG im- plicades en l' <b>hemos- tàsia i la protecció de mucoses.</b>	Producció de PG impli- cades en la <b>inflamació, el creixement cel·lular i la regulació de l'ovulació</b>

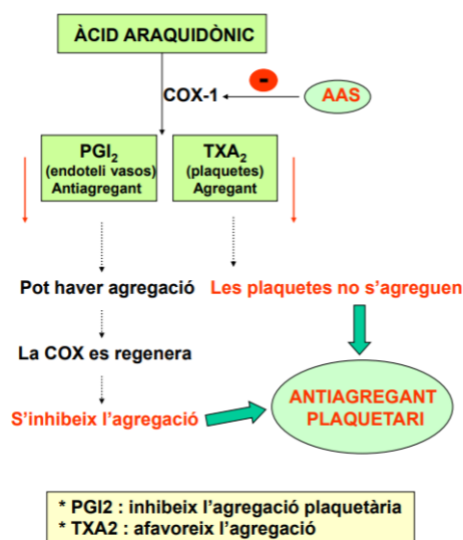
**COX-1:** Enzima constitutivo, esto significa que está en la mayoría de tejidos siempre y que está implicada en la producción de Prostaglandinas implicadas en la hemostasia y la protección de mucosas. Tienen funciones fisiológicas en el organismo que se deben usar.

**COX-2:** enzima inducible, significa que se sintetiza cuando aparece un estímulo proinflamatorio (infección, pirogène): Esta está implicada en procesos inflamatorios, crecimiento celular y la regulación de la ovulación. Tienen también funciones fisiológicas pero están implicadas fundamentalmente en el proceso inflamatorio.



La mayoría de AINES inhiben ambas, si se inhibe la COX-2 conseguiremos lo que queremos, es decir, efectos antiinflamatorios, pero si también se inhibe la COX-1 lo que tendremos serán efectos colaterales (adversos) los AINES (agregación plaquetaria si se inhibe la producción de una prostaglandina), problemas gástricos, asma (por problemas de vasoconstricción). Por lo tanto, lo que nos interesa es inhibir sólo la COX-2, sin inhibir la COX-1.

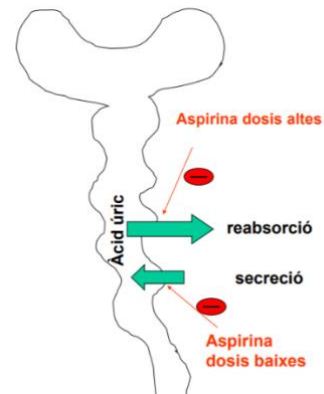
### Mecanismo antiagregante plaquetario del AAS (ácido acetilsalicílico)



Inhibición de la COX-1 hace que se eviten los mediadores PGI y TXA, pero la COX-1 en el endotelio de los vasos se puede regenerar, es decir, se puede volver a sintetizar la PGI, que es claramente antiagregante. En cambio en una plaqueta, la COX-1 no se puede regenerar y tenemos el efecto del TXA disminuido siempre. Entonces efecto DISMUS del TXA, junto con el efecto antiagregante de la PGI tendremos el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina a dosis bajas.

## Mecanismo de acción uricosúrica

Tiene que ver con unos transportadores que tenemos en las paredes del túbulo proximal de la nefrona, un transportador del ácido úrico. El ácido úrico, filtra por glomérulo y se expulsa por la orina, pero no se expulsa todo por la orina. Todo lo que filtra el ácido úrico, sólo se expulsa un 10%, el resto tiene tendencia a reabsorberse, es decir, volver a entrar hacia sangre. En la nefrona también tenemos transportadores que favorecen la secreción tubular.



Este transportador del ácido úrico es utilizado en la aspirina. La aspirina en dosis altas inhibe la reabsorción del ácido úrico, mientras que en dosis bajas la aspirina está inhibiendo la secreción (estamos potenciando que el ácido úrico quede al organismo). Para favorecer la eliminación del ácido úrico, debería inhibir la reabsorción y esto se consigue con aspirina a dosis altas.

conclusión: La aspirina a dosis bajas no va bien para el tratamiento de la gota. Para que fuera bien por tto de la gota se debería dar a dosis altas, pero como daría un grado de toxicidad muy alto tampoco es da y se utilizan otros fármacos.

## Clasificación de los AINE

No hace falta saber nombres en color azul

1. **Saliciliats:** ácido acetilsalicílico (aspirina)
2. **indolacético:** indometacina
3. **fenilacético:** diclofenac (Voltaren)
4. **Pirrolacètics:** ketorolaco
5. **Fenilpropionics:** ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno (bien tolerados a nivel gástrico)
6. **oxicams:** piroxicam, meloxicam
7. **Fenamats:** etofenamat (tópico)
8. **Inhibidores preferentes de la COX-2:** nabumetona
9. **Inhibidores selectivos de la COX-2:** celecoxib, etoricoxib, parecoxib.

## salicilatos

Es un grupo que deriva todo del ácido salicílico, este es un principio activo que se encuentra en la corteza de un árbol llamado Salix alba. A partir de aquí se han ido haciendo derivados como el ácido acetilsalicílico (AAS) y la Acetil salicilato de lisina

Formas farmacéuticas de la aspirina

- **comprimidos**

- **comprimidos efervescentes**
- **Comprimidos microencapsulados de liberación retardada**
- **sobres**
- supositorios
- inyectables

Los problemas gástricos son unos de los problemas adversos más importantes de aspirina, para evitarlo, es mejor tomar la aspirina de forma disuelta (los que están en negrita).

## AAS

### acciones

Hay acciones diferentes según la dosis que administramos

- efecto analgésico: Dosis intermedias y tratamiento puntual.
- efecto antitérmico (Para bajar la fiebre): igual que analgésico (dosis intermedias y tto puntual).
- Efecto antiinflamatorio y uricosúrico: Dosis muy altas y tóxicas de aspirina, es por eso que la aspirina no se utiliza para estos efectos.
- Efecto antiagregante plaquetario: A dosis bajas, tratamiento crónico.

### indicaciones

Dolores no viscerales, dismenorrea, antirreumático, prevención angina de pecho e infarto de miocardio, dolor canceroso y fiebre. También depende de la dosis administrada.

### farmacocinética

Administración oral → así se absorbe muy bien, sobre todo en el estómago ya que es un ácido y también al duodeno.

Se distribuye a todos los tejidos: pasa a SNC, placenta, lo encontramos en líquido sinovial, leche materna.

Eliminación: renal.

### reacciones adversas

- Gastrointestinales: irritación, ulceraciones, hemorragias.
- necrosis renal
- Es teratogénica (no se puede administrar durante el embarazo).
- Hipersensibilidad (reacciones alérgicas)
- Intoxicación por aspirina que se llama Salicilismo. Tto de la intoxicación: lavado gástrico, carbón activo, corregir la deshidratación, diuresis forzada alcalina, hemodiálisis, ...

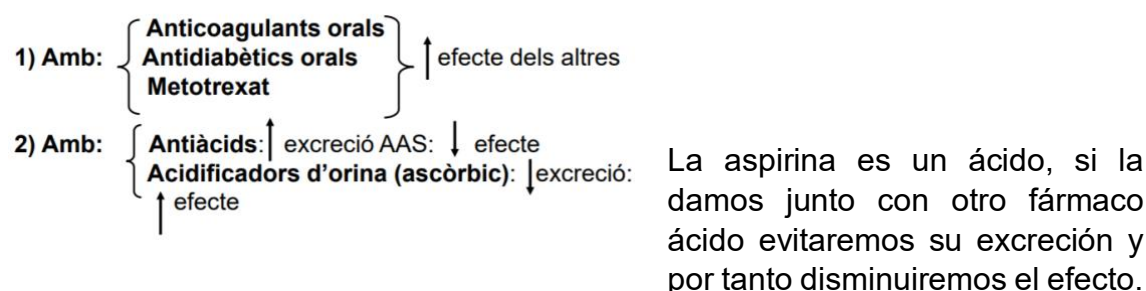
## contraindicaciones

Pacientes con predisposición hemorrágica, estar en tratamiento con anticoagulantes (interacción entre anticoagulantes y salicilatos), asmáticos (efecto inhibitorio broncodilatación), ulcerosos, alérgicos.

## Infecciones víricas + AAS

Se ha visto que el tratamiento de las infecciones víricas con AAS, sobre todo en niños, pueden dar síndrome de Reye (infrecuente). Este síndrome produce encefalitis con mortalidad elevada. En niños, no administrar aspirina, mejor paracetamol en caso de gripe o varicela.

## AAS: Interacciones



Juntar AAS con vitamina C (ascòrbico) incrementamos el efecto analgésico de la aspirina.

**3) Con alimentos:** Es retrasa un poco la absorción, es decir, el efecto no es tan inmediato pero es recomendable tomar aspirina junto con las comidas porque se evitan las irritaciones gástricas.

**4) Preparaciones tamponadas de AAS + Fármacos básicos:** se retrasa la absorción de los fb Separar 2-3 horas.

**5) Con Vancomicina:** Ototoxicidad.

**6) Con Antigotosos:** Se evita la eliminación del ácido úrico.

**7) Con cafeínase** aumenta la absorción del AAS. Cafeína bloquea receptor de adenosina, por lo tanto hay un efecto vasoconstrictor vasos cerebrales útil para dolor migrañoso.

## Resto de los AINE

Estos incluirán los: indolacético, fenilacético, pirrolacéticos, fenilpropiónicos, oxicams, fenamats, inhibidores preferentes de la COX-2 e inhibidores selectivos de la COX-2.

## acciones

Analgésicos, antitérmicos, antiinflamatorios, antiagregantes plaquetarios.

## indicaciones

Artritis reumatoide, ataques de gota, dismenorrea, procesos inflamatorios.

## farmacocinética

Absorción oral buena, rectal más lenta. Se unen a la albúmina entre un 90-99% (van muy unidos a proteínas plasmáticas). Difunden bien al líquido sinovial, atraviesan la placenta, llegan poco a la leche materna.

## vías

Oral, rectal, tópica, intramuscular.

## efectos adversos

- **GASTROINTESTINAL (el más importante):** gastritis que cursan con dolor, pirosis, vómitos. El uso crónico da úlceras gastroduodenales y hemorragia digestiva alta. Para evitarlo: asociar con protectores gástricos como OMEPRAZOL o ranitidina junto con los AINES en pacientes con riesgo.
- SNC: cefaleas, mareos, insomnio, depresión, confusión.
- **RENAL:** Nefritis, síndrome nefrótico y fallo renal aguda.
- CIRCULATORIO: hipertensión arterial y edemas por retención de sodio y agua y antiagregantes plaquetarios.
- CARDIOVASCULARES: son aterotrombóticos, incrementan riesgo de infarto agudo de miocardio, ictus, insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular.
- ALERGIA: urticaria, broncoespasmo. Alergias cruzadas entre sí (vigilar porque muchas personas que son alérgicas a la aspirina también lo son con otros AINES).

## interacciones medicamentosas

1. Con anticoagulantes orales incrementa el riesgo de hemorragias.
2. Evitar asociar 2 AINE: no aumenta el efecto terapéutico pero sí los efectos adversos.
3. Con antidiabéticos orales: riesgo de hipoglucemia
4. Antagonizan los efectos de los antihipertensivos
5. Con ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina): riesgo de sangrado para que inhiben la adhesión y la función plaquetarias.
6. Los AINE disminuyen la excreción del litio, por eso nos podemos encontrar con toxicidad por litio.
7. La administración simultánea de AINE y corticoides para aumentar la potencia antiinflamatoria tampoco es efectiva y en cambio aumenta la toxicidad gastrointestinal y el riesgo de sangrado.
8. El ibuprofeno puede disminuir el efecto cardioprotector del AAS a dosis bajas.

## AINE por vía tópica

- AINE por vía oral / parenteral / rectal dan RAM al 25%.
- AINE oral: 15% pacientes efectos adversos a nivel gastrointestinal.
- AINE por vía tópica raramente efectos GI o renales; pueden aparecer hasta un 10% de picor, sarpullido ...
  - Absorción lenta y menos cantidad (Biodisp. 5% Conc plasma. Máx. 15% de la oral)
  - Llegan a dermis, músculo y líquido sinovial.
  - Puede haber no sólo efecto local sino también sistémico.
  - Eficacia: según los estudios de un 18-92% de los enfermos tratados con enfermedad reumática se benefician con AINES por vía tópica.
  - Eficacia en tejido muscular: superior al placebo y equivalente a la de algunos AINE orales.
  - Eficacia en artropatías: estudios no concluyentes. Sí a las 2 primeras semanas, no diferencias en las 3-4 semanas.
  - Después de haber hecho una revisión con 10.000 enfermos con dolor agudo y crónico: los AINES por vía tópica mejor beneficios respecto al placebo tanto en eficacia como en seguridad.

## INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA COX-2

COLECOXIB, etoricoxib, parecoxib

### acciones

Antiinflamatorios, analgésicos, antitérmicos, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (COX2)

### indicaciones

Son fármacos más caros, por lo que se reservan para este tipo de patologías donde hay procesos dolorosos y graves difíciles de resolver con lo que podría ser ibuprofeno.

Artrosis, artritis reumatoide, espondilitis alivian los síntomas. Parecoxib por el dolor postoperatorio.

### farmacocinética

Absorción digestiva, los alimentos retrasan la absorción, se une un 97% a proteínas plasmáticas. Atraviesa la placenta y la BHE en animales. Se metaboliza en el hígado y se excreta por orina y heces. Contraindicado en el embarazo.

### reacciones adversas

Dolor abdominal, mareo, HTA, palpitaciones, edemas, molestias epigástricas, cefaleas, insomnio, vértigo, ansiedad, faringitis, rinitis, sinusitis.

Graves: meningitis aséptica, trombosis, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, perforación, ulceración y hemorragias gastrointestinales, toxicidad cardiovascular (insuficiencia, infarto)

## ANALGESICOS-antitérmicos PARACETAMOL

### acciones

Analgésico (mejor tolerado a nivel gástrico), antitérmico, **NO es antiinflamatorio, NO es antiagregante plaquetario**. Si queremos tratar sólo el dolor o bajar la fiebre sería el fármaco de primera elección.

### Mecanismo de acción

SNC inhibiendo la síntesis de PG por bloqueo de las Coxs 2 y 3. No inhibe significativamente las COX periféricas. No efectos GI ni antiagregantes. Estimula las vías serotoninérgicas descendentes, inhibitoras de las señales nociceptivas que llegan a médula espinal procedentes de tejidos periféricos. No afecta a las prostaglandinas de las mucosas gástricas, incluso las puede llegar a aumentar, por tanto no es lesivo para la mucosa gástrica que las prostaglandinas protectoras del estómago, no se han inhibido por el paracetamol.

### indicaciones

Analgésico-antitérmico de 1ª elección, ya que es inocuo a nivel gástrico y se puede dar a anticoagulantes.

### farmacocinética

Administración: oral, rectal o EV en dolor postoperatorio. Absorción buena a intestino delgado. Distribución por todos los tejidos. Metabolización hepática por conjugación; papel importante del glutatión (GSH). Eliminación: renal.

### reacciones adversas

A dosis altas, lesiones hepáticas y / o renales; puede desencadenar necrosis hepática mortal. Tratamiento de la intoxicación: N-acetilcisteína (donador de grupos -SH). Principal reacción adversa a recordar del paracetamol: la hepatotoxicidad por falta del glutatión (antioxidante que sirve para eliminar el paracetamol).

## ANALGESICOS-antitérmicos metamizol

### acciones

Analgésico, antitérmico. Ligera acción relajante de la musculatura lisa (espasmolítico). Menos agresivo para la mucosa gástrica que los salicilatos.

### Mecanismo de acción

No se conoce exactamente. Podría ser un mecanismo combinado central y periférico: inhibición de COX, activación sistemas opioide y cannabinoide.

### indicaciones

Dolor agudo postoperatorio o postraumático; fiebre que no responda a otros antitérmicos; dolor de tipo cólico; dolor de origen tumoral.

### farmacocinética

Administración: oral, rectal, IM, EV.

### reacciones adversas

Agranulocitosis, leucopenia y trombocitopenia en tratamientos prolongados. Eliminado en muchos países. En España sólo en tratamientos agudos.

## Consideraciones a fisioterapia

- Los AINE son un recurso terapéutico en dos campos fundamentales: el tratamiento de lesiones de tejidos blandos (músculos, tendones, ligamentos y lesiones de pequeños vasos), y el tratamiento de procesos degenerativos crónicos (artrosis) y dolores articulares de diagnóstico difuso.
- La terapia con AINE tópicos es una alternativa atractiva, pero los datos cinéticos sugieren una acción terapéutica pequeña y dependiente de la concentración plasmática, que podría ser similar a la conseguida con pequeñas dosis de AINE por vía oral. Minimizan la toxicidad gastrointestinal y la aplicación mediante un masaje puede resultar física y psicológicamente beneficiosa.
- La crioterapia es una práctica coadyuvante para disminuir el dolor, el edema y la inflamación; pero a veces puede producir vasoconstricción local e impedir la difusión de los fármacos antiinflamatorios en el lugar de acción.
- La aplicación local de calor hace un efecto sinérgico con los AINE para tratar el dolor y la rigidez articulares.
- El uso de la estimulación eléctrica transcutánea (TENS) hace un efecto sinérgico con los opioides y los AINE para disminuir el dolor.
- Los AINE interaccionan con los anticoagulantes orales y aumentan el riesgo de hematomas o hemorragias durante una práctica fisioterapéutica.
- Los AINE presentan interacciones importantes con hipotensores (efecto antagónico) y antidiabéticos orales (aumento del efecto).
- El uso simultáneo de AINE orales y tópicos es discutible.
- No se aconseja el uso simultáneo de dos o más AINE por vía oral, se aumentan los efectos adversos pero no la eficacia analgésica. Sí que son útiles las asociaciones de AINE con opioides como paracetamolcodeína y paracetamol-tramadol.
- El efecto adverso más frecuente de los AINE es la molestia gastrointestinal y en caso de uso muy prolongado la nefropatía. Preocupante aumento de efectos CV.
- El efecto antiinflamatorio de los AINE no es inmediato, empieza a notarse a los 5-6 días de tratamiento.

- Evitar el consumo de alcohol. Se aumenta el riesgo de daño gástrico.
- Suspender la administración unos días antes y después de intervenciones quirúrgicas (AAS).
- Para evitar efectos adversos y costes elevados de tratamiento, el médico debería tener en cuenta estos puntos:
  1. Por el dolor, prescribir paracetamol, se obtienen efectos terapéuticos equivalentes con menor incidencia de efectos adversos.
  2. Reducir la dosis tanto como sea posible.
  3. Si es necesario un antiinflamatorio, seleccionar el menos tóxico, por ejemplo: el ibuprofeno / naproxeno a dosis bajas.
  4. Se debería reservar la profilaxis con antiulcerosos para grupos de riesgo.

## ARTRITIS

Enfermedad inflamatoria que cursa con dolor y rigidez matinal. Problema degenerativo que cursa progresivamente y con remisiones.

Las causas de la enfermedad pueden ser muy diversas pero nos centraremos con la artritis reumatoide: poliartritis que afecta a varias articulaciones preferentemente pequeñas de manos y pies pero también pueden aparecer en otras articulaciones mayores. Muchas veces presenta una simetría (ambos lados).

Esta enfermedad conforme va evolucionando puede terminar deformando la articulación y destruirla. Por lo tanto, debemos tratar de retrasar la progresión al máximo. Actualmente no hay cura definitiva para la artritis reumatoide.

## Líneas de tratamiento de la artritis

OBJETIVO: SUPRIMIR LA INFLAMACIÓN "T2T" EN 3-6 MESES

Significado "T2T": hacer un tratamiento hasta conseguir el objetivo dando un tiempo. Sino funciona en este tiempo, cambiar.

1. **AINE:** Alivian dolor y rigidez
  - Clásicos y coxibs
2. **FÁRMACOS modificadores de la enfermedad (FAME):**
  - Primera línea: FAME clásicos (inhibición de células inflamatorias)
  - Segunda línea: FAME biológicos (contra citoquinas inflamatorias)
3. **GLUCOCORTICOIDES:**
  - tratamiento de manifestaciones extraarticulares graves (vasculitis)
  - control de la sinovitis junto con FAME

## ANTIINFLAMATORIOS antiartrítica (FAME de primera línea)

Paran o retrasan la progresión de la enfermedad.

- Reducen la inflamación y retrasan el daño articular.
- Producen alivio general de la sintomatología, manteniendo funcionalidad y la calidad de vida.
- Acción lenta, la respuesta terapéutica aparece en los 4-6 meses.
- Normalmente no revierten los cambios degenerativos producidos.
- Citotóxicos (inhiben la división celular de células sanas también). Importantes reacciones adversas. Requieren un control estricto de los enfermos: pruebas hematológicas.
- Tratamiento de elección en artritis reumatoide activa: metotrexato / leflunomida.

## FAME de primera línea

Son fármacos tóxicos que no sólo afectan a células inflamatorias sino también a células sanas. Son citotóxicos e inmunosupresores. Teratogénicos. Efectos a 5-6 meses. En monoterapia o combinados.

- **METOTREXATO:** Antagonista del ácido fólico (este ácido se necesita para la división celular).  
efectos adversos: Náuseas, úlceras bucales, caída del cabello, neumonitis, supresión de la médula ósea, fibrosis hepática y pulmonar, citopenia.  
indicaciones: Artritis reumatoide resistente, reduce células en el líquido sinovial, evita lesiones y daños articulares.
- **leflunomida:** Inhibe la síntesis de pirimidinas (C, T, U) y así evita proliferación de linfocitos T activos. Alternativa al Metotrexato.  
efectos adversos: GI, hepáticos, discrasias sanguíneas, alopecia, ...
- **azatioprina:** Análogo de la purina. Se usa menos.  
efectos adversos: Hepatotóxica, supresión médula ósea.

## FÁRMACOS de segunda línea: terapias biológicas

Son anticuerpos monoclonales, citoquinas recombinantes y fusiones de receptores de citocinas con otras proteínas, desarrollados por técnicas de biología molecular.

Dianas: citocinas inflamatorias (los anticuerpos monoclonales van en contra de citocinas inflamatorias).

Elegir el mejor fármaco según artropatía. Efectividad similar. Monoterapia o combinados con FAME clásicos.

- **Etanercept, Infliximab, Adalimumab:**
  - Inhiben el TNF  $\alpha$ .
  - Reducen la actividad de la enfermedad, la inflamación de las articulaciones y previenen el daño articular.

- Acción más rápida y prolongada que los FAME de primera línea. \*  
En pacientes que no respondan al metotrexato.
  - Efectos adversos: aumentan el riesgo de infecciones, reacciones cutáneas en el lugar de inyección, contraindicados en pacientes con ICC.
- **anakinra:**
- Inhibidor de la IL-1.
  - Junto con metotrexato.
  - Cefaleas y neutropenias.

**farmacocinética:** Vía parenteral, iv o sc.

Distribución limitada por alto peso molecular (son proteínas) Metabolismo en diferentes tejidos y plasma semivida de varios días.

**Reacciones adversas:**

- **Vía sc:**eritema, prurito, inflamación en el lugar de la inyección. Creación de AC y desarrollo de enfermedades autoinmunes.
- **Vía iv:**Aumento del riesgo de infecciones bacterianas y víricas (anti-TNF $\alpha$ )  
Se recomienda vacunar pacientes antes o durante el tratamiento. Carcinogénesis ???. Vigilar pacientes con tumores previos.

Consideraciones a fisioterapia

antiartrítica

- Los antiartrítica permiten una mejor sesión de rehabilitación para que disminuyen el dolor y la inflamación.
- Los modificadores de la enfermedad pueden detener la progresión de la destrucción articular.
- El metotrexato puede producir cefaleas y náuseas que pueden ser molestas durante la sesión de fisioterapia.
- Se debería estar pendiente de la aparición de otros posibles efectos adversos.

## FÁRMACOS PARA LA ARTROSIS

Enfermedad que raramente es inflamatoria, es degenerativa, progresiva que afecta al cartílago y hueso. También cursa con dolor y rigidez como la artritis. El objetivo principal es controlar los síntomas y retrasar la degeneración del cartílago. No hay fármacos que puedan modificar la enfermedad como en el caso de la artritis, sino que sólo modifican la sintomatología.

### 1. Modifican la sintomatología:

- a. *De acción rápida*: Analgésicos, AINE, GC intraarticulares.
- b. *De acción lenta (SYSADOA)*: Glucosamina, Condroitín sulfato, Diacereína, Ácido hialurónico.

Muy pocos efectos adversos, bien tolerados ya que son componentes naturales del cartílago. Se está discutiendo el hecho de que sólo den efecto placebo.

### SYSADOA:

- inhibición de citocinas inflamatorias
- efecto a las 2-3 semanas
- efecto remanente hasta 2-6 meses
- buen perfil de seguridad

# TEMA 15. ANESTÉSICOS LOCALES

## EFECTOS DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

La anestesia local produce una pérdida **de sensibilidad** de una parte del cuerpo, sin perder la conciencia ni producir un trastorno del control de las funciones vitales. Para ello se usan los anestésicos locales que anulan la sensación dolorosa de una zona determinada al interrumpir la conducción nerviosa. Pueden actuar en cualquier parte del sistema nervioso central, vegetativo y periférico; ya cualquier punto de la neurona. La acción es reversible, la función nerviosa se recupera completamente sin secuelas en las fibras o en las células nerviosas.

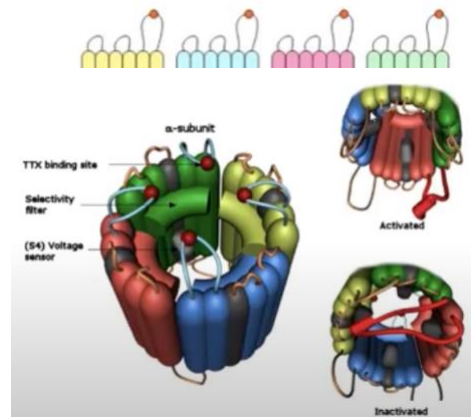
También pueden actuar los ganglios e incluso a membrana muscular y miocardio disminuyendo la excitabilidad y la velocidad de conducción intraauricular y intraventricular.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Los anestésicos locales deprimen la propagación de los potenciales de acción en las fibras nerviosas para que impiden la entrada del sodio a través de la membrana celular bloqueando los canales del sodio dependientes de voltaje. Por tanto, también disminuyen la velocidad de conducción y alargan el periodo refractario. Disminuyen el número de potenciales de acción hasta un bloqueo completo y el nervio es incapaz de despolarizarse. La interacción es reversible y se termina cuando disminuye la concentración. Todos los fármacos son bases débiles, lo que implica que a pH fisiológico estén ionizados en una gran proporción. Una vez la molécula de anestésico es dentro del canal, la forma ionizada es la responsable de la interacción con el receptor y, por tanto, de la actividad farmacológica.

## ESTRUCTURA QUÍMICA

Los canales de sodio están formados por 4 subunidades, que se enrollan formando un canal en su interior, son receptores transmembrana, es decir, una parte del receptor es extracelular donde estarán ubicados los sensores de voltaje y para algunas moléculas como la tetrodotoxina, de algunos peces (tóxica que provoca bloqueo de los canales de sodio). después, la parte de abajo, es la parte intracelular, que tiene un cordón de aminoácidos, la cual puede estar en conformación abierta o cerrada.



Por lo tanto, el anestésico local es un fármaco fundamentalmente básico, que está parcialmente ionizado pero tiene un grupo lipofílico importante. Gracias a este grupo lipofílico atraviesa las membranas y desde el interior, lo que hace el anestésico local es cerrar el canal y cambiar la conformación de la proteína, provocando que se cierre el canal. Por lo tanto, se evita el paso del sodio a través de este canal iónico.

Todos los anestésicos locales tienen una estructura química similar que consta de un anillo aromático, que los da lipofilia (hace que atraviesen más fácilmente las membranas), una cadena intermedia con enlace éster o mide y un grupo hidrofílico final, normalmente un grupo nitrogenado.

Conformación: grupo lipofílico (aromático) + cadena (que puede ser un éster o una amida) + amida final.

Según el enlace intermedio, los anestésicos locales se clasifican en: ésteres (procaína, tetracaína, benzocaína) y mides (lidocaína: antirrítmica; mepivacaína: también muy utilizada para infiltraciones; bupivacaína: s de las más cardiotóxica, el aumento de la velocidad de conducción con la bupivacaína es bastante frecuente, por esta razón, actualmente se utiliza con mucha más frecuencia la levobupivacaina, ya que es un isómero que no tiene este efecto cardiovascular;

ropivacaína). La existencia de uno u otro enlace condiciona la velocidad del metabolismo, y por tanto, la duración de la acción. Los ésteres se hidrolizan rápidamente por las esterasas plasmáticas, y hepáticas, mientras que las mides se metabolizan a los microsomas hepáticos. Por lo tanto, en general los éster tienen una duración del efecto más corta y las mides más larga. Esta es una de las diferencias entre ésteres y amidas.

Aparte del metabolismo del fármaco, la duración del efecto depende de:

- La concentración utilizada: si pones una concentración alta, el efecto será más largo.
- El tipo de bloqueo seleccionado: dónde pinchamos en función de qué sea lo que pretendemos desensibilizar.
- La existencia de un vasoconstrictor asociado, como la adrenalina, que alarga la acción porque haces que el anestésico quede retenido en el espacio durante mucho más tiempo.
- Las propiedades vasodilatadoras del mismo fármaco (el \*tipo de \*molécula).
- El flujo sanguíneo local.
- La cocaína tiene la estructura química y las propiedades de anestésico local; pero actualmente no se usa como fármaco.

Aquí tenemos un potencial de acción en el que podemos ver que este se produce gracias a la abertura de los canales de sodio. Por lo tanto, si lo tenemos bloqueado, estamos impidiendo que se produzca la despolarización de las células, ya sean nerviosas o musculares.

## FARMACOCINÉTICA

- Administración: parenteral, tópica u oral. Efectividad a los 5 minutos.
- Duración 1-6 horas dependiendo de las variables descritas anteriormente.  
Metabolismo: plasmático y hepático., (Según la molécula que se utiliza, según el tipo de bloqueo (según la administración que se haga) y según la concentración de fármaco que se utilice).
- Se pueden asociar a vasoconstrictores (adrenalina 5 mg / ml) para reducir la

absorción vascular del anestésico y así mejorar la profundidad y la duración de la anestesia, y disminuir el riesgo de hemorragia. Como inconvenientes de esta asociación hay peligro de isquemia y necrosis por espasmo vascular que puede provocar daños tisulares irreversibles, crisis hipertensivas, arritmias e infartos en enfermos coronarios y retraso en la cicatrización de heridas. Por lo tanto, la adrenalina no se puede utilizar cuando se pretende anestésicar una parte distal del cuerpo irrigada por arterias terminales, como los dedos, nariz, orejas, etc., ni en pacientes con cardiopatías.

- Los anestésicos locales se pueden usar asociados a una solución de bicarbonato 1 Molar, porque el aumento del pH de la solución de anestésico, los hace más liposolubles y así la velocidad de absorción es mayor y el efecto comienza antes.

## INDICACIONES

- En intervenciones quirúrgicas en áreas reducidas o en las extremidades. Ejemplo: túnel carpiano.
- Coadyuvantes analgésicos postoperatorios.
- para aliviar el dolor local neuropático y somático. Al disminuir el dolor puede que puedas también disminuir las dosis de otros anestésicos (efecto sinérgico con los anestésicos generales). También disminuye el dolor de faringitis, laringitis ..., dolor a la irritación ...
- Antiarrítmicos (lidocaína): por su efecto cardíaco.
- Cuando queramos una anestesia sin pérdida de la conciencia. El efecto local hace que no tenga el efecto de los anestésicos generales que provocan la inconsciencia del paciente.

Identificamos los anestésicos locales ya que acaban con -caína. Ejemplo: cocaína.

## REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos están relacionados con la dosis y pueden ser resultado de concentraciones plasmáticas demasiado altas para una dosis excesiva, una absorción demasiado rápida o una inyección intravascular accidental (el fármaco se absorbe demasiado rápido). También pueden resultar de una hipersensibilidad, idiosincrasia o tolerancia disminuida del paciente. Si se administran correctamente tienen pocas reacciones adversas.

Las reacciones adversas son las siguientes:

- **cardiovasculares:** disminución de la velocidad de conducción cardíaca, pueden actuar como antiarrítmicos impidiendo taquicardia y fibrilación ventricular (por ejemplo, la lidocaína es un antiarrítmico de clase I), disminuyen la contractilidad cardíaca, pueden provocar vasoconstricción en vasos periféricos y posterior vasodilatación miedo pérdida del tono vascular y por disminución de la conducción adrenérgica. Por tanto, es frecuente la aparición de hipotensión según la vía de administración.
- **sobre el SNC:** provocan efectos paradójicamente contrarios ya que afectan vías excitatorias y vías inhibitorias. Al bloquear canales de sodio inhibimos vías excitatorias e inhibitorias. En un principio, pueden aparecer signos de excitación como temblores, tinnitus, vómitos, escalofríos y convulsiones. El entumecimiento de la lengua y de la zona perioral puede ser el primer síntoma de toxicidad sistémica. Posteriormente puede aparecer depresión del SNC con insuficiencia respiratoria, coma, muerte, choque (por falta de riego sanguíneo debido a las hipotensiones).
- **Sobre SNV:** pérdida del tono vascular, hipotensión.
- **alergia:** Reacciones de hipersensibilidad con erupciones cutáneas, asma y shock.
- efectos inflamatorios y necrosis tisular en el sitio de la inyección si no se hace de manera correcta
- Excepcionalmente pueden aparecer metahemoglobinemia y cianosis, más frecuente con procaína.

La bupivacaína tiene una alta cardiotoxicidad porque es muy liposoluble y se absorbe mucho. Disminuye la velocidad de conducción y la contractilidad cardíacas (se han descrito casos de colapso cardiovascular y muerte por fibrilación ventricular en dosis pequeñas). Actualmente se usa más la ropivacaína, que tiene propiedades farmacocinéticas similares y no es cardiotoxicos.

## TIPO DE ANESTESIA

Aquí tenemos los diferentes tipos de bloqueos y cómo los podemos administrar. Todos los fármacos pueden ser utilizados para cualquier tipo de bloqueo, por lo que no es necesario aprendernos los fármacos que se pueden utilizar. La utilización de cada uno de los fármacos, así como su vía de administración, dependerá de la intervención que se deba hacer.

### ANESTESIA SUPERFICIAL

- Se administran en aerosoles, colirios, cremas, geles, parches o comprimidos para anestesiar zonas reducidas de piel o mucosas (recto, garganta, ojo, oído, orofaringe). Ejemplo: parches de lidocaína para neuralgias post-herpéticas. Algunos como la lidocaína también se pueden aplicar para iontoforesis o fonoforesi.
- Ejemplos:
  - Se utilizan en tratamiento de una faringitis, ya que tenemos fármacos en pastillas para chupar que llevan lidocaína o benzocáina.
  - También podemos encontrar comprimidos vaginales que pueden ir con un anestésico local.
  - Por otro lado, existen pegados de lidocaína que pueden utilizarse antes de hacer una punción, de anestesiar especialmente en aquellos casos en los que la inyección puede provocar dolor. Para ello, primero se administra el pegado de lidocaína (se anestesia localmente sobre la piel) en la zona en la que después pincharán para hacer la intervención quirúrgica.
  - Incluso existen artículos que hablan de la utilización de anestésicos locales mediante iontoforesis (introducción de iones a través de la piel

mediante corriente eléctrica) o fonoforesis (introducción de moléculas a través de la piel gracias a los ultrasonidos). Por lo tanto, también se podría utilizar algún gel junto con un anestésico local para favorecer la penetración a través de la piel.

- Indicaciones: para tratar prurito o dolores localizados.
- Benzocaína, lidocaína.

#### ANESTESIA POR INFILTRACIÓN

- Inyección del anestésico directamente al tejido que queremos anestesiar (anestesia muy localizada en el lugar que pinchamos). Se pueden inyectar vía subcutánea para afectar a un área pequeña (por ejemplo, para hacer suturas quirúrgicas) o se pueden administrar vía intraarticular e intraperitoneal para cirugía artroscópica y laparoscópica respectivamente.
- Las infiltraciones articulares también se consideran anestesia por infiltración
- Lidocaína, ropivacaína, mepivacaína

#### ANESTESIA REGIONAL INTRAVENOSA (TÉCNICA DE BIER)

- Inyección intravenosa de anestésico, típicamente lidocaína, en una vena de una extremidad en la que el retorno venoso se ha obstruido (ha provocado una isquemia) previamente con un torniquete. El torniquete no debe mantenerse más de 2 horas (la cirugía no puede ser muy larga), para evitar la isquemia, ni menos de 15 minutos para prevenir el paso masivo del anestésico a la circulación al desinflar el torniquete (se debe sacar lentamente para que el anestésico entre de manera progresiva a la circulación general para que se vaya metabolizando y degradando).
- Se usa para cirugía de mano o muñeca y para la analgesia del dolor neuropático en las extremidades.
- Por ejemplo: en una intervención en la mano, podemos aplicar el torniquete en el antebrazo o en el brazo, produciendo una isquemia desde el torniquete hasta la mano, anestesiar aquella zona introduciéndolo de forma intravenosa y hacer la intervención quirúrgica.

## ANESTESIA POR BLOQUEO NERVIOSO

- Inyección del anestésico próxima a los nervios periféricos individuales o los plexos nerviosos; produce áreas de anestesia más grandes que con las técnicas anteriores. Por ejemplo: bloqueo ciático y femoral para la cirugía distal de la rodilla; o un bloqueo interescalénico para hacer una cirugía en el hombro.
- Es una técnica que exige mucha precisión y sólo la puede realizar personal sanitario especializado. Permite disminuir el uso de anestesia general y provoca una analgesia residual postoperatoria prolongada.
- Normalmente se usan fármacos de más larga duración en dosis única o en infusión continua.
- Tetracaína, ropivacaína (4-6 horas).

## ANESTESIA ESPINAL / RAQUÍDEO (EPIDURAL Y INTRATECAL)

- Introducción de la solución anestésica en el espacio epidural (encima de duramadre) o subaracnoidea del canal raquídeo. Se puede hacer a nivel torácico, lumbar o caudal, dependiendo de donde se tenga que hacer la intervención quirúrgica. En función de la región que queremos anestésicar (abdominal, lumbar, torácica, obstetricia, urológicas, partes), pondremos una en concreta.
- La anestesia epidural se pone antes del parto y también en intervenciones lumbares.
- A pesar de la acción eminentemente local, el anestésico puede difundir hacia niveles superiores o pasar a la circulación sistémica y afectar a otras estructuras nerviosas. Para evitarlo, se suelen formular junto con glucosa para controlar la propagación del anestésico inclinando al paciente. La glucosa se añade a la solución del anestésico para conseguir soluciones hiperbáricas (más pesadas que el líquido cefalorraquídeo) y así el anestésico da la impresión por encima o por debajo del lugar de la inyección dependiendo de la posición del paciente durante o inmediatamente después de la inyección.
- El bloqueo espinal incluye también el bloqueo de fibras simpáticas preganglionares, lo que produce con frecuencia hipotensiones de gran

intensidad. Otras reacciones adversas son: lumbalgia, cefalea producida por pérdida de LCR, depresión respiratoria, náuseas, vómitos, retención urinaria, infecciones, etc.

- Los anestésicos locales aplicados intratecales tienen una importante aplicación en el tratamiento del dolor rebelde de cualquier etiología. Se pueden utilizar sistemas implantados con un reservorio que permiten la administración continua del fármaco.
- Las anestesi­as espinales se usan para a cirugía urológica, de las extremidades o de la pelvis, cirugía torácica, abdominal y obstétrica o para conseguir la analgesia en los postoperatorios.
- Tetracaína para una acción más larga o lidocaína para una acción más breve.
- Con la anestesia epidural y intratecal se pueden administrar también fármacos opioides (fentanil) para conseguir una insensibilidad dolorosa regional. Además, la administración conjunta de opioides y anestésicos locales tiene ventajas adicionales por la acción sinérgica y complementaria de ambos grupos farmacológicos: incrementan la eficacia y la duración de la analgesia y anestesia, se pueden reducir las dosis de anestésicos lo que reduce el bloqueo simpático y la incidencia de fenómenos cardiovasculares indeseables. La asociación de anestésicos y opioides se usa frecuentemente para el tratamiento del dolor intra y postoperatorio, obstétrico, traumático, crónico y canceroso.

## ADMINISTRACIÓN SISTÉMICA

Los anestésicos pueden administrar como coadyuvantes en el tratamiento del dolor crónico, por ejemplo lidocaína vía iv. Útiles en varias formas de dolor neuropático.

## BLOQUEO DEL SISTEMA SIMPÁTICO (SS)

normalmente, el simpático ya se bloquea cuando se hacen bloqueos espinales; pero a veces puede ser interesante bloquear directamente el SS inyectando los anestésicos en zonas cercanas a los ganglios paravertebrales. Por ejemplo, en caso de distrofia del SS (Sudeck) que cursa con dolor severo en las extremidades, se puede inyectar en el ganglio estrellado (en caso de

extremidades superiores) o en el ganglio a nivel de la L2 (en caso de las inferiores).

#### A TENER EN CUENTA EN FISIOTERAPIA CON LOS ANALGESICOS LOCALES

1. El fisioterapeuta puede verse involucrado en la administración tópica o transdérmica de los anestésicos locales. Recordar la iontoforesis o la fonoforesi. Útil en tendinitis, bursitis ...
2. La administración repetida de AL vía tópica puede mejorar hipertonía musculares; puede ser interesante en pacientes con disfunciones del SNC.
3. En los pacientes con distrofia de la SS, como que reciben inyecciones repetidas, programar la fisioterapia inmediatamente después de cada inyección.
4. Recordar que algunos pacientes con dolor crónico severo (cánceres, postquirúrgicos) pueden llevar un catéter incorporado para administrar la AL a nivel de la médula espinal. Todas las sensaciones estarán disminuidas por debajo del nivel de aplicación, por tanto, vigilar si se aplica calor, corrientes eléctricas o se debe intentar deambulación (hipotensiones).

#### ANEXO:

- Tinnitus o acúfeno: un fenómeno perceptivo que consiste en notar golpes o sonidos en el oído que no proceden de ninguna fuente externa. Puede ser provocado por un gran número de causas, generalmente traumáticas, o ser producto de un síntoma de taponamiento de las orejas o de Vértigo de Ménière. También puede ser causado por situaciones de estrés o por una exposición a ruidos intensos.
- Atrofia de Sudeck: distrofia del sistema simpático que afecta normalmente a las extremidades, pero puede aparecer también en cualquier parte del

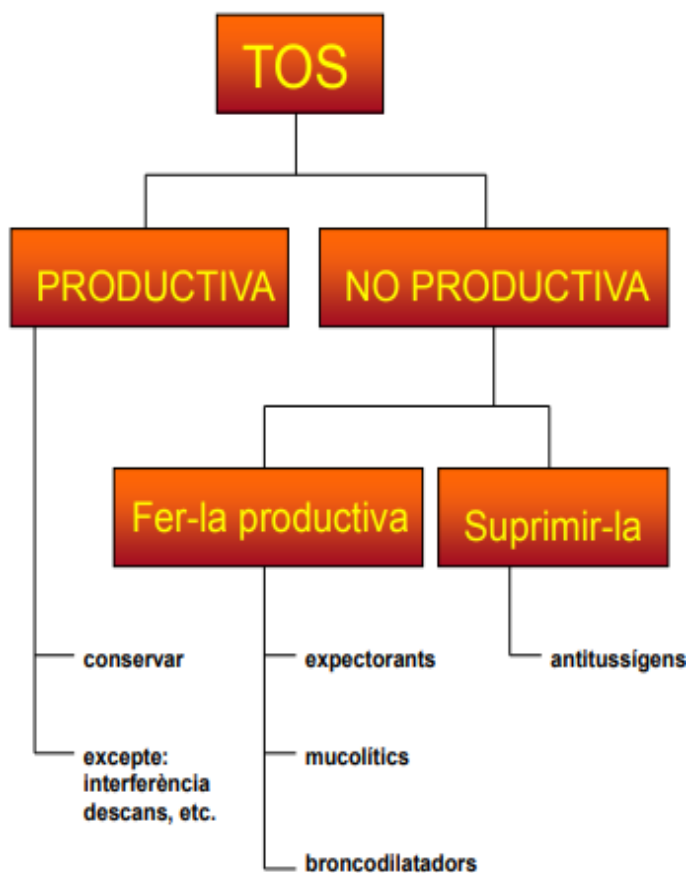
cuerpo. Se caracteriza por un dolor severo, profundo, ardiente y constante. También se caracteriza por alodinia (dolor producido por un estímulo que normalmente no estimula los nociceptores) y cambios en la piel como: aspecto brillante, edema, piel caliente o fría, coloración diversa.

# TEMA 16. ANTITUSIVOS, TRATAMIENTO DEL ASMA BRONQUIAL Y LA EPOC, EXPECTORANTES Y MUCOLÍTICOS

## INTRODUCCIÓN:

En este tema se hablará de diferentes problemas respiratorios y de la tos como síntoma de muchas patologías, también veremos diferentes grupos farmacológicos incluidos dentro del tratamiento del asma bronquial, EPOC y el enfisema. También se hablará de problemas para la expectoración de moco donde veremos expectorantes y mucolíticos.

La tos es un acto reflejo provocado por diferentes estímulos a las terminaciones nerviosas aferentes situadas entre las células de la mucosa de la faringe, laringe y las vías respiratorias de mayor tamaño. Los impulsos suben por el nervio vago hasta el centro de la tos, situado en el bulbo raquídeo. Las vías eferentes del reflejo están formadas por nervios somáticos que inervan los músculos laríngeos y toraco-abdominales.



**FÁRMACOS ANTITUSÍGENOS:** Se utilizan para eliminar la tos que **no es productiva**, es decir, estamos hablando de tos seca o irritativa que ha sido provocada por algún estímulo a nivel de laringe o faringe, esta tos no sirve para expectorar ni para ayudar a movilizar el moco. En estos casos sí que es conveniente detener la tos porque no es útil.

Hay que tener en cuenta que la tos es un síntoma que puede aparecer por muchas otras causas, para expulsar un cuerpo extraño, para eliminar secreciones o para ayudar a expectorar, actúa como mecanismo de defensa. En este caso estamos hablando de **tos productiva** y es necesario conservarla, entonces sólo queremos reducirla con antitusígenos si por ejemplo, es muy persistente y no deja descanso los enfermos. Se debe tratar la causa o la enfermedad que la produce.

En los casos en que la tos en un inicio no es productiva, es decir, cuando no moviliza secreciones porque son demasiado viscosas o son muy profundas, hay que pensar en hacerla productiva (antes de dar antitusivos) mediante:

- **Broncodilatadores:** que faciliten la expectoración y expulsión de moco que se encuentra encajada en el fondo del árbol bronquial.
- **Mucolíticos:** rompen el moco, lo hacen más fluido y más fácil de eliminar.
- **Expectorantes:** ayudan a la eliminación del moco y disminuyen la viscosidad.

## ✓ FÁRMACOS ANTITUSÍGENOS

1. **La mayoría actúan deprimiendo el centro de la tos:** a nivel del SNC.
  - 1.1 **Con actividad opioide:** Codeína, dihidrocodeína, metadona, morfina.
  - 1.2 Sin actividad opioide: dextrometorfano, noscapina.
  - 1.3 **Antihistamínicos:** Cloperastina (con actividad anticolinérgica).
  - 1.4 **Neurolépticos**
  
2. **Otras actúan localmente sobre las vías aferentes del reflejo de la tos disminuyendo la sensibilidad de los receptores periféricos.** Por ejemplo, el mentol y los anestésicos locales tópicos en forma de aerosoles o dragees. Los anestésicos locales tópicos se usan para evitar la tos al realizar broncoscopias y también en comprimidos para deshacer en la boca en caso de irritación de garganta. Ver tema 15.
  
3. **Fármacos que indirectamente, pueden reducir la tos disminuyendo la secreción de las vías respiratorias,** Reduciendo la broncoconstricción o facilitando la expulsión de las secreciones, como el anticolinérgico bromuro de ipratropio inhalado. Ver tema 7

- **1.1. Actividad opioide:**

- **Codeína:** Es un analgésico narcótico más débil que la morfina, la codeína es la metilmorfina y por tanto, una parte de su metabolismo se hace por desmetilación y se convierte en morfina, tiene un efecto analgésico menos importante que la morfina y se considera un opioide débil.

Tiene reacciones adversas: depresión respiratoria, náuseas, estreñimiento y sedación, sobre todo cuando se acompaña de otros fármacos que también producen como los antihistamínicos, analgésicos o ansiolíticos. Su uso queda **restringido a personas adultas**. En niños pequeños no se usa porque causa depresión respiratoria y tiene características de narcótico y opioide.

Tiene otras indicaciones, como la analgésica y la antidiarreica. Hay que recordar que todos los narcóticos provocan estreñimiento y todos los opioides también provocan. Puede ir asociada a otros fármacos como el Paracetamol o Ibuprofeno, como fármaco administrado solo su principal indicación es la de antitusivo, es muy efectivo.

Se han dado casos de intoxicación mortal por morfina porque la codeína metaboliza hasta morfina y esta sustancia tiene efectos depresores centrales.

La ventaja de la Codeína respecto a otros opioides es que no provoca farmacodependencia, no causa una depresión muy profunda y no llega a provocar un coma, como podría hacer por ejemplo la morfina u otros opioides más potentes.

- **Dihidrocodeína:** es muy similar a la codeína, las dos se dan por vía oral en forma de comprimidos y jarabes, se absorbe de forma rápida por esta vía dando efectos inmediatos, al cabo de 1h se alcanza una concentración plasmática máxima. Se distribuye muy bien por todos los tejidos y puede pasar a la placenta y la leche materna, por este motivo, como que gracias a su metabolismo pasa en parte a Morfina también será un depresor del SNC y se desaconseja totalmente su uso en niños y madres lactantes, en adultos es muy eficaz.

El metabolismo lo hace en dos fases:

- Una parte de la Codeína se metaboliza por glucuronidación y pasa directamente a metabolismo de fase 2, creando metabolitos de la Codeína glucuronatos que se excretan mayoritariamente por orina.
- Un 10-20% de esta Codeína se metaboliza a través del Citocromo que la desmetila y la convierte en Morfina.

La excreción la hace mayoritariamente a través del riñón mediante la orina (90%).

- **Metadona:** por vía oral se utiliza en caso de tos no productiva y dolorosa en enfermos terminales que no responden a otros antitusivos, también se utiliza en la deshabitación de la heroína.
- **Morfina:** es el prototipo de grupo del analgésico opioide.

Tanto la Metadona como la Morfina son analgésicos muy potentes y tienen un efecto depresor del SNC, actúan sobre el centro de la tos y la inhiben. Como tienen muchos efectos adversos su uso queda relevado únicamente en ciertos casos, por ejemplo, en personas con cáncer terminal de pulmón para suprimir la tos y evitar el dolor que causa.

- **1.2. Sin actividad opioide:**

- **Dextrometorfano:** es un derivado opioide, concretamente un derivado del Levorfanol que es un análogo de la Codeína, es tan buen antitusivo como ésta, con la ventaja de que no tiene una actividad narcótica / depresiva de SNC, ni de depresión respiratoria, se puede dar en niños. No tiene acción

analgésica y la capacidad de adicción es mínima. En dosis muy altas tiene unos efectos comparables al cannabis. Efectos adversos (raramente): náuseas, vómitos y mareos.

La encontramos en forma de comprimidos y jarabes para dar por vía oral, en niños también encontramos gotas. Su metabolismo y excreción son muy similares a la Morfina. Es uno de los antitusígenos de primera elección de tos irritativa tanto en niños como en adultos.

Lo encontramos también en muchos medicamentos anticatarrales para el tratamiento de la tos, como por ejemplo: el Bisolvon antitusivo o Bisolvon compositum que además de tener Destrometorfan contiene Difenhidramina que es un antihistamínico y ayuda a aliviar los efectos de la histamina, la rinitis y el goteo nasal, que son síntomas típicos del resfriado común. Muchos antitusígenos van asociados normalmente a otros medicamentos como antihistamínicos o analgésicos.

- **Noscapina:** es un alcaloide que se encuentra en el jugo del opio, es una sustancia natural que no tiene tanta actividad narcótica ni depresora respiratoria como la morfina y el resto de opioides mayores. Efectos adversos (raramente): náuseas, vómitos y mareos.

- **1.3: Antihistamínicos:**

Se utilizan para el tratamiento de las alergias e irá muy bien para reducir la tos si es causada por un alérgeno. Tienen importantes efectos adversos, sobre todo los de primera generación.

- **Cloperastina:** es un antihistamínico H1 y un antitusivo de acción posiblemente central, que actúa inhibiendo el centro de la tos. El mecanismo de acción no está totalmente establecido. Tiene también un cierto efecto broncodilatador (acción anticolinérgica). Se administra por vía oral en jarabes o grageas. Como efectos adversos presenta: somnolencia, sedación, sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa y molestias epigástricas.

- **1.4. Neurolépticos:**

Se suelen asociar a antihistamínicos, como la difenhidramina, o anestésicos locales de las vías respiratorias que pretenden suprimir la tos para anestesia y aumentar el umbral de los receptores periféricos. Se utilizan como antitusígenos en el ámbito hospitalario para hacer broncoscopias donde se introduce un tubo para ver el estado del pulmón y se quiere suprimir el reflejo de la tos al introducir el tubo por la tráquea. Son tranquilizantes mayores que también se utilizan para el tratamiento de las coreas o enfermedades psicóticas (fase maníaca, esquizofrenia...),

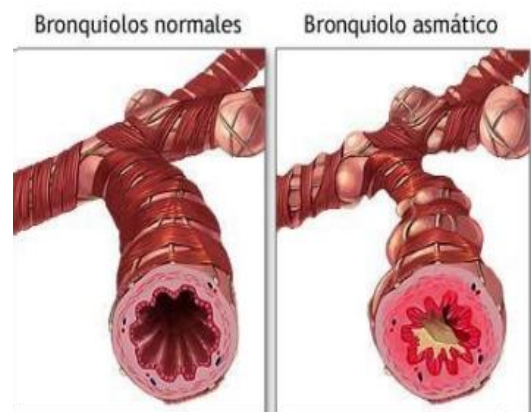
son depresores del SNC muy potentes que inhiben el centro de la tos, también tienen efectos sedantes y tranquilizantes muy potentes. Tienen muchos efectos adversos.

## ASMA: CAUSAS Y EFECTOS

El **asma bronquial** se caracteriza por la aparición de cambios en la resistencia al flujo del aire de las vías respiratorias que causa crisis de disnea, respiraciones cortas, sibilancias durante la respiración y puede aparecer la tos.

Hay diferentes factores desencadenantes y afectan principalmente a personas predispuestas, hay una cierta susceptibilidad individual a presentarlo, es decir, ya están predispuestas a sufrir ataques de asma. El asma es debida a una hiperreactividad de los bronquios como respuesta a determinados factores:

- Pelo de animal
- Tabaco
- Humo
- Cigarros
- Polvo camas y almohadas.
- Polvo al barrer
- Olores fuertes "Sprays"
- Polen
- El estado del tiempo
- Gripes (catarros), infecciones víricas y resfriados, son muy frecuentes.
- Correr, deporte y trabajo duro.



1. Inflamació mucosa
2. Edema i infiltració cel·lular
3. Broncoconstricció
4. Producció de moc

## MECANISMOS DE ACCIÓN: DISMINUCIÓN DE LA LUZ BRONQUIAL:

**La mucosa del bronquio se ha inflamado** debido a una de las causas mencionadas anteriormente.

Se produce una hiperreactividad de la mucosa, las células se alteran y se empiezan a romper, se desgranulan liberando mediadores en el entorno como la

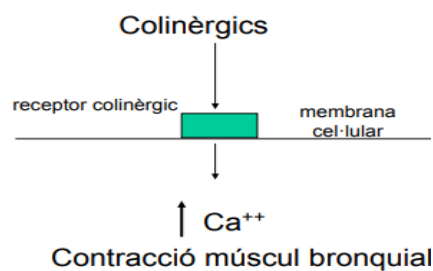
histamina, la adenosina, la bradicinina, los leucotrienos y algunas prostaglandinas que favorecen la inflamación, el edema y el infiltrado celular.

Hay **edema** (siempre que hay inflamación) e **infiltrado de glóbulos blancos** (linfocitos, basófilos, polimorfonucleares, macrófagos...)

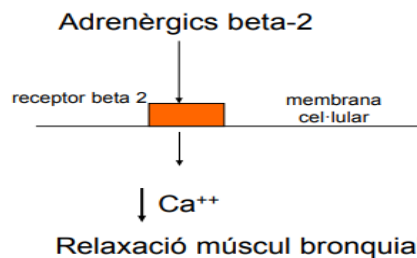
Finalmente los mediadores del tipo histamina provocan una **broncoconstricción** del ms. liso bronquial (broncoespasmo), que reduce la luz bronquial junto con el incremento de secreciones (**moco espeso y viscoso**) que produce una resistencia al flujo del aire y una obstrucción de las vías aéreas.

Dentro del árbol respiratorio tenemos estos dos tipos de receptores:

1. **Receptores colinérgicos (ipratropio, Tiotropio):** Si se activan estos receptores a nivel de sistema parasimpático se aumenta el grupo de receptores muscarínicos M3 que tenemos en la ms. lisa bronquial y se incrementa la concentración de calcio intracelular, provocando una contracción de la ms. bronquial (broncoconstricción), por tanto, los **anticolinérgicos** irán bien para tratar el asma.



2. **Receptores adrenérgicos  $\beta$ -2 (Salbutamol y Terbutalina, Salmeterol...):** Cuando actúan sobre los receptores  $\beta$  de la ms. lisa bronquial provocan una relajación del músculo por la disminución de  $Ca$ , son broncodilatadores e irá bien para tratar el asma.



## TRATAMIENTO DEL

## ASMA Y EPOC:

La primera medida terapéutica para estas dos patologías respiratorias es: **dejar de fumar**. Se ha demostrado que los fumadores de mediana edad que dejan de fumar experimentan una mejora significativa en la tasa de disminución de la función pulmonar. Por lo tanto, todos los pacientes con EPOC o ASMA deberían dejar de fumar con urgencia y educarlos sobre los beneficios de dejar de fumar.



La combinación de farmacoterapia con enfoques tradicionales de apoyo aumenta considerablemente las posibilidades de abandonar el tabaquismo con éxito. Hay tres fármacos principales para dejar de fumar:

- **Bupropión:** es un inhibidor selectivo de la recaptación de NA y dopamina (aunque no se conoce el mecanismo de acción del antitabaquismo).
- **Nicotina:** se hace terapia de reemplazo de nicotina disponible en chicles, parches transdérmicos, pastillas y pulverizadores bucales.
- **Vareniclina:** Es un agonista parcial del receptor nicotínico que disminuye el ansia de fumar y el síndrome de abstinencia. Se comporta como un antagonista de la nicotina, disminuyendo la liberación de dopamina del sistema límbico y, por tanto, disminuyendo los efectos gratificantes y la dependencia.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL ASMA:

Hay que recordar que en la superficie de las células musculares bronquiales hay receptores adrenérgicos alfa y colinérgicos (M3), que provocan broncoconstricción y receptores  $\beta_2$  (los predominantes), que provocan broncodilatación.

Por ello, según los efectos de los receptores y la etiopatogenia del asma, los fármacos antiasmáticos pueden ser:

1. **Broncodilatadores, complementarios al GC.**
  - 1.1. **Relajantes directos de la musculatura lisa:** teofilina y derivados.
  - 1.2. **Estimulantes  $\beta_2$ :** salbutamol, terbutalina, salmeterol, formoterol, efedrina.
  - 1.3. **Anticolinérgicos:** Ipratropio, tiotropio y aclidinio
2. **Modificadores de la respuesta inflamatoria:** Los fármacos antiinflamatorios utilizados en el asma bronquial son los glucocorticoides.
3. **Inhibidores de la desgranulación celular:** son el cromoglicato, el ketotifen y el nedocromil.
4. **Antileucotrienos:** son el zafirlukast, el montelukast, y otros.
5. **Anticuerpos monoclonales:** como omalizumab.

### 1. Broncodilatadores:

- **1.1. Relaxants directos de la musculatura lisa:**
  - **Teofilina:** es un relajante directo de la ms. lisa, también tiene efectos sobre el diafragma y puede ayudar a la respiración. Se utiliza mucho en los últimos escalones del tratamiento, es decir, **sólo se usa en estadios de asma y EPOC graves**, no será de primera elección.

Es una metilxantina que se encuentra en el té y café y tiene acciones similares a la cafeína, efectos diuréticos, vasodilatadores, cardiovasculares ya nivel respiratorio produce un efecto broncodilatador.

Su mecanismo de acción es impreciso, a dosis terapéuticas bloquea los receptores de la adenosina, que es broncoconstrictora, de esta manera tendremos el efecto broncodilatador. A dosis supraterapéuticas es inhibidora de la fosfodiesterasa, aumenta el AMPc y disminuye el calcio intracelular en el músculo liso bronquial.

Tiene una acción relajante de la fibra muscular lisa, en particular de bronquios y vasos. También mejora la contractilidad del diafragma lo que favorece la ventilación e inhibe la liberación de mediadores broncoconstrictor.

Se utiliza desde hace mucho tiempo; pero tiene una toxicidad considerable y un margen terapéutico muy estrecho; por ello, es conveniente vigilar las concentraciones plasmáticas: por debajo de 10 µg/ml es ineficaz y por encima de 20 µg/ml es tóxica. La teofilina produce modestas mejoras en los índices de flujo espiratorio y su capacidad vital y una ligera mejora en los niveles de oxígeno arterial y dióxido de carbono en pacientes con EPOC moderada a grave.

Se administra por vía oral o IV. Hay derivados como la eufilina de administración IV. Hay preparados de liberación lenta (retraso) que mantienen el efecto durante 12 ó 24 horas.

Se metaboliza en el hígado, por ello en enfermedad hepática se debe reducir la dosis; en cambio, los fumadores la metabolizan más rápido y necesitan dosis más altas.

#### Reacciones adversas:

Las náuseas, las taquicardias, la vasodilatación periférica (hipotensión) y el temblor son efectos secundarios comunes.

A dosis altas afecta al SNC produciendo excitación, insomnio y convulsiones. Se deberían controlar los niveles de teofilina en sangre para minimizar la toxicidad.

Los niños son especialmente sensibles a las dosis altas de teofilina, pero la metabolizan más rápidamente que los adultos.

Presenta muchas interacciones con otros fármacos para el estrecho margen terapéutico.

#### Otras acciones farmacológicas:

- Estimula la actividad cardíaca con efecto inotrópico positivo de manera más rápida que la digital y más prolongada que los β1-adrenérgicos.
- Activa el SNC: a dosis bajas disminuye el cansancio y aumenta la capacidad de mantener un esfuerzo intelectual.

- Es diurética, lo que puede contribuir a reducir el edema pulmonar

- **1.2. Estimulantes  $\beta_2$  (broncodilatadores adrenérgicos):**

Son fármacos de elección en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y son complementarios al tratamiento con glucocorticoides inhalados para el tratamiento del asma bronquial. En general, los broncodilatadores se utilizan para mejorar la sintomatología de ambas enfermedades.

La vía inhalada es la mejor, ya que la incidencia de efectos adversos es inferior a la que se observa con el uso de los medicamentos orales o parenterales porque no produce concentraciones plasmáticas altas y, en cambio, se obtienen concentraciones de fármaco muy elevadas en las paredes del epitelio respiratorio de manera muy rápida.

Los  $\beta_2$  adrenérgicos son los broncodilatadores más rápidos y eficaces. Producen relajación bronquial por aumento del AMPc, lo que disminuye el calcio libre intracelular

- **Salbutamol y Terbutalina:** son de acción corta (4-6h) y se administran a demanda varias veces al día, no se pueden hacer muchas más inhalaciones que las dosis prescritas porque a pesar de ser selectivos  $\beta_2$  tienen un cierto efecto estimulante  $\beta_1$  cardíaco y pueden dar palpitaciones y taquicardias.

Se dan en forma de inhaladores o bien por vía oral en el caso de la Terbutalina, o vía oral y parenteral en el caso del Salbutamol. Los podemos encontrar escritos como **SABA** (Short Action Beta Agonistas).

- **Salmeterol, Formoterol:** son de acción prolongada (12h) y se administran 2 veces al día por inhalación (son particularmente útiles en la prevención de las crisis asmáticas nocturnas). Los podemos encontrar escritos como **LABA** (Long Action Beta Adrenérgicos).

Se usan asociados a un glucocorticoide para tratar así también el componente inflamatorio. Y también hacen un efecto sinérgico con los broncodilatadores anticolinérgicos, incrementando la efectividad. Todos se pueden utilizar por vía inhalatoria.

Los inhaladores son envases con un gas a presión que mediante una pulsación liberan una cantidad fija de fármaco en forma de aerosol micronizado. Las ventajas son la comodidad y la rapidez de acción y una desventaja puede ser que no todos los pacientes saben sacar el máximo rendimiento de un inhalador, con lo cual se puede perder parte de la dosis

administrada. La cantidad que llega a los bronquios suele ser de un 10%, según la técnica.

Cuando se utilizan estos inhaladores se deben tener en cuenta ciertos aspectos:

1. Raramente se usa un adrenérgico  $\beta_2$  solo; normalmente se usa en fases agudas como complemento de un corticoide.
2. Los inhaladores sólo son eficaces en crisis leves o moderadas. Si no hay respuesta significativa después de dos dosis seguidas correctamente administradas, se debe considerar la crisis como importante y el enfermo tiene que ir a un hospital.
3. La repetición excesiva de inhalaciones puede ser peligrosa, ya que los estimulantes  $\beta_2$  pueden producir taquicardia y arritmias porque conservan un cierto efecto  $\beta_1$  sobre el corazón; también pueden dar temblor. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que no se administren nunca más de dos dosis seguidas y que no las repitan antes de 4 horas.
4. Es muy importante que los pacientes sepan utilizar correctamente el inhalador y que hagan gárgaras con agua al final para evitar las candidiasis orofaríngeas si el inhalador lleva corticoides.

- **1.3. Broncodilatadores anticolinérgicos:** Bloquean los receptores muscarínicos del árbol bronquial y hacen ceder la broncoconstricción.

- **Ipratropio:** Se usa un derivado de la atropina, el **bromuro de ipratropio** que mejora los síntomas y produce una mejora aguda de la FEV1. Tiene una acción más corta, sus siglas son **SAMA** (Short Action Antimuscarínicos).
- **Tiotropio:** tiene una acción más prolongada, sus siglas son **LAMA** (Long Action Antimuscarínicos). Mejora los síntomas y reduce las exacerbaciones de la EPOC. En un gran ensayo clínico aleatorizado, se observó una tendencia a la reducción de la mortalidad de los pacientes con tiotropio.
- **El aclidinio:** es un fármaco anticolinérgico similar al ipratropio, comercializado en 2012 que está bajo fármaco vigilancia

Los tres se usan por vía inhalatoria; atraviesan muy poco las membranas biológicas, por lo tanto la concentración plasmática es inapreciable. Tienen efectos secundarios infrecuentes. En el asma son menos eficaces que los  $\beta$ -adrenérgicos, pero son útiles como coadyuvantes.

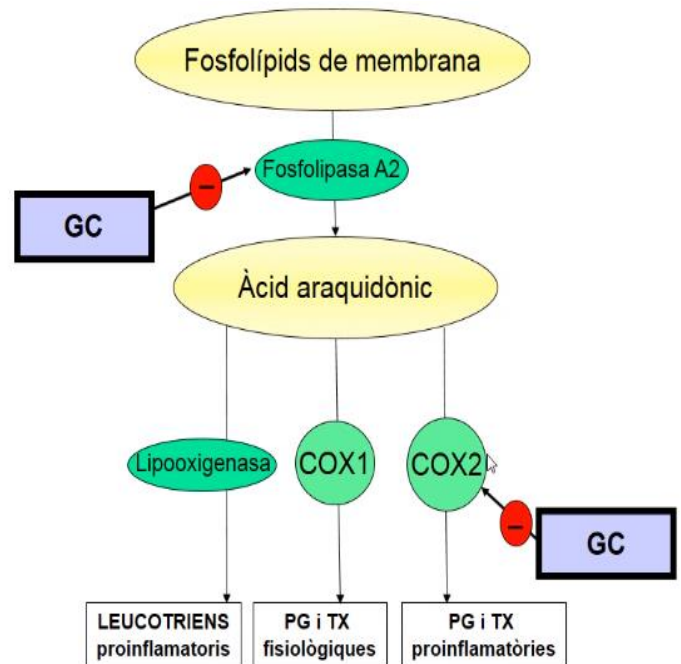
Las siglas SABA, LABA, SAMA Y LAMA aparecen en las guías del ASMA

## 2. Modificadores de la respuesta inflamatoria:

- **Glucocorticoides:** representan uno de los avances más importantes del tratamiento del Asma, son fármacos de 1ª elección de manera inhalada y se utilizan como terapia de mantenimiento en asmáticos. Son antiinflamatorios con diferentes mecanismos de acción (no están del todo establecidos):

- **Inhiben la COX2:** PG y TX proinflamatorias. Como antiinflamatorios reducen la infiltración celular de la mucosa y, por tanto, la cantidad de mediadores y del moco

- **Inhiben la fosfolipasa:** se encarga de la formación del ácido araquidónico y así se evita la acción de la lipooxigenasa que da leucotrienos, éstos son mediadores proinflamatorios que se encuentran incrementados en procesos asmáticos.



- **Inhiben la síntesis de anticuerpos circulantes y la unión antígeno-anticuerpo en el asma alérgica.**

- **Pueden tener otros mecanismos de acción (según otros autores):**
  - o Pueden estabilizar la membrana de macrófagos y linfocitos que favorecen los mediadores que incrementan la inflamación (evitan la desgranulación).
  - o Tienen efectos relajantes de la ms. lisa y por tanto, tienen efecto broncodilatador.

Hay otras teorías sobre su mecanismo de acción, pero claramente son antiinflamatorios por la inhibición de la COX2 y de la fosfolipasa.

No bloquean la respuesta inmediata, pero sí la tardía. La acción tarda de 4-6 horas a manifestarse. Se pueden usar por vía inhalatoria como fármacos de primera línea (prácticamente no tienen efectos sistémicos), en tratamientos crónicos o en casos más graves por vía oral o parenteral. El uso crónico por vía oral o parenteral se ha limitado debido a los importantes efectos secundarios que tienen, pero la administración parenteral es imprescindible en el tratamiento agudo del estado asmático.

El uso de los glucocorticoides ha sido uno de los avances principales en el cuidado del asma en los últimos años. Los datos disponibles sugieren que los glucocorticoides inhalados reducen la frecuencia de exacerbaciones de la EPOC en un 25%. El impacto de los corticoides inhalados sobre las tasas de mortalidad en la EPOC es polémico. Varios estudios retrospectivos sugieren que el uso de estos fármacos conlleva un beneficio en la mortalidad, mientras que en otros estudios no se ha demostrado. Se usan en caso de exacerbaciones frecuentes, definidas como dos o más por año. Su uso se ha asociado con un aumento de las tasas de candidiasis orofaríngea y una mayor tasa de pérdida de densidad ósea. No se recomienda el uso crónico de los glucocorticoides orales para el tratamiento de la EPOC debido a una relación beneficio / riesgo desfavorable.

El uso crónico de los glucocorticoides orales se relaciona con efectos secundarios significativos: Osteoporosis, incremento de peso, infecciones víricas y bacterianas, pueden incrementar la glucosa, dificultan la cicatrización, miopatías y artropatías, hipertensión, incluso a dosis muy altas y durante mucho tiempo se suprimen las cápsulas suprarrenales, que es donde se sintetiza y se libera en sangre el cortisol que es un corticoide natural, entonces se atrofian, y si dejas de tomar el corticoide de manera brusca quedan inhabilitadas durante unos días y nos encontramos sin cortisol en el organismo. Por lo tanto, se deben dejar de tomar paulatinamente para que se recuperen. El tratamiento se debe vigilar mucho y a nivel oral y parenteral i queda relegado para escalones del asma más elevados.

Normalmente se asocian a  $\beta$ -adrenérgicos o teofilina, así aumentan el efecto y se pueden dar dosis bajas de glucocorticoide. Con la excepción de los casos más leves de asma, los glucocorticoides son los fármacos de primera elección en esta patología, aunque en niños se suelen probar primero los inhibidores de la desgranulación. Los glucocorticoides más utilizados en el tratamiento del asma bronquial son la **beclometasona**, la **budesonida**, y la **fluticasona** mediante inhaladores convencionales o de polvo.

Para casos graves se pueden administrar **prednisona** o **prednisolona** vía oral o parenteral.

**Asociaciones de antiasmáticos en inhalador:** Beclometasona + salbutamol o formoterol.

- **Roflumilast:** Es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) del tejido pulmonar. Esta enzima se encuentra predominantemente en las células inmunitarias; es el encargado de hidrolizar el AMPc. Por lo tanto,

un inhibidor de la PDE4 aumenta las concentraciones de AMPc, baja el calcio que provoca relajación del músculo bronquial y tiene una acción antiinflamatoria.

El tratamiento durante 4 semanas reduce los neutrófilos y eosinófilos del esputo en el 40% de los pacientes con EPOC y aumenta el FEV1. Se usa para disminuir las agudizaciones en pacientes con EPOC crónica. Se administra por vía oral, se metaboliza a través de los CYP3A4 y CYP1A2 a un metabolito también activo. Se excreta por orina. RAM: Diarrea, disminución de peso, náuseas, dolor abdominal y dolor de cabeza. La mayoría de estas reacciones adversas son leves o moderadas y se producen en las primeras semanas de tratamiento

### 3. Inhibidores de la desgranulación celular:

- **Cromoglicato sódico y nedocromil** son dos fármacos que se utilizan por vía inhalatoria, mientras que el **ketotifen** se utiliza por vía oral. Actúan de manera que estabilizan la membrana de las células que degranulan (mastocitos y eosinófilos) y evitan la liberación de la histamina, leucotrienos y de otras sustancias que producen inflamación de las vías respiratorias.

Por eso son muy útiles para prevenir el ASMA, más que por el tratamiento, ya que no se utilizan. Cuando una persona sabe que se expondrá a un determinado alérgeno, va muy bien para prevenir un posible ataque de ASMA, como en personas que tienen asma estacional o altos rendimientos físicos, que previamente a recibir el estímulo pueden inhalar este fármaco.

El **cromoglicato** no se absorbe por vía digestiva; se administra en forma de nebulizador nasal para el asma y también forma parte de muchos preparados para los resfriados, ya que van muy bien para la rinitis alérgica.

El **ketotifen** es un antihistamínico H1, se administra por vía oral en solución. **El nedocromil** se administra inhalado.

### 4. Antileucotrienos:

Los leucotrienos son unos mediadores proinflamatorios muy abundantes en tejidos bronquiales cuando hay una inflamación.

Los leucotrienos participan muy activamente en los fenómenos de broncoconstricción, hiperreactividad bronquial, infiltración inflamatoria y hipersecreción bronquial. Derivan de los fosfolípidos de la membrana. Los fármacos antileucotrienos son inhibidores del receptor de los leucotrienos (**Zafirlukast y Montelukast**) o bien inhiben la lipoxigenasa necesaria para su síntesis.

Ambos son fármacos que se administran por vía oral, se metabolizan en el hígado por el citocromo P450 y son muy bien tolerados, es decir, dan pocos efectos adversos.

#### **5. Anticuerpos monoclonales:**

Hace pocos años se comercializó un anticuerpo monoclonal contra la inmunoglobulina IgE que es **el Omalizumab**. La IgE es un anticuerpo típico de procesos alérgicos, es decir, la inmunoglobulina E se ve aumentada si hay un proceso alérgico activo. Puede producir reacciones alérgicas incluida una anafilaxis.

**El Omalizumab** se sintetizó contra esta inmunoglobulina. Se administra por vía subcutánea cada 2-4 semanas en casos de ASMA alérgica que sea grave y persistente en pacientes que tienen exacerbaciones pesar de estar tratados diariamente con corticoides inhalados a dosis altas y broncodilatadores de larga duración.

Normalmente se da junto con otros fármacos como los broncodilatadores o corticoides inhalados.

### **Todos los fármacos que hemos visto ahora se pueden clasificar como:**

#### **1. De control o mantenimiento:** deben administrarse diariamente durante períodos prolongados incluirán:

- Glucocorticoides inhalados (GCI) o sistémicos (vía oral o parenteral).
- Antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT)
- Agonistas B-2 adrenérgico de acción larga (LABA): que son el salmeterol y formoterol.
- Tiotropio (anticolinérgicos de larga duración)
- Anticuerpos monoclonales: Omalizumab

Estos serían, de todos los que hemos visto, los que sirven para controlar y mantener al paciente sin síntomas.

Las cromonas y la teofilina de liberación retardada han caído en desuso por su menor eficacia con el control y mantenimiento.

#### **2. De alivio o "de rescate":** utilizan a demanda para tratar o prevenir la broncoconstricción de forma rápida, hablamos de los inhaladores de corta duración:

- Agonistas  $\beta$ 2-adrenérgico de acción corta (SABA) inhalados (de elección).
- Anticolinérgicos inhalados (bromuro de ipratropio)

### GUÍA ESPAÑOLA POR MANEJO DEL ASMA (GEMA 2020):

El tratamiento se basa según la gravedad y la frecuencia de las crisis. Por lo tanto, tenemos que ver si es:

- Intermitente o persistente
- Leve, moderada o grave

Después de esto, veremos en la mesa diferentes niveles / escalones, y en cada escalón, dependiendo de la gravedad, nos dice qué fármaco usar.

- A la izquierda en **rojo**, Tenemos el tratamiento de mantenimiento.
- En **azul**: Tratamiento de primera elección
  - GC1 a dosis bajas
  - GC1 a dosis bajas + LAMA
  - GC1 a dosis medias + LAMA
  - ....
- En **rosa**: Otros tratamientos porque puede que con el tratamiento de primera elección no sea suficiente o no este indicado:
  - ARLT
  - GC1
  - Tiotropic
  - Teoftina
  - Azitromicina
  - ...
- En **amarillo**: A demanda, los que son de corta duración. Que pueden ir solos o pueden ir junto con glucocorticoides inhalados. Se mantienen en todos los escalones:
  - Agonista  $\beta$ 2 de corta duración (SABA): Salbutamol o terbutalina
  - Glucocorticoide inhalado + agonista  $\beta$ 2 de corta duración o de larga duració.

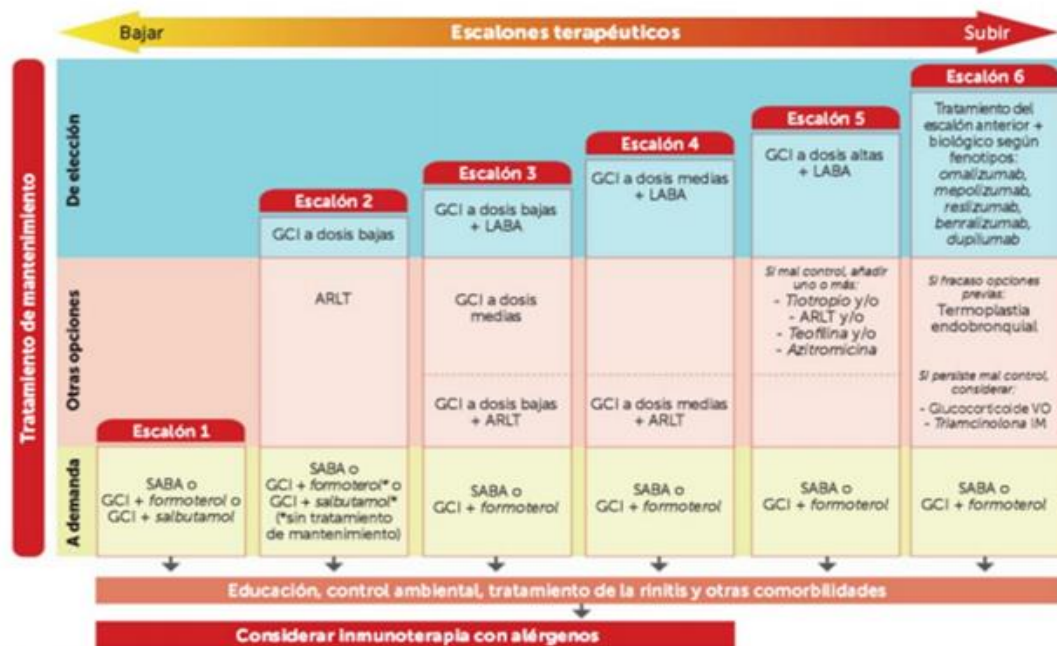


FIGURA 3.2. Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma del adulto.

ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos; GCI: glucocorticoide inhalado; LABA: agonista  $\beta_2$  adrenérgico de acción prolongada; SABA: agonista  $\beta_2$  adrenérgico de acción corta.

- Es decir, con un asma intermitente y leve estaríamos hablando de un escalón 1, y no es necesario un fármaco de mantenimiento. En este caso puede ser necesario los broncodilatadores agonistas  $\beta_2$  o los glucocorticoides con los broncodilatadores agonistas  $\beta_2$ .

Es muy importante si nos fijamos en todos los niveles hacer educación, control ambiental, tratamiento de la rinitis y otras comorbilidades que pueden aparecer. Y también, si el asma es alérgico considerar la inmunoterapia con alérgenos.

- En un escalón 2, hay que fijarse que los fármacos de primera elección son glucocorticoides a dosis bajas. Es importante siempre empezar a dosis bajas y aumentarla hasta obtener los efectos deseados, ya que los efectos adversos de los glucocorticoides son dosis dependientes, es decir, a dosis más altas y como más tiempo se toman, más efectos adversos pueden dar además de ser estos más graves.
- Con el escalón 3 deberíamos asociar un agonista  $\beta$  de larga duración junto con el glucocorticoide de dosis baja o incrementar la dosis del glucocorticoide o añadir un antileucotriente.
- Escalón 4 ya se dan dosis medias de glucocorticoides.
- Escalón 5 ya son dosis más altas. Hay que fijarse que la Teofilina no aparece hasta este escalón. Puede ser indicado dar también algún antibiótico.
- Escalón 6, Aparece el anticuerpo monoclonal.

## NO HAY QUE SABER DE MEMORIA!!!

HAY QUE SABER QUE EL MANEJO DEL ASMA VA EN FUNCIÓN DE LA GRAVEDAD Y DE LA FRECUENCIA DE LAS CRISIS (si es intermitente, leve, moderado...) y saber que el tratamiento se encuentra escalonado.

### RECOMENDACIONES

3.1. En pacientes con síntomas de asma, y en cualquiera de los escalones terapéuticos, se recomienda utilizar un agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de acción corta (SABA) a demanda para el alivio rápido de los mismos.

3.2. Los SABA, administrados con una antelación de unos 10-15 min, son los medicamentos de elección para prevenir la broncoconstricción inducida por el ejercicio físico.

3.3. Se recomienda emplear SABA inhalados administrados a demanda para el tratamiento del asma intermitente (*escalón 1*).

3.4. El tratamiento de elección en el asma persistente leve (*escalón 2*) es un glucocorticoide inhalado (GCI) a dosis bajas utilizado diariamente. Se puede considerar como tratamiento alternativo los antagonistas de los receptores de los leucotrienos.

3.5. En el asma persistente moderada se recomienda como tratamiento de elección la combinación de un GCI a dosis bajas (*escalón 3*) o medias (*escalón 4*) con un agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de acción larga (LABA).

3.6. En el asma persistente moderada, puede considerarse como alternativa un GCI a dosis bajas (*escalón 3*) o medias (*escalón 4*) asociado a un antagonista de los receptores de los leucotrienos.

3.7. La combinación budesónida/formoterol o beclometasona/formoterol puede utilizarse como tratamiento de mantenimiento y a demanda (alivio).

3.8. En el asma persistente grave (*escalón 5*) se recomienda como tratamiento de elección un GCI a dosis altas en combinación con un LABA.

3.9. En pacientes con *asma persistente grave (escalón 5 o 6)* no controlados con la combinación de un GCI a dosis altas y un LABA y que tengan un FEV<sub>1</sub>/FVC posbroncodilatador

3.10. En pacientes con *asma alérgica grave mal controlada*, se debe considerar la utilización de omalizumab.

3.11. En el asma grave mal controlada, a pesar de utilizar dosis altas de GCI y un LABA (*escalón 6*), con o sin otros fármacos de mantenimiento, es necesario considerar la adición de glucocorticoides orales.

3.12. La vía inhalatoria es la de elección para el tratamiento del asma.

3.13. Debe adiestrarse a los pacientes en la técnica de inhalación de los dispositivos y supervisarla periódicamente.

3.14. Se recomienda la deshabitación del tabaquismo en los pacientes fumadores con asma.

3.15. En el asma alérgica por ácaros no se recomienda realizar medidas aisladas de control ambiental. Considerar la inmunoterapia con extractos alérgicos estandarizados, priorizando aquellos que tengan la consideración de medicamento registrado (Ej: Inmunoterapia sublingual con extracto alérgico estandarizado de ácaros del polvo doméstico).

3.16. En el asma alérgica bien controlada con niveles bajos o medios de tratamiento (escalones 2 a 4), siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aeroalérgenos comunes, que sea clínicamente relevante, y se utilicen extractos bien estandarizados, se recomienda la inmunoterapia con alérgenos.

3.17. La inmunoterapia con alérgenos debería ser prescrita por médicos especialistas con experiencia en la misma. Todas las administraciones de inmunoterapia parenteral y al menos la primera administración de inmunoterapia oral deben realizarse en centros que dispongan de las medidas básicas para el tratamiento inmediato de una posible

Recomendaciones extraídas de la guía del ASMA.

## EPOC:

La **EPOC** incluye la bronquitis crónica y el enfisema. La bronquitis se caracteriza por la presencia de tos productiva asociada a inflamación de los bronquiolos mientras que el enfisema se debe a una destrucción y dilatación permanentes de los espacios aéreos distales a los bronquiolos. Ambos trastornos producen obstrucción de las vías respiratorias, disnea, disminución del O<sub>2</sub> y aumento del CO<sub>2</sub> sanguíneos. En la práctica clínica, la EPOC se define por su característico bajo flujo de aire en las pruebas de función pulmonar (FEV<sub>1</sub>). En general empeora progresivamente con el tiempo.

El tabaquismo y la edad avanzada son los principales factores de riesgo de la EPOC. Las partículas nocivas o gases provenientes del tabaco desencadenan una inflamación anómala del pulmón (bronquitis). Sólo un 20-25% de los

fumadores desarrollan la enfermedad; pero se desconocen las causas de predisposición al desarrollo, aunque puede que sea un componente multifactorial que incluya tanto elementos ambientales como la susceptibilidad individual.

El diagnóstico de la EPOC requiere pruebas de función pulmonar. Las medidas de tratamiento más importantes incluyen: dejar de fumar, terapia farmacológica broncodilatadora (principalmente con el uso de inhaladores), vacunación (antigripal y antineumocócica) y rehabilitación. Algunos pacientes pueden requerir tratamiento a largo plazo de oxígeno (oxigenoterapia) o un trasplante de pulmón.

### **Fármacos para la EPOC:**

- ✓ **Broncodilatadores:** anticolinérgicos, agonistas beta-2 adrenérgicos, teofilina. Son de 1ª elección en la EPOC.
- ✓ **Antiinflamatorios:** Glucocorticoides (inhalados, orales o parenterales dependiendo de la gravedad) y roflumilast.
- ✓ **Antibióticos si hay exacerbaciones o complicaciones infecciosas**
- ✓ **Oxígeno**

#### **1. BRONCODILATADORES:** los mismos que el asma.

- **Relajantes directos de la musculatura lisa:** Teofilina
- **Agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos:** Salbutamol, terbutalina, salmeterol y formoterol.
- **Anticolinérgicos:** ipratropio / tiotropio / aclidinio

#### **2. ANTINFLAMATORIOS:**

- **Glucocorticoides:** en caso de exacerbaciones son de primera elección.
- **Roflumilast:** tiene un mecanismo de acción diferente, afecta a una fosfodiesterasa y hace que se elimine esta y aumenten las concentraciones de AMPc cíclico, lo que tiene un efecto broncodilatador pero tiene claramente un efecto antiinflamatorio. Es un fármaco que se administra por vía oral y se metaboliza a través de los citocrom (se explica más arriba).

#### **3. ANTIBIÓTICOS:** son útiles en caso de exacerbaciones de la EPOC que, muchas veces, estas se producen por una infección bacteriana, lo que es necesaria tratarse con antibióticos.

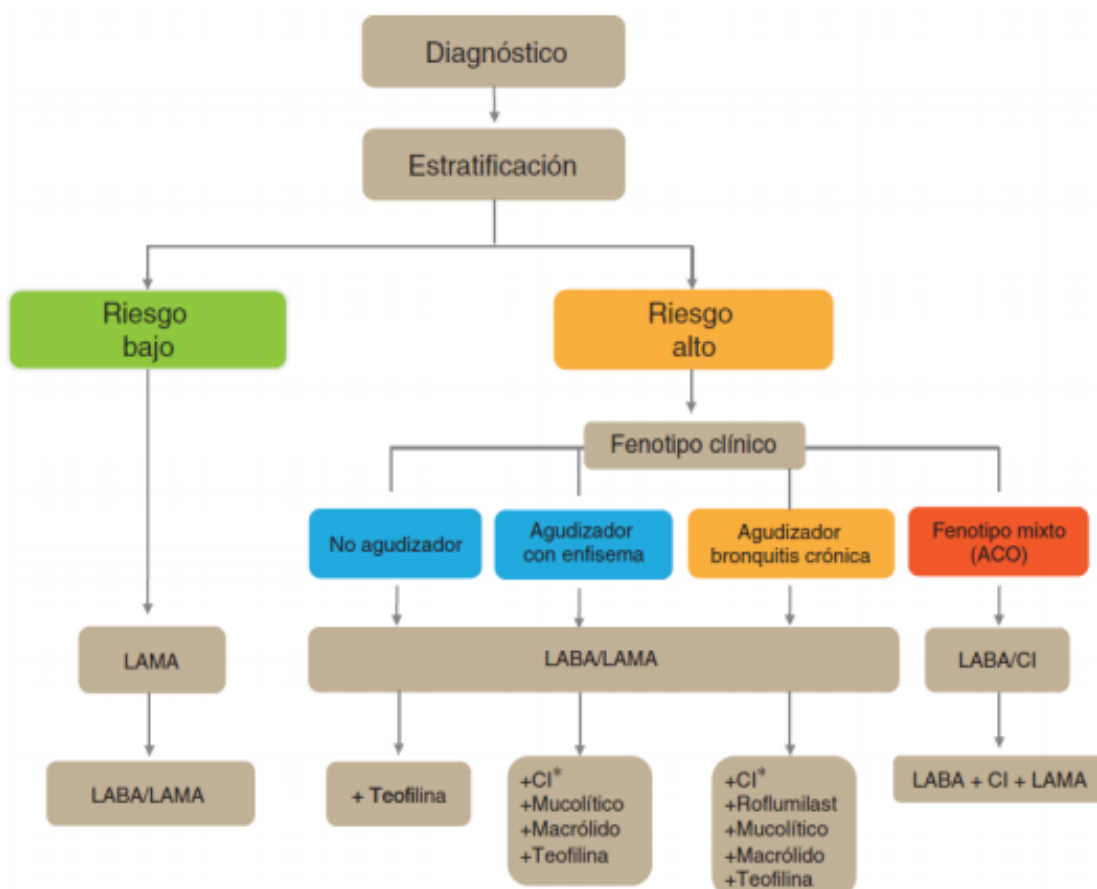
Se pueden utilizar **cefalosporinas o la azitromicina**.

#### **4. OXÍGENO:** El oxígeno suplementario es la única terapia farmacológica demostrada que disminuye las tasas de mortalidad en pacientes con

EPOC. Para los pacientes con hipoxemia en reposo (saturación de oxígeno inferior a 88%, son saturaciones muy bajas) se ha demostrado que el uso de oxígeno tiene un impacto significativo para disminuir la mortalidad. Existen varios sistemas de entrega, incluidos los sistemas portátiles que permiten a los pacientes la movilidad fuera de casa.

## TRATAMIENTO DE LA EPOC (GOLD2020)

### En función del risc



El esquema anterior es la guía GOLD del tratamiento, que vemos que hay unos algoritmos, estas estratificaciones del tratamientos de la EPOC en función del riesgo (alto o bajo) o bien si es un fenotipo aguditzador, si además hace enfisema, si tiene bronquitis o bien se trata de un fenotipo mixto (hay un componente asmático).

**IMPORTANTÍSIMOS los de 1ª línea, los broncodilatadores:** de izquierda a derecha vemos:

- **LAMA:** antimuscarínicos de larga duración (tiotropio)

- **LABA/LAMA:** Agonistas  $\beta$  de larga duración o antimuscarínicos (salmeterol y formoterol o tiotropio)
- **LABA/CI:** glucocorticoides inhalados + agonistas  $\beta$  de larga duración

#### Puntos clave del tratamiento farmacológico de la EPOC

La base del tratamiento de la EPOC estable son los broncodilatadores de larga duración (BDLD)

Los fármacos que se deben añadir a BDLD dependerán del fenotipo del paciente

El tratamiento del fenotipo no agudizador se basa en el uso de los BDLD solos o en combinación

El tratamiento del ACO se basa en la utilización de BDLD combinados con corticosteroides inhalados (CI)

El tratamiento del fenotipo agudizador con enfisema se basa en BDLD, a los que se pueden añadir los CI o la teofilina según el nivel de gravedad

En el tratamiento del fenotipo agudizador con bronquitis crónica a los BDLD se pueden añadir CI, inhibidores de la fosfodiesterasa 4, mucolíticos o antioxidantes según la gravedad o, en casos especiales, antibióticos de forma preventiva

Se debe prestar especial atención a las comorbilidades, optimizando su control

ACO: solapamiento asma y EPOC

Tal hay como hemos dicho anteriormente, en el ASMA los más importantes son los glucocorticoides de primera elección, con la EPOC los de primera elección e importantísimos son los broncodilatadores de larga duración (LAMA/LABA)

#### TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE LA SECRECIÓN BRONQUIAL:

Al tratamiento farmacológico de los trastornos de la secreción bronquial se deben tener en cuenta varios componentes:

- **Tratamiento de la infección:** antibióticos
- **Componente espástico:** Broncodilatadores (Teofilina y  $\beta$ -adrenérgico donde mayoritariamente daremos un  $\beta$ -adrenérgico).
- **Hidratación adecuada** (Beber mucha agua, humidificar el ambiente, hidratar de alguna manera para fluidificar el moco y favorecer la expectoración)
- **Analgésico** si el dolor impide la tos.
- **Fisioterapia respiratoria** para tratar y prevenir la acumulación de moco.
- **Reducción viscosidad:** Mucolíticos (Acetilcisteína, Bromhexina y Ambroxol): para romper el moco.
  - **Acetilcisteína:** rompe mucosidades espesas y adherentes por reducción de los puentes disulfuro de las mucinas (proteínas del moco). Por vía oral, hay comprimidos efervescentes, jarabe etc. y parenteral.

Recordar que es un antídoto del paracetamol en caso de intoxicación o sobredosis, porque tiene los grupos sulfhidrilo reductores que sirven para ayudar al glutatión a detoxificar el paracetamol. Gracias a este grupo sulfhidrilo puede romper el moco.

- **Bromhexina y ambroxol:** Son unos alcaloides derivados de los vegetales. La bromhexina es un alcaloide de la nuez de Malabar. El ambroxol es uno de sus metabolitos activos, más potente que la bromhexina.

Disminuye la viscosidad de las secreciones, incrementa su volumen y estimula su expulsión, Los efectos in vivo son inconstantes, La bromhexina es también antitusígena. Se absorben por vía oral y se difunden bien a todos los tejidos. Aplicaciones: en casos moderados de bronquitis crónica y asma. Se encuentran en muchos preparados anti-catarrales.

- **Expectorantes:**

- **Guaifenesina** (facilitar la expulsión de moco).

Es un fármaco vía oral de venta sin receta que se usa como expectorante desde hace muchos años. Reduce la adherencia y la tensión superficial de las secreciones de las vías respiratorias y facilita su expectoración. No se conoce el mecanismo de acción exacto. Se asocia en muchos medicamentos con analgésicos, broncodilatadores, descongestionante nasales o antitusígenos.

- **Estimulantes de la hidratación: (suero fisiológico o sueros hipertónicos)** como el Cloruro sódico (NaCl) 0,9% con un litro de agua, si utilizamos más cantidad de sal obtenemos un suero hipertónico Se administra con nebulizadores o con jeringas. Hidrata las secreciones.

#### CONSIDERACIONES DE FISIOTERAPIA:

1. Fisioterapia respiratoria útil para prevenir la acumulación de moco que puede disminuir el intercambio gaseoso, producir atelectasia e infecciones adicionales. Recordar que es importante que dejen de fumar y hay que educar a los pacientes
2. Se puede **facilitar el efecto** de los mucolíticos y expectorantes con drenaje postural y ejercicios respiratorios.
3. La fisioterapia puede ser más efectiva si se hace 30-60 min. después de la administración de los fármacos.
4. Aconsejar a los pacientes propensos a broncoespasmos que lleven **inhador** broncodilatador a las sesiones de rehabilitación. Hay que asegurarse de que hacen un uso correcto y enseñar cómo se utilizan.

5. Estar pendientes de los efectos adversos **cardiacos** de los  $\beta$ -adrenérgicos y de la teofilina. Se pueden notar arritmias tomando el pulso a los enfermos.
6. El **nerviosismo, confusión, temblores** también pueden indicar toxicidad debida a los broncodilatadores, es importante reconocer precozmente.
7. Vigilar los efectos **catabólicos del GC** sistémicos como trastornos en la piel y tener cuidado de no sobrestresar huesos y estructuras musculotendinosas en pacientes con tratamiento prolongado con GC.

**Annexo:**

- Atelectasia: Colapso de un pulmón o de una parte producido por la compresión pulmonar o la obstrucción del bronquio.
- Adenosina: Receptores A1, A2A, A2B, A3. Efectos: vasodilatadora, broncoconstrictora, inmunosupresora, sedante e inhibidora de la actividad neuronal. La cafeína y la teofilina inhiben estos receptores.

# TEMA 17: FARMACOLOGÍA EN EL SISTEMA CIRCULATORIO.

## PATOLOGÍAS DE LOS TRASTORNOS VASCULARES PERIFÉRICOS

Los trastornos más frecuentes que afectan a las venas periféricas son:

- Tromboflebitis superficial.
- Trombosis venosa profunda.
- Edemas.
- Hipertensión arterial.
- Linfedema.

La tromboflebitis superficial y trombosis venosa profunda, provocan un aumento de la resistencia al flujo sanguíneo y como consecuencia aparecen edemas e hipertensión arterial.

La linfedema, aparece en muchos pacientes que se les ha extirpado ganglios, por ejemplo, en el cáncer de mama, provocando edemas en las extremidades.

### TROMBOFLEBITIS SUPERFICIAL

La tromboflebitis es la inflamación de la pared de una vena con la formación de un trombo que queda adherido a su pared.

Su tratamiento es con **AINE** y/o con **antiagregantes plaquetarios**. Los AINES se utilizan para controlar la inflamación local y los antiagregantes plaquetarios evitan la formación de más trombos.

Recordar que, favorecen la agregación plaquetaria:

- El colágeno,  $TXA_2$ , ADP y depósitos de calcio.

En cambio, inhiben la agregación plaquetaria:

- El AMP-c, Adenilatciclase,  $PGE_1$  y  $PGI_2$ .

### ❖ ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

#### ➤ Ácido acetil salicílico (AAS)

En dosis bajas (100-300 mg/día) **inhiben la agregación de las plaquetas (efecto colateral)** por falta del tromboxano  $A_2$  ( $TXA_2$ ) y la Prostaglandina  $I_2$  ( $PGI_2$ ), afectadas por la **inhibición de la ciclooxigenasa (COX-1)**.

La AAS a dosis altas, produce una inhibición de la **Cox-1** irreversible.

Esta inhibición supone una disminución del:

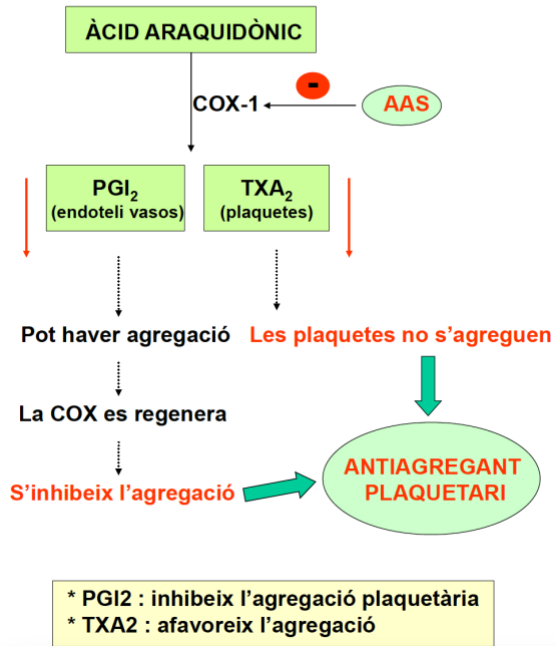
- **TXA<sub>2</sub>** sintetizado en las plaquetas (agregante).
- **PGI<sub>2</sub>** procedente del endotelio vascular (antiagregante).

Por lo tanto, los dos efectos se contrarrestarán.

Pero, a dosis bajas, las células del endotelio tienen la capacidad de volver a sintetizar la COX-1, pudiendo volver a sintetizar la PGI<sub>2</sub>. La falta de TXA<sub>2</sub> se mantiene.

Los dos efectos se suman para **inhibir la agregación plaquetaria**. Por eso el efecto final del AAS es de antiagregante.

**Mecanisme antiagregant plaquetari del AAS**



➤ Clopidogrel

Es un pro-fármaco que Inhibe la unión del ADP a su receptor plaquetario.

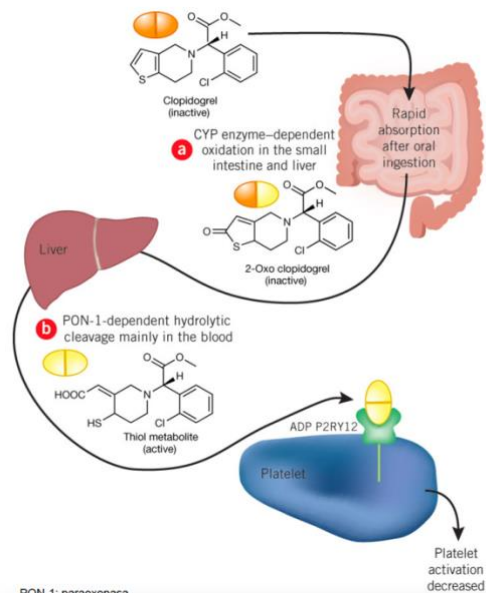
El ADP tiene una capacidad agregante plaquetario, por lo tanto, inhibiendo su acción tenemos un efecto antiagregante.

➤ Dipiridamol

Actúa inhibiendo:

- La **fosfodiesterasa**, aumentando el **AMP-c** plaquetario que inhibe la agregación.
- La **adenosina deaminasa**, incrementando la **adenosina** que es un potente vasodilatador.

**Mecanisme antiagregant plaquetari del CLOPIDOGREL**



Por lo tanto, el Dipiridamol a través de estos dos mecanismos de acción, favorece la circulación sanguínea a nivel periférico.

➤ Otras indicaciones

- **Prevención de trombos en implantes:**

Estos tres fármacos a parte de actuar sobre la tromboflebitis superficial, también sirven para evitar trombos en personas con implantes, ya sean prótesis mecánicas, válvulas cardíacas, un baipás coronario, etc. Estos implantes al tener un alto riesgo de producir trombos, se administrarán estos fármacos de manera crónica.

- **Mantener la permeabilidad después de fibrinólisis:**

Por ejemplo, en los ICTUS, el coágulo que lo ha provocado, se debe de eliminar rápido con la Alteplasa, un medicamento que se administra antes de las 3h para provocar una fibrinólisis (una ruptura de la fibrina) para romper el coágulo, pues después de esta fibrinólisis, para permitir la permeabilidad a estos pacientes, se les puede administrar un tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios.

- **Retrasar la arteriosclerosis, prevención de infartos:**

Para personas que han tenido infartos, ICTUS previos o cualquier cardiopatía isquémica, para retrasar la arterioesclerosis, que es un foco de taponamiento de arterias coronarias, cerebrales o pulmonares, provocando embolias o infartos en estos órganos.

## TROMBOSIS VENOSAS PROFUNDAS

La trombosis venosa es el proceso de **formación de un trombo dentro de una vena**. Este se encuentra adherido a la pared y a medida que se hace grande puede desengancharse y circular a nivel sistémico y provocar una cardiopatía isquémica si llega a las:

- *Arterias coronarias*, provocando una angina de pecho o infarto de miocardio.
- *Arterias cerebrales*, provocando un ICTUS isquémico
- *Arterias pulmonares*, provocando una embolia pulmonar.

Las causas pueden ser muy diversas:

- Una contusión o una herida vascular.
- La ralentización del corriente sanguíneo por dilatación de una vena.
- El estancamiento de sangre en un vaso.
- Una infección general o un foco séptico.

Es imprescindible evitar una embolia pulmonar, coronaria o cerebral por alojamiento del trombo en la circulación de estos órganos, y para ello utilizaremos:

- **Heparinas (Anticoagulante parenteral) o Cumarínicos (Anticoagulantes orales):**

Para **evitar la formación de trombos** (tto profiláctico), en personas con ralentización circulatoria, encamadas, con yeso, etc.

En determinadas situaciones, es mejor administrar una Heparina antes que un Cumarínico, ya que un Cumarínico tarda mucho más en hacer efecto; la heparina, sobre todo la endovenosa, tiene un efecto inmediato, pudiéndola utilizar en casos de urgencia. En cambio, el Cumarínico, estaría más indicado en tratamientos crónicos.

En el embarazo, el Cumarínico es teratógeno, por lo tanto, estará indicado la administración de la heparina.

- **Fibrinolíticos:**

Para **deshacer el trombo** una vez formado. También podríamos utilizar los Cumarínicos, aunque su efecto es mucho más lento y tardío.

*\*Veremos las heparinas y los Cumarínicos; los fibrinolíticos se explicaron en el tema 11.*

## ❖ **HEPARINAS**

La Heparina es una **glucoproteína natural** ampliamente representada en el tejido conjuntivo. Las secuencias de azúcares que se encuentran enganchadas a la proteína, son las responsables de su acción anticoagulante.

Se encuentra en las células de **hígado, pulmón y del intestino**.

Como fármaco se obtiene del intestino del cerdo o de la vaca, o mediante recombinación genética.

- **Mecanismo de acción:**

La heparina (las cadenas de azúcares) se une a la **antitrombina III (ATIII)** y cambia la composición, con lo cual acelera 1.000 veces la velocidad a la cual la **ATIII inhibe** diversos enzimas de la coagulación: **trombina (factor II), factores Xa y IXa**, fundamentalmente.

Esta **acción anticoagulante se da tanto *in vitro* como *in vivo*** y es debida a una secuencia pentasacárida, que se encuentra distribuida irregularmente a lo largo de las cadenas de heparina. Es decir, tanto puede hacer su acción dentro del cuerpo (*in vivo*); como fuera (*in vitro*), en los tubos clínicos, para evitar la coagulación de la sangre después de una extracción para un análisis.

**No atraviesa la placenta**, por lo tanto, muy indicada en el embarazo.

La heparina tiene un alto peso molecular (5-30 kD) y no tiene una farmacocinética fácil (distribución, metabolismo, etc.), por lo tanto, se fracciona para usarla con un bajo peso molecular (3-8 kD), llamadas **heparinas fraccionadas o de bajo peso molecular (HBPM)**.

Las dos tiene la estructura básica pentasacárida (cadena de azúcar) para fijarse en la antitrombina III.

La diferencia entre la heparina estándar y la de bajo peso molecular está en el comportamiento frente al factor Xa y de la trombina. La heparina estándar inactiva el factor Xa y la trombina, mientras que, la fraccionada solo inactiva el factor Xa.

Las ventajas de las fraccionadas es que:

- Causan menos efectos adversos, por lo tanto, menos complicaciones hemorrágicas en caso de sobre dosis.
- Se pueden administras vía subcutánea (SC). La heparina estándar solo se puede administrar vía endovenosa (EV), utilizada en casos de urgencias.
- Tiene una mejor biodisponibilidad.
- No va tan fijada a la albumina, por lo tanto, una mejor distribución y en consecuencia podemos dar dosis más bajas.

➤ Tipos de Heparinas:

**Heparina sódica:**

- Administración EV.
- Efecto inmediato.
- Indicada en caso de urgencia.
- Eliminación rápida.
- Requiere Control de las dosis: vigilar el tiempo de coagulación para evitar una hemorragia interna importante.

**Heparina cálcica:**

- Administración SC.
- Mayor intervalo de dosificación.
- No en caso de urgencia.

**Heparina fraccionada:**

- Administración SC.
- Permite dosificación cada 24h.
- Autoadministración.

**Importante:** NO administrar heparina vía intramuscular (IM), porque provocaría un hematoma considerable.

➤ Reacciones adversas de la Heparina:

Todas las reacciones adversas son más grandes con la heparina estándar que con la fraccionada, y estas son:

- **Hemorragias:** depende de la dosis, de la vía de administración, de si hay historia de úlceras o de hemorragia cerebral previa y del uso junto con antiagregante o fibrinolíticos.
- **Trombocitopenia:** las plaquetas disminuyen por un mecanismo inmunológico a los 5-15 días de tratamiento. En este caso, utilizaremos un Cumarínico.
- **Osteoporosis:** después de tratamiento de más de 3 meses. Utilizaremos los Cumarínicos.

➤ Indicaciones de la Heparina:

Para el tratamiento y prevención de trombosis:

- Para conseguir una anticoagulación completa cuando se ha producido un fenómeno tromboembólico y se quiere evitar nuevas trombosis, por ejemplo, en tromboflebitis.
- Para evitar la formación de trombos en pacientes portadores de prótesis valvulares.
- Para conseguir una anticoagulación parcial, siempre con finalidad profiláctica, en post-operatorios o en pacientes encamados.

En caso de **sobredosis se tiene que administrar protamina**. La protamina es un péptido rico en grupos básicos que neutraliza los grupos ácidos de la heparina.

❖ **CUMARÍNICOS**

➤ Antagonistas de vitamina K: Warfarina y Acenocumarol.

Son fármacos sintéticos que se administran por **vía oral**, Son antivitamina K (parecido molecular) y **no son anticoagulantes *in vitro***.

El **efecto anticoagulante no es inmediato**, tardan 36-48 horas a disminuir los efectos plasmáticos inhibiendo los factores dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X). Se administran en una dosis única diaria.

**Pasan la barrera placentaria** y hay riesgo de hemorragia fetal o placentaria; por lo tanto, no se debe administrar durante el embarazo. Están **presentes en la leche materna**, por lo tanto, no se pueden dar en madres lactantes.

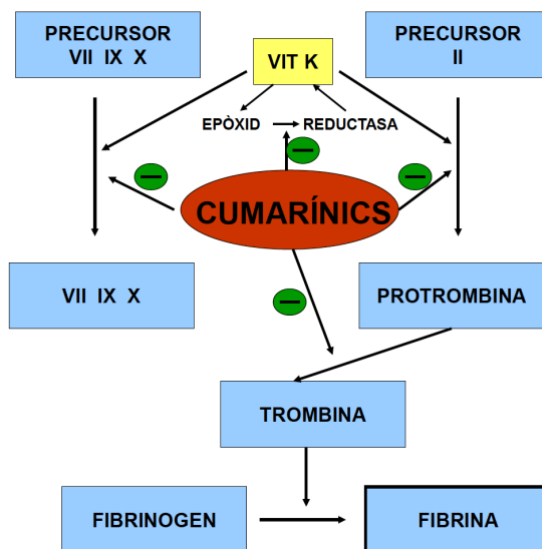
Hay que **controlar la INR** (Ratio Normalizada Internacional). Se necesitan controlar las dosis, mirando el tiempo de coagulación de la sangre para ver si hay que subir o bajar la dosis. Las dosis son muy individualizadas en función de como está la INR, si coagula muy rápido, hay que incrementar la dosis; si coagula muy lento, habrá que bajarla.

Tienen una **gran cantidad de interacciones** con fármacos, sobre todo con los analgésicos (AAS, AINES). Estos últimos desplazan la molécula de los Cumarínicos incrementando muchísimo el riesgo de hemorragia.

En caso de **sobredosis se administra vitamina K** o plasma fresco con los factores que faltan.

➤ Mecanismo de acción de los Cumarínicos:

- Interfieren en la formación de los factores de vit. K dependientes.
- Impiden el paso de la protrombina a la trombina.
- Interfieren en la regeneración de la misma vit. K.



➤ Interacciones medicamentosas de los Cumarínicos:

Son unos de los fármacos que presentan más interacciones por la presencia de otros fármacos. Por lo tanto, se puede ver afectado la acción anticoagulante en los dos sentidos: aumentada o disminuida.

Por ejemplo, algunos fármacos que aumentan el efecto anticoagulante de los Cumarínicos son:

- **AAS**: porque es antiagregante plaquetario.
- **Cimetidina** (antiulceroso): porque es inhibidor enzimático del metabolismo.
- **Fenilbutazona** (AINE): porque es antiagregante.
- Etc.

Los fármacos que disminuyen el efecto son:

- **Barbitúricos**: porque son inductores enzimáticos del metabolismo.
- **Rifampicina** (antibiótico): porque es inductor del metabolismo.
- **Verdura rica en vit. K**
- Etc.

El tratamiento con anticoagulantes, tanto la heparina (inyectable) como los Cumarínicos (orales), deben de estar muy vigilados y periódicamente se deben de realizar pruebas analíticas a los pacientes, como el tiempo de coagulación, el tiempo de protrombina, o la determinación del INR para ayudar a la dosificación.

El efecto secundario más importante es la aparición de **hemorragias**.

➤ Indicaciones:

- Tromboembolismo venoso.
- Coagulación intravascular diseminada.
- Prevención de tromboflebitis.
- En injertos vasculares o prótesis.
- En inmovilizados.

➤ Nuevos anticoagulantes orales: Dabigatran y Rivaroxaban

Se les denomina anticoagulantes directos porque actúan directamente inhibiendo factores de la coagulación: trombina o factor X.

- **Dabigatran inhibe la trombina.**
- **Rivaroxaban inhibe factor X.**

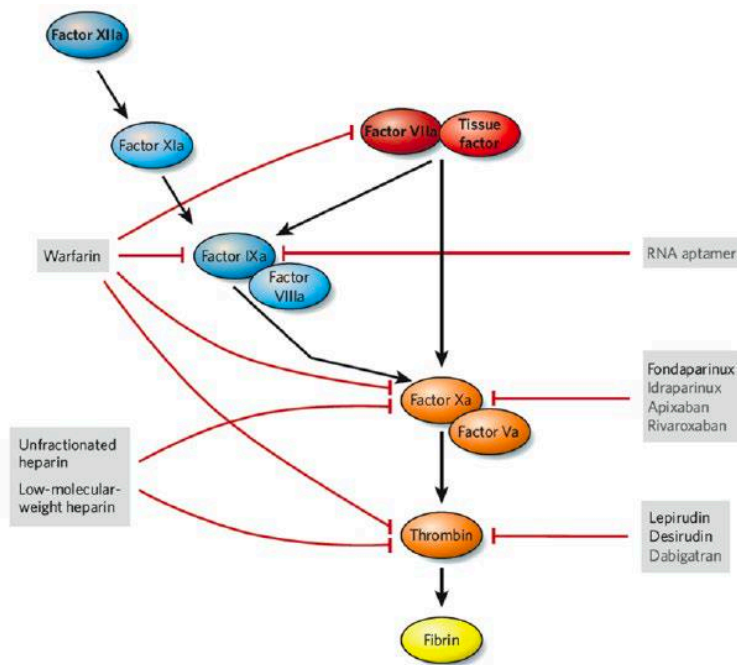
No requieren un control de las dosis con INR.

Son teratógenos, no tienen un antídoto y hay que controlar la función renal con el Dabigatran.

Tienen interacciones importantes con otros antitrombóticos.

Sus indicaciones son:

- Tratamiento de trombosis venosa profunda.
- Prevención de trombosis recurrente.
- Prevención de embolia pulmonar e ictus en pacientes con fibrilación auricular.
- Prevención trombosis en pacientes con prótesis de rodilla o cadera.



En la tabla siguiente están las diferencias entre los anticoagulantes antagonistas de vit. K (clásicos) y los nuevos anticoagulantes:

#### Comparació de les característiques dels antagonistes de la vitamina K i els anticoagulants orals directes

Característica	Antagonistes de la vitamina K	Anticoagulants orals directes
Diana	Epòxid reductasa de la vitamina K	Factor IIa o factor Xa
Inici de l'efecte	Lent	Ràpid
Dosi	Molt variable	Fixa
Interacció amb dieta	Sí	No
Interacció amb fàrmacs	Freqüent	Infreqüent
Monitoratge	Sí	No
Semivida	Perllongada	Curta
Cost	Baix	Alt
Antidot	Sí Vitamina K Plasma fresc Complex protrombínic	Sí Idarucizumab

#### ❖ **FIBRINOLÍTICOS**

- **Urocinasa:** se produce en los riñones y está aislada de la orina humana; activa el plasminógeno.
- **Alteplasa:** es un activador del plasminógeno, se encuentra en los tejidos (células endoteliales), actualmente se sintetiza (recombinando). Su actividad aumenta si hay fibrina.

Los dos fármacos son de uso hospitalario y se aplican por vía intravenosa en infartos, embolias pulmonares y trombosis profundas.

#### ❖ **CONSIDERACIONES EN FISIOTERAPIA**

En pacientes anticoagulados:

- El principal problema asociado a los fármacos anticoagulantes es la tendencia incrementada a las hemorragias.
- Cualquier RHB que se haga con heridas abiertas se debe tener mucha cura.
- Los masajes a tejidos profundos o golpes en el tórax se deben de hacer con precaución porque se pueden traumatizar los tejidos o inducir una hemorragia.
- La manipulación de las cervicales superiores se deberían de evitar porque está incrementado el riesgo de daño en la arteria vertebral.
- Generalmente la aspirina como antiagregante y los fibrinolíticos no dan problemas significativos en el curso de la RHB.

## EDEMAS E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El edema es un aumento del líquido intersticial que produce una tumefacción en los tejidos. Es un desequilibrio entre la velocidad de formación del líquido tisular y la de reabsorción.

Hay grupos farmacológicos para tratar estos trastornos, todos con propiedades antihipertensivas:

- **Bloqueantes alfa-adrenérgicos periféricos:** porque provocan vasodilatación en la piel y vísceras. Prazosina, doxazosina, etc.
- **Bloqueantes beta-adrenérgicos:** porque disminuyen el gasto cardíaco. Propranolol, atenolol, etc.
- **Diuréticos:** incrementan el volumen urinario.
- **Antagonistas de calcio:** provocan vasodilatación.
- **Inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina.**
- **Antagonistas de los receptores de angiotensina.**
- **Inhibidores de la renina.**

*\*\*Los bloqueantes alfa y beta se vieron en los temas correspondientes, ahora nos centraremos en los demás.*

### ❖ **DIURÉTICOS**

#### ➤ Mecanismo de acción:

Inhiben la reabsorción de sodio ( $\text{Na}^+$ ) a lo largo de los túbulos de la nefrona. El sodio eliminado arrastra agua para mantener la osmolaridad de la orina, por lo tanto, aumenta la diuresis.

#### ➤ Clasificación:

Se clasifican teniendo en cuenta la eficacia, el lugar de acción y la estructura química:

1. **Diuréticos de máxima eficacia o de la nansa:** actúan en la nansa de Henle (lugar donde se puede reabsorber más sodio), Inhibiendo el transportador de este. Eliminan  $\text{K}^+$ . Los fármacos más importantes son: la furosemida y la torasemida.
2. **Diuréticos de eficacia media:** actúan en la parte final de la nansa y en el túbulo distal. Inhiben el transportador de sodio. Eliminan  $\text{K}^+$ . El fármaco más importante: la hidroclorotiazida.
3. **Diuréticos de eficacia ligera:** la fracción de eliminación de sodio es inferior, por lo tanto, arrastra menos agua. Hay diferentes grupos según su mecanismo de acción:
  - a. **3.1 Estabilizadores de potasio:** se les denomina así porque, o bien actúan inhibiendo la reabsorción del sodio en el último segmento del túbulo distal y en el túbulo colector, o bien inhiben la

aldosterona, como el fármaco Espironolactona. Al actuar en esta porción se reabsorbe poco sodio y de esta manera disminuye la eliminación de  $K^+$ .

- b. **3.2 agentes osmóticos:** son sustancias osmóticamente activas que filtran por el glomérulo, pero no pueden reabsorberse, por lo tanto, arrastran agua hacia los túbulos y aumentan la diuresis. Actúan en el túbulo proximal y en la porción descendente de la nansa de Henle. Ejemplo, manitol, sales de sodio o potasio, etc.

Propiedades que tienen que tener:

- Distribución única por el espacio extracelular.
- No metabolizado por el organismo.
- Que se filtre por el glomérulo y no sea reabsorbido.

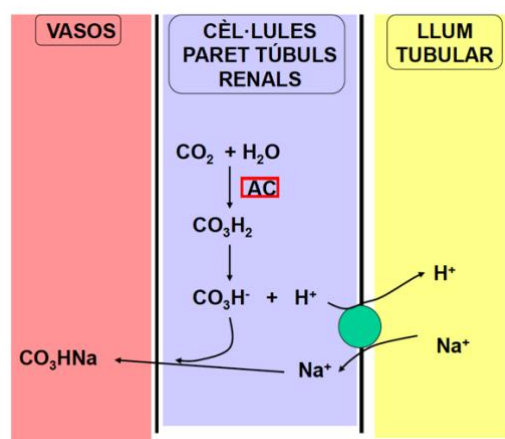
Indicaciones:

- Hipertensión intracraneal.
- Edemas.
- Oliguria en insuficiencia renal crónica.
- Eliminación de tóxicos por vía renal.

- c. **3.3 inhibidores de la anhidrasa carbónica:** Acetazolamina.

La anhidrasa carbónica es un enzima situado en las células epiteliales del túbulo proximal que transforma el  $CO_2$  que hay difuso desde el túbulo y el agua en ácido carbónico que se disocia hasta bicarbonato. El ion bicarbonato se une al sodio reabsorbido dentro de la célula y se forma bicarbonato sódico que se reabsorbe hacia la sangre.

Si el enzima está inhibido por un fármaco, la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal se suprime casi por completo. Así, se aumenta la eliminación de este ion y consecuentemente la de  $Na^+$  que llega en gran proporción en el asa de Henle. En este punto, sin embargo, este ion se reabsorbe en buena parte, lo que compensa la acción del diurético, por ello la eficacia es ligera. No ahorran  $K^+$ , porque hay una gran cantidad de  $Na^+$  que llega al túbulo distal y que en reabsorberse intercambia con el  $K^+$ .



Mecanisme de l'anhidrasa carbònica (AC).

➤ Esquema de lugares de actuación de los diferentes diuréticos:

1 → Máxima eficacia, Furosemida.

2 → Eficacia media, Hidroclorotiazida.

3 → Eficacia ligera, 3.1 Espironolactona;  
3.2 Manitol; 3.3 Acetazolamina.

Todos estos fármacos diuréticos, nose pueden filtrar por el glomérulo, porque van muy unidos a proteínas plasmáticas.

Entran a los tubos de la nefrona a través de unos transportadores, desde la sangre hacia el interior de los túbulos, y desde el interior de estos túbulos es cuando pueden actuar.

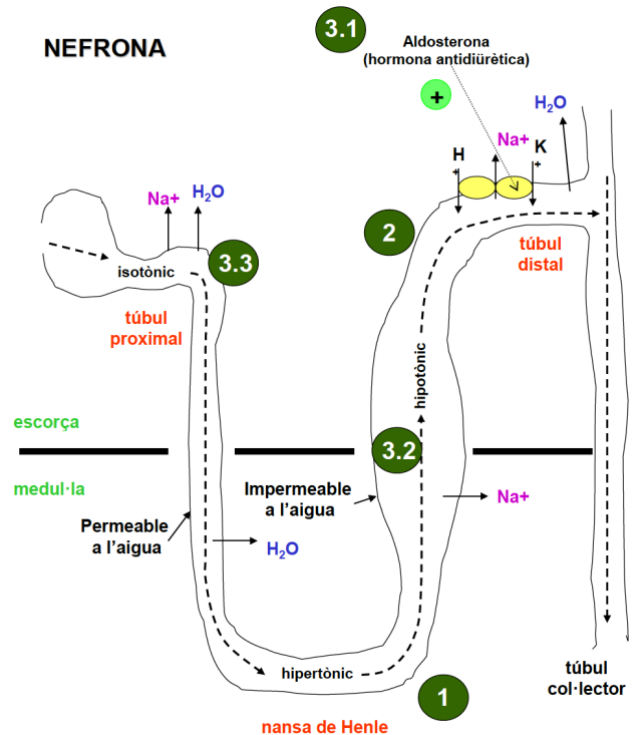
Actúan inhibiendo transportadores de ion  $\text{Na}^+$ , no dejándolo salir del túbulo y, para mantener la presión osmótica, arrastra agua hacia el interior del túbulo. Toda esta agua y  $\text{Na}^+$  acabará eliminándose por la orina.

Cuando llegan a la parte distal del túbulo de la nefrona (parte de arriba), hay una bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , que es un co-transportador, es decir, todo el sodio que hay en el interior del túbulo que no se ha podido reabsorber, que nos va bien para el efecto diurético, se podrá reabsorber por dicha bomba. A la misma vez que se reabsorbe  $\text{Na}^+$  hacia la sangre, se elimina  $\text{K}^+$  de la sangre que se pierde por la orina.

Todos los diuréticos, excepto el 3.1 (los estabilizadores de  $\text{K}^+$ , la Espironolactona), son fármacos que acabarán provocando una **hipopotasemia**, porque disminuyen el  $\text{K}^+$  en sangre, es decir, favorecen la eliminación del  $\text{K}^+$  por la orina. Esto puede ser **unas de las reacciones adversas importantes**, ya que puede afectar el tejido nervioso, musculatura, velocidad de conducción cardíaca, etc.

➤ Indicaciones de los diuréticos

- Antihipertensivos.
- Edemas periféricos.
- Glaucoma.
- Intoxicaciones.
- Diabetes → muchos pacientes sufren de hipertensión, a veces también para prevenir la hipertensión de estos pacientes.



➤ Reacciones adversas de los diuréticos

- Hipopotasemia.
- Pérdida de sodio.
- Hipocalcemia (pérdida de calcio).
- Deshidratación.
- Hipotensión al inicio del tratamiento con los diuréticos.
- Crean tolerancia.
- Resistencia diurética, hay algunos pacientes que tienen una sobrecarga hidrosalina y no responden al tratamiento con diuréticos. Hay que vigilar que estos pacientes realmente estén tomando bien la medicación; aparte que hagan una restricción de agua y de sal en la dieta; hay que controlar interacciones con otros medicamentos que tomen; que haya una enfermedad renal crónica.
- Reacciones de fotosensibilidad.
- Pueden dar positivo en un control antidopaje. Ya que se considera que, si el deportista ha tomado un diurético, es para bajar la concentración de alguna sustancia en orina, favoreciendo el incremento de agua en la misma.

Hemos visto que hay diferentes diuréticos con diferentes mecanismos de acción, por lo tanto, es muy frecuente que se puedan asociar entre sí. Hay muchos medicamentos que llevan diferentes diuréticos en el mismo comprimido. La mayoría se administran por vía oral, excepto la furosemida y el manitol, que también se administran por vía intravenosa para casos de urgencias.

❖ **ANTAGONISTAS DEL CALCIO**

Son fármacos que **bloquean los canales del calcio** en la membrana de la fibra muscular cardíaca y de la fibra muscular lisa de los vasos. El calcio no entra a la célula, no hay contracción; por eso son **vasodilatadores** y disminuyen la fuerza de la contracción del corazón y la velocidad de conducción en general.

Al disminuir la frecuencia y la fuerza de contracción del corazón y al mismo tiempo provocar vasodilatación (de las arterias y venas), disminuyen la postcarga y el trabajo cardíaco, por lo tanto, hay una reducción del consumo de oxígeno que, sumado al efecto vasodilatador de las coronarias, que aumenta el flujo sanguíneo del miocardio, hace que también sean útiles en angina de pecho y cardiopatías isquémicas en general.

➤ Fármacos importantes

- Verapamil.
- Diltiazem.
- Nifedipina.

El Verapamil y el Diltiazem, son antihipertensivos, pero tienen una predilección por los canales que están en el corazón. Su indicación principal son las arritmias, evitan las taquicardias.

En cambio, todos los fármacos acabados en -dipina, como Nifedipina, tienen más efectos vasculares, provocando una vasodilatación de las arterias coronarias, por lo tanto, son buenos antihipertensivos. También son fármacos que van muy bien para cardiopatías isquémicas, anginas de pecho o infarto agudo de miocardio, ya que favorecen el flujo de sangre por las coronarias, por lo tanto, la irrigación del músculo cardíaco. Esta vasodilatación en las arteriolas cerebrales, tiene un efecto neuroprotector, favorece el flujo sanguíneo cerebral.

➤ Indicaciones

- Hipertensión arterial (Antihipertensivos).
- Taquicardias (Antiarrítmicos).
- Ángor (angina de pecho, infarto miocardio).
- Mejora de la circulación cerebral (neuroprotectores), para demencias seniles.

➤ Lugares de acción

- Nódulo S-A, nódulo A-V, músculo liso de los vasos, músculo cardíaco.

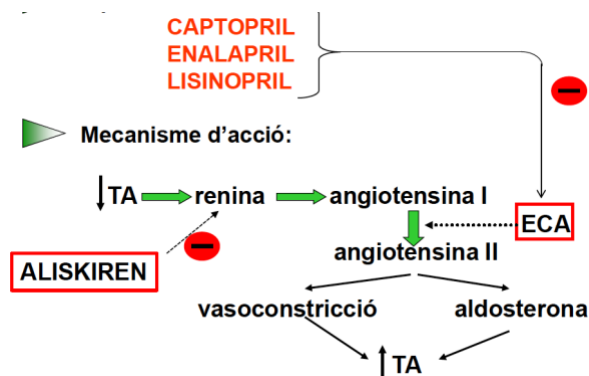
➤ Reacciones adversas

- Edema maleolar, hipotensión, bradicardia y bloqueo cardíaco.

❖ **INHIBIDORES DE LA ECA (Enzima Conversor de la Angiotensina)**

Inhiben la enzima (ECA) que convierte la angiotensina-I, en angiotensina-II, con la cual se anula el efecto hipertensivo de esta última y se reduce la producción de aldosterona (hormona secretada por las suprarrenales que también aumenta la tensión arterial).

Cuando en un organismo baja la presión arterial, se activa una proteína en el riñón, la Renina, la cual promueve la síntesis de angiotensina I en la sangre, por la acción de ECA, convierte la angiotensina I en angiotensina II, provocando una vasoconstricción y la liberación de la aldosterona (hormona que evita la eliminación



de líquido), todo ello provoca un aumento de la tensión arterial. Es un sistema de defensa que hace el organismo cuando disminuye la tensión arterial.

Por lo cual, para inhibir este aumento de la tensión arterial, hay diferentes dianas, y una de la diana es la ECA.

Todos los fármacos acabados en -pril, son inhibidores de la ECA. Por lo tanto, la angiotensina I ya no pasa a angiotensina II evitando todo el proceso comentado anteriormente, dándonos un **efecto antihipertensivo**.

➤ Tipos de fármacos

- **Captopril.**
- **Enalapril.**
- **Lisinopril.**

La mayoría son profármacos. Administración oral o sublingual en caso de crisis hipertensivas.

Tenemos el **Aliskiren**, de reciente comercialización. Es un inhibidor directo de la Renina. Se administra por vía oral y bloquea todo el proceso bloqueando esta proteína desde el riñón.

➤ Indicaciones

- Hipertensión arterial.
- Insuficiencia cardíaca congestiva. Mejoran los edemas provocados por la insuficiencia cardíaca.

➤ Efectos adversos

Tienen pocos efectos secundarios, cosa que los convierte en unos de los fármacos de los grupos farmacológicos de primera elección. El efecto adverso más característico es la tos irritativa. Son teratógenos, no utilizar durante el embarazo ni la lactancia.

❖ **ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA (ARA)**

Los Fármacos **ARA-II**, Boquean los receptores de la angiotensina-II (AT<sub>1</sub> y AT<sub>2</sub>), son receptores acoplados en proteínas G, inhibiendo su efecto, es decir, no provocará vasoconstricción ni se incrementa la aldosterona e inhibe la retención renal de sodio.

Estos fármacos se llaman "**Sartanos**", viene dado por la terminación "**-Sartan**". Se administran por vía oral y tiene un efecto muy similar a los IECAs, con la ventaja de que ya no provocan la tos irritativa.

➤ Tipos de fármacos

- **Losartan**
- Candesartan
- **Eprosartan**
- Irbesartan
- Valsartan
- Telmisartan

➤ Otros efectos

- Disminuyen la precarga y la postcarga.
- Disminuyen la masa muscular del ventrículo izquierdo.
- Estimulación simpática porque baja la secreción de adrenalina y noradrenalina en las cápsulas suprarrenales.

➤ Efectos adversos

Como todos los antihipertensivos, pueden provocar **hipotensión**.

❖ **INHIBIDORES DE LA RENINA**

Son fármacos inhibidores directos, selectivos y potentes de la renina humana, de naturaleza no peptídica y activo por vía oral.

Con esta inhibición, bloquea la conversión del angiotensinógeno a angiotensina-I y, en consecuencia, disminuye los niveles de angiotensina-II.

A diferencia de los IECAs y los ARA-II que causan un aumento compensatorio en la actividad de la renina plasmática, el tratamiento con **Aliskiren** disminuye esta actividad en pacientes hipertensos entre un 50-80%.

❖ **MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS PARA CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL**

- Cese de hábitos tabáquico.
- Evitar el exceso de peso (muy importante).
- Ejercicio físico regular (caminar a paso ligero y con calzado adecuado al menos 45-60min diarios, 5 días por semana).
- Dieta adecuada con restricción de la sal (<6g/día).
- Restricción en la ingesta de alcohol (dos bebidas diarias en varones de 30g o una de 15g en mujeres).

❖ **CONSIDERACIONES EN FISIOTERAPIA**

➤ Pacientes hipertensos

- El principal problema asociado al uso de hipertensivos es la caída brusca de la tensión arterial.
- Se tiene que vigilar cuando los enfermos cambian de postura o comienzan actividades que les pueden bajar la presión, como el calor aplicado sistemáticamente en piscinas o tanques.
- El ejercicio puede provocar una vasodilatación al músculo esquelético que potenciaría la vasodilatación inducida por los fármacos.
- Si se toma Beta-bloqueadores, los efectos cardíacos del ejercicio físico (aumenta frecuencia y el gasto) serán menores porque la estimulación simpática está disminuida.

- Alentar a los pacientes a tomarse la medicación para la hipertensión, ya que a veces la dejan porque se sienten mejor. Se les debe inculcar la idea que la hipertensión es una enfermedad que puede llevar efectos muy graves.
- Los fisioterapeutas pueden sugerir y supervisar métodos no farmacológicos para disminuir la tensión arterial: ejercicios físicos, técnicas desestresantes o de relajación.

## LINFEDEMAS

La linfedema es un tipo de edema producido por una obstrucción en los canales linfáticos del organismo.

Esta situación provoca una **acumulación de linfa** (líquido rico en proteínas y fibroblastos) **en los espacios intersticiales del tejido celular subcutáneo**.

Normalmente se producen por una insuficiencia en el sistema linfático y da, como consecuencia, un **aumento del volumen** de las extremidades y la desaparición de los relieves que se aprecian por debajo la piel.

### ❖ CAUSA

- Linfedema primaria: Obstrucción, dificultad de los vasos y/o ganglios linfáticos para transportar moléculas grandes por ser absorbidas de nuevo por el sistema venoso. Debido a una alteración anatómica o congénita, traumatismo o esguince.
- Linfedema secundaria: Consecuencia de una cirugía o una radioterapia en las cuales se han extirpado o irradiado los ganglios linfáticos.

### ❖ DIAGNÓSTICO

Se puede diagnosticar con: **TAC**, **RMN** o por **linfografía** isotópica. Esta última prueba aporta más información.

La linfografía isotópica, consiste en obtener una gammagrafía del sistema linfático después de administrar un fármaco radioactivo a dosis muy bajas. Este fármaco emite energía en forma de rayos gamma desde el lugar que se quiere examinar, y esta energía se detecta por una gamma cámara, un escáner o una sonda para PET (tomografía por emisión de positrones). Estos dispositivos miden la cantidad de fármaco absorbido por el cuerpo, y en base a esto, generan imágenes que proporcionan información tanto de la estructura como de la función de los órganos y tejidos.

## ❖ **TRATAMIENTO DE FISIOTERAPIA**

La linfedema es irreversible y el tratamiento solo es paliativo, pero diagnosticado precozmente, responde a un tratamiento médico conservador que mejora la calidad de vida.

El tratamiento más eficaz para la linfedema, es la terapia física descongestiva compleja. Se trata de un conjunto de técnicas que permiten eliminar el edema y normalizar la función del sistema linfático generando nuevos vasos linfáticos.

Bajo esta terapia se engloban diversos recursos:

- **Drenaje linfático manual:** ayuda a disminuir el volumen de la extremidad y favorece la creación de vías de drenaje alternativas.
- **Cura de la piel:** procura mantener la piel libre de infecciones que agraven la linfedema, ya que el tejido afectado tiene menos defensas.
- **Cinesiterapia:** ejercicios físicos que mejoran la circulación de la linfa.
- **Vendajes compresivos:** permiten mantener el efecto del drenaje manual y favorece la absorción del edema.
- **Vendaje neuromuscular o Kinesiotape:** constituye una novedad en el tratamiento de la linfedema, todavía sin pruebas concluyentes.

## ❖ **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

### ➤ Benzopirenos

Son preparados fitoterápicos (cumarinas y flavonoides) que se han utilizado durante más de 40 años para el manejo de la linfedema.

Su uso está controvertido, porque hay estudios que dicen que no se pueden establecer conclusiones respecto a la efectividad de los benzopirenos; mientras que otros dicen que son efectivas porque:

- Aumentan el bombeo de los grandes vasos linfáticos superficiales, produciendo vasodilatación y aumentan la velocidad de la conducción linfática, mejorando así el flujo.
- Son vasoprotectores: aumentan la resistencia y reducen la permeabilidad de los capilares, disminuyendo la extravasación de líquido de los vasos.
- Aumentan la actividad de los macrófagos, reduciendo la cantidad de proteínas del edema.

La **Diosmina** (oral) y la **Hidrosmína** (oral y tópica), son los productos comercializados. A largo término, de 6 meses a 2 años, mejoran la sintomatología disminuyendo el volumen de la extremidad y el dolor. Como efectos adversos pueden aparecer intolerancia digestiva, vértigo, náuseas y prurito.

## ❖ OTROS TRATAMIENTOS

- **Dieta:** evitar el sobrepeso, el consumo de grasas y el exceso de proteínas.
- **Láser:** reducción del volumen del brazo afectado en mujeres operadas de cáncer de mama.
- **Cirugía:** escisión de tejidos y técnicas de bypass linfático.
- **Trasplante autólogo de tejido linfático.**
- **En investigación:** el factor de crecimiento endotelial vascular como un estimulante de la linfangiogenesis y el factor 2 de crecimiento de fibroblastos que podría facilitar el crecimiento de los linfáticos dañados.

## ❖ CURACIÓN DE UN LINFEDEMA

- Mantener el brazo o la pierna levantada por encima del nivel del corazón, siempre que sea posible. Evitar movimientos circulares rápidos de brazos y piernas porque no se acumule sangre en la parte exterior de las extremidades.
- Limpiar diariamente y aplicar cremas hidratantes sobre la piel del sector afectado.
- Evitar lesiones o infecciones.

# TEMA 18: OSTEOPOROSIS

Es una pérdida de la masa ósea, hay una disminución de la densidad mineral del hueso (DMO) y esto incrementa el riesgo de fracturas.

Muchas veces, la osteoporosis es una enfermedad asintomática y se diagnostica cuando hay la primera fractura.

La disminución de la densidad del hueso es debido al desequilibrio entre la formación de hueso (osteoblastos) y la reabsorción del hueso (osteoclastos). En el caso de la osteoporosis, gana la reabsorción ósea, es decir, se incrementa la acción de las células osteoclastos que favorecen el debilitamiento del hueso y la pérdida de minerales. En cambio, la acción de los osteoblastos esta disminuida.

## CAUSAS

- Fisiológicas: envejecimiento (principal causa), el hueso se adelgaza.
- Déficit de la función ovárica (con la menopausia): puede ser quirúrgica o fisiológica.
- Fármacos: glucocorticoides, heparina (al cabo de 3 meses).
- Estilo de vida: alcohol, tabaco.
- Falta de ejercicio físico.

## CONSECUENCIAS

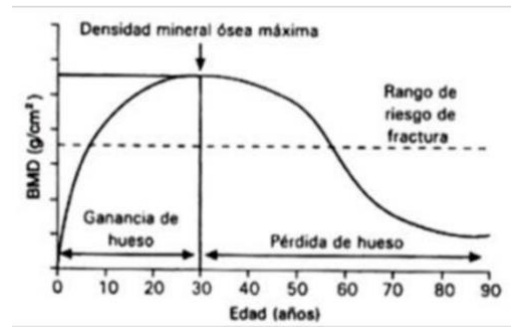
- Puede producir fracturas, sobre todo; en antebrazo (fractura colles), cadera y columna vertebral.
- Más frecuente en mujeres. Menopausia: disminución de estrógenos que provoca descalcificación. (estrógenos: factor protector de la osteoporosis).
- Aumenta con la edad de la población (envejecimiento de la población).

## TIPOS

- **I, postmenopáusica:** provocada por el problema fisiológico de las mujeres.
- **II, senil:** en mayores, tanto mujeres como hombres, a partir de los 65-70 años.
- **III, secundaria:** debido a otros factores, por ejemplo, el consumo de algunos fármacos.

A lo largo de los años, el hueso gana minerales, hasta los 30 años aproximadamente, y a partir de ahí, empieza a disminuir, y a partir de los 50 años en mujeres, esta disminución es mucho más importante, un déficit mucho más elevado.

Por debajo de un determinado nivel de mineral al hueso, hay un riesgo de fracturas.



**DMO normal** (alrededor de los 30 años): 1000mg/cm<sup>2</sup> aprox.

**Osteopenia:** 650-850 mg/cm<sup>2</sup> = entre -1 y -2,5 desviación estándar (DE) de la DMO

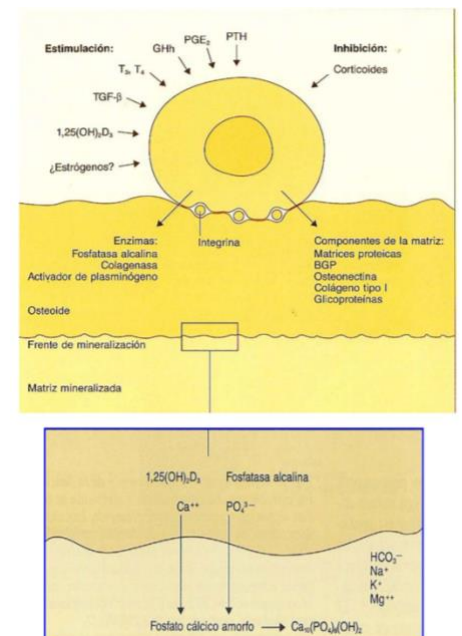
**Osteoporosis:** < 650mg/cm<sup>2</sup> = < -2,5 DE de la DMO

## OSTEOBLASTO

Célula formadora del hueso. El osteoblasto sintetiza el osteoide (matriz orgánica del hueso, formada por proteínas y por colágeno). Abajo tenemos la matriz mineralizada.

El osteoblasto va formando el osteoide, y este osteoide poco a poco se va mineralizando hasta tener la hidroxiapatita (fosfato de calcio), por lo tanto, el mineral del hueso, necesitamos fosfato y el calcio. Todo esto se favorece también por la presencia de la vitamina D, y para la formación de este mineral, necesitamos también la fosfatasa alcalina.

Este osteoblasto funciona correctamente depende de: por ejemplo, la paratohormona (PTH), es una hormona que se libera en las glándulas paratiroides, que son las glándulas que están enganchadas a la tiroides. La hormona paratiroidea, en determinadas dosis, favorece la formación de los osteoblastos. Algunas, prostaglandinas (PGE2), hormonas de crecimiento (GHh), hormonas tiroideas (T3, T4), factores de crecimiento transformador B (TGF-B), vitamina D (1,25(OH)2D3). Todos estos favorecen la formación del hueso porque estimulan a los osteoblastos. Y el osteoide pasa al hueso totalmente mineralizado (esta hidroxiapatita es la que le da la rigidez y la dureza al hueso).

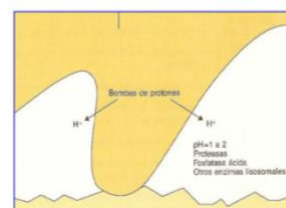
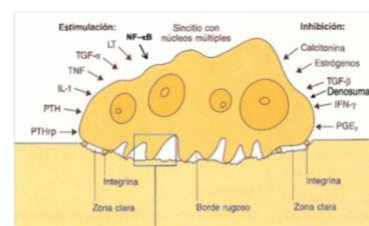


## OSTEOCLASTOS

Son las células que provocan el deterioramiento del hueso. Liberan el ácido a través de las bombas de protones que tienen en sus membranas y esta acidez provoca la destrucción ósea.

Factores que **estimulan** los osteoclastos, es decir, los que favorecen la aparición de la osteoporosis: NF-kB (factor nuclear de crecimiento), LT (leucotrienos), TGF- $\alpha$  (factor de crecimiento tumoral  $\alpha$ ), TNF, IL-1 (interleucinas), PTH (paratohormona), PTHrp.

Factores que **inhiben** los osteoclastos, por lo tanto, irían bien para el tratamiento de la osteoporosis: Calcitonina, estrógenos, TGF- $\beta$ , denosumab (anticuerpo monoclonal), IFN- $\gamma$  (interferones), PGE<sub>2</sub>.



## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hace a través de una densitometría ósea. Es una prueba totalmente inocua, no es invasiva, y mide la densidad mineral del hueso, a través de los rayos x, a dosis bajas. Sobre todo, se hacen imágenes de caderas y vértebras.

La osteoporosis es totalmente asintomática.

Se diagnostica en personas de riesgo, por ejemplo, pacientes que toman determinados fármacos y en función de la edad, se hacen las densitometrías óseas regularmente (en personas mayores que han sufrido pequeñas fracturas, y todas las mujeres a partir de los 65 años, y los hombres a partir de los 70).

El diagnóstico se hace observando si está, entre los rangos de DE (del T-score y Z-score) por debajo de la media:

- **Osteopenia:** entre -1 y -2,5 DE
- **Osteoporosis:** < -2,5 DE

DXA Results Summary:

Region	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>3</sup> )	T - Score	PR (%)	Z - Score	AM (%)
L1	10.51	6.35	0.605	-2.9	65	-1.4	80
L2	12.75	8.84	0.693	-3.0	67	-1.4	82
L3	13.37	9.21	0.689	-3.6	64	-1.8	77
L4	14.97	9.85	0.658	-4.2	59	-2.3	72
Total	51.60	34.26	0.664	-3.5	63	-1.8	77

Total BMD CV: 1.0%, ACF = 1.011, BCF = 1.011

**T-score:** comparación de la DMO del paciente con una persona de 30 años del mismo sexo y etnia. La osteoporosis se diagnostica en función de T-score.

**Z-score:** comparación de la DMO del paciente con una persona de la misma edad, sexo y etnia.

## TRATAMIENTO

El tratamiento se hace, sobre todo, con el objetivo de evitar las fracturas.

No siempre se tiene que hacer tratamiento, depende, a veces, se tiene que medir el riesgo de sufrir fracturas de cada paciente, y en función del riesgo, se decide si se necesita tratamiento farmacológico o no.

- **Riesgo absoluto bajo:** medidas higiénicas y dietéticas.
  1. Alimentos ricos en calcio y vitamina D
  2. Ejercicio físico
  3. Suprimir el tabaco
  4. Moderar alcohol y cafeína
  5. Exposición solar adecuada
  6. Control de fármacos
  7. Vigilar el peso
  
- **Riesgo alto:** fármacos. Podemos evitar que el hueso se desmineralice o hacer que el hueso se remineralice. Es más efectivo retardar la desmineralización: hacer tratamientos preventivos.

### A. Retardar la desmineralización:

1. Bifosfonato
2. Calcitonina
3. Calcio
4. Vitamina D
5. Tratamiento substitutivo hormonal: estrógenos/progestágenos
6. Raloxifeno
7. Estroncio
8. Denosumab

### B. Promover la remineralización:

9. Paratohormona (PTH)
10. Estroncio

## BIFOSFONATOS

### MECANISMO DE ACCIÓN

Minerales que tienen una estructura similar a los pirofosfatos, es decir, son fosfatos similares a la hidroxiapatita del hueso.

Se administran por vía oral, llegan al hueso y se adhieren sobre la hidroxiapatita. Son el refuerzo mineral que hacen sobre el hueso.

Hay diferentes moléculas: alendronato, risedronato

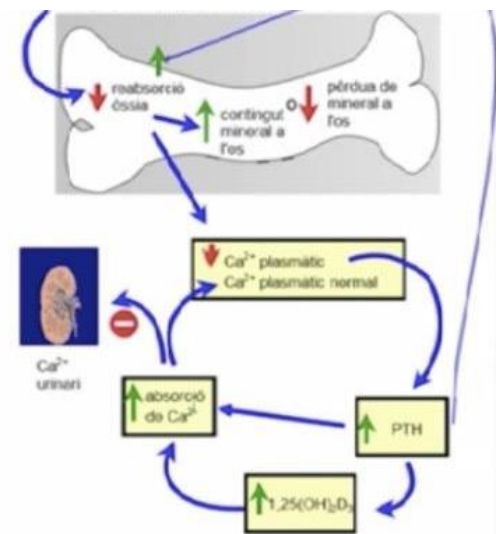
## FARMACOCINÉTICA

Se administra por vía oral, pero tienen una baja biodisponibilidad (1-10%). Se absorben muy poco, llegan poco a la sangre. Tienen una semivida muy larga.

Administrar en ayunas (30 min-1h antes de desayunar, ya que cualquier alimento puede retardar o evitar la absorción) y en bipedestación (para que llegue rápido al estómago y no dañe el esófago), evitar tomar calcio o agua mineralizada conjuntamente.

En cambio, es necesario la ingesta del calcio y vitamina D durante el tratamiento de los bifosfonatos, pero no al mismo tiempo.

Cuando administramos un fármaco que evita la desmineralización del hueso, como los bifosfonatos, estamos disminuyendo la reabsorción ósea, es decir, evitando que el calcio del hueso vaya hacia la plasma. Esto es bueno para la osteoporosis, pero estamos consiguiendo que el calcio plasmático disminuya su concentración, si se disminuye la glándula paratiroidea se pone en funcionamiento e incrementa la producción del PTH, esta hormona incrementa la reabsorción ósea, para que el calcio que tenemos en el hueso vaya hacia la plasma y tenga una concentración plasmática normal. Es decir, esto es un mecanismo de defensa del organismo cuando el calcio de la plasma baja mucho.



Por eso es necesario la ingesta del calcio durante el tratamiento, para evitar la disminución del calcio plasmático y así no se promueve la PTH y evitamos el incremento de la reabsorción ósea.

## REACCIONES ADVERSAS

- Dispepsia, dolor abdominal, gastritis, úlceras esofágicas
- Dolor muscular y ósea
- Fracturas atípicas de fémur (estos fármacos incrementan la dureza del hueso, pero aumentan la fragilidad del hueso)
- Fibrilación auricular grave
- Osteonecrosis maxilar

Para evitar estas reacciones adversas, los tratamientos se pueden hacer durante varios meses y después hacer 2-3 meses de descanso.

## CONTRAINDICACIONES

- Insuficiencia renal grave, hipocalcemia, imposibilidad de estar en bipedestación, embarazo, lactancia.

## CALCITONINA

Es una proteína que sintetizamos nosotros en la tiroides y liberamos en la plasma cuando hay un incremento del calcio plasmático, por lo tanto, es un mecanismo de defensa.

En el caso de que tuviéramos hipercalcemia (incremento del calcio plasmático), la tiroides sintetiza la calcitonina para provocar la disminución del calcio plasmático.

La proteína fisiológica también es un fármaco. Como fármaco la obtenemos del salmón (es mucho más potente que la del humano), también tenemos la calcitonina humana recombinada.

Tiene un efecto beneficioso para prevenir la pérdida de hueso. Recomendado a todas las mujeres postmenopáusicas una vez pasado el período inicial de la menopausia. 1500mg / día + 400-800 UI de vit. D que facilita de absorción del calcio (que se absorbe a nivel del intestino delgado) e impide que se pierda por vía renal.

## CALCIO

El calcio es un mineral y, por tanto, debemos obtenerlo a través de la dieta. El calcio lo necesitamos no sólo porque forma parte de los huesos y los dientes (99%) si no por otras funciones del organismo (1%), ya que también lo encontramos en el líquido extracelular e intracelular. Por lo tanto, lo necesitamos porque es un mensajero secundario importante en la transducción de señales de receptores, para la coagulación sanguínea, el correcto funcionamiento de las contracciones musculares, etc.

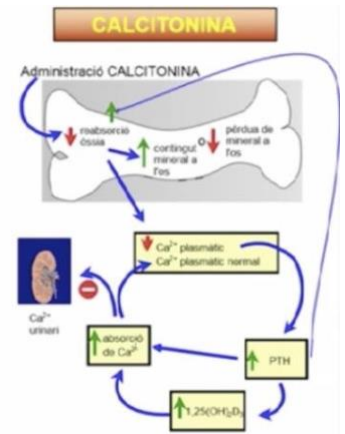
Lo obtenemos sobretodo de productos lácteos, pero también es muy importante el calcio que hay en verduras, legumbres ...

## MECANISMO DE ACCIÓN

Evita la desmineralización del hueso.

El aumento de la calcemia inhibe la secreción de PTH y aumenta la calcitonina. En ambos casos se disminuye la resorción ósea.

Un aumento de la PTH también favorece la absorción de calcio, porque en el momento que en el momento que el nivel de calcio en el organismo fuera bajo la PTH activaría incrementando la absorción del calcio y la vit. D consiguiendo que los niveles de calcio vuelven a la normalidad.



## FARMACOCINÉTICA

Administración oral junto con la comida y en preparados efervescentes.

## EFFECTOS ADVERSOS

Puede aumentar la litiasis renal (cálculos renales) a dosis altas. También puede provocar calcificaciones en tejidos blandos como el hígado o riñones.

Intolerancias digestivas.

Interfiere en la absorción de muy fármacos (tetraciclinas, propranolol, atenolol, aspirinas y derivado, bifosfonatos).

## VITAMINA D

Se llama Calcitriol. Es una sustancia que también obtenemos a través de la dieta como por ejemplo con el pescado azul.

Es un profármaco, una molécula que no se activa, lo que se activa es un metabolito de esta vitamina D que se llama calcitriol y la conseguimos haciendo dos hidroxilaciones de la vitamina D, una en la piel (a través de la exposición solar) y la otra en el hígado. Es importante para tener la vitamina D activa una cierta exposición solar y nos interesa tenerla activa y con unos niveles adecuados para favorecer la absorción de calcio.

## MECANISMO DE ACCIÓN

- Incrementa absorción intestinal de Ca y P.
- Incrementa la reabsorción renal de Ca y P.
- Disminuye la síntesis de PTH.
- Estimula la acción de los osteoblastos.

### FARMACOCINÉTICA:

- Es liposoluble
- Se absorbe en el intestino en presencia de sales biliares, se emulsiona muy bien con estas sales.
- Se excreta por la bilis.

### EFECTOS ADVERSOS

Los niveles de vitamina D se mantendrán estables. Tanto perjudicial es una hipovitaminosis como una hipervitaminosis.

Una sobredosis puede producir hipercalcemia: debilidad muscular, arritmias, dolor abdominal, poliuria y dolores óseos y la falta de vitamina D (común en personas mayores y en adultos jóvenes) conduce a hiperparatiroidismo secundario que produce pérdida de masa ósea: osteoporosis senil.

Las dosis de vitamina D se ajustarán en función de los niveles del calcio y de la PTH.

La falta de calcio y de vitamina se ha visto que son los dos factores más importantes implicando en la osteoporosis senil en personas mayores. Administrar, por tanto, estos dos medicamentos reducen significativamente el riesgo de fracturas (sobre todo de cadera).

## ESTRÓGENOS / PROGESTÁGENOS

Se utilizan como tratamiento sustitutivo hormonal. Si en la menopausia estas hormonas están disminuidas y esto es un factor de riesgo de osteoporosis pues damos estas hormonas como fármaco para evitarla.

Estas hormonas también se administraban en mujeres postmenopáusicas que tenían los síntomas típicos de la menopausia que podían ser muy graves y dar mucha incapacidad como por ejemplo los sofocos, la sudoración nocturna, la irritabilidad, la atrofia vaginal, la sequedad de mucosas y de piel, etc.

Actualmente el uso de estas hormonas no está justificado, porque los riesgos adversos incrementan por encima de los efectos beneficiosos.

### MECANISMO DE ACCIÓN

- Acción directa sobre el hueso, inhiben el efecto de los osteoclastos sobre la reabsorción ósea.

- Acción indirecta a través de citocinas sobre órganos que regulan la absorción y la excreción de calcio.

#### FARMACOCINÉTICA:

- Administración oral, transdérmica o parenteral.
- Ventajas:
  - o Disminuyen los síntomas menopáusicos.
  - o Disminuyen la pérdida de hueso.
  - o Disminuyen el riesgo de fractura.
  - o Mejoran el perfil de los lípidos: disminuyen LDL (colesterol malo) y aumentan HDL (colesterol bueno) (vía oral).
- Desventajas:
  - o Coste
  - o Síntomas mamarios
  - o **Posibilidad de cáncer de mama y ovario.**
  - o Retorno del sangrado menstrual (si se usan con progestágenos)
  - o **Aumento de riesgo de cáncer de endometrio** (Si no se utilizan con progestágenos). Se dice que son cáncer hormonodependientes, es decir que nos más altas tienes las hormonas más riesgo de tenerlo y en el momento que lo tienes se desarrolla más rápidamente porque hay unas hormonas femeninas muy altas.
  - o **Aumento de riesgo de trombosis venosa**

En conclusión, sólo se utilizan estos fármacos para el tratamiento de síntomas graves en la menopausia o cuando hay una pérdida de masa ósea muy importante y, por lo tanto, en personas que tienen un alto riesgo de fractura y siempre y cuando los otros tratamientos con menos riesgo (bifosfonatos) no hayan dado ningún efecto.

En caso de que se tenga que tomar siempre en las dosis más bajas posibles y el menor tiempo posible, hasta que se resuelvan los síntomas o se minimicen.

## RALOXIFENO

Si las hormonas anteriores iban tan bien, pero daban problemas con los receptores de los estrógenos para que incrementaban el riesgo de cáncer, de endometrio y de mama, lo que han hecho es buscar un antagonista de estos receptores que se parezca a un estrógeno y que tenga los beneficios para la osteoporosis.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Modulador selectivo de receptores estrogénicos: antagonista a mama y útero y agonista parcial al hueso y metabolismo lipídico.

Hay un fármaco del mismo grupo que es el Tamoxifeno que se está dando el tratamiento del cáncer de mama una vez hecha la cirugía y la quimioterapia correspondiente. Las personas que tienen este tipo de cáncer que es hormono dependientes le da el tamoxifeno que bloquea los receptores de estrógenos evitando así la acción de los estrógenos sobre estos tejidos.

Es un fármaco que se puede utilizar para prevenir el cáncer de mama.

## ACCIONES:

Inhibe la reabsorción ósea y disminuye niveles de colesterol y LDL.

## FARMACOCINÉTICA:

- Absorción oral, baja biodisponibilidad (2%).
- Unido a proteínas plasmáticas en proporción alta.
- Metabolizado en el hígado.
- Excreción por las heces.

## REACCIONES ADVERSAS:

- Sofocos
- Edema periférico.
- Riesgo de tromboembolia venosa

## CONTRAINDICACIONES:

Embarazo, alteraciones hepáticas o renales, sangrado uterino, cáncer de endometrio, antecedentes de tromboembolismo.

# DENOSUMAB

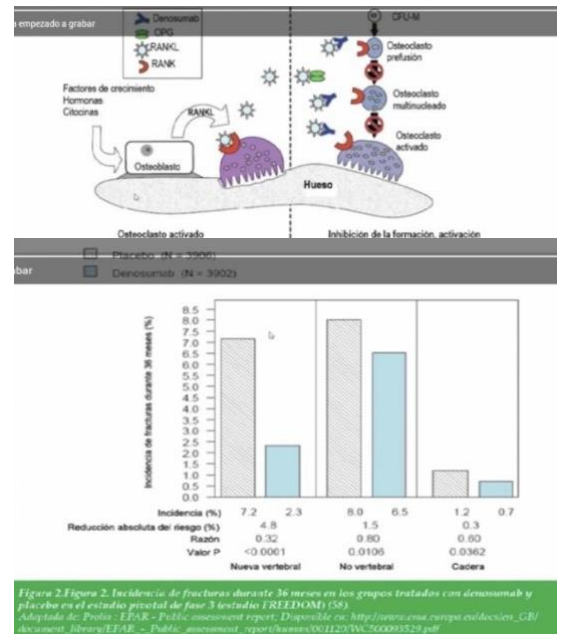
## MECANISMO DE ACCIÓN

- Anticuerpo monoclonal contra la ligazón del receptor activador del factor nuclear kappa-B en los osteoclastos.
- Inhibe activación de los osteoclastos.
- En la foto vemos el osteoblasto que a través del vínculo del RANKL (bolita de color azul) cuando entra en contacto con el receptor activador del factor

nuclear Kappa-beta (color rojo) del osteoblasto se activa y se convierte en un osteoclasto que provoca la desmineralización del hueso.

Pues, el Denosumab sería la molécula de color azul oscuro que lo que hace es bloquear la unión del vínculo RANKL con su receptor. Si inhibimos esta ligazón esta activación de los osteoclastos esta inhibida.

- Se ha visto con ensayos clínicos que la administración de Denosumab (columnas color azul cielo) disminuyen el riesgo de fracturas respecto al placebo (tanto fracturas vertebrales, como no vertebral, como de cadera).



### FARMACOCINÉTICA:

- Vía subcutánea.

### RAM

Diarrea o estreñimiento, disnea, dolor extremidades, erupciones cutáneas, cataratas, ciática, infecciones urinarias, osteonecrosis. Efecto rebote al dejar el tratamiento, es decir, se incrementa el riesgo de fractura.

Hay un artículo en el Moodle donde están todos los efectos adversos desde que se hace comercializar hasta ahora!

### INDICACIONES:

- No es un fármaco de primera elección para la osteoporosis.
- Mujeres postmenopáusicas y hombres con cáncer de próstata con alto riesgo de fracturas.
- Prevención de complicaciones óseas en adultos con metástasis óseas.

## RANELATO DE ESTRONCIO

Promueve la remineralización.

El estroncio es una sal, mineral muy similar al calcio.

### MECANISMOS DE ACCIÓN:

1. Aumento de los osteoblastos por aumento del receptor sensor del calcio.

2. Disminución de los osteoclastos por disminución de la unión RANK-RANKL. Efecto similar al denosumab.

#### ADMINISTRACIÓN:

- Vía oral

#### RAM:

Erupciones cutáneas graves y problemas vasculares.

#### INDICACIONES:

- Osteoporosis grave que no responda a otras terapias, siempre que no haya antecedentes de enfermedad CV.
- Uso hospitalario para controlar las reacciones adversas.

## PARATOHORMONA

Promueve la remineralización.

Hasta ahora habíamos dicho que a niveles altos la paratohormona era perjudicial, ya que favorecía la reabsorción ósea e incrementaba la acción de los osteoclastos. Pero se ha visto que a dosis bajas es útil para la osteoporosis, aunque no toda la paratohormona si no un fragmento.

Se usa la **teriparatida** (fragmento de la PTH recombinante) a dosis bajas intermitente (1 diaria) vía subcutánea.

#### MECANISMO DE ACCIÓN

- Sobre huesos: induce el aumento de la densidad ósea por estímulo de los osteoblastos. Aumenta absorción de calcio y vitamina D.
- A dosis altas estimula osteoclastos. ¡Contraproducente!
- Sobre riñón: Aumenta reabsorción de calcio y magnesio y disminuye la del fosfato.
- Previene riesgo de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas y hombres con alto riesgo de fracturas.

## ELECCIÓN DE LOS FÁRMACOS

- Personas con dieta deficitaria y osteoporosis senil: SUPLEMENTOS DE CALCIO + VITAMINA D.
- Osteoporosis establecida, DMO (disminución del mineral del hueso) disminuida y osteopenia: BIFOSFONATOS

- CALCITONINA: Reservar como alternativa en caso de que los anteriores no sean adecuados para el paciente.
- El resto de los que hemos visto son para casos muy graves que no responden a estos a los tratamientos anteriores.

# TEMA 19: Glucocorticoides

Los mineralocorticoides, pero sobre todo los **glucocorticoides**, son unos potentes antiinflamatorios, aparte de que tienen muchos otros efectos que veremos a continuación.

## Origen. ¿De dónde vienen?

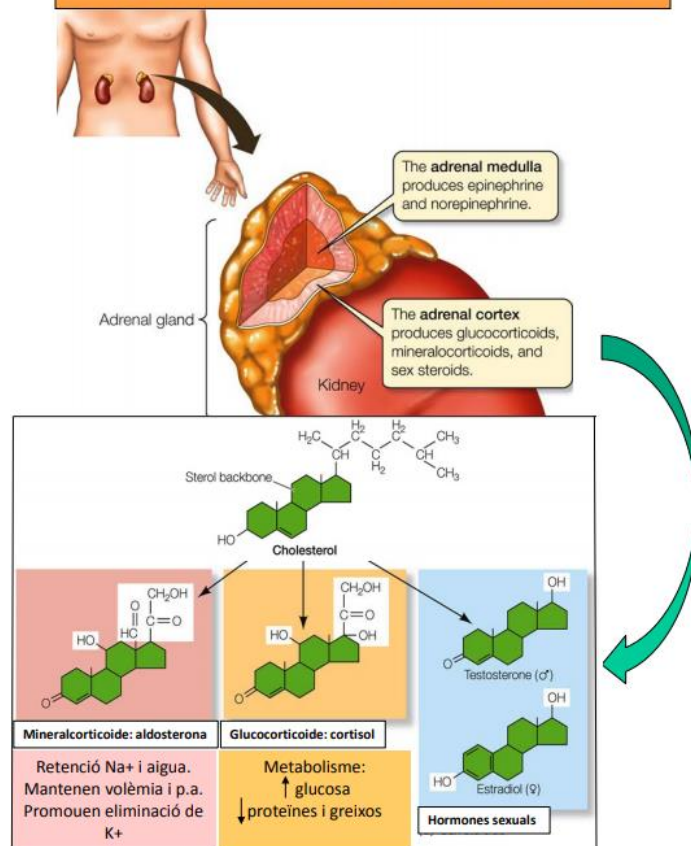
Fisiológicamente nosotros ya tenemos en nuestro organismo, los sintetizamos en la corteza de las **cápsulas suprarrenales**. Son estas glándulas que tenemos sobre los riñones y, en estas cápsulas suprarrenales hay 2 partes, la cortical (parte de fuera, corteza) y la medular (parte de dentro). La parte **medular** (médula adrenal) produce Adrenalina y Noradrenalina (son catecolaminas del sistema simpático). En la parte **cortical** se sintetizan los corticoesteroides (formados por los Glucocorticoides que tienen que ver con el metabolismo de la glucosa, los mineralocorticoides que tienen que ver con el equilibrio hidroelectrolítico como la retención de agua, etc.) y también, las hormonas sexuales masculinas y femeninas (hormonas esteroidales).

En esta imagen se ven las moléculas que se sintetizan en la corteza de las suprarrenales y todas tienen esta estructura de color verde (4 anillos de átomos de carbono con radicales diferentes), esto se debe a que todos derivan del Colesterol, es el precursor de las hormonas (Glucocorticoides, mineralocorticoides y hormonas Sexuales).

Entonces como **Mineralocorticoide** tenemos la Aldosterona ("color rosa" → la vimos con los diuréticos, es una hormona antidiurética actuando en la parte de arriba del túbulo distal donde se encuentra la Bomba que intercambia el Na y Potasio (K<sup>+</sup>); retiene sal y agua favoreciendo la reabsorción, acción sobre el equilibrio salino). Después, como **Glucocorticoides naturales** tenemos como más importante el Cortisol ("color calabaza" → interviene en el metabolismo de la glucosa. Incrementa los niveles de glucosa porque se favorece la síntesis de esta a partir de la degradación de proteínas que se convierten en aminoácidos "AA" y de la degradación de grasas que se convierten en Ácidos grasos y, a partir de estos 2, se sintetiza la glucosa; este mecanismo se conoce como Gluconeogénesis) y, en menor importancia, la Corticoesterona o corticoesteroides. Por último, a partir del Colesterol también tenemos el Estradiol y la Testosterona ("los 2 color azul" que son la femenina y la masculina respectivamente).

En este tema nos interesa sobre todo hablar de los **Glucocorticoides**, aunque los fármacos que veremos algunos son naturales como el Cortisol o la Corticoesterona y otros son sintéticos derivados de Cortisol. Se podría decir que los Glucocorticoides naturales no tienen del todo exenta la actividad mineralocorticoide, el cual provoca que la Cortisona y derivados también ayuden a retener agua incrementando la presión sanguínea por la pequeña acción mineralocorticoide creando un problema de retención hidrosalina. Las que se han sintetizado han perdido más esta acción.

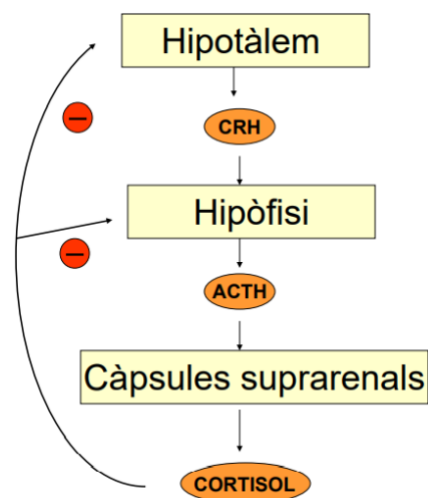
## GLÀNDULA SUPRARENAL



## Regulación de los glucocorticoides ¿Como se retrocede la síntesis de Cortisol fisiológica?

Está regulado a través de otras hormonas. La **Corticoliberina (CRH)**, que se segrega a través del hipotálamo, va a actuar sobre la hipófisis y esta hipófisis, por acción de la CRH segrega la **corticotropina (ACTH)** [todo lo anterior pasa a nivel de SNC] la que, a través de la sangre viaja hasta las cápsulas suprarrenales las que reciben el orden de sintetizar Cortisol.

Cuando las concentraciones de cortisol son muy altas en sangre, hay un feedback negativo sobre el hipotálamo y sobre la hipófisis evitando la síntesis de estas hormonas (CRH y ACTH) y, por tanto, de más cortisol.



**Muy importante saber** que si nosotros damos Glucocorticoides exógenamente (como fármacos) incrementando muchísimo la concentración plasmática de estos fármacos, este feedback negativo también se produce y las cápsulas suprarrenales se acaban atrofiando por la falta de segregación de las hormonas y, por tanto, no segregan el cortisol natural. Por eso es muy importante que el tratamiento con glucocorticoides se haga a las dosis más bajas posibles y el tiempo más corto posible, sino se produciría lo explicado anteriormente, lo cual se denomina **inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-cápsulas suprarrenales** atrofiante- así las últimas.

Si este tratamiento de glucocorticoides exógenos lo dejamos de administrar de manera brusca, como tenemos las suprarrenales atrofiadas, no estamos sintetizando el cortisol natural. Por tanto, no se debe dejar nunca de manera brusca, sino que se debe ir disminuyendo las dosis paulatinamente de estos fármacos para que las suprarrenales vuelvan a funcionar correctamente. Sino, la falta de Cortisol nos llevaría a una enfermedad grave, la enfermedad de Addison.

## Glucocorticoides sintéticos

Aparte del cortisol y la corticoesterona que son moléculas naturales, se han sintetizado otros similares con la intención de que sigan siendo buenos antiinflamatorios pero que no tengan la acción mineralocorticoide.

Actualmente de Cortisona no hay ningún fármaco que esté comercializado, sólo hay hidrocortisona por vía tópica en crema, pero cortisona pura no por los efectos mineralocorticoides.

Entonces, de fármacos sintéticos hay glucocorticoides de 1ª y 2ª generación.

### ➤ GLUCOCORTICOIDES DE 1A GENERACIÓN

Hace mucho tiempo que están comercializados, son mucho más potentes que la cortisona como antiinflamatorios y no tienen tanta acción mineralocorticoide, pero no la han perdido por completo (aunque pueden retener sal y agua). Son:

- **Prednisona**
- **Prednisolona**

### ➤ GLUCOCORTICOIDES DE 2A GENERACIÓN

Son los más nuevos, sin embargo, son muy conocidos porque hace tiempo que están comercializados. Son muy buenos antiinflamatorios y también más potentes que los naturales (cortisol) y con muy poca acción mineralocorticoide, prácticamente nada (el problema de retención de agua y sal está muy minimizado). son:

- **Dexametasona**
- **Triamcinolona**
- **Fluocinolona**
- **Fludrocortisona (MC)**
- **Deflazacort**
- **Beclometasona**

Los fármacos sintéticos son fármacos que permiten la **administración** por muchas vías (oral, intramuscular "IM", intravenosa "IV", subcutánea "SC", intraarticular, tópica, inhalatoria).

**Mecanismos de acción** de estos fármacos→los receptores de los glucocorticoides son intracelulares, en el citosol de las células. Como el glucocorticoide es muy liposoluble entra a través de la membrana plasmática de la célula, se une su receptor en el citosol, el complejo fármaco-receptor entra dentro del núcleo y, dentro de éste, modifica la transcripción génica (modificar genes para sintetizar nuevas proteínas o dejar de sintetizar algunas proteínas). Estas proteínas son las que finalmente hacen la señal y dan el efecto farmacológico. Por tanto, el mecanismo de acción es a través de receptores intracelulares.

En la siguiente tabla vemos características de los glucocorticoides de uso más habitual en enfermedades reumatológicas (inflamatorias) comparadas con el cortisol. En el cortisol se da potencia antiinflamatoria 1 y actividad mineralcorticoide 1 y la acción sobre los tejidos es relativamente corta (8-12h), en cambio, en el resto de fármacos se ve claramente la ventaja. Todos tienen más potencia inflamatoria que el cortisol, tienen mucho menos actividad mineralcorticoide (o incluso nada) y la acción sobre los tejidos es más larga. Van aumentando su potencia antiinflamatoria y disminuyendo la actividad mineralcorticoide.

**Tabla 55.1. Características de los glucocorticoides de uso más habitual en reumatología. \*Actividad comparada con la de cortisol**

	Potencia antiinflamatoria*	Actividad mineralcorticoide*	Duración de la acción tisular
Cortisol	1	1	8-12 h
Prednisona/ prednisolona	4	0,8	12-36 h
Deflazacort	4	0,5	12-36 h
Metilprednisolona	5	0,5	12-36 h
Triamcinolona	5	0	12-36 h
Parametasona	10	0	18-38 h
Betametasona	25	0	36-72 h
Dexametasona	25-40	0	36-72 h

## Acciones glucocorticoides

De entrada son antiinflamatorios, pero sirven para muchas otras cosas.

## Metabólica

- Aumentan la glucosa en plasma → por estímulo de la gluconeogénesis
- Aumentan el glucógeno en hígado y músculo → esta glucosa en plasma se va depositando en forma de glucógeno en el hígado y el músculo (reservorios glucosa)
- Estimulan la gluconeogénesis
- Aumentan el apetito
- Impiden la entrada de glucosa en la piel, músculo, tejido conjuntivo y graso → al aumentar la glucosa en plasma puede hacer aparecer una diabetes (efecto adverso de los glucocorticoides) y, además, da una señal para que nuestro páncreas sintetice y libere insulina disminuyendo así la glucemia (lo hace aumentando la entrada de la glucosa hacia las células); pero este aumento de insulina, cuando está en presencia de glucocorticoides en alta concentración, esta entrada de la glucosa hacia las células está impedida por el propio glucocorticoide, con lo cual tenemos, glucosa alta en plasma e insulina alta en plasma que debería de hacer su acción pero que se ve revertida por la acción del propio glucocorticoide. Las personas a las que les pasa esto tienen lo que se llama resistencia a la insulina.
- Redistribuyen la grasa corporal → En estos pacientes con resistencia a la insulina, como la insulina ve que no puede hacer entrar la glucosa hacia las células, sintetiza de nuevo grasas (la insulina es anabolizante sobre los lípidos). Entonces, el glucocorticoide elimina grasa de algunos tejidos, pero la insulina deposita grasa en otros tejidos, por lo tanto tenemos una redistribución de la grasa corporal. Son personas que sobre todo pierden la grasa de las extremidades y la acumulan en el tronco y, muy frecuentemente, en la nuca. Tienen una obesidad troncal, las extremidades delgadas (puede haber edema en los tobillos) y depósitos de grasas en la nuca.

Esto son todos los efectos de la glucosa sobre los glucocorticoides.

## Hidroelectrolítica

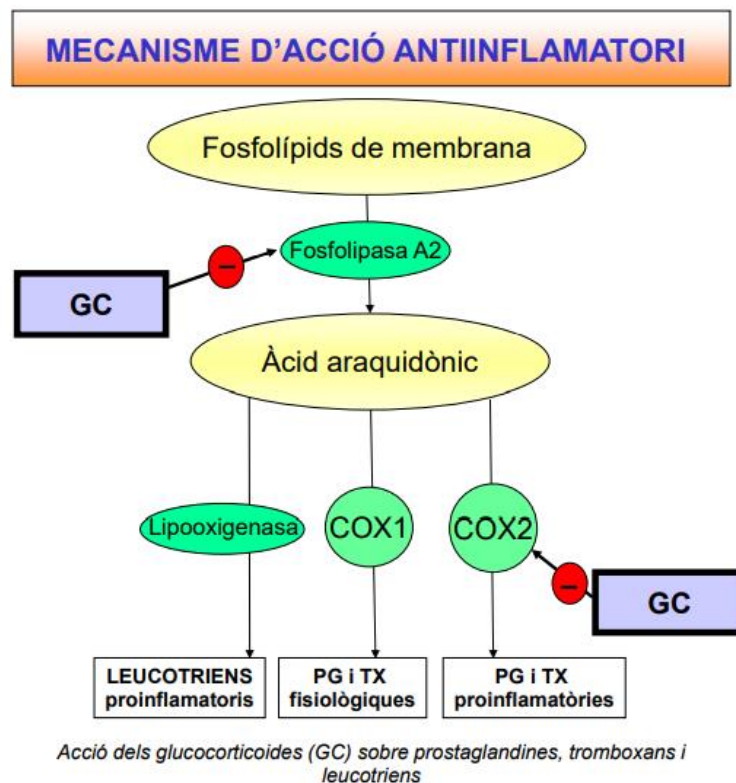
- Aumentan la presión arterial (efecto adverso típico junto con la diabetes)
- Aumentan la filtración glomerular
- Aumentan el flujo sanguíneo local

## Antiinflamatoria

La antiinflamatoria es la que realmente queremos en terapéutica.

- Inhiben el acceso de los leucocitos en el sitio de la inflamación
- Reducen los mediadores inflamatorios (prostaglandina, histamina, prostaciclina, etc.) todos estos mediadores que se liberan en el caso de una inflamación de estas células que degranulan

- Estabilizan la membrana de macrófagos y eosinófilos. Se evita la degradación de estas células y por lo tanto la liberación de los mediadores nombrados anteriormente en el sitio de la inflamación
- Inhibidores de la COX-2
- Inhibidores de la fosfolipasa A2
- Disminuyen PG y leucotrienos
- Disminuyen la producción de anticuerpos. Disminución de las inmunoglobulinas circulantes. Esto puede ser tan beneficioso como perjudicial, porque no se deja de destruir nuestro propio sistema inmune, por lo tanto, nuestros anticuerpos, pero por ejemplo puede ir bien en el caso de una alergia, donde la reacción antígeno-anticuerpo es la que desarrolla la reacción alérgica. En este caso este glucocorticoide está evitando el anticuerpo por lo tanto tenemos una reacción antialérgica si la reacción no es muy grave, sino deberíamos administrar adrenalina.



Este es un esquema que ya habíamos visto anteriormente en otro tema cuando hablábamos de AINES.

Los glucocorticoides inhiben la COX2 por tanto serán unos buenos antiinflamatorios porque evitan la síntesis de prostaglandinas (PG) y tromboxants (TX) proinflamatorios, pero también actúan a un nivel más superior inhibiendo la fosfolipasa A2 y desde este punto ya evitan la síntesis del ácido araquidónico, la síntesis de leucotrienos proinflamatorios (mediadores que están incrementados en enfermedades inflamatorias pulmonares), lo que iba muy bien para el tratamiento del asma.

### Inmunodepresores

- Inhiben el tejido linfoide
- Disminuyen el número de linfocitos. Puede ser perjudicial porque está disminuyendo nuestro sistema inmune, también puede ser beneficioso si hablamos de enfermedades donde las células linfoideas están incrementadas como en algunas leucemias, linfomas, cáncer de sangre donde las células se dividen rápido, ... el GC iría bien por su efecto inmunodepresor
- Deprimen los mecanismos autoinmunes
- Disminuyen la capacidad de fijación Ag-Ac

### Musculoesquelética

Debilidad, osteoporosis, miopatías. Debido a la degradación de las proteínas de la musculatura, y también sobre el hueso ya que se aumenta la acción del osteoclasto.

Hay una patología que se denomina "artropatía esteroidea" que es debido a infiltraciones masivas a la articulación a dosis muy altas o muchas veces en busca de un efecto antiinflamatorio ha provocado una artropatía en la articulación.

### Hormonal

- No ACTH, atrofia de las cápsulas suprarrenales. No se sintetiza la corticoliberina, corticotropina y esto causa la atrofia
- Disminuyen HC, inhiben cartílago, etc., detiene el crecimiento si se administra a niños

### Sobre SNC

- Euforia moderada
- Bienestar
- Insomnio
- Depresión
- Psicosis

### Sobre el estómago

Aumentan la acidez gástrica. Pueden provocar úlceras y se incrementa aún más la posibilidad si se mezclan con un AINE

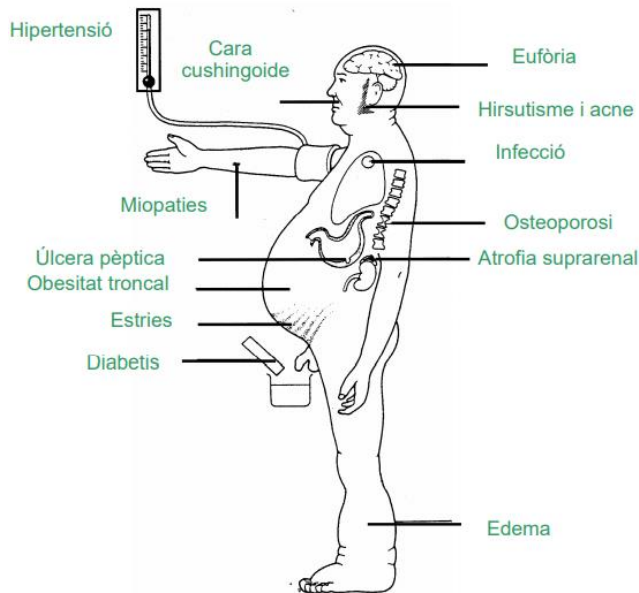
## Efectos adversos GC

Tabla 55.3. Efectos secundarios de los glucocorticoides por órganos y sistemas.<sup>7</sup> TG, triglicéridos; AINE, antiinflamatorios no esteroideos

- **Musculoesqueléticos:** osteoporosis y fracturas, osteonecrosis, retraso del crecimiento, miopatía.
- **Endocrino-metabólicos:** redistribución grasa (hábito cushingoide: cara de media luna, obesidad troncular), ganancia de peso, hiperglucemia y dislipemia (↑ TG y colesterol total)
- **Cardiovasculares:** edema, hipopotasemia, hipertensión arterial y aterosclerosis
- **Cutáneos:** atrofia, fragilidad, púrpura, estrías, acné, alopecia e hipertrichosis
- **Oculares:** catarata subcapsular, hipertensión intraocular y coriorretinopatía serosa central
- **Gastrointestinales:** perforación visceral (divertículos), esteatosis hepática, pancreatitis, potenciación de la toxicidad digestiva por AINE
- **Sistema reproductivo:** irregularidad menstrual, disminución de la fertilidad
- **Neuropsiquiátricos:** euforia, insomnio, acatisia, psicosis, hipertensión intracraneal, atrofia cerebral
- **Sistema inmunológico:** infecciones comunes y oportunistas, reactivación de infecciones latentes, disminución de respuestas a vacunaciones



(Síndrome de cuishing)



Efectos adversos más frecuentes

## Indicaciones GC

Se pueden administrar de 2 maneras:

- **Tratamiento sustitutivo** (Y específico para la siguiente enfermedad)
  - Insuficiencia suprarrenal (Enfermedad de Addison)→ no sintetiza las hormonas que debería sintetizar (aldosterona, cortisol)  
Tratamiento con la dosis sustitutiva que produciría la suprarrenal al día: 15-30mg / día cortisol y 100µg / día fludrocortisona (coge la función de la aldosterona ya que ésta no se comercializa). Se administra a primera hora de la mañana ya que es la forma más fisiológica de que nuestro cuerpo lo acepte.
- **Tratamiento farmacológico** (Se utilizan dosis más altas de fármaco)

Puede ser utilizado para estos puntos:

- Rechazo de los trasplantes de órganos. Actúan como inmunosupresores, ya evitan la creación de anticuerpos sobre el órgano.
- Artritis reumatoide que no responde a otros antiinflamatorios o en brotes no muy graves
- Infiltraciones intraarticulares. Vigilar el número de infiltraciones. Máximo 2-3 infiltraciones.
- Enfermedades autoinmunes: lupus, esclerodermia. acción inmunosupresora
- Enfermedades alérgicas. Tardan en actuar, casos graves: Adrenalina SC
- Asma bronquial, EPOC (inhaladores y otras vías)
- Enfermedades intestinales inflamatorias (colitis)
- Inflamaciones dermatológicas, psoriasis, eczemas
- Hepatopatías
- Enfermedades renales (síndrome nefrótico)
- Anticancerosos

## Contraindicaciones

- **Absolutas**
  - Osteoporosis grave
  - Diabetes no controlada
  - Enfermedades psicóticas
  - Inmunodeprimidos graves
- **Relativas**
  - Osteoporosis leve
  - Diabetes bien controlada
  - Infecciones

- Úlceras pépticas
- HTA
- Glaucoma
- Insuficiencia renal
- Embarazo

## Precauciones GC

- 1) Valorar beneficio / riesgo
- 2) Dosis mínimas, tiempos cortos, mañana y días alternos (si el beneficio es más elevado, y coger los que tienen el tiempo de vida más largo)
- 3) Semivida plasmática intermedia y con bajo efecto mineralocorticoide (MC)
- 4) Mejor vía tópica u oral
- 5) Retirar bajando dosis paulatinamente (en tratamiento crónico) para la suprarrenal pueda volver a trabajar con normalidad

## Glucocorticoides tópicos

- Beclometasona
- Vlobetasol
- Diflorasona
- Diflucortolona
- Fluocinolona
- Hidrocortisona
- Prednicarbat

### Indicaciones

- Dermatitis de contacto, seborreica, atópica
- lesiones lupus
- granuloma anular
- picaduras insectos
- psoriasis
- prurito
- hemorroides

## Consideraciones en fisioterapia

1. Los GC ejercen un efecto catabólico en los tejidos: músculos, huesos, piel y otras estructuras con colágeno. Ex: osteoporosis (recordada que los tejidos están debilitados)
2. Estos efectos son peores si hay inactividad, mal nutrición o enrojecimiento.

3. Los fisioterapeutas pueden programar ejercicios para promover la movilidad y la deambulaci3n de los enfermos para mantener la masa muscular.
4. Rehabilitaci3n con cuidado si los tejidos est3n debilitados por el uso de GC.
5. Hay muy poco margen entre el estr3s terap3utico y el estr3s perjudicial en los pacientes que toman GC.
6. Vigilar la presi3n arterial, pueden causar hipertensi3n.
7. Evitar foco de posibles infecciones, debido a los efectos inmunodepresores de los GC.
8. Estar alerta de otros signos de toxicidad por GC como los cambios de humor o las psicosis. Advertir al m3dico r3pidamente.
9. **No infiltrar si:** Lesiones en la piel, tendinitis cr3nica, esguinces tejidos blandos.
10. Antes de iniciar el tratamiento considerar los EA e informar al paciente.
11. La dosis inicial, disminuci3n y duraci3n del tratamiento depender3 del tipo y actividad de la enfermedad, de la respuesta y de los factores de riesgo de los pacientes.
12. **Se recomienda dieta baja en grasas y sodio, y ejercicio f3sico para minimizar efectos adversos.**
13. En hombres > 50años y mujeres postmenop3usicas se debe valorar el riesgo de fracturas y aplicar normas de prevenci3n de osteoporosis esteroidea (calcio y vitamina D o bifosfonatos).
14. Si GC + AINE, a±adir gastroprotecci3n.
15. Si se han de administrar GC en embarazo, utilizar los nuevos fluorados.
16. En ni±os, controlar el crecimiento.
17. En artritis, los GC infiltrados disminuyen necesidad de GC sist3micos.

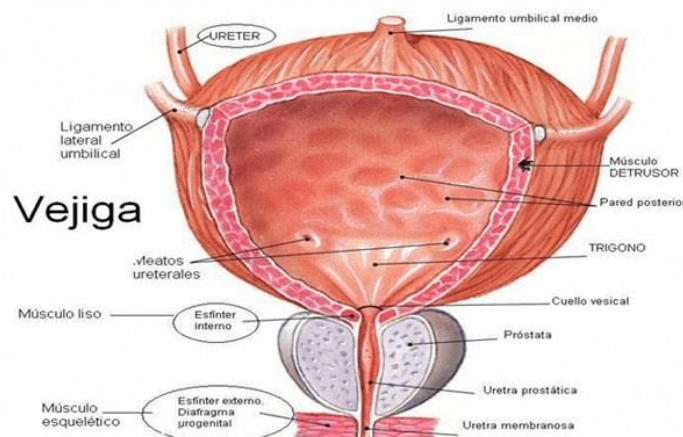
# TEMA 20. INCONTINENCIA URINARIA

La incontinencia urinaria (IU) se define como la pérdida involuntaria de orina. Está considerada un síndrome geriátrico, con elevada prevalencia (10-15% de los mayores de 65 años), que provoca un impacto negativo en el anciano que la padece, y puede convertirse en un problema higiénico y / o social. También puede afectar a adultos jóvenes cuando están sometidos a la realización de un esfuerzo físico. La enuresis nocturna se define como la pérdida involuntaria de orina durante el sueño. Es frecuente en niños con una edad en la que ya deberían haber conseguido la continencia.

## RECUERDO ANATÓMICO:

De esta estructura debemos destacar:

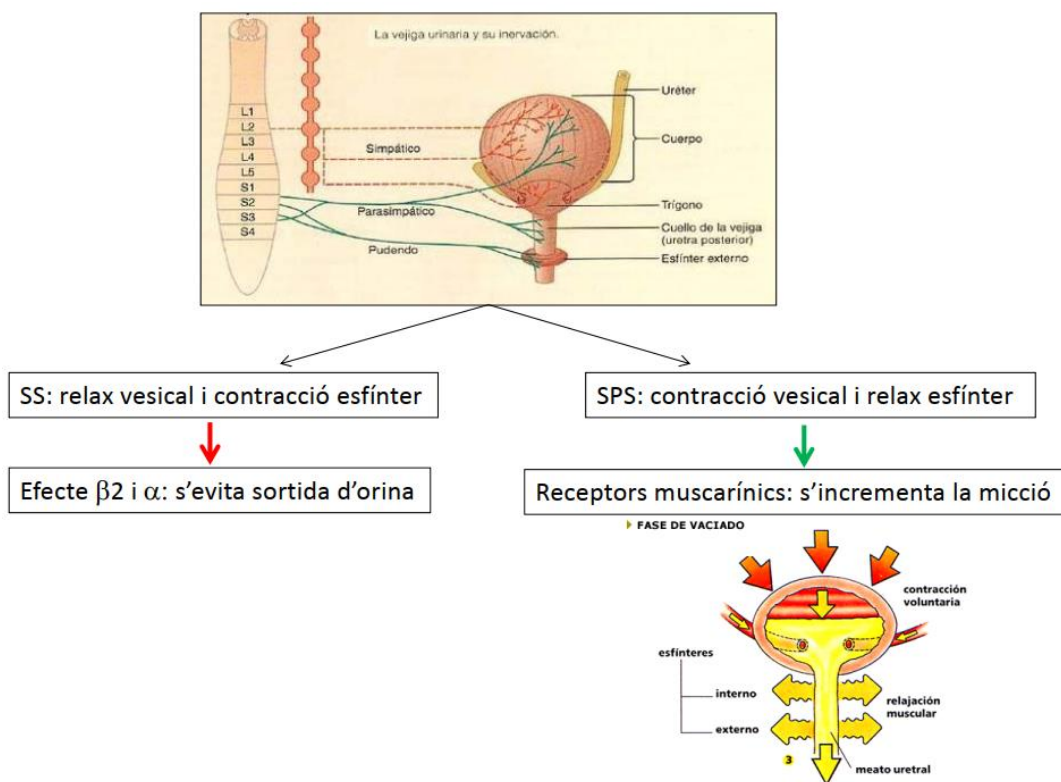
- El Detrusor: musculatura propia de la vejiga.
- Los meatos uretrales y el esfínter de la uretra que forman un triángulo denominado trigono.
- Y los esfínteres externo e interno que favorecen o evitan la continencia
- La musculatura del suelo pélvico, clave en el buen funcionamiento de la vejiga.



# FISIOLOGÍA

El proceso de la micción está regulado por sistema nervioso central y el autónomo:

- **SS:** la estimulación alfa-adrenérgica provoca contracción del esfínter y la estimulación  $\beta_2$  relajación del detrusor de la vejiga que aseguran la continencia.
- **SPS:** la estimulación colinérgica produce relajación del esfínter uretral y la contracción de la vejiga, se favorece la micción.



Para un buen control de la vejiga, todos los componentes siguientes deben actuar en conjunto:

- Los músculos de la pelvis deben sostener la vejiga y la uretra.
- Los músculos del esfínter deben abrir y cerrar correctamente la uretra.
- Los nervios deben controlar la musculatura de la vejiga y del suelo pélvico.

## CLASIFICACIÓN

La IU se puede clasificar en transitoria y establecida. Y dentro de esta última en:

- **Incontinencia de esfuerzo:** pérdida de la capacidad de contención de los esfínteres urinarios por debilitamiento del suelo pélvico. Se da cuando hay un aumento de la presión intraabdominal ocasionada al toser, estornudar, ponerse de pie, sentarse o hacer algún esfuerzo con los músculos abdominales.
- **Incontinencia por hiperactividad vesical:** sensación súbita y imperiosa de orinar, sin controlar esa sensación, independientemente de que la vejiga esté llena o no.
- **IU por revesamiento:** pérdidas pequeñas y constantes de orina, asociadas a un vaciamiento incompleto de la vejiga, o sea provocadas por una retención urinaria. Se dan sin sensación de urgencia, incluso, después de orinar.
- **IU funcional:** relacionada con la incapacidad para ir al baño debido a falta de movilidad o por alteraciones cognitivas permanentes.

## CAUSAS

Las causas pueden ser diversas:

- Hiperactividad vesical del músculo detrusor, contracciones involuntarias de la vejiga.
- Incompetencia del esfínter causada por debilidad del suelo pélvico y que se pone de manifiesto con una incontinencia de esfuerzo.
- Infección del tracto urinario.
- Obstrucción del esfínter.
- Secundaria a enfermedades: enfermedad cerebro-vascular, demencia, esclerosis múltiple, Parkinson, tumores, etc.

También hay algunos factores que predisponen a sufrir una IU, como son: disminución de los estrógenos, algunos fármacos relajantes musculares, el alcohol, la obesidad, el estrés ...

# TRATAMIENTO

1. Medidas no farmacológicas: El primer escalón terapéutico lo constituyen: medidas higiénico-dietéticas, ejercicios del suelo pélvico para reforzar la musculatura voluntaria periuretral, la sustitución de fármacos agravantes, modificar la conducta de vaciamiento de la vejiga y eliminar causas transitorias.

2. Tratamiento farmacológico: El tratamiento farmacológico se específico para cada tipo de IU. En la incontinencia por hiperactividad vesical pueden utilizar fármacos anticolinérgicos o fármacos de acción mixta. En cambio, estos fármacos están contraindicados en caso de incontinencia por revessament. En IU por revessament puede estar indicado un sondaje vesical para vaciar la vejiga (globo vesical). Para la IU secundaria a obstrucción se debe recurrir a la cirugía.

Fármacos en caso de hiperactividad vesical

## 1. Anticolinérgicos

Inhiben la contractilidad vesical. Son cloruro de trospi y tolterodina.

### 1.1 Cloruro de trospi

Acción predominado antimuscarínicos periférica, aunque también tiene efectos ganglionares. Disminuye el tono del músculo liso gastrointestinal y urogenital. También disminuye las secreciones bronquiales, salivales y sudoríparas.

Se administra por vía oral y se elimina inalterado por la orina.

Está contraindicado en glaucoma, retención urinaria por hipertrofia prostática, taquicardias, arritmias, miastenia, estenosis del tracto digestivo.

Puede aumentar la acción y / o la toxicidad de otros fármacos con propiedades anticolinérgicas como amantadina (tratamiento del Parkinson), antidepresivos tricíclicos y antihistamínicos H1. Presenta lesreactions adversestípiques del grupo: sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, cefalea, palpitaciones, retención urinaria y confusión.

### 1.2 Tolterodina

Acción antimuscarínicos más selectiva sobre vejiga urinaria que sobre glándulas salivales. Se administra por vía oral, se metaboliza en el hígado dando un metabolito activo, igual de potente que el compuesto original. El efecto aparece a las 4 semanas.

Presenta las mismas contraindicaciones que el cloruro de trospi, aunque las reacciones adversas son más leves.

## 2. Fármacos de acción mixta



Combinan una acción anticolinérgica con acción directa sobre la musculatura (oxibutinina y flavoxato) o con efectos sobre otros receptores (imipramina).

### 2.1 Oxibutinina

Antiespástico sobre las fibras de las paredes de la vejiga urinaria y anticolinérgico bloqueando los receptores muscarínicos de acetilcolina sobre el músculo de la vejiga, aumentando la capacidad de la vejiga y disminuyendo la frecuencia de las contracciones espontáneas del detrusor disminuyendo la frecuencia y la urgencia urinaria . Administración oral.

Reacciones adversas anticolinérgicas: visión borrosa, somnolencia, vértigo, confusión, palpitaciones, rubor, retención urinaria, sequedad de boca, estreñimiento. Contraindicado en glaucoma e hipertrofia de próstata.

### 2.2 Flavoxato

Espasmolítico con una cierta acción anestésica local, por lo tanto es útil también en procesos espástico de vías urinarias acompañados de dolor. Se administra vía oral. Da reacciones adversas típicamente anticolinérgicas que pueden afectar más a la población anciana.

### 2.3 Imipramina

4 Antidepresivo tricíclico que actúa evitando la recaptación de noradrenalina y serotonina. También tiene acciones antihistamínicas H1 y anticolinérgicas. La acción sobre la IU se debe a su actividad anticolinérgica. Administración oral.

Metabolismo hepático que da un metabolito activo, la desipramina. También es útil en enuresis nocturna en niños mayores de 6 años si se ha descartado una causa orgánica. Se usa a dosis más bajas que las antidepresivas y el tratamiento debe durar máximo 3 meses incluido el período de retirada gradual.

Reacciones adversas: sedación, somnolencia, fotosensibilidad, sequedad de boca. En ancianos puede dar hipotensión ortostática porque también es antagonista alfa-adrenérgico, confusión, pérdida de memoria y de concentración (efectos anticolinérgicos).

3. Cirugía en el caso de una *incontinencia urinaria por obstrucción*.
4. Tensión-free vaginal tape (cinta de polipropileno cruzando la fascia endopelviana) en el caso de la *incontinencia urinaria de esfuerzo*.
5. Sondaje vesical en la *incontinencia urinaria por revesamiento*.

# Tema 21: Antibióticos

Los antibióticos se definen como sustancias químicas que eliminan o inhiben el crecimiento de microorganismos como bacteria, hongos, virus y parásitos. Es decir, tienen una acción etiológica ya que el antibiótico elimina la causa de la infección.

Antiguamente se descubrió que se producían a través de microorganismos y así los creaban, pero hoy en día la mayoría son sintéticos. Por lo tanto, podemos dividir las fuentes de los antibióticos como naturales o sintéticos, en la cual en la fuente natural más utilizada eran los hongos para crear antibióticos como la penicilina. Actualmente casi todos son sintéticos o semi-sintéticos. Los antibióticos son relativamente poco tóxicos, ya que su acción va dirigida a dianas específicas de células procariontas (bacterias, virus...), lo que evita que ataquen a células eucariotas de nuestro organismo. Por ejemplo, una célula procarionta puede tener una cápsula externa y una pared celular que las células eucariotas humanas no tienen, y por lo tanto facilitará la acción del antibiótico.

## Clasificaciones

Los antibióticos los podemos clasificar de muchas maneras, y la primera sería según su estructura química, y como veremos más adelante, hay diferentes grupos farmacológicos o moléculas que son muy diferentes y que todos tienen la capacidad prevenir y eliminar la proliferación de las bacterias.

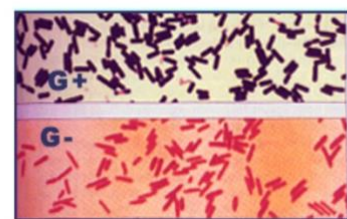
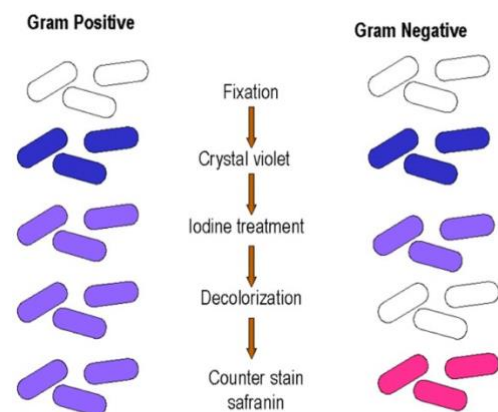
### Según el espectro

¿Qué entendemos por un espectro de un antibiótico? Es el conjunto de todos los agentes patógenos que pueden afectar a las concentraciones habituales de aquel antibiótico sin producir toxicidad. Podemos clasificarlos de la siguiente manera:

- **Espectro limitado:** Son activos sobre algún determinado tipo de bacteria como por ejemplo los gram + o los gram -.

- **Amplio espectro:** actúan sobre muchos tipos de bacterias, como por ejemplo tanto sobre los gram + como sobre los gram -.

El gram es un tipo de tinción en el cual se permite una división de bacterias o de gérmenes. La tinción de gram consiste en que primero nosotros



fijamos un tipo de bacteria en un portaobjetos, después hacemos una tinción con el cristal

violeta el cual es un colorante de este color, más adelante se hace un tratamiento con yoduro para fijar este colorante violeta, luego se aplica sobre estas bacterias una descolorización con diferentes concentraciones de alcohol, y finalmente se vuelve a teñir con otro colorante que es rojo que es la safranina. Entonces, las bacterias que han sido capaces de decolorarse y después quedar teñidas de color rosado por la safranina, son gram -, mientras que las bacterias que no han perdido la coloración violeta del principio serán gram +. Todo ello lo podemos ver en esta imagen.

### Según el tipo de actividad antiinfecciosa:

- **Bacterioestáticos:** Inhiben el crecimiento de la bacteria pero no llegan a eliminar o mata al microorganismo. Por ejemplo, las tetraciclinas y el cloranfenicol. Estos tipos de antibióticos, además de su actividad bacterioestática necesitan de las defensas del propio paciente para conseguir erradicar la infección.
- **Bactericidas:** Este tipo de antibióticos producen la muerte de los agentes infecciosos. Algunos de ellos, para poder actuar y eliminar la bacteria es necesario que esté en la fase de crecimiento bacteriano, porque sus dianas son dianas que necesitan la bacteria esté haciendo un metabolismo. Por ejemplo, las penicilinas o las cefalosporinas. Por otro lado, también hay antibióticos como por ejemplo las quinolonas, que son capaces de ser bactericidas tanto en fase de reposo como en fase de crecimiento.

Según esta clasificación, ya podemos hablar de interacciones farmacológicas ya que no tendría sentido dar un antibiótico bacterioestático junto con un antibiótico bactericida que requiera que la bacteria esté en fase de crecimiento bacteriano, ya que con el bacterioestático conseguimos tener esta bacteria en reposo y por tanto el bactericida como la penicilina que necesita que la bacteria esté reproduciéndose, no podría actuar.

En la siguiente tabla podemos ver algunos géneros y especies que provocan infecciones que son muy significativas en cuanto a la clínica, y podemos ver la clínica que genera cada una de las bacterias. Por ejemplo, podemos ver la *Bordetella pertussis* que causa la tos ferina o la brucella o que causa la brucellosis, que es una enfermedad muy propia de animales pero que también

Genus	Species	Disease
<b>Gram-negative</b>		
<i>Bordetella</i>	<i>B. pertussis</i>	Whooping cough
<i>Brucella</i>	<i>B. abortus</i>	Brucellosis (cattle and humans)
<i>Campylobacter</i>	<i>C. jejuni</i>	Food poisoning
<i>Escherichia</i>	<i>E. coli</i>	Septicaemia, wound infections, UTIs
<i>Haemophilus</i>	<i>H. influenzae</i>	Acute respiratory tract infection, meningitis
<i>Helicobacter</i>	<i>H. pylori</i>	Peptic ulcers, gastric cancer
<i>Klebsiella</i>	<i>K. pneumoniae</i>	Pneumonia, septicaemia
<i>Legionella</i>	<i>L. pneumophila</i>	Legionnaires' disease
<i>Neisseria</i>	<i>N. gonorrhoea</i>	Gonorrhoea

puede afectar a humanos. La *Pseudomonas aeruginosa* es una bacteria que provoca infecciones respiratorias y septicemias, y esta junto con los estafilococos son los que más infecciones provocan a nivel hospitalario, en pacientes hospitalizados.

Según el grupo farmacológico

### 1. $\beta$ -lactámicos

Tenemos el grupo de  $\beta$ -lactámicos, los cuales tienen una estructura de anillo  $\beta$ -lactámico, es decir depende de su estructura química. Dentro de los  $\beta$ -lactámicos, encontramos las penicilinas y las cefalosporinas. Este grupo, podríamos decir que es el mayoritario y que tiene más aplicaciones en la clínica, ya que son muy utilizados. Esto es porque son de amplio espectro, es decir que van bien para múltiples infecciones, son bactericidas, tiene relativamente poca toxicidad (a veces provocan diarrea). Además, hay que tener en cuenta que son los antibióticos más típicos para explicar las reacciones alérgicas anafilácticas, es decir, que pueden provocar un shock anafiláctico grave que deberá tratarse con adrenalina.

Estos  $\beta$ -lactámicos dan un problema por su estructura química, y es que las bacterias han llegado a tolerar y acostumbrar a estos  $\beta$ -lactámicos. A lo largo del tiempo las bacterias han sido capaces de fabricar  **$\beta$ -lactamasas**, es decir, enzimas que inactivan los antibióticos. Por ello se han creado los inhibidores  $\beta$ -lactamasas, los cuales son antibióticos que evitan que puedan inactivar los  $\beta$ -lactámicos, por lo que se suelen recetar los inhibidores  $\beta$ -lactamasas cuando se tienen que tomar otros antibióticos como la penicilina. Por eso, hoy en día ya hay medicamentos que por ejemplo llevan el ácido clavulánico junto con la penicilina.

### 2. Aminoglucósidos

Estos antibióticos también son muy útiles, pero tiene un nivel bastante elevado de toxicidad, sobre todo de toxicidad acústica (pérdidas de la audición). A nivel de fisioterapia debemos tener en cuenta que pueden provocar un bloqueo neuromuscular porque compite con el calcio y evitan la liberación de acetilcolina a la placa motora, por lo que son músculos que pueden dar una cierta debilidad muscular.

### 3. Macrólidos

Son antibióticos muy bien tolerados, es decir que tiene una toxicidad muy baja, y cuando hay alergias de algún antibiótico se le puede dar un macrólido, como con la penicilina que se da eritromicina para sustituirlo.

#### 4. Glucopéptidos

Dentro de estos, la vancomicina es un antibiótico bastante tóxico, sobre todo a nivel de ototoxicidad (pérdidas de la visión).

#### 5. Tetraciclinas

Existen las tetraciclinas naturales pero hoy en día se utiliza la doxicilina debido a que tiene una farmacocinética mejor y no es tan tóxica. Las tetraciclinas son muy útiles para infección ..... En el momento que estas bacterias pasan a

los humanos tiene que ser tratados con este antibiótico.

#### 6. Cloramfenicol

Primeramente, era de origen natural y luego pasó a ser sintético, y actualmente solo existe con una preparación solo para vía tópica (pomadas para dermatitis). Hay que recordar que el cloramfenicol era un fármaco que daba problemas en los bebés ya que se requería de un metabolismo de conjugación y los recién nacidos todavía no tiene este metabolismo bien desarrollado. Es por ello que les da mucha toxicidad y provoca el síndrome del niño gris.

#### 7. Sulfamidas

Las sulfamidas son antibióticos que son utilizados desde los inicios del siglo XX, al igual que la penicilina. Son muy conocidas y han tenido muchísima importancia debido al hecho de poder tratar las infecciones durante la primera y segunda guerra mundial, tanto las sulfamidas como las penicilinas. Son antibióticos que se investigaron y se demostró su eficacia desde el principio del siglo XX. Actualmente, tenemos la pomada silvederma que es muy conocida y sirve para evitar las infecciones en las quemaduras, que lleva sulfadiazina argéntica.

#### 8. Quinolonas

Antibióticos como el ciprofloxacino y el levofloxacino, tiene un mecanismo de acción que afecta al dna, por lo tanto, tienen un efecto bactericida y bacterioestático, y tienen la capacidad de ser de amplio espectro. Sirven para muchos tipos de infección como la sinusitis, infecciones urinarias, neumonías... Son unos antibióticos que hay que vigilar con la gente mayor y en pacientes hospitalizados, porque frecuentemente dan mareos, confusión, agitación e incluso alucinación.

#### 9. Antituberculosos

Son utilizados para el tratamiento de tuberculosis. En estos tratamientos varios medicamentos son utilizados al mismo tiempo como la isoniazida, la rifampicina, etambutol, la estreptomycin, la pirazinamida... Esto nos permite disminuir la

dosis de todos y así evitar la alta toxicidad utilizando un efecto sinérgico. La lepra es otra enfermedad que requiere diversos medicamentos al mismo tiempo para ser tratado.

## Mecanismos de acción de los antibióticos

Tienen que buscar un punto diana en una bacteria para poder eliminarlo. La penicilina, las cefalosporinas y las cancomicinas inhiben la síntesis de la pared celular que tienen las bacterias, ya que son células procariotas. Estos penetran la pared celular y muere la bacteria. Hay otros como las polimixinas que desorganizan la membrana plasmática (membrana más interna) y esto conducirá a la desintegración celular. Además, encontramos algunos que inhiben la síntesis de proteínas actuando sobre los ribosomas como la eritromicina, cloranfenicol, tetraciclinas... Algunos antibióticos interfieren en la síntesis i/metabolismo de los ácidos nucleicos como las quinolonas. Por último hay otros como las sulfamidas que bloquean la síntesis de ácido fólico, la cual es una vitamina necesaria para la multiplicación del microorganismo, es decir es bacteriostático.

## Resistencia bacteriana

La aparición de resistencias a ciertos antibióticos es cada vez mayor, es decir, cada vez aparecen más infecciones a las que un antibiótico típico no puede eliminar. Esto ocurre porque las bacterias están creando mecanismos de resistencia contra determinados antibióticos, por lo que son mecanismo que restan a la actividad del antibiótico. Para que esto ocurra ha tenido que haber un contacto previo del microorganismo con el antibiótico, por lo que hoy en día se está intentando recetar antibióticos si no son estrictamente adecuados. En este contacto previo del microorganismo con el antibiótico, si este no ha conseguido eliminarlo, causará ciertas resistencias con determinadas bacterias que desarrollan mutaciones genéticas y esto produce una resistencia para un posible nuevo ataque del mismo antibiótico. En estos casos, si se toman antibióticos de nuevo, los microorganismos que han desarrollado la mutación serán los que puedan sobrevivir, pero el resto los eliminará.

¿Por qué mutan las bacterias? Porque las bacterias pueden desarrollar mutaciones cromosómicas cuando son atacadas por determinados antibióticos cambiando ciertas estructuras para que no sean reconocidas como dianas, ya sea en la pared celular, en los ribosomas, en la membrana celular...

Estas mutaciones que se dan de manera espontánea se pueden transferir a otras bacterias, por lo que puede haber bacterias que hayan desarrollado múltiples mutaciones. Estas mutaciones se las pueden transferir los plásmidos, que son trozos de DNA que están en el citoplasma de la bacteria y pueden traspasar las

membranas y llegar a otra bacteria, y se inocula dentro del genoma bacteriano dando lugar a las mutaciones de resistencia. También pueden transferirse a través de los bacteriófagos, los cuales son virus que infectan a las bacterias, por lo que este puede infectar a una bacteria mutante, y si luego infecta otra bacteria que no estaba mutada, le inocula este mecanismo de resistencia.

## Mecanismo de resistencia

1. **Inactivación del antibiótico por enzimas.** Las  $\beta$ - lactamasas son un claro ejemplo de este mecanismo. En el momento en el que ha habido una sobreexposición a los  $\beta$ - lactámicos, las bacterias responden creando estas enzimas para inhibir su acción
2. **Modificaciones de bacterias que impiden la entrada del antibiótico.** Para ello puede provocar mutaciones en las proteínas de la pared, alteraciones de los sistemas de transporte o incluso puede llegar a realizar una expulsión activa del antibiótico a través de ciertas proteínas transportadoras.
3. **Alteración de la bacteria que dificulta la acción del antibiótico.** Por ejemplo, las quinolonas que actúan sobre la DNA girasa (enzima para la doble hélice del DNA) no podrán actuar si se modifican esta enzima ya que no encontrará su diana.

Las resistencias bacterianas pueden ser naturales, adquiridos o cruzados. Las naturales son las que consiguen las bacterias de manera espontánea y las adquiridas son las que lo tienen gracias a los plásmidos o los bacteriófagos. Sin embargo, la resistencia cruzada es cuando una misma bacteria presenta resistencia simultánea a varios antibióticos ya sea porque tienen una estructura similar o porque sus dianas muy parecidas. Por ejemplo, una bacteria que haya desarrollado resistencia contra las penicilinas será probable que también la tenga contra las cefalosporinas. Se dice por esto que presentan resistencia cruzada.

Según las cepas, podemos clasificarlas en sensibles, resistentes o moderadamente sensibles.

- La cepa **sensible**: Son aquellas que se inhiben o se mueren a las dosis habituales del antibiótico que no producen toxicidad.
- Las cepas **resistentes**: Son aquellas que aun aumentando la dosis del antibiótico no hay una respuesta, es decir, la infección no se cura por tanto esta cepa es resistente.
- La cepa **moderadamente sensible**: Quiere decir que la dosis habitual no mejora la infección, pero si aumentamos la dosis de antibiótico si que podemos obtener una curación.

### Muy importante que hacer para evitar la aparición de resistencias:

1. Evitar el uso indiscriminado de los AB. Hay muchas infecciones que son víricas que no son útiles los antibióticos antibacterianos. Por ejemplo, la

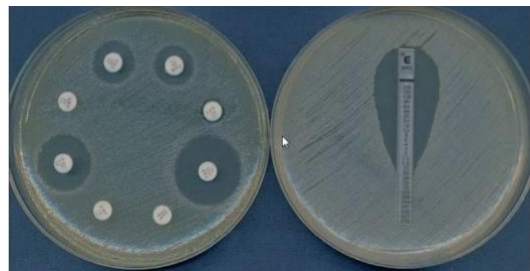
gripe o algunas enfermedades de tracto digestivo en las que se han utilizado algunas veces y han provocado la aparición de resistencias.

- 2. Utilizar dosis completas.** En cantidades, ritmo y días adecuados, con la finalidad de que haga su efecto y acabe eliminando todas las bacterias, sin dar oportunidad a que queden cepas que se puedan hacer resistentes y creen mutaciones. Se tiene que cumplir el tratamiento a rajatabla para que surja el efecto deseado.

También se ha visto que, en el medio hospitalario, en infecciones graves ensayos clínicos demuestran que si disminuye el tiempo de exposición a los AB conseguimos la curación y también se evitan resistencias. Ahora hay antibióticos de pautas cortas que son para tiempos cortos de exposición que lo que hace es proteger frente a las bacterias y disminuye la aparición de resistencias.

- 3. Estudio microbiológico** para saber que germen causa la infección y cultivarlo para saber cuál es el antibiótico que más útil nos puede ser. Estos estudios de sensibilidad se hacen *in vitro*. ¿Cómo sabemos cuál es el mejor antibiótico para determinado germen? Haciendo antibiogramas o la técnica de las diluciones.

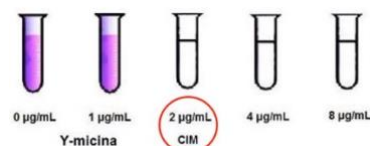
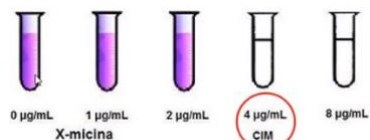
**Antibiograma:** Tenemos una placa de Petri con un medio de cultivo en el cual se ha sembrado el germen y se han colocado unos círculos de celulosa impregnados de diversos antibióticos. Esto se pone a incubar durante 24h, después de estas este germen ha crecido y alrededor de determinados círculos de celulosa podemos ver que no ha crecido la flora bacteriana, se ha inhibido y así podemos determinar cual es el mejor AB para este germen en concreto. (Placa de la izquierda)



concreto. (Placa de la izquierda)

En la placa de la derecha vemos otro tipo de antibiograma para calcular la dosis. En esta tira de celulosa tenemos a diferentes niveles, diferentes dosis, desde dosis más bajas a dosis más altas. Esto se pone encima del cultivo y alrededor de las dosis vemos como se inhibe de nuevo el crecimiento. Se puede calcular de esta manera la dosis mínima inhibitoria para evitar dar dosis muy altas que podrían dar toxicidad.

**Técnica de las diluciones:** Es muy similar, pero en vez de utilizar placas de cultivo en medio sólido, se utilizan tubos de ensayo con medio líquido. Por ejemplo, en la imagen tenemos un antibiótico q podríamos llamar X. En cada tubo inoculamos el germen infeccioso y vamos incrementando en cada tubo la dosis de AB, se pone a incubar y al cabo de 24h se mira que tubos presentan crecimiento y cuales no. En el caso de la fila de tubos superior el rodeado con el círculo rojo seria la cantidad mínima inhibitoria de este antibiótico. En el caso de los tubos de la fila inferior en la que hemos usado



otro antibiótico (Y), realizamos el mismo proceso y la concentración mínima inhibitoria (rodeado con el círculo rojo) pues en este caso sería más baja. Esto también nos sirve para saber la potencia de los antibióticos. Si el antibiótico Y consigue inhibir a los 2 microgramos y el X a 4 concluimos que el Y es más potente.

En esta técnica tenemos dos parámetros que son muy útiles para definir la potencia.

- o Concentración mínima inhibitoria (CMI): se define como la concentración más pequeña de AB capaz de inhibir el crecimiento de 100.000 bacterias/mL en un medio de cultivo después de 24h de cultivo.
- o Concentración mínima bactericida (CMB): se define como la concentración más pequeña de AB capaz de matar el crecimiento de 100.000 bacterias/mL en un medio de cultivo después de 24h de cultivo.

## Selección del AB

¿Cómo se selecciona el AB?

1. **Identificación etiológica:** Por lo que acabamos de comentar sería muy útil hacer esta identificación. Cuál es el agente causal mediante un antibiograma y decidir cuál es el mejor antibiótico, porque de esta manera estamos dando ya un fármaco que ira contra este bacterio y no contra otros. Buscar un AB que sea muy específico para eliminar la bacteria causante de la infección. Preferiblemente cuando tenemos la identificación etiológica se tendría que utilizar AB que tengan:

- o CMI y CMB bajas para evitar toxicidades.
- o Preferiblemente usar un bactericida a un bacteriostático así nos aseguramos de que estamos eliminando la bacteria.
- o También es mejor usar uno de espectro reducido y no uno con un amplio espectro, porque cuanto más grande a más bacterias afecta que a lo mejor si no se eliminan del todo pueden crear resistencia.
- o Evidentemente con poca toxicidad.

Hacer una identificación etiológica sería lo ideal, pero muchas veces en urgencias vienen pacientes con infecciones graves que no puedes esperar para tratarlos, entonces se usan AB de amplio espectro para tratar de manera rápida y después se hace el antibiograma y en función del resultado del primer antibiótico que hemos administrado, se puede cambiar de AB si vemos que con el antibiograma hay un AB mejor y que con el primero que hemos dado no hay una buena respuesta.

2. **Lugar de la infección:** Otro factor que influye en la selección del AB, es el lugar en el que se encuentre:
  - o Tejido muy irrigado
  - o Difusión del fármaco, dificultad para que llegue al lugar de la infección.

Se debe tener en cuenta las infecciones de SNC.

- o BHE (Barrera Hematoencefálica): La BHE se tiene que cruzar en el caso de haber una meningitis, una encefalitis... Por tanto, tenemos que escoger un AB capaz de cruzar esta barrera.

### 3. **Edad:**

- o Sabemos que para bebés y personas grandes la función renal y hepática están disminuidas. En bebés porque no están del todo desarrollados y en personas mayores porque ya está inhibido y hay poca funcionalidad, por eso se debe tener cuidado en estos enfermos para ajustar bien la dosis.
- o Después hay variaciones en la acidez gástrica, en bebés y personas mayores el pH del estómago es distinto y se tiene que tener en cuenta también para determinados AB porque según el medio se absorberán más o menos el fármaco. Por ejemplo, en bebés el medio, es más alcalino y tenemos que usar un AB que se inactiva por la acidez, hará más efecto que no en una persona joven que tendrá un pH más ácido en el estómago.
- o RN: Tener en cuenta el síndrome del niño gris en los recién nacidos, el tema del cloranfenicol o las sulfamidas que dan ictericia en los niños. Porque la sulfamida lo que hace es liberar o eliminar la bilirrubina de esos receptores entonces aumenta la concentración de esta y dan estos problemas de ictericias. Por este motivo estos AB no se deberían de administrar a recién nacidos.
- o Tejidos en formación: Recordemos las tetraciclinas que se acumulan en tejidos en formación como los huesos y los dientes. Cuando hablábamos de reacciones adversas decíamos que los niños cuando les salen los dientes salgan de color negro, manchadas. Así que hay que tener cuidado y no administrar tetraciclina en niños en fase de crecimiento.

4. **Embarazo y lactancia:** Durante el embarazo y la lactancia se tiene que saber y conocer que todos atraviesan la placenta y pasan a la leche materna en mayor o menor grado. Por eso es muy importante controlar la toxicidad, porque puede llegar al feto, al embrión o al bebé. Algunos se pueden administrar durante la lactancia, otros con reservas durante el embarazo, pero se tiene que conocer ya que algunos son teratógenos.

5. **Insuficiencia hepática y renal:** Lo mismo que hemos dicho antes tenerlo en cuenta sobre todo en personas grandes, tener en cuenta y: o Disminuir las dosis

- o Incrementar los periodos interdosis para facilitar el metabolismo y la eliminación renal del AB.

6. **Después también hay factores locales:**

- o Pus o tejidos necróticos: Por ejemplo, debemos saber que tejidos necrosados y la aparición de pus en determinadas heridas, impiden la acción del antibiótico sobre estas heridas, entonces esto muchas veces requiere primero hacer una limpieza de esta herida y después aplicar el AB.

- **Obstrucciones:** Los cálculos renales o biliares, cualquier cosa que obstruya las vías puede dificultar el paso de los AB.
- **Cuerpos extraños:** También es importante reconocer o saber que todo cuerpo extraño en el organismo (sea una sonda, una prótesis, material de sutura...) es un foco de posibles infecciones, por tanto, se tiene que ir con mucho cuidado de que estos materiales estén esterilizados y las curas se realicen de forma correcta.

## Asociación de AB

Diríamos que en general lo mejor sería utilizar un solo antibiótico para una determinada infección, que una asociación. Es lo que comentábamos antes, estamos administrando antibióticos que no tiene sentido, un bactericida y un bacteriostático, o antibióticos como cloranfenicol y eritromicina que tienen lugares de acción en los ribosomas muy cercanos y entonces no pueden actuar los dos a la vez. Por tanto, tiene que ser o uno o el otro no tiene sentido administrarlos a la vez.

Por tanto, debemos saber en qué momento se puede dar una asociación de AB y cuáles son los más adecuados. Lo mejor, sería administrar el mejor AB para esa infección y administrarlo solo. Es una manera también de evitar resistencias y de utilizar AB de manera indiscriminada que no son totalmente adecuados. Ahora ya tenemos estas 5 situaciones que sí que están justificadas:

1. **Para impedir resistencias:** por ejemplo, los casos que decíamos antes con la tuberculosis o la lepra. Son infecciones que es muy útil utilizar varios antibióticos a la vez, porque de esta manera hay un efecto sinérgico, podemos dar dosis más bajas que disminuiría la toxicidad y evitamos de esta manera la aparición de resistencias. Es una manera de erradicar la infección y eliminar el agente causal y evitar que hayan cepas mortales.
2. **Inmunodeprimidos:** Pacientes que pueden estar con fármacos inmunodepresores como podría ser un paciente con SIDA, que ya tiene el sistema inmunodeprimido por la propia enfermedad. Como tratamiento inicial en estos pacientes, si no sabemos cuál es exactamente la causa de la infección, se pueden usar asociaciones de diferentes antibióticos para cubrir el espectro al máximo, o sea para intentar actuar sobre los bacterios que pueden ser muchos.
3. **Infecciones mixtas:** En el caso de personas inmunodeprimidas que tienen múltiples infecciones, por ejemplo, infecciones peritoneales que también son causadas a lo mejor por diversas bacterias. Puede ser útil usar asociaciones de varios AB.
4. **Para producir sinergias:** En el caso de las sinergias hemos hablado del caso de la tuberculosis o lepra, pero aquí tenemos el caso de la amoxicilina que es una penicilina, un beta-lactámico con el ácido clavulámico, es un inhibidor de las beta-lactamasa. Este es un ejemplo típico de un medicamento que lleva una asociación de dos AB que hacen

un efecto sinérgico entre sí, por tanto, se favorece la acción de la amoxicilina.

5. **Para disminuir toxicidades:** Cuando el antibiótico más adecuado para determinada infección requiere dosis muy altas, y por tanto, presentan una gran toxicidad quizás es mejor disminuir la dosis para evitar la toxicidad y completar la acción antibacteriana con otro AB.

**Después tenemos otra situación, que es: ¿Conviene hacer profilaxis con otro AB?**

## Profilaxis con AB

**¿En qué momento podríamos dar AB de manera preventiva?**

**Hay algunas situaciones que sí que están justificadas la administración de AB:**

1. **Para impedir infecciones en individuos sanos expuestos.** Un ejemplo típico es el de una persona que ha estado expuesta a meningitis bacteriana, es una infección muy grave que requiere el aislamiento del paciente y un tratamiento rápido de este enfermo. Pero el resto de las personas que han estado en contacto con esta persona infectada tienen que ser tratadas profilácticamente con AB para evitar la aparición de la meningitis.
2. **Evitar acceso en zonas estériles de gérmenes otras zonas.** Por ejemplo, esto es muy común cuando hay una infección vaginal, o una infección digestiva, que el germen causante de esta infección pase para el tracto urinario porque son zonas cercanas. En estos casos para evitar la infección urinaria, se tratara también al paciente profilácticamente con un AB.
3. **Disminuir gravedad de procesos agudos en malatos crónicos:**  
Es el ejemplo típico de evitar exacerbaciones en p.e. enfermos de EPOC. Como ya hablamos anteriormente en los enfermos de EPOC, puede ser necesario para evitar estas agudizaciones.
4. **Disminuir infecciones en pacientes de alto riesgo:** Podría ser el caso de los inmunodeprimidos p.e.
5. **Impedir recaídas:** Enfermos que han tenido infecciones como p.e. una endocarditis que son infecciones muy graves, pues si es una persona propensa pues se le podría tratar profilácticamente con el AB más adecuado para evitar una recaída.
6. **Evitar infecciones a cirugía:** Pacientes que tienen que entrar en el quirófano, p.e. porque se le tiene que poner una prótesis. Dependiendo del tipo de intervención puede requerir una profilaxis

previa para evitar que aquel paciente en quirófano adquiriera alguna infección.

## Consideraciones en fisioterapia

- 1. Pacientes de rehabilitación con terapia antiinfecciosa: quemados, con osteomielitis, heridos o traumatizados, cirugía protésica.** Todos estos enfermos seguro que llevan tratamiento con AB, vale la pena que durante la rehabilitación se tenga en cuenta que AB se le está administrando para que nosotros podamos reconocer las reacciones adversas posibles.
- 2. Otros muy frecuentes en pacientes hospitalizados, no relacionadas con la fisioterapia: infecciones urinarias, neumonías.** Pseudomonas y estafilococos son las causas más típicas de infecciones en hospitales que cogen en planta, por el personal sanitario...
- 3. Ser capaces de identificar reacciones adversas típicas: erupciones cutáneas, prurito, dificultad respiratoria, problemas gastrointestinales, bajada del tono muscular...** Estas son las más típicas y las que estaría bien que supiéramos identificar para poder avisar de que el AB posiblemente esté dando algún problema en el enfermo.
- 4. Las tetraciclinas, y las fluorquinolonas incrementan la sensibilidad de la piel a la luz UV.** Dan problemas en la piel y pueden aparecer manchas rojas a causa de la luz UV en pacientes que toman estos AB. Ya se les avisa que tienen que evitar la exposición solar o hacer uso de protección solar muy altos. **Se tendría que establecer la Dosis Mínima Eritematogena (es la dosis mínima de radiación solar o UV que provoca un eritema, es decir, una quemadura sobre la piel), en cada paciente, antes del tratamiento.** En función de esta DME, si un paciente tiene la piel muy oscura la DME es muy alta (persona que en exposiciones solares tardan 30' o más en ponerse roja) y tiene espectro muy alto, esta medicación no le dará tantos problemas. En el caso como podría ser de una persona con una piel muy blanca, que con dosis pequeñas de radiación solar ya se pone roja, esta persona será más sensible a la reacción de estos AB.
- 5. Prevenir la propagación de infecciones si se trabaja con enfermos con heridas abiertas. Esterilización tanto de la técnica como del material.**
- 6. Es muy importante lavarse siempre las manos cuando se acaba una sesión con un paciente.**

# TEMA 22: Farmacología para el tratamiento del cáncer

## TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Fármacos citostáticos o antineoplásicos: evitan la división celular para evitar la proliferación y aparición de tumores.

El cáncer se caracteriza por unas células que han descontrolado sus mecanismos que regulan la división, por eso hay una división excesiva que provocan tumores localizados o diseminados y todo ello puede afectar a tejidos adyacentes y estructuras vecinas.

El objetivo del tratamiento del cáncer es radicar el máximo número de células malignas posibles. Se puede hacer de diferentes maneras para conseguir una curación total, disminuir el tamaño del tumor, mejorar la sintomatología ...

Para los tumores primarios se puede utilizar la cirugía para extirpar el tumor o la radioterapia. También se puede tratar con farmacológico, es decir, la quimioterapia. Este también nos sirve para el tratamiento de metástasis o evitarlas después de una cirugía o de una radioterapia.

La quimioterapia puede ser:

- **Exclusiva:** sólo utilizar quimio.
- **Adyuvante:** después de hacer una cirugía o radioterapia, podemos hacer una quimio para evitar la proliferación de metástasis.
- **Neoadyuvante:** se hace el tratamiento farmacológico antes de una cirugía y de una radioterapia con el objetivo de reducir el tamaño del tumor.

## QUIMIOTERAPIA

### Características

#### 1. Tratamientos personalizados

Buscar el mejor fármaco para un paciente en concreto dependiendo de sus características.

- Dependiendo el tipo de tumor, el tratamiento será diferente. (cáncer de pulmón, de colon, de mama, de ovario ...).
- **Estadaje:** en qué punto se encuentra un tumor respecto a su tamaño (t), infiltración en ganglios linfáticos (n) y aparición o no de metástasis (m).
- El estado del paciente: si es capaz de admitir y soportar los efectos tóxicos que le provocarán.
- Se administran la mayoría por vía intravenosa. También se administran por vía oral como el glucocorticoides.

- Las dosis deben ser ajustadas porque son fármacos muy tóxicos ya que pueden afectar a tejidos sanos. Se calculan por  $\text{mg} / \text{m}^2$  ( $\text{mg}$  x superficie corporal del paciente).

**2. Enfermería especializada:** Han recibido una formación especializada, ya que los fármacos son muy tóxicos y se debe saber la dosis y manipulación de los mismos.

**3. Diferentes sensibilizados a la acción de los fármacos:** Pueden a ver respuestas diferentes al tratamiento por:

- No homogeneidad celular: las células del tumor no son todas iguales, sino que pueden estar en diferentes fases del ciclo celular, pueden presentar diferente anatomía, bioquímica ...
- Los fármacos son más eficaces en células en división rápida. Si las células se encuentran en fase G0 de la mitosis o latentes no les afectará casi. De este modo, las otras células de otros tejidos sanos que también se dividen rápidamente, también se verán afectadas.
  - Puede ser útil hacer una citorreducción previa a la quimio, es decir, una cirugía del tumor para hacer que las células vuelven a dividirse rápidamente y sean más sensibles a los fármacos.
- Resistencia al tratamiento: las propias células tumorales pueden hacer mutaciones espontáneas para defenderse contra el tratamiento.

**4. Polifarmacia mejora el tratamiento:** Es mejor utilizar varios fármacos que tengan diferentes mecanismos de acción que puedan actuar en diferentes dianas (síntesis de proteínas, provocan hipoxia al tumor ...).

**5. Toxicidad, Afectación a células sanas:** (ya explicada arriba). Para evitarlo se aplica la quimio en ciclos / sesiones para que las células sanas se puedan recuperar.

Antes de una sesión de quimio se hace una analítica para ver si el paciente se encuentra en buen estado.

**6. Fármacos complementarios paliativos** ya que pueden aparecer efectos adversos como náuseas, vómitos alergias ...



# CLASIFICACIÓN DE CITOSTÁTICOS

## A. Formadores de enlaces con el ADN:

Esto produce una alteración irreversible impidiendo la replicación y transcripción del ADN.

El fármaco ha incrustado un radicado alquilo o un complejo de platino dentro de las cadenas de ADN de las células tumorales y no se podrán replicar ni transcribir a ARN haciendo así que no se puedan crear proteínas → división celular parada → célula entra en apoptosis y muere.

- **Alquilantes:**
  - o Mostazas nitrogenadas: ciclofosfamida
  - o Sulfonados: busulfan
  - o Nitrosoureas
- **Complejos de platino:** Carboplatí, oxaliplatino.

Son muy tóxicos y llevan muchas alteraciones a nivel de médula y pueden provocar **anemias, leucopenias, trombocitopenias, afectan a células sanas.** Por este mecanismo de acción que tienen, provocan **alopecias** y sobre todo los derivados del platino tienen un efecto adverso muy típico que son las neuropatías periféricas.

## B. Productos naturales:

Son derivados de microorganismos, vegetales, etc. Hay muchos que han derivado a fármacos citostáticos.

- **Tenemos antibióticos citostáticos:** que no tienen nada que ver en los antibacterianos que hemos hablado en el tema anterior. No son antibióticos contra microorganismos. encontramos:
  - o antraciclinas son derivados de determinados hongos de cepas de estreptomices que vimos que inhibían la proliferación de células y pensaron que para el cáncer serían buenas. Al principio eran muy tóxicos pero ahora se han hecho semisintéticos como la Doxorubicina que se utiliza muchísimo. El problema es que dan problemas cardíacos, son cardiotóxicos por tanto se deberá vigilar mucho.
  - o bleomicina
- **inhibidores de la mitosis :** Actúan directamente en el ciclo celular impidiendo la mitosis y el huso mitótico.
  - o Vincristina y vinblastina → Son derivados de las hojas de la vinca rosea.
  - o Taxoides o Taxanos. Son derivados de la corteza del tejo del pacífico. Inhibe el crecimiento celular y también se han hecho derivados semisintéticos. Paclitaxel, Docitaxels que son derivados

taxoides que inhiben la mitosis (cánceres de pulmón son muy útiles).

- **Inhibidores de las topoisomerasas:** Son enzimas que están en el núcleo de las células que provocan cortes en las cadenas de ADN para favorecer la separación de las dos cadenas y favorecer la replicación y transcripción. Los fármacos como el irinotecán
- **Enzimas:** Asparraginasa. Rompe el aminoácido de la asparagina. La célula no tiene este aminoácido y no puede sintetizar proteínas impidiendo el ciclo celular.

C. **Hormonas y antihormonas:** tenemos estos dos grupos ya que hay determinadas líneas celulares que están en algunos tejidos que se llaman hormonosensibles como la mama, la próstata, el endometrio.

Estos tejidos crecen en función de las hormonas específicas (mama → estrógenos, endometrio → progestágenos, próstata → andrógenos) y por eso se llaman hormonodependentes, es decir cuantas más hormonas, más proliferación de tejidos. Por lo tanto se utilizan antihormonas para evitar la multiplicación.

En cáncer de mama y endometrio podríamos administrar antiestrógenos o antiprogestágenos o agonistas del agonotropina que libera estas agonotropinas desde el hipotálamo que hace que se desensibilizan los receptores en el que se es útil para el tratamiento. Por ejemplo los andrógenos o antiandrógenos para el cáncer de próstata.

Glucocorticoides también son un ejemplo de estas hormonas por su efecto limfocítico podrían ser para determinados linfomas o leucemias

D. **Antimetabolitos:** son fármacos que parecen químicamente a alguna sustancia que la célula necesita para su división y actúan impidiendo esta división o bloqueando algunas enzimas que se necesitan para la división celular.

- Uno de ellos es el metotrexato: inhibe una enzima necesaria para la síntesis de ácido fólico. El ácido fólico es necesario para sintetizar todas las bases púricas y pirimidínicas de los ácidos nucleicos. Por lo tanto, es muy útil para el tratamiento oncológico, ya que inhibe la síntesis de los ácidos nucleicos.
- También encontramos el fluoruracil, es un derivado de uracilo, de una de las bases nitrogenadas para los ácidos nucleicos. Capacitabina también es un análogo (similar) al uracilo o la mercaptopurina es un fármaco que interfiere en la síntesis de las purinas. Lo que hacen es como que se parecen al uracilo o a la adenina o citocina, se incluyen dentro de las cadenas de Ácido nucleico y en el momento de la transcripción cuando se lee el fármaco en lugar de las bases nitrogenadas correspondiente la

división y transcripción también se detiene. Por lo tanto, es otro mecanismo de acción para impedir la división celular.

E. **Inhibidores de las proteincinasa:** son unas proteínas que están en las vías de transmisión de señal que depende mucho de quinasas. Estas proteínas tienen mucho que ver en la transcripción de genes y la síntesis de ADN y la proliferación celular, si todo esto lo podemos inhibir de alguna forma también aturaríamos la división celular.

- Imatinib (Acaban todos en -inib). Hay muchos pero tenemos que encontrar la proteincinasa que está afectando a determinada vía en aquella célula tumoral. Tenemos que pensar que tenemos más de 800 proteincinasas al organismo. El tema de la investigación de proteincinasas es muy amplio ya que merece mucho la pena buscar y encontrar la adecuada para cada una.

F. **Anticuerpos monoclonales:**

- trastuzumab: Es el anticuerpo monoclonal contra R2 (factor de crecimiento epidérmico).
- rituximab: Inhibe un antígeno sobreexpresado en linfomas malignos. Las personas que expresan este antígeno (CD20), se podrán beneficiar del rituximab.

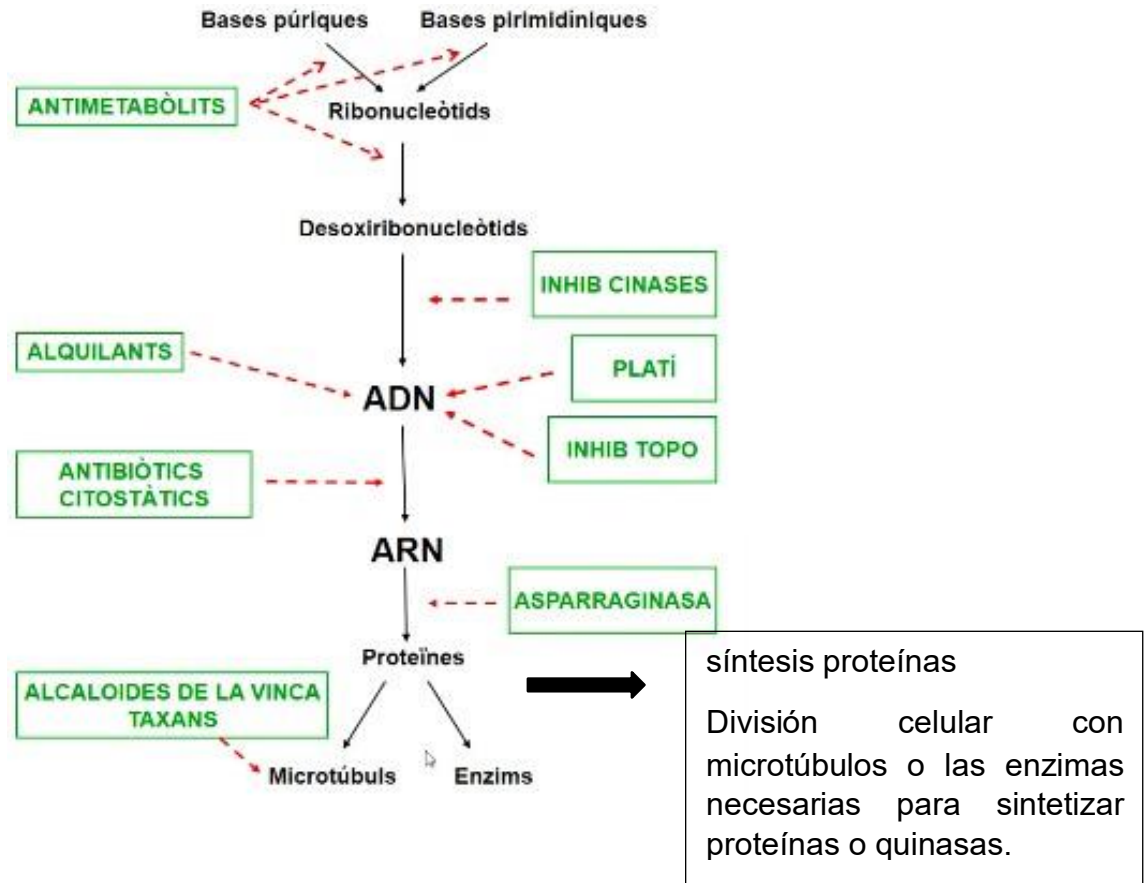
G. **Otros:**

- interferones: Actúan aumentando la inmunogenecitat (defensas del paciente) son unas sustancias que se sintetizan cuando una célula es inyectada por un virus. Nuestras células crean estos interferones y nos tendremos que aprovechar para que nos ayuden en el tratamiento contra el cáncer. El cáncer de mama, las leucemias, sarcoma de Kaposi, se pueden minimizar y ralentizar a gracias a ellos. También son fármacos antivíricos para la hepatitis

Encontramos muchos tipos de fármacos algunos típicos de ciclo celular y otros que actúan fuera (aumentando defensas, inhibiendo las proteincinasas).

## MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS CITOSTÁTICOS

Aquí tenemos un esquema de los diferentes fármacos mencionados anteriormente. Inhibidores de cinasas, inhibidores de platino, inhibidores de topo, alcaloides de la vinca o vaqueros, etc. Y sobre el esquema se para recordar en qué lugar actúan.



Por ejemplo:

- Los antimetabolitos: actúan contra las bases púricas y pirimidínicas
- Agentes alquilantes, del platino o topoisomerasa: formando enlaces covalente en el ADN.

## EFFECTOS INDESEABLES DE LA QUIMIOTERAPIA

Se producen porque no sólo afectan a las células tumorales sino que también a las sanas. Por eso cuando a dosis más altas más toxicidad, por lo que será importante la utilización de diferentes fármacos para disminuir las dosis y así la toxicidad. Actuando en diferentes fármacos ampliamos el espectro de los mecanismos de acción posibles y actuamos sobre diferentes dianas farmacológicas con un efecto sinérgico para eliminar las células tumorales.

Los efectos adversos más importantes afectarán a células de rápida división y muchos fármacos tienen efectos adversos contra células implicadas en el sistema inmunológico (linfocitos, defensas) haciendo fácil la aparición de infecciones.

Algunos fármacos tienen una toxicidad específica contra determinados órganos como las antitubercílicas que afectan especialmente sobre el corazón. La mayoría de fármacos son teratógenos (riesgo elevado en el embarazo) por lo tanto tendremos efectos indeseables variados por muchos factores.

Aquí tenemos algunos:

### 1. De aparición inmediata

- Náuseas y vómitos: se que los fármacos estimulan el centro del vómito por tanto previamente a la quimio debemos administrar unos fármacos que nos eviten los vómitos → Ondansetron (inhibe el receptor dacerotonina)
- Necrosis tisular local: son fármacos muy irritantes que pueden provocar llagas ya que son endovenosas y el endotelio estará lesionado por la irritación. Siempre se intenta hacer la administración para ciclos para que esto no ocurra. Si se oral, la aparición de las llagas será mas común en la lengua y en el tracto gastrointestinal.
- insuficiencia renal: Ya que se metaboliza y elimina por riñón y son muchos fármacos en poco tiempo. Puede aparecer este síndrome renal por acumulación a la vez de eliminarlos. enfermería controla todos los síntomas que puedan aparecer
- Reacciones de hipersensibilidad: erupción cutánea, reacción anafiláctico.
- alteraciones hematológicas: Las células sanguíneas estarán afectadas. Reducción de hematíes, plaquetas, etc .. Daremos fármacos que favorecen la formación de colonias como el filtrastin, hierro o heritropoetina para controlar las anemias
- alopecia
- cuadros gastrointestinales: Diarreas, estomatitis
- Disminución de las defensas: infecciones ya que estás bajo de defensas.

### 2. De aparición diferida: días a semanas

- anemia: Muy frecuente
- Alteraciones del esperma: Los fármacos son muy agénicos, alteran el genoma de células tumorales. Por lo tanto si lo hacemos de las células sanas provocamos mutaciones y puede afectar a la fertilidad. Muchas veces antes de la quimio es conveniente plantearse en congelar óvulos y espermas por si más tarde tienen pensar tener hijos.
- Efectos orgánicos en el hígado, riñón... frecuente la artropatía, mialgia, astenia
- Dolor quizás muscular, visceral (Tumor grano metástasis) se da morfina, fentanol .. es decir fármacos opioides.

### 3. De aparición tardía

- Mutaciones: En células o germinales o somáticas, que llevarán a tener cáncer a largo plazo.
- Esterilidad
- Cáncer

## CONSIDERACIONES A FISIOTERAPIA

1. Los citostáticos afectan a la fisioterapia por los efectos adversos que provocan sobre todo los problemas de GI, los desórdenes sanguíneos y el cansancio profundo
2. Aparecen convulsiones y ataxia con vincristina y la vinblastina
3. Algunos días los pacientes no toleran una sesión suave de rehabilitación y puede ser muy desmoralizante tanto por fisio como por el paciente.
4. El fisio será **consciente de la naturaleza debilitantes de los fármacos** y ser sensible a las necesidades de los enfermos según los días.
5. Dar apoyo psicológico, asegurando el paciente que los efectos adversos generalmente son transitorios y que recuperará la rehabilitación en días que se sienta mejor
6. Fisio intervendrá en **terapias para reducir dolor y ansiedad.**
7. Alentar a los enfermos y el **apoyo psicológico** que pueden hacer fisio y terapeutas ocupacionales para poder mejorar la calidad de vida de los pacientes.

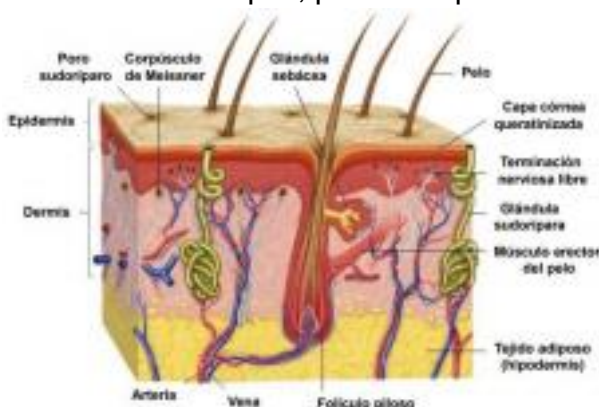
# TEMA 23: MEDICACIÓN POR VÍA TÓPICA

En este tema, tiene mucha importancia:

- El estado de la piel.
- El vehículo que utilizamos para favorecer la absorción a través de la piel (excipientes).
- El fármaco utilizado en función de la patología que vengamos tratar. Buscar el principio activo más adecuado.

A sus apuntes está más explicado todo el tema de la piel, pero lo importante es:

- La primera capa de la **epidermis (córnea)** es la que provoca más resistencia a los fármacos a atravesar la piel.
- **La epidermis** (La más delgada): no está vascularizada, no puede haber efectos sistémicos a la aplicación de un fármaco. Si que hay terminaciones nerviosas sensibles al dolor y al tacto. Se sintetiza la melanina.
- **La dermis** es donde están todos los plexos de la piel: folículos pilosos ... Si que tiene vascularización (puede haber efecto sistémico), terminaciones nerviosas ...
- **Tejido subcutáneo adiposo**: Hay terminaciones nerviosas sensibles al tacto, dolor ...



## FUNCIONES DE LA PIEL

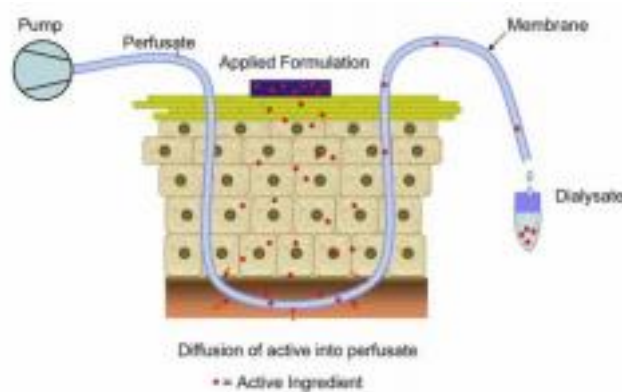
- Regulación T° corporal
- Actividad de barrera
- Defensa frente traumatismos externos
- Acción antimicrobiana: pH ácido de la piel
- Acción metabólica: CYP
- Detección sensorial
- Función excretora: conductos del sudor
- Absorción sustancias: por la permeabilidad de la piel (con o sin efecto sistémico)
- Melanogénesis: síntesis de la melanina

## ABSORCIÓN A TRAVÉS DE LA PIEL

- Difusión pasiva: la mayoritaria, la capa más resistente será la córnea.
- Folículos pilosos
- Glándulas del sudor

## BIODISPONIBILIDAD CUTÁNEA

¿Cómo podemos medir la biodisponibilidad cutánea de un fármaco? · **Microdiálisis:** tubo que atraviesa hasta la capa más profunda de la piel y sale por otro lado, semipermeable por donde podremos ver la cantidad de fármaco capaz de llegar a la capa más profunda.



- **Tape stripping:** Administramos principio activo sobre la piel, dejamos pasar unas horas para que penetre, aplicamos una cinta adhesiva y la estiramos haciendo una descamación de la piel donde se valorará la concentración de fármaco que hay.

## FACTORES QUE MODIFICAN LA ABSORCIÓN DE LA PIEL

- **Estado de la piel:** Cuando hay lesión en la piel, la absorción se favorece. Sobre una cicatriz se hace más difícil.
- **La edad:** el grosor de la piel incrementa con la edad, por lo tanto va disminuyendo.
- **Irrigación cutánea:** Si hay buena circulación, buena absorción pero con riesgo de tener más efecto sistémico que local.
- **Zona de absorción:** Donde la piel es más fina
- **Grado de hidratación:** Cuanto más hidratada más absorción.
- **Liposolubilidad**

Para favorecer la absorción de la piel:

- Excipientes: etanol, dimetilsulfoxic (disolventes), ácidos grasos, propilenglicol...
- Modificación del estrato córneo: descamar la piel, así el fármaco lo pasamos directamente a la dermis.
- Iontoforesis/fonoforesi: corrientes eléctricas y US respectivamente.

# TIPO DE PREPARADOS POR VÍA TÓPICA

## INDICACIONES

- Recubrir la piel: refrescantes, filtros solares
- Acción local.
- Acción general

## FUNCIÓN DE LOS EXCIPIENTES

Dar al preparado la consistencia adecuada para ser aplicado sobre la piel y transportar los fármacos.

Los excipientes deberían reunir las siguientes condiciones:

- Sustancias inertes, pero que los necesitamos para poder fabricar el medicamento y que nos mejoran la absorción.
- No reaccionar con los principios activos.
- Actuar sólo como vehículo de transporte, por eso hay que solubiliza la sustancia medicamentosa y que la ceda a la superficie de la piel o a capas más profundas.
- No oler.
- No manchar la ropa.
- Eliminarsse fácilmente con agua.

## EXCIPIENTES SÓLIDOS

No saber de memoria, pero si tener una idea. Tener un poco de idea de quien hace la acción. No tienen forma farmacológica, pero les estamos dando una utilidad

### INORGÁNICOS:

- Silicato de aluminio y magnesio.
- Bentonita, que es un silicato de aluminio coloidal, insoluble en agua. Cuando se mezcla forma un gel que sirve para estabilizar mezclas de polvos con líquidos.
- Calamina, es un compuesto de zinc; tiene propiedades astringentes. Se adhiere a la piel forma una capa protectora y ayuda a secar lesiones. · Talco, es secante.
- **Dióxido de titanio**, se usa fundamentalmente como protector solar. Polvo que se hace en forma de pasta, que deja una membrana blanquecina encima de la piel.
- **Óxido de zinc**, Es de uso muy frecuente en la preparación de pastas y lociones. Es protector, refrescante y astringente. Cuidado heridas, ayuda a cicatrizar.
- Almidón, constituido por gránulos de polisacáridos vegetales. Es absorbente, pero tiene la desventaja de que puede servir de medio de cultivo para bacterias y / o levaduras.
- Estearato de zinc, es untuoso al tacto; sirve para la preparación de pastas. · Manteca de cacao: grasa natural formada por triglicéridos del cacao. · Utilizada en cosmética y alimentación.
- **Cera**: ésteres de ácidos grasos con alcoholes de alto peso molecular. Se obtienen de la secreción glandular de las abejas o a partir de hidrocarburos a través de procesos petroquímicos en las refinerías. Por su carácter hidrófobo son protectoras, lubricantes e impermeabilizantes. Útiles en la fabricación de lápices labiales, estabilizadoras de cremas y emulsionantes.

- **Parafina sólida:** hidrocarburo de 20 a 40 carbonos obtenido de la destilación del petróleo. Insoluble en agua, útil en cosmética.
- **Polietilenglicol 4000:** soluble en agua, sus aplicaciones son como disolvente en soluciones acuosas. Útil en cosmética.

## EXCIPIENTES SEMISÓLIDOS

### GELIFICANTES:

Sustancias que mezcladas con agua forman soluciones coloidales y se usan como dispersantes. Ejemplo: la goma tragacanto, la goma arábiga, la metilcelulosa y derivados y el carboxipolimetilè. vaselina

### GRASOS:

- **Ceras fluidas:** son ésteres de alcoholes grasos (estearílico, cetílico). Útiles en la fabricación de cremas.
- **Grasas untuosos:** la lanolina de origen animal y la vaselina obtenida del refinado del petróleo. Útiles en la preparación de cremas.

## EXCIPIENTES LÍQUIDOS

Para solubilizar el principio activo:

- El agua purificada, ya sea por destilación, ósmosis o intercambio iónico, es uno de los ingredientes más comunes en las soluciones de uso dermatológico.
- Glicerol o glicerina: se usa en lociones y geles.
- Etanol, al 95-96% o diluido en agua es un solvente muy común. El alcohol isopropílico puede provocar reacciones alérgicas.
- Propilenglicol: líquido incoloro para preparar ungüentos y cremas. Permite la incorporación de muchos principios activos. Se ha demostrado que penetra a través de la piel y facilita el transporte de los fármacos.
- Grasas fluidos y aceites, son de origen vegetal y de estabilidad limitada, ya que tienden a oxidarse. Los más habituales son el aceite de almendras, el de coco, el de linaza, el de oliva, el de ricino, etc. Se usan preferentemente en cosmética. También hay de origen mineral como la parafina líquida y el polietilenglicol 300.
- Otros como el cloroformo, el éter o el sorbitol son menos utilizados.

**ACCIONES DE LOS PREPARADOS TÓPICOS** No tienen acción farmacológica, pero pueden tener una cierta utilidad (aparte de preparar el medicamento). Otras utilidades:

1. **Astringente:** desecación de los exudados a las lesiones cuando hay pérdida de tejido cutáneo. Heridas que, supurando, contrae las capas de la piel. Son vasoconstrictores (para las hemorragias) y hemostáticos. El más utilizado es el óxido de zinc, que ayuda a cicatrizar.
2. **Emoliente:** es el efecto de ablandar la piel y corregir la sequedad. Dan la humedad adecuada en el estrato córneo que recupere flexibilidad. Ejemplo: cremas, glicerina (medicamento por vía tópica). Sirve para hacer las emulsiones O / A, A / O.
3. **Rubefaciente:** provocan vasodilatación intensa, de la que se pueden derivar efectos analgésicos (por efecto del calor que provoca) y antialopètics. También provocan rubor y calor. Ejemplo: esencias de vegetales, cloroformo, amoníaco, alcanfor, mentol.
4. **Protectora solar:** absorción o reflexión de la luz ultravioleta. Dióxido de titanio.
5. **Hidratante:** se evita la evaporación o se retiene agua sobre la piel.

# REFLEX AEROSOL

## COMPOSICIÓN PARA ML:

- ALCANFOR 40 mg - sustancia rubefaciente
- SALICILATO DE METILO 25 mg - único analgésico
- ESENCIA TREMENTINA 65 mg - sustancia rubefaciente
- MENTOL 40 mg - sustancia rubefaciente

## ACCIÓN Y MECANISMO:

Analgésico, antiinflamatorio y rubefaciente. Hacen efecto sinérgico toda la composición (excipientes con principios activos analgésicos).

# PATOLOGÍA SUSCEPTIBLE DE TRATAMIENTO TÓPICO

Por vía tópica se pueden tratar:

## Enfermedades no traumáticas:

### AINE, Glucocorticoides:

- Enfermedades reumáticas, inflamatorias y degenerativas
- Neuralgias
- Dolores musculares, articulares y nerviosos
- Ciática
- Artrosis
- Artritis ☐ Glucocorticoide por vía tópica
- Lumbalgia

### ESCINA HEPARINA

- Trastornos de irrigación
- Inflamaciones venosas
- Trombosis ligeras ☐ cremas de heparina
- Varices
- Úlceras crurales
- Hemorroides: GLUCOCORTICOIDES, LIDOCAÍNA
- Forúnculos: ANTIBACTERIANOS Y ANTISÉPTICOS
- Picaduras de insectos: ANTIHISTAMÍNICOS
- Acné: PERÓXIDO DE BENZOILO, AC. SALICÍLICO, AC. RETINOICO, ERITROMICINA.

### ISOTRETINOÍNA

- Alopecia: MINOXIDIL
- Infecciones bacterianas, fúngicas y parasitarias: ANTIBIÓTICOS -
- Urticaria: calamina, ANTIHISTAMÍNICOS
- Psoriasis: GLUCOCORTICOIDES, VITAMINA A, AC. SALICÍLICO -
- Eritema solar: LOCIONES HIDRATANTES
- Quemaduras: SULFADIACINA ARGÉNTICA
- Herpes: ACICLOVIR antivírico.
- Verrugas: AC. SALICÍLICO
- Etc.

Enfermedades traumáticas: Ella le da más importancia a estas -

Golpes

- Dislocaciones
- Esguinces
- Hemorragias
- Tendinitis ☞ antiinflamatorio
- Lesiones deportivas
- Espasmos musculares

## CONSIDERACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LAS LESIONES DEPORTIVAS

Como el tratamiento de muchas de las patologías del grupo 1 ya se han estudiado en los capítulos correspondientes, nos centraremos aquí en el tratamiento tópico de las lesiones deportivas, un campo propio de los fisioterapeutas. Cuando hay un traumatismo, ya sea por sobrecarga o por carga incorrecta, se debe realizar, en primer lugar, un examen cuidadoso, inspeccionando la zona, palpando y verificando la funcionalidad de la parte afectada y después realizar una anamnesis del paciente, es decir, realizar un buen diagnóstico. Lo ideal sería que fuera un médico quien realizara esta inspección, pero la realidad es que muchas veces son fisioterapeutas, masajistas o, incluso los entrenadores quienes intervienen, por tanto, se hace imprescindible indicar la manera correcta de actuar.

El tejido afectado por un traumatismo da una serie de síntomas como inflamación, edema, tumefacción, lesión tisular, dolor. Por lo tanto, se deben utilizar sustancias que mejoren esta situación.

### Campos de acción

- Analgesia
- Reabsorción de los hematomas y los edemas que, en muchos casos, causan dolor por la presión que provocan.
- Detener la inflamación y la irritación
- Mejorar el flujo sanguíneo arterial para contribuir a la reparación, así como tener una buena microcirculación de drenaje.
- Evitar los trombos o disolverlos para no llegar a la isquemia y la necrosis del tejido.
- Estimulación percutánea para regenerar el tejido.
- Cuando se ha hecho el diagnóstico, se eligen los medicamentos adecuados para cada intervención.

## 1. Si el objetivo es tratar el dolor, se usan analgésicos:

- Sustancias de efecto anestésico local puro, como la benzocaína y la lidocaína.
- Los AINE, que también disminuyen la inflamación. Ex: salicilatos, diclofenaco, ibuprofeno.
- Los antiinflamatorios esteroideos, como los corticoesteroides
- El dimetilsulfóxido (DMSO), mejorador de la absorción. Sirve para solubilizar sustancias. Se puede considerar excipiente, pero también tiene cierta acción analgésica. El DMSO es una sustancia orgánica muy polar, higroscópico y miscible en agua, que se reabsorbe rápidamente a través de la piel y está recomendada para lesiones agudas.
- Principios contrairritantes, que provocan una pequeña irritación sobre la piel para mitigar un dolor más fuerte:
  - Rubefacientes: salicilato de metilo.
  - Irritantes: capsaicina (lo vimos para dolor neuropático). Sustancia natural que está en forma de parche, y notas un calor y picor porque provoca un vaciamiento de las vesículas de la sustancia P (esta sustancia provoca dolor). Por lo tanto, da analgesia por depresión de la sustancia P
  - Refrescantes: mentol.
  - Vasodilatadores: nicotinato de metilo, sustancia muy hiperémica, que favorece la circulación sanguínea y esto aporta nutrientes y sustancias antiálgicas. Es una de las sustancias que más calor mujer sobre la piel.

## 2. Objetivo: reabsorción y mejorar irrigación:

- Extractos vegetales: la **Escina**: existe por vía tópica y vía oral. Es muy efectiva para tratar insuficiencias venosas (sobre todo de piernas), favorece el retorno venoso. Es un principio activo que se extrae de las semillas del castaño de Indias. Actúa disminuyendo la permeabilidad y fragilidad de las paredes de los capilares y, por tanto, disminuye el paso excesivo de proteínas y de líquido (exudado) de los vasos hacia los tejidos; por lo tanto, tiene un efecto antiedema.
- El árnica (extracto de las flores en forma de hielo) tiene efectos similares al Escina: favorece la irrigación y evita edemas. Es muy tóxica por vía oral.
- La heparina y los heparinoides, aparte de ser anti trombótica, tienen varias propiedades: aumentan la reabsorción de los hematomas y edemas son vasodilatadores y estimulantes de la circulación y tienen un efecto anticoagulante. Son útiles para el tratamiento de flebitis, tromboflebitis y afecciones del sistema venoso superficial (ver tema 17).
- Hialuronidasa: tiene actividad trombolítica y antitrombótica. Reabsorbe edemas y hematomas por licuación del ácido hialurónico. Es una enzima dispersante que modifica la permeabilidad del tejido conjuntivo para hidrólisis (rompe) el ácido hialurónico. Ayuda a la absorción y mejora la irrigación.

### 3. Objetivo: la inflamación:

- Antiinflamatorios AINE.
- El Escina tiene un efecto inhibitor del edema en la fase inicial de la inflamación postraumática.
- La heparina y los heparinoides también tienen una cierta acción antiinflamatoria por tres mecanismos diferentes:
  - interaccionan con las enzimas del complemento inhibiendo su activación a diferentes niveles,
  - inhiben factores de la coagulación que intervienen en el proceso inflamatorio como calicreína, factor XII y trombina y, - interfieren con mediadores de la inflamación como histamina, serotonina, bradiginina y prostaglandina E1.

### 4. Objetivo: regenerar el tejido:

- La alantoína: Es un "nutriente" para las células; estimula su desarrollo, cuidado heridas y acelera la cicatrización.
- Aceites volátiles hiperémicos (esencias): favorecen la irrigación por el efecto vasodilatador.
- El nicotinato de metilo es vasodilatador que provoca una acción marcada y localizada de calor en la piel, aumentando el flujo sanguíneo y, en consecuencia, la regeneración tisular, porque aporta nutrientes.
- El dexpanthenol: pertenece al grupo de las vitaminas B; actúa de manera indirecta aumentando la permeabilidad de la heparina. Favorece la regeneración de piel y mucosas; es útil en fisuras, heridas, quemaduras, escaras y eritema solares.

## TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

1. Frío: reduce flujo sanguíneo, inflamación y dolor
2. Calor (es contra-irritante): aumenta flujo sanguíneo y la relajación muscular y disminuye la rigidez
3. Fisioterapia: para recuperar la funcionalidad
4. ultrasonido
5. Microondas y onda corta
6. Láser de baja intensidad
7. Masaje = calor
8. "PRICES": **P**rotección (evitar la causa), **R**eposo, **H**ielo (**I**ce), **C**ompresión (vendajes de la periferia hacia el corazón), **E**levación y **S**oporte (aparatos para inmovilizado o deambular).

## CONSIDERACIONES A FISIOTERAPIA

1. Las contraindicaciones principales de estos preparados son la hipersensibilidad o alergia.
2. Se aplicarán los medicamentos sobre piel intacta, evitando mucosas o zonas con heridas donde el fármaco podría acceder a la vía sistémica. 3. La administración de grandes cantidades y / o durante largos períodos de tiempo puede dar efectos adversos sistémicos (gastritis, urticaria, cefalea, edemas, antiagregación plaquetaria, etc.)
4. El masaje, los vendajes oclusivos y los rubefacientes facilitan la absorción.

# TEMA 24: FÀRMACS PER IONTOFORESI I FONOFRESI

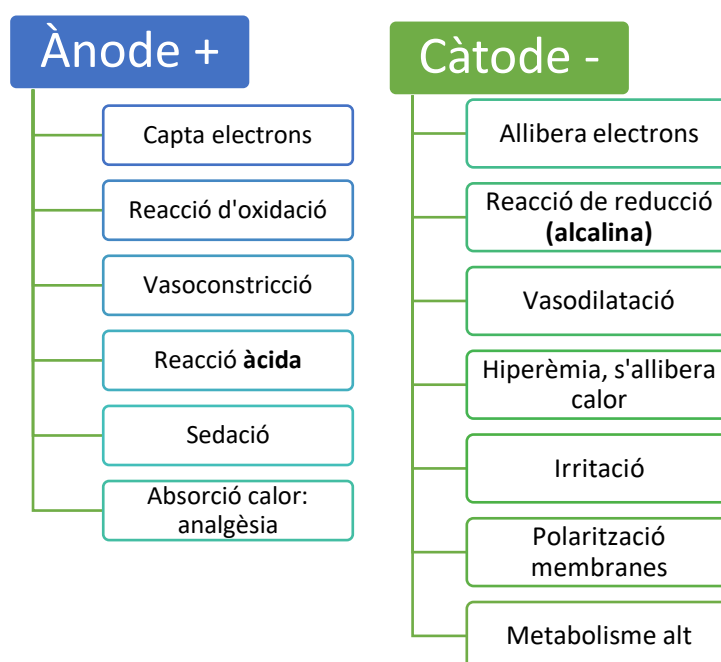
## IONTOFORESI

Tècnica que permet administrar fàrmacs ionitzats a traves de la pell gracies a la acció de un corrent elèctric (aplicació de la electroteràpia).

Sabem que: aplicant elèctrodes sota aquesta pell provoca canvis iònics depenent del elèctrode.

**ELECTROTERÀPIA:** corrents de baixa freqüència, constant i unidireccional.

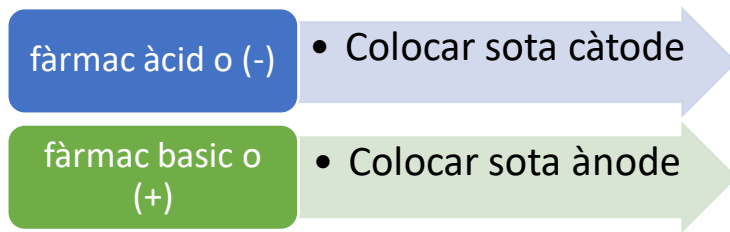
### CANVIS IÒNICS



El **ànode positiu** capta electrons de substancies que hi ha sota la pell i en conseqüència aquestes substancies si perden electrons s'oxiden provocant un medi àcid (tenir en compte quan apliquem fàrmacs).

**EXEMPLE:** Si tenim un medi àcid i volem un fàrmac ionitzat, les molècules a aplicar que s'ionitzin be a medi àcid son **fàrmacs amb PK contrari = BÀSICS** O be un io carregat positivament → millora de la penetració a traves de la pell.

Sota **càtode negatiu** allibera electrons captats per les substancies de sota la pell fins reduir-les i el medi que ho provoca es alcalí per tant **fàrmacs àcids** afavoreixen la ionització ( ionitzen amb càrrega - ) es repel·leixen i afavoreix la penetració sota la pell.



## INDICACIONS

- Contusions
- Luxacions
- Distensions
- Contractures
- Sobrecàrregues
- Neuràlgies

## ELECTRÒLISI DE L'AIGUA

Per entendre les reaccions d'oxidació i reducció com l'exemple del aigua però passa en qualsevol substància.

El que fem al fer iontoforesi es com una electròlisi del principi actiu que esta sota l'electrode.

Quan apliquem uns elèctrodes de corrent elèctric amb pol (+) i (-) observem que a un dels pols s'allibera hidrogen i a l'altre oxigen.

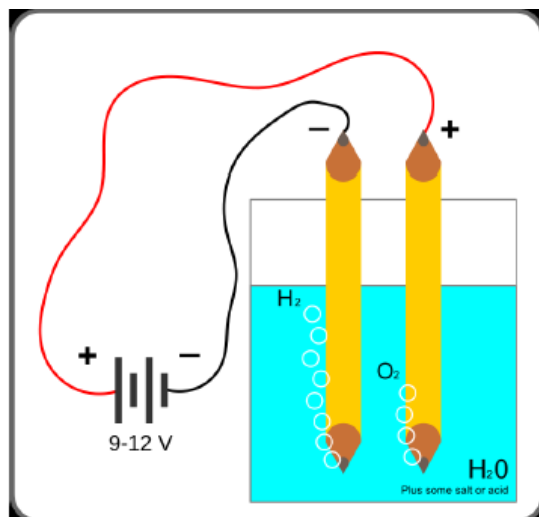
Les substàncies per acció del corrent elèctric s'ionitzen ( ions + d'aigua amb protons que donen acidesa i els oxhidrils que son els - )

**Que passa sota el càtode - ?** l'elèctrode – capta carreges + del aigua ionitzada i com el càtode dona electrons aquests dos protons amb electrons formen una molècula d'hidrogen.

**Que passa sota del ànode + ?** els hidrogenions deixen anar els electrons que es converteixen amb oxigen que s'allibera amb formes de bombolla i tenim els electrons i protons que ha perdut.

Al final quan descomponem l'aigua per electròlisis tenim dos molècules d'aigua o dos litres d'aigua obtenim 2 mols o 2 litres d'hidrogen i 1 d'oxigen.

**TENIR EN COMPTE:** els fàrmacs amb reacció de corrent elèctrica s'ionitzen amb carreges + o -, per tant el que ens interessa amb iontoforesi es **identificar quina es la part activa de la molècula** (per tractar dolor: ionització del salicilat queda (-) llavors posar-ho sota el pol (-))

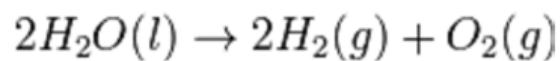


Ionització:  $\text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{H}^+ + \text{OH}^-$

⊖ Càtode :  $2 \text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{H}_2 (\text{gas})$

⊕ Ànode:  $2 \text{OH}^- \longrightarrow \text{O}_2 (\text{gas}) + 2\text{e}^- + 2 \text{H}^+$

L'equació de descomposició per electròlisi final és:



**La substància es posa sota l'elèctrode del mateix signe per afavorir la penetració.**

## APLICACIÓ DE L'ELECTROTÈRÀPIA

No cal entrar, es veuen diferents patologies i com aplicar-la, tipus de tto...

Ho ha posat per tenir en compte les intensitats que s'utilitzen.

INDICACIÓ	APLICACIÓ	DOSIFICACIÓ
Postramatismes recents, molèsties agudes per sobrecàrrega	Transversal o longitudinal, ànode a la zona dolorosa	0 a +; 5 - 7 min/dia 6 - 8 tractaments
Postramatismes antics, molèsties cròniques de sobrecàrrega	Transversal o longitudinal, ànode a la zona dolorosa	+ a ++; 6 - 30 min/3 cops per setmana, 8-12 tractaments
Tensió dura muscular dolorosa	Longitudinal, ànode a la zona dolorosa	+ a ++; 6-30 min/3 cops per setmana, 8-12 tractaments
Neuràlgies (ciàtica)	Longitudinal, ànode a la zona dolorosa	0 a +; 5 - 7 min/dia 6 - 8 tractaments
Sobreentrenament, estrès, nerviosisme.	Longitudinal, en bany hidrogalvànic, ànode al cap.	+; 30 min/ 2 cops per setmana; 6 - 8 tractaments.

Intensitats: + 0,05 mA/cm<sup>2</sup>  
+++ 1 mA/cm<sup>2</sup>

Calculades sobre l'elèctrode més petit

Per a l'aplicació de iontoforesi les intensitats son de 0.1 - .15 mA/cm<sup>2</sup>

## IONTOFORESI

Afavoreix la penetració a través de la pell de **substancies ionitzades** amb finalitats terapèutiques mitjançant un corrent elèctric de baix voltatge.

PRINCIPI: càrregues de igual signe es repel·leixen i entren a l'organisme.

EQUIP: necessitem equip d'electroteràpia de baix voltatge (**màxim 80 Volts**) i intensitats màximes (**0.15 mA/cm<sup>2</sup> de superfície de l'elèctrode**)

FÀRMACS: el fàrmac dependrà de la patologia a tractar (dolor, inflamació...) el medicament mes adequat per administrar amb iontoforesi **son fàrmacs amb ionització fàcil** (sals ionitzables, pèptids de baix pes molecular amb molts aminoàcids positius o negatius).

- S'administra amb una **solució líquida**. (tots els excipients que poden portar les cremes poden alterar la ionització i l'absorció de substancies).

- **Conèixer ionització:** ions negatius i pèptids àcids en elèctrode negatiu, ions positius i pèptids alcalins en elèctrode positiu.

## QUANTITAT DE FÀRMAC INTRODUIT

### Llei de Faraday:

$$M \text{ (mg)} = \frac{PM \cdot I \text{ (mA)} \cdot T \text{ (s)}}{v \cdot 96500}$$

Aquesta llei diu que la quantitat de substància que penetra o s'acumula sota d'un elèctrode es directament proporcional a la intensitat de corrent i temps que es realitza la iontoforesi.

Un altre factor de la proporcionalitat es el **coeficient electroquímic** de la substància es la massa en grams transportada per un colom d'electricitat (paràmetre fixe per a cada substància que es pot calcular a traves de la fórmula).

Coeficient electroquímic = Pes molecular de la substància / per la seva valència x 96500coloms

**Constant de Faraday: 96500 coloms** (càrrega elèctrica que hi ha en un mol d'electrons)

DURACIÓ DE LA SESSIÓ: si tenim totes les dades podem calcular la durada el mes exacte i si ho volem fer de manera mes estandarditzada en clínica fan 5-10min x sessió.

$$T = \frac{M \cdot v \cdot 96500}{PM \cdot I}$$

INTERVAL SESSIONS: dependrà de la potencia del fàrmac (allargar interval 2-3 x setmana) si es poc potent podríem fer sessions diàries.

DURADA DEL TRACTAMENT: Segons els resultats i les reaccions adverses (cremades o problemes de hipersensibilitat o al·lèrgia) es pot allargar tto si els resultats son favorables.

PACIENT: EESS, cara o coll amb sedestació i si el tto es de EEII o tronc DC/S. No carregar el pes corporal sobre un elèctrode.

FORMES D'APLICACIÓ: pot ser longitudinal o transversal.

AVANTATGES: son aplicacions locals no invasius.

**INCONVENIENTS:** la dosificació es defectuosa tant del corrent elèctric com fàrmac, sensibilització o al·lèrgia, eritema.

En clínica pot variar mol l'aplicació de la fórmula amb els resultats obtinguts ja que hi ha que tenir en compte diferents factors com estat de la pell, del fàrmac, la ionització i potència.

Podem impregnar l'esponja amb fàrmac per aplicar la iontoforesi.



També es pot utilitzar per a la hiperhidrosi (excés de sudoració) tto amb aigua.

Amb aquesta taula podem veure segons patologies quins fàrmacs es poden administrar.

PATOLOGIA	IONS SELECCIONATS
Dolor i inflamació	Corticoides, salicilats, AINE
Edema i colagenosi	Hialuronidasa
Calcificacions	Àcid acètic
Lesions obertes	Zinc
Adherències	Fibrinolítics
Hiperhidrosi	Aigua
Anestèsia local	Lidocaïna + epinefrina
Com a vasodilatador	Histamina
Com a vasoconstrictor	Epinefrina
Trombosis	Heparina
Osteoporosis	Calcitonina

## PROPIETATS I FONTS DELS IONS

Veiem alguns exemples per saber sota quins elèctrodes anirien

- HIDROCORTISONA: solució al pol +
- LIDOCAÏNA: solució al pol +
- ÀCID ACÈTIC: solució al 2%, al pol -
- SALICILATS: solució 10%, al pol -
- ZINC: unguent d'òxid de zinc al 20%, al pol +
- HIALURONIDASA: solució comercial, al pol +
- CALCITONINA: al pol +
- HEPARINA: al pol -

## EXEMPLE PRÀCTIC

**Cas:** epicondilitis

**Elèctrodes** de 5x10cm.= 50 cm<sup>2</sup>

**Intensitat corrent:** 0,1 mA/cm<sup>2</sup>

**Intensitat aparell?:** 0,1 x 50 = 5 mA

Aplicar AINE o **Glucocorticoide** busquem bibliografia i trobem algun article per buscar el medicament i va utilitzar **hidrocortisona** que esta en preparacions de crema, pomada, gel, loció en diferents %, com el que ens interessa es una solució aquosa agafem un vial per injecció ( 0.5%) en un vial que conte 5ml.

El medicament es **clorhidrat (-) d'hidrocortisona (+)** per tant s'ha de posar sota **ELECTRODE + (ÀNODE)** volem que el principi actiu que es la hidrocortisona travessi la pell.

### CALCUL:

Vial 5ml d'una solució al 0.5 % per tant hi ha 0.5 g de clorhidrat d'hidrocortisona a 100 ml de la solució.

Llavors si posem tot el vial en una gasa el que obtenim es 0,025 g = **25mg.**

### **Si podem administrar els 5 ml**

Agafem una gasa estèril de 50cm<sup>2</sup> sobre la zona dolorosa i posem els 5 ml i col·loquem l'elèctrode positiu sobre la gasa, amb l'altre elèctrode a 10 cm de distancia. Pot ser tant longitudinalment com transversal.

Un cop amb el px preparat augmenten la intensitat poc a poc per a que no es cremi fins arribar a 5 mA, si el px no aguanta baixem la intensitat de corrent.

QUANT DE TEMPS: (fórmula)

$$t = \frac{25 \cdot 1 \cdot 96500}{362,47 \cdot 5} = 1331 \text{ segons} = 22 \text{ minuts}$$

- 25 mg

fàrmac que volem que penetri

- 1 valencia
- 96500 llei Faraday
- 362.47 pes molecular de la hidrocortisona
- 5 mA intensitat de corrent

**El resultat de la formula es en segons per tant hi ha que passar-ho a minuts.**

**Si la intensitat està amb mA la massa seran mg i si la intensitat es ampers la massa serà grams.**

Si la intensitat es mes baixa perquè no la tolera i sols li podem posar 4 mA tenir en compte que el temps varia. (serà mes llarg)

## PROBLEMA RESOLT

Administració de 0,4 ml de clorhidrat de lidocaïna al 2%.

$$2\% = \frac{2 \text{ g} \dots\dots 100 \text{ ml}}{x \dots\dots\dots 0,4 \text{ ml}}$$

$$x = 0,008 \text{ g} = 8 \text{ mg}$$

Dades:

PM lidocaïna = 270,8

I = 1 mA

Temps = 10 minuts

$$\text{mg} = \frac{\text{PM} \cdot \text{mA} \cdot t}{v \cdot 96500} = \frac{270,8 \cdot 1 \cdot 600}{1 \cdot 96500} = 1,68 \text{ mg}$$

En quin elèctrode?

Quants mg de fàrmac s'han incorporat a la pell?

Administrem 8 mg. En penetren 1,68 mg

El fàrmac sota l'ànode (+)

Què podríem fer per augmentar la penetració?

## PROBLEMA PER RESOLDRE

S'ha de fer un tractament amb 10 mg de dexametasona per iontoforesi sobre l'articulació temporo-mandibular en un cas d'artritis juvenil.

La intensitat del corrent que suporta la pacient és de 4 mA. **Quan ha de durar la sessió?**

PM dexametasona = 392,46

València = 1

## FONOFORESIS O SONOFORESIS

Consisteix en utilitzar ultrasò per a **introduir molècules** de fàrmac a través de la pell.

### PENETRABILITAT:

- Ona ultrasònica: 4-6 cm
- Fàrmacs: 1-2 mm

PRODUCTES: si que va be crema i gel

- Hidrocortisona en crema 1%
- Metacolina + salicilat
- Lidocaïna
- Povidona iodada
- Salicilats
- Zinc

REACCIONS ADVERSES:

- Reaccions d'hipersensibilitat

TRACTAMENT: antihistamínic

### **CONCLUSIONS:**

Encara que no hi ha assaigs clínics per administrar fàrmacs per tractar el càncer, diversos estudis in vivo suggereixen bons resultats amb menys efectes secundaris.

### **CONSIDERACIONS EN FISIOTERÀPIA**

1. Abans d'utilitzar un fàrmac per iontoforesi o fonoforesi, s'ha de cercar bibliografia que n'avalii l'efectivitat i seguretat.
2. L'administració d'aquests fàrmacs amb aquestes tècniques és fonamentalment empírica.
3. L'ús d'aquests fàrmacs en les condicions llistades està basat en l'observació clínica i en articles " ANECDÒTICS" publicats a la literatura científica.