UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUIMICO FARMACOBIOLOGIA

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN EL HOPITAL "DR. MIGUEL SILVA"

TESIS PROFESIONAL

Para obtener título de

LICENCIADA EN

QUIMICO FARMACOBIOLOGIA

PRESENTA

KARIME PINEDA MIGUEL

ASESORA M.C. MARIA SANDRA HUAPE ARREOLA

MORELIA MICHOACAN A JUNIO DE 2013

INDICE

Problemas y antecedentes……..1

Estudios Farmacológicos……..3

Métodos en Farmacovigilancia……10

Clasificación y Mecanismos de Produccion de las Reacciones Adversas (RAM)……12

Clasificación de la gravedad de las Reacciones Adversas……18

Clasificación de los Fármacos……19

Clasificación de las Patologías……19

Secuencia cronológica……19

Factores de riesgo……20

Importancia de establecer programas de Farmacovigilancia en los Hospitales Mexicanos……21

Objetivos de los programas de Farmacovigilancia a nivel Hospitalario……22

Farmacología de los Medicamentos Implicados en las RAMs……24

Antihipertensivos……25

Antibióticos……44

Analgésicos, Antipiréticos y Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)……..94

Inhibidores de la bomba de protones……..105

Anticoagulantes……109

Antiepilépticos……115

Analgésicos Opioides……119

Antihistamínicos……124

Justificación……..128

Objetivos……128

Diseño de la Investigacion……..128

Criterios de Inclusión……..129

Criterios de no Inclusion……..129

Material y Métodos……129

Procedimientos……..130

Resultados……135

Discusión……141

Conclusiones……143

Referencias Bibliográficas……144

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN EL HOSPITAL "DR. MIGUEL SILVA".

PROBLEMA Y ANTECEDENTES

El estudio de los efectos adversos de los medicamentos es una rama de la **farmacología** que se encuentra en franca expansión. La **farmacovigilancia** rama de la **farmacoepidemiologia**, está orientada al estudio de las poblaciones y el uso de medicamentos. La estrategia está destinada a identificar y evaluar los problemas generados espontáneamente o por patrones de uso de medicamentos.

Desde mediados de los años 40 la práctica médica ha cambiado radicalmente. Se fueron introduciendo en terapéutica numerosos antibióticos, fármacos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, neurológicas, neoplásicas, psiquiátricas, respiratorias, cutáneas, o para el tratamiento de síntomas comunes como analgésicos, antiinflamatorias, hipnóticas y ansiolíticos. Se trata de productos que a diferencia de la mayoría de los remedios disponibles en el primer tercio del siglo son capaces de modificar profundamente la fisiología del organismo.[1]

En la actualidad se emplean en el mundo más de 10,000 entidades químico farmacéuticas con finalidades terapéuticas. El consumo de medicamentos a nivel mundial ha crecido vertiginosamente y en los últimos 10 años se ha triplicado.

La llamada **explosión farmacológic**a después de la segunda guerra mundial ha permitido grandes avances en el tratamiento de enfermedades que antes conducían rápida e inexorablemente a la muerte o a una grave incapacidad. Este progreso se ha acompañado de accidentes como la epidemia de focomegalia atribuida a la talidomida que se registró en Europa y en otras regiones a principios de los sesenta. Desde entonces la preocupación por la seguridad de los medicamentos ha contribuido al desarrollo de métodos adecuados para la evaluación de los beneficios y los riesgos potenciales de cualquier tipo de intervención terapéutica ya sea farmacológica o no.

En los años 30 y 40, con la introducción de la terapéutica de las sulfonamidas y la penicilina se inició la ¨**era de la terapéutica farmacológica**¨, desde entonces, ya se conocía la posibilidad de que los medicamentos podrían producir efectos adversos, ya se habían descrito casos de agranulocitosis producidos por medicamentos. Pero fue en esta época que ocurrió el primer accidente grave que dio lugar a modificaciones legislativas. En estados unidos se comercializo un jarabe de sulfonamida con di etilenglicol que dio lugar a más de 100 muertes, en Francia ocurrió algo similar con más de 100 muertes con stalinon, un compuesto orgánico de estaño para tratar forúnculos. Las mayores catástrofes se enfocaban en el problema de la toxicidad de medicamentos.[2]

Sin embargo pasaron 47 años para descubrir que la amidopirina era capaz de producir reacciones adversas graves como potente depresión de la medula ósea, 15 años para sospechar que el sincopen causaba ictericia, y 11 años más para ser reconocida como reacción adversa. La aspirina fue usada por 39 años hasta que fue incriminada como causal de hemorragia digestiva. El ulterior desastre terapéutico, con la producción de una epidemia de focomelia entre los hijos de madres que habían tomado talidomida durante el embarazo, se dio una nueva percepción de los riesgos de los medicamentos y a la modificación de legislaciones en los diferentes países y a la formación de comités de seguridad de medicamentos. La organización mundial de la salud, creo´ al mismo tiempo un centro internacional de monitoreo de medicamentos, tratando de centralizar la información sobre seguridad de los mismos.

En el mercado farmacológico mundial y en nuestro país existen medicamentos, de valor terapéutico potencial relativo, dudoso, nulo o inaceptable, de acuerdo a la clasificación cualitativa de los medicamentos tomada de Laporte y Cols. Estos son comercializados como sintomáticos o en forma de combinaciones o dosis fijas irracionales para afecciones respiratorias o digestivas, antiinflamatorios con miorrelajantes, antiinfecciosos con expectorantes, psicofármacos con antieméticos, antitusivos, expectorantes antihistamínicos.

Cuando se intentan usar en terapéutica humana un principio activo nuevo, primero se demuestra la eficacia e inocuidad del mismo. Para ello se hacen investigaciones preclínicas y clínicas. En la investigación preclínica se administra la sustancia en estudio a diferentes animales de experimentación, durante un lapso prolongado, bajo condiciones estandarizadas, y se evalúa posibles daños histopatológicos, fisiológicos, bioquímicos y electro fisiológicos y otros. Si se supera esta etapa, se pasa a la investigación clínica, la cual se ejecuta en humanos y comprende cuatro fases cuidadosamente planeadas, las tres primeras tienen lugar antes de la comercialización y la cuarta se inicia una vez que el fármaco ha sido aprobado para ser usado en terapéutica.

ESTUDIOS FARMACOLOGICOS

A) PRECLINICO

- **FASE 0 ESTUDIOS EFECTUADOS EN ANIMALES**

  En esta etapa se realizan estudios farmacodinamicos, farmacocinéticos y toxicológicos.

  Los estudios toxicológicos se dividen en agudos (DL50), intermedios (aproximadamente 6 meses), prolongados (años), y los de toxicidad especial: carcinogénesis, teratogénesis, y modificadores de la fertilidad.

B) CLINICOS: ESTUDIOS EFECTUADOS EN HUMANOS

- **FASE 1**

Es diseñado para probar la seguridad del medicamento en los humanos. La dosis optima y los medios de administración pueden ser examinados en estos estudios. Esta fase es normalmente desarrollada en grupos pequeños.

- **FASE 2**

Se trata de individuos con la enfermedad que va a tratar la droga en estudio.

Sin otras patologías asociadas.

Sin medicación asociada.

Se realiza con 200 o 300 pacientes, en esta etapa se desarrolla el estudio de la farmacodinamia y la farmacocinética en enfermos, así como los primeros ajustes de la dosis y la verificación de la eficacia buscada.

- **FASE 2 (TARDIA)**

Etapa de intensificación del ajuste de dosis y del estudio de la eficacia buscada.

Farmacocinética en enfermos.

Observación de reacciones adversas.

Este estudio llega a incluir entre 1000 a 1500 pacientes.

- **FASE 3**

Se diferencia por ser la etapa multicentrica, es decir en varios centros de salud de un mismo país y/o varios países en un mismo tiempo. Los pacientes de esta etapa presentan otras patologías asociadas a la patología que origina el estudio en sí mismo.

Aquí el número de pacientes se eleva a 3000, observándose las reacciones adversas más frecuentes que se confirmaran luego con el uso de la medicación en el mercado. Por lo presente se deben adecuar a las denominadas GMO (Buenas Practicas Medicas) y a las Normas de Armonización de los Ensayos Clínicos Europeos y Ensayos Clínicos Americanos. De esta manera se logra ajustar dichos ensayos a determinadas Normas siendo así posible comparar unos ensayos con otros.

Dicha armonización tiene como objetivo, lograr una coincidencia en la metodología diagnostica y tratamiento efectuado, así como el consentimiento informado del paciente.

- **FASE 4 DENOMINADA FARMACOVIGILANCIA O POST MARKETING**

Después de ser aprobadas las etapas anteriores se llega a la población definitiva de una droga, a través de los Organismo Gubernamentales de Salud de cada país. Después de la cual comienza su venta masiva, originando esta etapa de comercialización una universalización de su uso. Por lo que aparecen nuevas Reacciones Adversas o bien la confirmación estadística porcentual que viene a confirmar la frecuencia de Reacciones Adversas aparecidas en las etapas de estudios clínicos, que como sabemos, utiliza un limitado número de pacientes.

Desde el inicio de la Farmacovigilancia en el mundo existen ejemplos en los cuales las Reacciones Adversas (RAMs) aparecidas en esta etapa pasaron a ser indicaciones nuevas de la droga, tal es el caso de los antagonistas de los receptores de la histamina (Anti- H1), su indicación original fue antihistamínico, siendo bien conocido en la actualidad su efecto en sedación.

Otra gran utilidad de estos sistemas es el ajuste de dosis. A raíz del uso masivo de diferentes drogas, tales como algunos hipnóticos y antihipertensivos, se han realizados modificaciones en las dosis terapéuticas, luego de su comercialización, como resultado del procesamiento de las notificaciones de los profesionales de la Salud.

Es importante destacar que la carga genética es un pilar más a considerar en la terapéutica y, por ende en el marco de las reacciones adversas que traducen una respuesta dinámica de un fármaco en cada huésped o grupo étnicamente similares.

Actualmente se ha incorporado el concepto de los hábitos alimenticios de los individuos y sus respuestas a diferentes fármacos siendo este motivo de estudios y observación en varios países de Europa con Sistemas de Farmacovigilancia con muchos años de experiencia.

Los estudios de f**armacovigilancia** también llamados de postcomercializacion o de fase IV constituyen un conjunto de métodos, observaciones y registros obtenidos durante el uso extendido de un medicamento en la etapa de su comercialización, para detectar reacciones adversas y ocasionalmente efectos farmacoterapeuticos beneficiosos o previstos en las etapas previas de control y evaluación del medicamento.

La detección de reacciones adversas en el periodo pre comercialización tiene el inconveniente de que la población incluida en estos estudios es reducida, si se compara con aquella que efectivamente utilizara el medicamento, por lo que las reacciones adversas poco frecuentes o de lento desarrollo son más posibles de detectar en las etapas de postcomercializacion.

Es decir, que la información obtenida en los ensayos clínicos en la fase III no permite predecir lo que pasara en la práctica clínica habitual con respecto a la aparición de reacciones adversas.

A pesar de la regulación y las legislaciones moderadas sobre medicamentos, pueden ocurrir reacciones graves a medicamentos que se ponen de manifiesto solo cuando es comercializado y utilizado de manera general.

El valor de los efectos adversos se puede establecer definitivamente cuando el medicamento es utilizado por un gran número de pacientes en la población general y en la práctica clínica habitual.

Con el objeto de investigar el comportamiento del medicamento luego de su uso es aprobado, por la autoridad sanitaria, muchos países han creado **SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA** destinados a recoger, analizar y distribuir información acerca de las reacciones adversas, recomendando las medidas que deben adoptarse.

Reacción adversa a un medicamento (RAM) es cualquier efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco o las dosis normales utilizadas en la especie humana, para la profilaxis, diagnostico o tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica.

Un **evento adverso** se diferencia de una reacción o efecto adverso en que no presupone causalidad. Los reportes de eventos adversos relatados por los pacientes al médico, requieren un exhaustivo interrogatorio con el objeto de obtener la mayor información posible que permita adjudicar causalidad y con ello decidir la imputabilidad o la responsabilidad a determinado medicamento o medicamentos causales del evento adverso. Aplicando los criterios de imputabilidad se podrá transformar un evento adverso a un efecto adverso.[5]

Los estudios de **FARMACOVIGILANCIA** consisten básicamente en la identificación de las reacciones adversas, empleando técnicas de análisis poblacional con bases farmacoepidemiológicas para una evaluación permanente de riesgo benéfico de los medicamentos consumidos por la población. Es decir, recolecta, registra y evalúa sistemáticamente la información respecto a reacciones adversas de los medicamentos, cuando son usados en la etapa post comercialización por una población en condiciones normales.[5]

La notificación de casos clínicos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, así como la cuantificación de series de pacientes que presentan una patología y una exposición farmacológica previa comunes son los medios más rápidos para generar hipótesis de relaciones causales entre la administración de un fármaco y la aparición de un determinado efecto adverso. Muchas de estas hipótesis son suficientemente graves o interesantes para merecer un estudio más profundo para ser clarificadas o refutadas, estos estudios pueden ser de tipo experimental, farmacológico o epidemiológico.

El uso extendido del medicamento establece el alcance definitivo de los riesgos (efectos adversos) y de los beneficios (eficacia terapéutica) en sus diferentes indicaciones terapéuticas; dejando en evidencia la importancia de la farmacovigilancia para controlar el medicamento una vez que ha sido aprobado para su uso por la autoridad sanitaria.

En nuestro País la **Farmacovigilancia** está definida como: "La ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información, nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes".

Lo anterior establecido en la **Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002.** Instalación y operación de la Farmacovigilancia, dentro del Marco Jurídico que establece la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, Ley Fundamental del Estado Mexicano ya que consagra en el artículo 4 la garantía de la protección a la salud. Esta Norma Oficial Mexicana dicta los lineamientos sobre los cuales se deben realizar las actividades de la Farmacovigilancia; es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, para los titulares del registro sanitario, comercializadores de los medicamentos y remedios herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios con medicamentos. Según la Norma se entiende por **Reacción Adversa Medicamentosa (RAM):** "Todo efecto no deseado y nocivo para el paciente, que aparece tras la administración del medicamento, que fue prescrito con fines diagnósticos, profilácticos o terapéuticos, de una forma de dosificación de un medicamento o una fórmula magistral, utilizada a dosis y en indicaciones correctas"[(6)]. En el año de 1969, la Organización Mundial de la Salud (OMS), por primera vez dicta una definición de reacción adversa, la cual se modificó en el año de 1972, ésta permanece vigente y aceptada por la mayoría de los centros nacionales, "Cualquier respuesta a un medicamento que sea perjudicial y no deseada, la cual se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función" [(7)].

Para clasificar las RAM los autores Rawlins y Thompson se basaron en dos aspectos: la posibilidad de predicción de las RAM y su relación con la dosis administrada. [3]

Con la farmacovigilancia se puede generar:

1.- Conocimiento de la real situación referente al uso racional y la generación de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en una determinada comunidad.

2.- Detección de las RAM más frecuentes y de las más graves en una región.

3.- Comparación con estándares nacionales e internacionales para originar las medidas de intervención en los sistemas de atención de la salud oficial y privados.

4.- Estudios fármacoeconómicos para determinar el costo social, económico de las RAM, número de camas hospitalarias ocupados por RAM, determinación de incapacidades, perdida laboral, y costo directo de los tratamientos necesarios.

5.- Determinación de las RAM por drogas de prescripción y de automedicación (venta libre y uso de medicamentos no tradicionales como medicinas caseras o folklóricas).

La estimación de la frecuencia de las reacciones adversas depende de la identificación del número de pacientes que presentan la reacción (numerador) y de la estimación del número de pacientes expuestos al medicamento (denominador). La determinación de estos valores es generalmente difícil ya que el denominador no está disponible y el numerador puede ser sobre o subestimado.

Se estima que las reacciones adversas a medicamentos son la sexta causa de muerte: en 1º lugar las cardiopatías, luego el cáncer, accidentes cerebro vasculares, enfermedades respiratorias (EPOC), accidentes y RAM, todo esto ocurrido en Argentina. [6]

La incidencia de reacciones adversas a medicamentos determinados en diferentes estudios realizados en Argentina son variables, entre el 1 y 30%. Estas diferencias surgen de las distintas metodologías empleadas para detectar y evaluar las RAM, las diferentes poblaciones estudiadas, estilos diferentes de prescripción de medicamentos, y los criterios de inclusión y exclusión utilizados. [6]

En medios hospitalarios, aproximadamente el 5% de los ingresos son debidos a reacciones adversos.

El 10 al 20% de los pacientes hospitalizados presentan de 1 a más RAM, 7% graves, y 0,32% mortales.

Sin embargo el consumo del 90% de los medicamento se produce en asistencia preprimaria, se estima que el 2,5% de las consultas son por RAM y el 40% de los pacientes presentan como mínimo un efecto adverso durante el consumo de medicamentos.[7]

MÉTODOS EN FARMACOVIGILANCIA.

Las estrategias de mayor utilización para estudiar o conocer reacciones adversas a medicamentos consisten en:

- **a)** Reporte de un caso: notificación espontanea de reacciones adversas y/o publicaciones.
- **b)** Serie de casos: ejemplo publicaciones en boletines y/o revistas.
- **c)** Estudios de cohortes
- **d)** Estudios de casos y controles.
- **e)** Ensayos clínicos controlados.

Notificación espontánea: El sistema más extendido internacionalmente para la detección y cuantificación de reacciones adversas es el de notificación espontánea de casos clínicos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Las reacciones adversas a fármacos producen a menudo signos y síntomas que pueden ser difíciles de distinguir de las afecciones naturales, por lo que los prescriptores no deben descartar las sospechas de que el fármaco pueda haber causado la patología al paciente.

La notificación espontánea permite recopilar información con relación al número de casos notificados, pero no provee información con relación al número de prescripciones de los diferentes medicamentos. Puede detectar factores de riesgo asociados a interacciones medicamentosas. No invalida que se desarrollen otras formas de farmacovigilancia, sino que inducen la necesidad de realizar estudios más definidos.

Estudios de cohorte: Son estudios observacionales en los que se pueden identificar una población de individuos expuestos al factor o fármaco de interés, que necesariamente deben identificar simultáneamente a otra población de individuos no expuestos. Cada una de estas poblaciones, diferente entre sí por su exposición se denomina cohorte. Estas poblaciones son estudiadas por un periodo de tiempo que puede prolongarse por años, mide y compara la frecuencia de las enfermedades de interés de uno y otro grupo. En un estudio de cohorte se selecciona una población en función de la exposición a un medicamento.

Estudios de casos y controles: También son estudios observacionales que identifican una enfermedad o el efecto indeseable de interés, casos y simultáneamente identifican otra población sin la enfermedad o efecto adverso controles, luego cada uno de estas poblaciones que se distinguen por la presencia o ausencia de la enfermedad o efecto adverso es investigada (por medio de entrevistas, historias clínicas, por examen de las recetas o registros de la seguridad social, etc., sobre la exposición previa al fármaco o a los fármacos sospechosos) y de este modo se compararía la frecuencia del uso en uno y otro grupo.

Los estudios de casos y controles parten de la enfermedad o el efecto adverso y a partir de ahí estudian la exposición previa a diferentes factores.

CLASIFICACIÓN Y MECANISMOS DE PRODUCCION DE LAS REACCIONES ADVERSAS (RAM).

La codificación de las reacciones adversas se realiza de acuerdo al diccionario de reacciones adversas de la OMS (WHO Adverse Reaction Dictionary) que contiene la terminología para codificar la información clínica en relación a la terapéutica con drogas. Comprende aproximadamente 1200 términos preferentes que son los que se utilizaran para describir las reacciones notificadas. Se agrupan en términos de alto nivel que configuran 30 aparatos o sistemas (piel, musculo esquelético, hepatobiliar).

Se presentan algunos inconvenientes derivados del desconocimiento de todas las propiedades del fármaco administrado así como del mecanismo de producción de las reacciones adversas, la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson es la más aceptada en la actualidad. Según estos autores las reacciones adversas se podrían dividir en 2 tipos:

A. Reacciones adversas a medicamentos (RAMs) tipo A dosis dependiente:

    1. Sobredosis o toxicidad.
    2. Efecto colateral.
    3. Efecto secundario.
    4. Interacción por drogas.

B. Reacciones adversas a medicamentos tipo B dosis independiente:

    1. De causas desconocida o idiosincráticas.
    2. Inmunoalérgicas

RAM tipo A: dosis dependiente: son efectos farmacológicos aumentados o exagerados de un fármaco administrado a las dosis habituales. Por ejemplo la bradicardia producida por betabloqueantes, la hipoglucemia producida por insulina o la hemorragia gástrica producida por antiinflamatorios no asteroideos. Pueden ser debidas a un efecto colateral, a una interacción farmacológica, a un efecto cito toxicó o simplemente extensión de un efecto farmacológico por una sobredosis relativa debido a cambios farmacéuticos, alteraciones farmacocinéticas o alteraciones farmacodinamicas. El 75% de las reacciones adversas a medicamentos son dosis dependientes, las cuales son reproducibles en animales de experimentación, se pueden predecir, se pueden evitar. Es por ello es que este estudio lleva implícito el uso racional de medicamentos.[10]

La frecuencia y la gravedad de estas reacciones son directamente proporcionales a las dosis administradas, se pueden prevenir o tratar mediante un ajuste en la dosis de acuerdo a la necesidad y tolerabilidad del paciente.

Las RAM de tipo A pueden ser:

1.-Sobredosis o "toxicidad": La RAM se relaciona con la acción terapéutica primaria en el blanco primario de su acción, p.ej. la hemorragia que puede ocurrir en pacientes que usan anticoagulantes.

2.-Efecto colateral: La RAM se relaciona con la acción terapéutica primaria en un sitio diferente del blanco primario de acción p.ej. el sangrado digestivo que puede producirse con el uso de aspirina.

3.-Efecto secundario: La RAM se relaciona con una acción farmacológica diferente de la terapéutica primaria de la droga p.ej. la sequedad de mucosas que pueden producir los antidepresivos tricíclicos.

4.-Interacción por drogas: Se denomina interacción farmacológica a la modificación del efecto de una droga por otra droga administrada antes, durante o después de la primera droga. Las razones para que se modifique el efecto de una droga por la presencia de otra pueden ser de tipo farmacocinética o farmacodinámico. Aparte de interacciones droga-droga, también puede haber interacción droga-enfermedad o droga-alimentos p.ej. la inducción enzimática producida por fármacos como el fenobarbital: toda droga metabolizada hepáticamente que se administre de manera concomitante tendrá una menor vida media.

RAM tipo B: Dosis independientes: son reacciones anómalas que no son de esperar a partir de las propiedades farmacológicas de un medicamento, administrado a las dosis habituales. Esta reacción se presenta menos del 25% de los casos y se deben a un incremento de la susceptibilidad del paciente. Se puede manifestar como un cambio cualitativo en la respuesta del paciente al medicamento y puede ser debido a variantes fármacogenéticas o inmunoalérgicas del paciente. Son difíciles de evitar. También pueden producirse al igual que las de tipo A, por causas farmacéuticas, farmacocinéticas o farmacodinamicas.

Las RAM de tipo B pueden ser:

1.- De causa desconocida o idiosincráticas: el efecto farmacológico es cualitativamente diferente. Los fenómenos de idiosincrasia o de intolerancia a drogas se presentan en algunos pacientes en forma muy infrecuente. Estos fenómenos tienen una base genética en su origen.

2.- Inmunoalérgicas: o de hipersensibilidad son siempre secundarias a la formación de anticuerpos por el sistema inmunitario. Son las reacciones dosis- independientes más frecuentes.

Las RAM determinadas por factores alérgicos son mediadas por el sistema inmunológico, resulta de la sensibilización previa a un fármaco determinado o a otra sustancia de estructura semejante. Para que una sustancia de bajo peso molecular pueda originar una

reacción alérgica es necesario que ella o alguno de sus metabolitos actúen como hapteno uniéndose a una proteína endógena para formar un complejo antigénico.

Las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad se pueden clasificar en cuatro tipos clínicos principales:

1. Tipo 1 (anafilácticas)
2. Tipo 2 (citotóxicas)
3. Tipo 3 (mediada por complejos inmunes)
4. Tipo 4 (mediadas por células).

Tipo 1 o reacciones de hipersensibilidad inmediata al alérgeno (medicamento): interacciona con anticuerpos del tipo Inmunoglobulina E (IgE), que se encuentra en la superficie de los basófilos y mastocitos. Esto determina la liberación de mediadores químicos tales como la histamina, la sustancia de reacción lenta de anafilaxia, las cininas y las prostaglandinas lo que produce vasodilatación capilar, contracción del musculo liso y edema. Una reacción tipo 1 puede limitarse a producir eritema y pápulas cutáneas o, por el contrario, resulta una reacción anafiláctica sistémica con amenaza para la vida del paciente (caracterizada por shock y/o bronco constricción), asma o edema angioneurótico. El edema angioneurótico inducido por medicamentos puede ocurrir después de administrar la asociación trimetoprina, sulfametoxasol, enalapril o amoxicilina.

La reacción alérgica tipo 2 o Cititoxicas consiste en reacciones de fijación del complemento entre el antígeno y un anticuerpo presente en las superficies de algunas células (por ejemplo glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas). Algunos medicamentos al unirse a las proteínas plasmáticas de la superficie celular constituyen un antígeno completo contra el cual se forma un anticuerpo. Posteriormente, pueden producirse reacciones antígeno-anticuerpo con fijación del complemento que conducen a la lisis de la célula involucrada.

Por ejemplo metildopa o clorpromacina pueden producir anemia hemolítica, la cefalotina y las sulfonamidas pueden generar agranulositosis, la aspirina, la ranitidina o la definilhidantoina pueden producir purpura trombocitopenica.

Las reacciones alérgicas de tipo 3 (Reacciones del complejo inmunológico tóxico) ocurre cuando el complejos antígenos-anticuerpos se depositan en órganos del tejido blanco. Cuando ocurre esto se activa el sistema de complejo y se produce daño tisular mediante la liberación de enzimas lisosomales. Este mecanismo puede producir glomerulonefritis, enfermedades del colágeno y vasculitis cutánea. Por ejemplo: pueden producir estas reacciones las penicilinas, sulfonamidas, eritromicina, hidralacina y nitrofurantoina.

Las reacciones alérgicas tipo 4 (con mediación celular) resultan de una interacción directa entre un alérgeno (el medicamento) y linfocitos sensibilizados, produciéndose la liberación de linfoquimas. La mayoría de los casos de eczemas y dermatitis por contacto son reacciones mediadas por células. Por ejemplo pueden producir este tipo de reacción los antihistamínicos, los derivados del Ácido Paraaminobenzoico (PABA) y los derivados mercuriales usados en formas tópicas.

Tabla 1. Clasificación de reacciones adversas de los medicamentos, según la organización mundial de la salud, resumidas: [8]

TIPO DE REACCION	TERMINOLOGIA	CARACTERISTICAS
1. Dosis dependientes	Aumentada (AUGMENTED) también llamada tipo A	Común. Alta incidencia relacionada con la Farmacología del Medicamento
2. Dosis independiente	Bizarra (BIZARRE) también llamada tipo B	Infrecuente. Alta incidencia relacionada con la Farmacología del Medicamento. Impredecible, alta mortalidad
3. Dosis y tiempos dependientes	Crónica (CHRONIC)	Infrecuente. Baja incidencia. Relación con la acumulación del fármaco.
4. Tiempo – Dependientes	Retrasada (DELAYED)	Infrecuente. Baja incidencia. Usualmente dosis dependientes. Ocurre o se manifiesta después de cierto tiempo de la utilización del medicamento.
5.Suspensión y abstinencia	Finalización de uso (END OF USE)	Infrecuente. Baja incidencia. Ocurre inmediatamente o poco después de la suspensión del medicamento.
6. Falla no esperada de la Farmacoterapia	Falla (FAILURE)	Común. Alta incidencia. Dosis dependiente generalmente causada o relacionada a interacciones Farmacológicas.

Tabla 2. Clasificación de las reacciones adversas según Rawlins y Thompson

TIPO DE EFECTOS ADVERSOS	TIPO A	TIPO B
Mecanismos	Conocidos	Desconocidos
Farmacológicamente predecibles	Si	No
Dosis dependiente	Si	No
Incidencia y Morbilidad	Alta	Baja
Mortalidad	Baja	Alta
Tratamiento	Ajustar dosis	Suspender el Fármaco

CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Se han establecido cuatro categorías según la información que se disponga en la notificación:

a) letales: contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

b) graves: la reacción amenaza directamente la vida del paciente, puede requerir hospitalización (tromboembolisis pulmonar, shock anafiláctico).

c) moderadas: la reacción interfiere con las actividades habituales, puede producir hospitalización, o ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente la vida del paciente (distonia aguda, hepatitis colestasica).

d) leves: con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita antídoto, generalmente de corta duración, no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente, ni prolongan la hospitalización. (Nauseas, diarrea).

La valoración de la gravedad requiere un estudio individualizado de cada notificación, de la duración o intensidad de la reacción.

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS.

Las drogas inculpadas se clasifican de acuerdo al sistema ATC (anatomical therapeutical chemical clasification). En el sistema ATC las drogas se clasifican según su principal indicación terapéutica, por lo tanto se considera más de un código para un mismo principio activo, si este se emplea en condiciones diferentes o en formas farmacéuticas diferentes, por ejemplo el ácido acetil salicílico cuando es utilizado como analgésico tiene un código (NO2BA), cuando es utilizado como antiagregante plaquetario tiene otro código (BO1AC).

CLASIFICACIÓN DE LAS PATOLOGÍAS.

Para los diagnósticos de las patologías del paciente, motivo de la prescripción del tratamiento, así como el factor que contribuyó a la reacción, en caso de que exista, la causa de mortalidad, cuando la reacción tiene desenlace mortal se codifica de acuerdo con el libro de la OMS: Internacional Classification Diseases (ICD).[10]

SECUENCIA CRONOLÓGICA.

Valora el tiempo transcurrido entre el inicio de tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción adversa. Puede ser:

1.-administracion previa del fármaco y aparición del episodio descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción del fármaco y el proceso fisiopatológico de la reacción adversa.

2.-administracion del fármaco previa a la aparición del episodio descrito pero no totalmente coherente a la farmacología del preparado y/o proceso fisiopatológico.

3.- no se dispone de suficiente información para determinar la secuencia cronológica o temporal.

4.-según los datos de notificación no hay una secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición de la reacción adversa, o bien es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Por ejemplo una neoplasia que se produce a los pocos días de iniciado el tratamiento.

FACTORES DE RIESGO

No todas las personas tienen la misma predisposición para presentar RAM. Muchas veces es imposible preverlas. En otras ocasiones, pueden detectarse algún factor de riesgo que pueda hacer pensar en dicha probabilidad, entre estos factores podemos citar:

Edad: consideraciones en ancianos, las RAM son más frecuentes en los ancianos. A esa edad los procesos patológicos son más graves por lo que hay que recurrir a terapéuticas más agresivas. Además se modifica la farmacocinética de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Sexo: aunque no es un factor de riesgo que predispongan a la aparición de RAM, existen estadísticas que indican una taza mayor en el sexo femenino. Por ejemplo las mujeres parecen ser más susceptibles a la intoxicación con digitalicos.

Patología asociada: la existencia de una patología previa a la enfermedad actual puede modificar la respuesta a los medicamentos.

Poli medicación o polifarmacia: el uso simultaneo aumenta significativamente el riesgo de aparición RAM ya que el organismo recibe mayor agresión, además aumenta la probabilidad de que aparezcan interacciones que puedan desencadenar alguna RAM.

IMPORTANCIA DE ESTABLECER PROGRAMAS DE FARMACOVIGILANCIA EN LOS HOSPITALES MEXICANOS.

La fármacoepidemiologia, es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como la aplicación del conocimiento de la epidemiologia, sus métodos y sus razonamientos, al estudio de los efectos benéficos y adversos, y el uso de los medicamentos, en poblaciones humanas.

La fármacoepidemiologia, tiene dos grandes áreas de estudio, que son los estudios de Farmacovigilancia y los estudios de Utilización de Medicamentos.

El concepto de farmacovigilancia es un concepto amplio, que abarca la observación de los efectos adversos que produce un medicamento, la OMS, la define como la detección, el registro, la notificación y la evaluación sistemática de las reacciones adversa de los medicamentos (RAMs).

Para el año 2002, el concepto de farmacovigilancia se amplía en su alcance y se redefine como la ciencia que se encarga de recopilar, monitorear, investigar, valorar la causalidad y evaluar la información que proporcionan tanto los profesionales de la salud, como los pacientes acerca de las reacciones adversas de los medicamentos, productos biológicos, herbolarios, así como aquellos empleados en la medicina tradicional, buscando identificar información nueva relacionada con las reacciones adversas y prevenir el daño de los pacientes.

OBJETIVOS DE LOS PROGRAMAS DE FARMACOVIGILANCIA A NIVEL HOSPITALARIO

El fin de establecer un programa de farmacovigilancia Hospitalaria, es el de procurar la mayor seguridad posible en el uso de los medicamentos, y por lo tanto sus objetivos fundamentales son:

- Lograr la detección lo más oportuna posible de las RAMs y prioritariamente de aquellas que revisan mayor gravedad. En este sentido es necesario prestar especial atención a los medicamentos recientemente introducidos en terapéutica, para ampliar la información disponible sobre su relación eficacia y seguridad.
- Describir las nuevas RAMs que pueden detectarse y evaluar su gravedad y significancia clínica.
- Confirmar la relación de causalidad entre las reacciones adversas y el medicamento.
- Establecer la incidencia de las RAMs, es decir, la frecuencia real con que se producen, como factor fundamental para evaluar objetivamente la seguridad de un medicamento.
- Determinar y evaluar los factores predisponentes a la aparición de las RAMs, tales como, edad y sexo del paciente, polifarmacia, así como determinadas enfermedades. Actualmente existe un interés creciente hacia el estudio de los factores genéticos, que pueden influir en la aparición de las reacciones adversas.
- Impulsar la formación e información en materia de RAMs, dirigido a los profesionales sanitarios, en general. En determinados aspectos, estas actividades han de extenderse también a los pacientes, puesto que su colaboración es útil en la detección de las reacciones adversas, porque el incumplimiento de las pautas terapéuticas prescritas, incluyendo en este aspecto la automedicación, puede influir en la aparición de reacciones adversas.
- Adoptar medidas encaminadas al tratamiento farmacológico eficaz y a la posible prevención de las RAMs, que en definitiva es el objetivo a que van encaminados todos los anteriores

Existen sistemas Nacionales e Internacionales que registran dichas reacciones adversas; en México el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNF) que forma parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) desde el año 2001, es el responsable de recibir los informes sobre la detección de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos, vacunas y dispositivos Médicos por la parte de los profesionales de la Salud y laboratorios productores, evaluarlas, valorarlas y retroalimentar la información.

La información sobre las Reacciones Adversas puede generarse por notificación voluntaria de los médicos en el ejercicio privado o público, en la consulta externa u hospitalaria, en centros previamente designados o por aplicación de técnicas epidemiológicas que permitan obtener información sistemática de diversas fuentes.

FARMACOLOGÍA DE LOS MEDICAMENTOS IMPLICADOS EN LAS RAMS DE ACUERDO AL ESTUDIO DESCRIPTIVO LLEVADO A CABO EN EL HOSPITAL "DR. MIGUEL SILVA"

ANTIHIPERTENSIVOS	ANTIBIOTICOS	AINES	ANALGESICOS OPIOIDES	ANTICUAGULANTES	INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES
Enalapril Furosamide Felodipino Amlodipino Losartan Metoprolol Alfa metildopa	Ceftraxona Gentamicina Vancomicina Imipenem Meropenem Dicloxacilina Metronidazol Aziclovir Amatadina Rifampicina Isoniazida Pirazinamida Etambutol	Ketorolaco Diclofenaco Paracetamo Metamizzol Naproxeno	Nalbufina Tramadol	Enoxoparina Warfarina Ravaroxaban	Omeprazol

ANTIEPILEPTICOS	ANTIHISTAMINICOS	HIPOURICEMIANTES	PROCINETICO	VARIOS
Fenitoina Carbamazepina Lomotrigina Valproato	Clorfenamina Ranitidina	Alopurinol	Metoclopramida	Diazepan Dopamina Gas butano Tamaron Fosfuro de zinc Propofol Bezafibrato Metotrexato Pravastatina Plaquenil Pentoxifilina Basiliximab

ANTIHIPERTENSIVOS

1. Diuréticos
2. Betabloqueantes.
3. Calcio Antagonista.
4. Fármacos que actúan sobre el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

a) Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAS), que actúan Inhibiendo la Conversión de Angiotensina II.

b) Bloqueadores de los Receptores de Angiotensina II.

5. Simpaticolíticos.

DIURÉTICOS

Los diuréticos han sido ampliamente utilizados como tratamiento de elección de la Hipertensión Arterial (HTA), son de eficacia demostrada para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular asociada a esta; y pueden ser particularmente útiles en asociación con otros medicamentos antihipertensivos, al potenciar la eficacia de los mismos. Destacan entre sus ventajas su bajo costo, su facilidad de dosificación, su efectividad y su buena aceptación por un elevado porcentaje de pacientes.

Existen básicamente cuatro familias de diuréticos que difieren por sus mecanismos de acción:

- **Tiacidas**

Mecanismo de acción: Bloquean la reabsorción de Na en la porción inicial del túbulo distal en el segmento de dilución cortical.

Farmacodinamia: inhiben la reabsorción de NaCl en el lado luminal del túbulo contorneado distal, teniendo cierto efecto (mínimo) en el túbulo proximal tardío. Inhiben un cotransporte neutro de Na+ y Cl- distinto a otros sitios del nefrón. Absorción activa de Ca++ en el túbulo distal, modulado por la hormona paratiroidea.

Estos diuréticos son capaces de aumentar la reabsorción de Ca++; que resulta aparentemente de la caída de los niveles de Na+ intracelulares debido a la inhibición conjunta del cotransportador de Na+ /Cl- y a la acción de la ATPasa de Na+ /K+ en el lado basal de la célula tubular con posterior activación de un cotransportador deNa+ /Ca++ en el mismo lado basal de la célula epitelial de los túbulos.

Efecto antihipertensivo: En una primera fase el efecto antihipertensivo está ligado a una reducción de volumen, que sin embargo activa el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona por lo que acaba restableciéndose el volumen plasmático previo. El efecto fundamental del uso crónico está mediado por una relajación de las resistencias periféricas.

Farmacocinética: Todas son administradas por vía oral, con buena absorción y eliminadas a través del túbulo proximal en conjunto por un transportador de ácido úrico y otras sustancias orgánicas. La indapamida se elimina primariamente por el sistema biliar.

- **Diuréticos de asa**

Mecanismo de acción: Bloquean la reabsorción de Na en la porción ascendente del asa de Henle.

Efecto antihipertensivo:

a) Son entre tres y cuatro veces más potentes que las tiacidas.

b) El efecto es volumen dependiente.

c) Deben administrarse entre tres y cuatro veces al día para descender las cifras tensionales ya que la duración de su acción suele ser corta.

d) Su efecto antihipertensivo es dependiente del nivel de volemia previo, de modo que en un estado de depleción, son necesarias dosis más elevadas.

Farmacodinamia: Los diuréticos de asa inhiben selectivamente la reabsorción de cloruro de sodio en la porción ascendente del asa de Henle, inhibiendo el transporte acoplado de Na+/K+/2Cl-, disminuyendo también el potencial positivo luminal derivado del reciclaje del Potasio, produciendo pérdida de Mg++ y Ca++ como consecuencia de este último mecanismo.

Farmacocinética: Los diuréticos de asa se absorben muy bien por vía oral. Son eliminados por secreción tubular y por filtración glomerular. La respuesta diurética es muy rápida usada por vía intravenosa. La duración del efecto de la furosemida es usualmente de 2 a 3 horas. Debido a que los diuréticos en asa actúan en el lado luminal de la nefrona la respuesta diurética se correlaciona bien con su excreción en la orina.

Los diuréticos en asa pueden inducir síntesis de prostaglandinas renales, las cuales participan en las acciones renales de estas drogas. Además de su actividad diurética, los diuréticos en asa, especialmente la furosemida incrementa el flujo sanguíneo renal causando redistribución del flujo en la corteza renal.

- **Diuréticos ahorradores de potasio:** Su capacidad natriurética es baja y por ello su efecto antihipertensivo es limitado.

Mecanismo de acción: La espironolactona produce un bloqueo competitivo dela aldosterona en el túbulo contorneado distal. El triamtereno y la amilorida inhiben la .secreción tubular de Potasio.

Farmacocinética: Los miembros de este grupo antagonizan los efectos de la aldosterona en el túbulo colector y túbulo distal tardío. Esta inhibición puede ser directa en el receptor de la aldosterona (espironolactona) o por inhibición de la reabsorción de sodio en la luz del túbulo.

Reacciones adversas de los Diuréticos

Sangre y el sistema linfático: aumento temporal de los niveles hemáticos de urea y creatinina, elevación de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos, trombocitopenia, anemia aplasica o anemia hemolítica.

Metabolismo: la tolerancia a la glucosa puede verse disminuida, en pacientes con diabetes mellitus esto puede conducir a un deterioro del control metabólico, puede manifestarse en diabetes mellitus latente.

SNC: parestesias

Auditivos: trastornos auditivos y tinnitus, aunque de carácter transitorio, en especial en pacientes con insuficiencia renal, hipoproteinemia (síndrome nefrótico).

Vasculares: reducción de la presión arterial, si esta es pronunciada, puede originar signos y síntomas tales como empeoramiento de la capacidad de concentración y reacción, obnubilación leve, sensación de presión en la cabeza, cefalea, mareos, somnolencia, debilidad, trastornos de la visión, sequedad de boca, intolerancia ortostatica, vasculitis.

Gastrointestinales: nauseas, vómito y diarrea

Hepatobiliares: colestasis intrahepático, aumento de las transaminasas hepáticas o pancreatitis aguda.

Piel y tejido subcutáneo: prurito, urticaria, ampollas, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, purpura, fotosensibilidad, reacciones anafilácticas o anafilactoides graves.

Renales y urinarios: aumento de la excreción de iones sodio, cloro, potasio, calcio, magnesio, alcalosis metabólica en forma de déficit gradual de electrolitos, aumento en la producción de orina, nefritis intersticial.

BETABLOQUEANTES

Producen un bloqueo competitivo y reversible de las acciones de las catecolaminas mediadas a través de la estimulación de los receptores beta adrenérgicos. Reducen gradualmente las cifras de la presión arterial solamente en pacientes hipertensos, no producen hipotensión postural ni retención hidrosalina y no alteran los niveles plasmáticos de potasio o ácido úrico. Además, reducen la hipertrofia ventricular y presentan propiedades antianginosas, antiarrítmicas, ansiolíticas y cardioprotectoras (en varones no fumadores), disminuyendo el consumo de oxígeno del miocardio y el gasto cardíaco, con tendencia a causar vasoconstricción periférica.

Estos medicamentos son eficaces y seguros, y han sido ampliamente utilizados como tratamiento de elección en hipertensos de todas las edades y en todos los grados de gravedad de HTA, en los que han mostrado su efecto positivo en cuanto a reducir de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular asociada a la HTA.

Los beta bloqueadores tienen una biotransformación hepática y los cardio selectivos se debe resaltar cinética del propranolol pues sufre metabolismo de primer paso, lo cual incide en su baja biodisponibilidad. Uno de los aspectomas más importantes de los betas bloqueadores radica en su liposolubilidad pues de ella depende el que se presentes reacciones adversas específicamente sobre el sistema nervioso central. Las concentraciones máximas se alcanzan entre 1 – 4 horas pero pueden mantener una concentración estable si se utilizan las formas farmacéuticas de liberación sostenida o retardada; la eliminación en su mayoría se hace después de ser metabolizados en hígado y solo un porcentaje pequeño se elimina por vía renal.

Mecanismo de acción: los antagonistas beta adrenérgicos se caracterizan por tener afinidad por los receptores beta pero carecen de actividad intrínseca, es decir, no son capaces de generar una señalización transmembrana que facilite la producción de una respuesta celular. Sin embargo, algunos de ellos como el pindolol y el metropolol tienen la propiedad de ser antagonistas parciales, es decir, de poseer una leve actividad intrínseca

denominada actividad simpaticomiméticas intrínsecas, que le permiten ser utilizados en situaciones especiales donde los efectos adversos son intolerables.

Reacciones adversas de los Betabloqueantes

Cardiacos: bradicardia, hipotensión postural (muy raramente con sincope), manos y pies fríos, palpitaciones, deterioro del síntomas de insuficiencia cardiaca, shock cardiogenico en pacientes con infarto agudo al miocardio, bloqueo auriculo ventricular cardiaco de primer grado, edema, dolor precordial, alteraciones de la conducción cardiaca, arritmias, gangrena en pacientes con trastornos circulatorios periféricos graves prexistentes.

SNC: cansancio, mareos, cefaleas, perestesias, calambres musculares.

Gastrointestinales: nauseas, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, vómitos, sequedad de boca.

Sangre y del sistema linfático: trombocitopenia.

Hepatobiliares: alteraciones en las pruebas de función hepática.

Metabolismo y de la nutrición: aumento de peso, alteración del gusto.

Musculoesqueléticos y tejido conjuntivo: artralgias

Psiquiátricos: depresión, alteración de la concentración, somnolencia o insomnio, pesadillas, nerviosismo, ansiedad, impotencia, disfunción sexual, amnesia alteración de la memoria, confusión, alucinaciones.

Respiratorios, torácicos y mediastinicos: disnea de esfuerzo, broncoespasmo, rinitis.

Oculares: alteraciones de la visión, sequedad y/o irritación ocular, conjuntivitis.

Oído y del laberinto: tinnitus.

Piel y tejido subcutáneo: erupciones cutáneas (en forma de urticaria psoriasiforme y lesiones cutáneas distroficas), aumento de la sudoración, caída del cabello, reacciones fotosensibilidad, empeoramiento de la psoriasis.

Interacción de los Betabloqueantes con otros medicamentos

Metoprolol es un sustrato metabólico de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450. Los fármacos que actúan como inductores e inhibidores de enzimas pueden influir sobre el nivel plasmático de metoprolol. La administración concomitante de compuestos metabolizados por la CYP2D6, como por ejemplo, antiarrítmicos, antihistamínicos, antagonistas receptor-2 de la histamina, antidepresivo, antipsicótico e inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), puede aumentar los niveles plasmáticos de metoprolol. La rifampicina produce una disminución de la concentración plasmática de metoprolol, mientras que el alcohol e hidralazina pueden aumentarla.

Puede producirse un aumento de los efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos cuando se administra metoprolol junto con antagonistas del calcio del tipo verapamilo y diltiazem.

En pacientes tratados con betabloqueantes, debe evitarse la administración intravenosa de antagonistas del calcio del tipo verapamilo.

Los betabloqueantes pueden potenciar el efecto inotrópico negativo y el efecto dromotrópico negativo de los agentes antiarrítmicos (del tipo de la quinidina y la amiodarona).

Los glucósidos digitálicos, en asociación con los betabloqueantes, pueden aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular e inducir bradicardia.

El tratamiento concomitante con indometacina u otros inhibidores de la prostaglandin-sintetasa puede reducir el efecto antihipertensivo de los betabloqueantes.

CALCIO ANTAGONISTA

Inhiben el flujo de entrada de calcio a través de los canales de calcio tipo-L de las membranas celulares, disminuyendo como consecuencia la concentración de calcio vascular y produciendo vasodilatación arteriovenosa que reduce la PA. Su efecto es mínimo en pacientes normotensos, lo que reduce el riesgo de hipotensión ortostática. Presentan propiedades natriuréticas y diuréticas.

Su efecto antihipertensivo se mantiene a lo largo del tratamiento, no existiendo el riesgo de aparición de la Hipertensión Arterial de rebote tras la supresión brusca del mismo. A diferencia de otros antihipertensivos, su eficacia no disminuye sino que incluso puede ser mayor en pacientes con dieta rica en sodio. Algunos estudios han mostrado que, si bien no modifican la progresión de las lesiones ateroscleróticas coronarias establecidas, sí podrían retrasar la aparición de nuevas lesiones.

Los Calcio Antagonistas, independientemente de su eficacia antihipertensiva, presentan propiedades cardiovasculares diferentes debidas a sus diferencias estructurales, lugar y forma de acción sobre los canales de calcio.

Así, verapamilo y diltiazem tienen pronunciado más el efecto inotrópico y cronotrópico negativo (reducen la frecuencia cardíaca, la conducción auriculoventricular y la contractibilidad); mientras que los derivados dihidropiridínicos como el nifedipino y similares son más vaso selectivos, con acción vasodilatadora periférica, presentando menos efectos sobre la contractibilidad miocárdica y la conducción cardíaca.

Farmacocinética: estas drogas se absorben bien por vía oral, en más del 90%, son ampliamente metabolizadas por el hígado, con un efecto del primer paso intenso, lo que lleva a una baja biodisponibilidad oral.

La vida media de estas drogas es entre 3 y 7 horas, lo que lleva al uso de múltiples dosis diarias para mantener niveles sanguíneos terapéuticos durante las 24 horas del día. Estos medicamentos se descomponen rápidamente en presencia de luz.

Reacciones adversas de los Calcio Antagonistas

SNC y periférico: cefalea y tinnitus, mareos, perestesias, somnolencia, temblores, sudoración.

Cutáneas: rubefacción, erupción, prurito, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, vasculitis leucocitoclastica, dermatitis exfoliativa, alopecia, purpura, cambios de coloración en la piel, hiperhidrosis, exantema, síndrome de Stevens Johnson, síndrome de Quincke.

Cardiovasculares: angina de pecho, especialmente al principio del tratamiento, taquicardia, palpitaciones, hipotensión, sincope, infarto de miocardio, edema periférico. Vasculitis.

Hepáticas: aumento de enzimas hepáticas, hepatitis, ictericia,

Sistema urinario: polaquiuria., nicturia.

Sistema endocrino: ginecomastia, menorragia.

Gastrointestinales: náuseas y dolor abdominal, vomito, hiperplasia gingival, gingivitis, sequedad de boca, pancreatitis, gastritis.

Musculoesqueléticos: artralgias y mialgias, calambres musculares y dolor de espalda.

Psiquiátricas: impotencia y disfunción sexual, insomnio, cambios de humos, depresión, confusión.

Sangre: sistema linfático: leucopenia, trombocitopenia.

Metabolismo y la nutrición: hiperglucemia.

Oculares: alteraciones visuales (incluyendo diplopía).

Respiratorios, torácicos y mediastinicos: disnea, rinitis, tos.

Interacción de los Calcio Antagonistas con otros medicamentos

Inhibidores enzimáticos (como por ejemplo, cimetidina, eritromicina, itraconazol, ketoconazol e inhibidores de proteasa de VIH) producen un aumento de los niveles plasmáticos.

El zumo de pomelo aumenta los niveles plasmáticos y la biodisponibilidad de felodipino, posiblemente debido a la interacción con flavonoides presentes en el zumo de pomelo. Es por ello que no se debe tomar zumo de pomelo junto con felodipino.

Felodipino puede inducir un incremento en la concentración máxima de ciclosporina. Adicionalmente, ciclosporina puede inhibir el metabolismo de felodipino.

La alta afinidad por las proteínas plasmáticas de felodipino no parece afectar la fracción libre de otros fármacos de alto grado de fijación proteica, tales como warfarina.

Los niveles plasmáticos de digoxina podrían verse ligeramente alterados durante la administración concomitante con felodipino. Este hecho se deberá tener en cuenta cuando se administren estos medicamentos conjuntamente.

FARMACOS QUE ACTUAN SOBRE EL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA

a) INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (IECA), QUE ACTUAN INHIBIENDO LA CONVERSION DE ANGIOTENSINA II

Producen un bloqueo competitivo de la enzima que transforma la angiotensina I en angiotensina II, reduciendo los niveles plasmáticos y tisulares de angiotensina II, potente vasoconstrictor arteriovenoso, que aumenta el tono simpático y libera vasopresina y aldosterona con la consiguiente retención hidrosalina. La inhibición de la enzima de conversión impide además la degradación de cininas, que son potentes vasodilatadoras en

sí mismas, y aumenta la liberación de prostaglandinas vasodilatadoras (E2 y F2) y óxido nítrico.

Los IECA disminuyen la presión arterial en sujetos normales e hipertensos y, a diferencia de otros vasodilatadores, este efecto no se acompaña de cambios en la frecuencia cardíaca o del volumen minuto, ni de activación neuro humoral o retención hidrosalina. No producen hipotensión postural, taquicardia, HTA de rebote, alteraciones metabólicas, depresión, alteraciones del sueño o impotencia y reducen la resistencia a la insulina. No modifican la tasa de filtración glomerular, producen diuresis y natriuresis, aumentan la retención de potasio y facilitan la excreción renal de ácido úrico.

Mecanismo de acción: Inhibe la conversión de Angiotensina I en Angiotensina II, suprime los efectos de la angiotensina II, aumenta las concentraciones de bradicininas; interfiere con la retroalimentación negativa sobre la liberación de renina.

Clasificación en base a la estructura química:

- Grupo sulfidrilos: captopril
- Grupo dicarboxilo: enalapril, lisinopropil, quinapril, ramipril.
- Fosforo: fosinopril.

Farmacocinética: El captopril se administra por vía oral, se une en un 30% a proteínas plasmáticas y se elimina por vía renal con una vida media de 6-8 horas. En la hipertensión grave puede administrarse por vía sublingual.

La Absorción del enalapril: La absorción de enalapril administrado por vía oral es rápida, alcanzándose concentraciones séricas máximas en el plazo de una hora. A juzgar por la recuperación urinaria, la absorción del enalapril administrado por vía oral es de un 60% aproximadamente. La excreción de enalapril es fundamentalmente renal. Los componentes principales presentes en la orina son enalaprilato que representa alrededor del 40% de la dosis y enalapril sin alterar aproximadamente u 20%.

Reacciones adversas de los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)

Sangre y del sistema linfático: anemias (incluidas la aplasica y hemolítica), neutropenia, disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, trombocitopenia, agranulocitosis, mielosupresion, pancitopenia, linfadenopatia, enfermedades autoinmunes.

Cardiovasculares: mareo, hipotensión (incluida la hipotensión ortostatica), sincope, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, posiblemente secundarios a hipotensión excesiva en pacientes de riesgo, dolor torácico, disritmia, angina de pecho, taquicardia, palpitaciones, síndrome de Raynaud.

Oculares: visión borrosa.

Gastrointestinales: nauseas, diarrea, dolor abdominal, disgesia, pancreatitis, vómitos, dispepsia, estreñimiento, irritación gástrica, xerostomía, ulceras péptica, estomatitis, glotis, angioedema terminal.

Hepatobiliares: insuficiencia hepática, hepatitis ya sea hepatocelular o colestatica, hepatitis con necrosis.

Metabólicos y nutricionales: hipoglucemia.

SNC y psiquiátricos: cefalea, depresión, confusión, somnolencia, insomnio, nerviosismo, parestesia, vértigo, disomnia.

Renales y urinarios: insuficiencia renal, fallo renal, proteinuria, oliguria.

Sistema reproductor y de la mama: impotencia, ginecomastia.

Respiratorios, torácicos y mediastinicos: tos, disnea, renorrea, dolor de garganta y afonía, broncoespasmo/asma, infiltrados pulmonares, rinitis, alveolitis alérgica/neumonía.

Piel y del tejido subcutáneo: exantema, hipersensibilidad, edema angioneurotico. Se ha comunicado la aparición de edema angioneurotico en la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe, diaforesis, prurito, urticaria, alopecia, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, dermatitis exfoliativa, necrolisis epidérmica toxica, pénfigo, eritoderma.

Trastornos generales: astenia, adinamia, mioespasmo, rubor, tinnitus, malestar general, fiebre.

Pruebas de laboratorio: hepercalemia, elevaciones de creatinina sérica, elevación del contenido de urea en sangre, hiponatremia, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de la bilirrubina.

Interacción de los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina con otros medicamentos (IECA)

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio: los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAS) reducen la pérdida de potasio inducida por los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio pueden producir incrementos significativos del potasio sérico.

Diuréticos (tiazida o diuréticos del asa): El tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede producir depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con enalapril.

Otros antihipertensivos: El uso concomitante de otros agentes antihipertensivos puede aumentar el efecto hipotensor de enalapril. El tratamiento simultáneo con nitroglicerina y otros nitratos u otros vasodilatadores, puede potenciar aún más el efecto hipotensor.

Litio: Se han comunicado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y la toxicidad durante la administración concomitante de litio con los IECA.

Antidepresivos tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos/estupefacientes: con inhibidores de la ECA puede potenciar el efecto hipotensor.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): La administración crónica de AINEs puede reducir el efecto antihipertensivo de un IECA.

Los AINEs y los IECA tienen un efecto adicional sobre el incremento del potasio sérico y pueden provocar un deterioro de la función renal. Estos efectos generalmente son reversibles. Raramente puede producirse insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con función renal comprometida como ancianos o pacientes deshidratados.

Simpaticomiméticos: pueden reducir el efecto antihipertensivo de los IECA.

Antidiabéticos: Estudios epidemiológicos sugieren que la administración concomitante de IECA y fármacos antidiabéticos (insulinas, hipoglucemiantes orales) puede potenciar el efecto hipoglucemiante de estos últimos, con el consiguiente riesgo de hipoglucemia

b) BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

El sistema renina angiotensina es una compleja cascada enzimática que termina en la formación de angiotensina II.

El dipéptido enalapril se administra como profármaco, y ha de ser transformado a nivel hepático en su metabolito activo, el enalaprilato.

Por ello, sus efectos se inician más lentamente que los del captopril, si bien posee mayor potencia y duración de acción que éste angiotensina I, catalizado por la renina a nivel renal y el paso de angiotensina I a angiotensina II catalizado por la enzima convertidora de angiotensina.

La angiotensina II mantiene la presión arterial por los mecanismos principales;

- A nivel vascular produce vasoconstricción.
- A nivel renal inhibe la excreción de agua y sodio.

El bloqueo del sistema renina angiotensina ha demostrado ser importante en el tratamiento de la hipertensión arterial.

Se han identificado dos tipos de receptores celulares de la angiotensina II, denominados AT1 y AT2. Todas las acciones fisiológicas que nos interesan se ejercen a través del receptor AT1. Se ha demostrado que actúan estimulando a los receptores AT2, lo que origina una liberación de óxido nítrico y un marcado efecto antiproliferativo.

Bloquear los receptores de la angiotensina, como hacen los Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA II), tiene dos ventajas sobre inhibir la ECA:

1.- no se produce acumulación de quininas (en especial bradiquininas) ni de angiotensina I, por lo cual se evita los posibles efectos adversos derivados de este fenómeno, en especial la tos, aunque de su efecto vasodilatador favorable.

2.- el bloqueo es más completo, porque no solo antagoniza la angiotensina II producida por la IECA, sino también la generada por vías enzimáticas alternativas.

Farmacocinética: La absorción de los bloqueadores de los receptores de angiotensina II por vía oral en general es buena. Las interacciones con los alimentos no son relevantes desde el punto de vista clínico, aunque se han observado cierto retraso en la velocidad de absorción del valsartan, por lo que se recomiendo tomar fuera de las comidas. Sufren un metabolismo de primer paso hepático formando metabolitos activos que se unen fuertemente a proteínas plasmáticas, a excepción del valsartan y el irbesartan que son sustancias activas desde el momento de su administración, candesartan es un proformaco, po lo que se aconseja utilizar dosis más reducidas en hepatopatías crónicas (igual que el losartan).

Presentar una semivida prolongada lo que permite su administración en una dosis única diaria, la excreción es por medio de la bilis y de la orina.

Reacciones adversas de los Bloqueadores de los Receptores de Angiotensina II

SNC: mareos, vértigo, somnolencia, cefalea, trastornos del sueño, parestesia.

Cardiacos: palpitaciones, angina de pecho, fibrilación auricular, sincope, accidentes cerebrovascular.

Vasculares: hipotensión sintomática (especialmente en pacientes con depleción del volumen intravascular, por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardiaca grave o bajo tratamiento con dosis elevadas de diuréticos), efectos ortostaticos dependientes de la dosis.

Hepatobiliares: hepatitis, alteraciones de la función hepática.

Gastrointestinales: dolor abdominal, estreñimiento, diarreas, nauseas, vómitos.

Piel y del tejido subcutáneo: urticaria, prurito, exantema.

Sangre y del sistema linfático: anemia, trombocitopenia.

Respiratorios, torácicos y mediastinicos: tos.

Sistema inmunológico: hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, angioedema incluyendo hinchazón de la laringe y glotis que causa obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua.

Musculoesqueleticos y del tejido conjuntivo: mialgias, artralgias.

Interacción de Bloqueadores de los Receptores de Angiotensina II con otros medicamentos

Cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran simultáneamente con AINEs (es decir, inhibidores selectivos de COX-2, ácido acetilsalicílico en dosis anti-inflamatorias y AINEs no selectivos), puede ocurrir la atenuación del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II o diuréticos y AINEs puede dar lugar a un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento de potasio plasmático especialmente en pacientes con mala función renal preexistente. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en los ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la vigilancia de la función renal después de iniciarse el tratamiento concomitante, y posteriormente de forma periódica.

SIMPATICOLÍTICOS

El sistema Simpático o Adrenérgico cumple numerosas e importantísimas funciones biológicas.

Las drogas Simpaticolíticas o adrenoliticas son un grupo numeroso de fármacos que interfieren con funciones del sistema simpático, las mismas actúan básicamente de dos maneras:

- Inhiben la liberación de las catecolaminas en la terminación adrenérgica, actuando a nivel presináptico.
- Bloquean los receptores adrenérgicos en las células efectoras a nivel postsináptico.

Clasificación de drogas simpaticolíticos

- Simpaticolíticos presinápticos

a) Axoplasmaticos.

b) Agonistas alfa 2 (adrenoliticas de acción central)

- Postsinápticos

a) Bloqueadores alfa 1 adrenérgicos

b) Bloqueadores alfa 2 adrenérgicos

c) Bloqueadores alfa totales (alfa 1 y alfa 2)

La metildopa reduce la resistencia periférica y la presión arterial. No afecta significativamente la frecuencia cardiaca, el volumen minuto y los reflejos vasomotores. Como interfieren con el funcionamiento del sistema simpático puede producir hipertensión ortostatica.

La metildopa no afecta el flujo sanguíneo renal ni la filtración glomerular. Ocasiona sin embargo retención de Na+ e incrementa la prolactina plasmática. Este efecto ocurre porque la dopamina en el SNC produce una modulación o regulación inhibitoria de la secreción de prolactina. La metildopa origina por decarboxilacion, la presencia de metildopamina en las neuronas dopaminergicas, que se liberan como un falso neurotransmisor y no desarrolla dicha acción inhibitoria.

Farmacocinética: Se absorbe principalmente por vía oral (50% de la dosis aproximadamente). El efecto hipotensor máximo se desarrolla luego de 46 horas. Se liga escasamente a proteínas plasmáticas y atraviesa la barrera hematoencefalica. La metildopa pasa a través de la placenta y se excreta en la leche materna. La metildopa se metaboliza formando conjugados (metildopa, monosulfato) en el hígado e intestino, que parecen ser activos. Se elimina por filtración glomerular en forma inalterada o por sus conjugados. Su vida media plasmática es de 2 horas.

Reacciones adversa

SNC: el efecto adverso más común es la sedación, aunque con el uso prolongado tiende a desaparecer por tolerancia. También se observó disminución de la memoria y dificultad para concentrarse, astenia, cefalea, vértigo y debilidad.

Aparato cardiovascular: la hipotensión ortostatica aparece con frecuencia, acompañada de bradicardia, si no se administra junto con un diurético puede observarse retención de Na+ y agua y edemas. Este efecto puede agravar una insuficiencia cardiaca.

Hematológicos: luego de 6 – 12 meses de tratamiento puede aparecer un test de Coombs positivo, que no indica necesidad imprescindible se suspender el tratamiento. Raramente puede aparecer anemia hemolítica, debiendo suspenderse la metildopa en este caso. La anemia hemolítica puede aparecerse con más frecuencia en pacientes con deficiencia genética de glucosa – 6 – fosfato deshidrogenasa.

Hipersensibilidad y hepatotoxicidad: el tratamiento prolongado con metildopa puede producir fiebre y eosinofilia por hipersensibilidad. Esta reacción puede acompañarse con alteraciones de la función hepática, incremento de fosfatasa alcalina y más raramente ictericia colestática o hepatocelular. Estas reacciones son reversibles si el tratamiento se suspende rápidamente.

Cutáneas: erupción eccematoide o liquenoide; necrolisis epidérmica tóxica.

ANTIBIOTICOS

Antibiótico (del griego, anti, 'contra'; bios, 'vida'), cualquier compuesto químico utilizado para eliminar o inhibir el crecimiento de organismos infecciosos. Una propiedad común a todos los antibióticos es la toxicidad selectiva: la toxicidad es superior para los organismos invasores que para los animales o los seres humanos que los hospedan. La penicilina es el antibiótico más conocido, y ha sido empleado para tratar múltiples enfermedades infecciosas, como la sífilis, la gonorrea, el tétanos o la escarlatina. La estreptomicina es otro antibiótico que se usa en el tratamiento de la tuberculosis. En un principio, el término antibiótico sólo se utilizaba para referirse a los compuestos orgánicos producidos por bacterias u hongos que resultaban tóxicos para otros microorganismos. En la actualidad también se emplea para denominar compuestos sintéticos o semisintéticos. Los antibacterianos son la principal categoría de antibióticos, pero se incluye también en este tipo de fármacos a los antipalúdicos, antivirales y anti protozoos.

Clasificación y mecanismo de acción: la clasificación que más se utilizan son las que se basan en la acción del antibiótico sobre la bacteria, las que los clasifica según su mecanismo de acción, y al tener en cuenta la coloración de Gram y las que los agrupa según su estructura química.

Existen multitud de clasificaciones de los antibióticos. La más habitual los agrupa en función de su mecanismo de acción frente a los organismos infecciosos. Algunos lesionan la pared de la célula; otros alteran la membrana celular, la mayor parte de ellos inhiben la síntesis de ácidos nucleicos o proteínas, los polímeros constituyentes de la célula bacteriana. Otra clasificación agrupa a los antibióticos en función de las bacterias contra las que son eficaces: estafilococos, estreptococos y Escherichia coli, por ejemplo. También se pueden clasificar en función de su estructura química, diferenciando así las penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, tetraciclinas, macrólidos, sulfamidas u otros.

Según el efecto que ejerzan sobre la bacteria pueden ser:

a) Bacteriostáticos: aquéllos que inhiben la multiplicación bacteriana, la cual se reanuda una vez que se suspende el tratamiento.

b) Bactericidas: poseen la propiedad de destruir la bacteria, su acción es terapéutica irreversible.

La clasificación que se basa en el mecanismo de acción de los antibióticos, resulta de gran utilidad, sobre todo si hay que utilizar simultáneamente varios agentes.

Según su mecanismo de acción, los antibióticos se clasifican como sigue:

1. Antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular.

Las bacterias son microorganismos hiperosmolares con respecto a los tejidos y al líquido intersticial de los mamíferos, por tanto, para mantener su integridad cuando infectan al hombre, necesitan una pared celular rígida. La inhibición de la síntesis de la pared bacteriana tiene habitualmente un efecto bactericida. La estructura de la pared celular es un polímero denominado peptidoglicano, cuya síntesis se divide en 3 etapas principales, cada una de éstas es inhibida por un grupo de antibióticos diferentes.

En la primera etapa se forma el UDP-N-acetilmunamil-pentapéptido en el citoplasma bacteriano. En la segunda etapa, se polimerizan el UDP-N-acetilmuramil-pentepéptido y la N-acetilglucosamina que son transportados a través de la membrana citoplasmática y se unen al punto de crecimiento de la pared bacteriana. Esta fase es inhibida por antibióticos como la vancomicina y la bacitracina. Por último, las cadenas de peptidoglicano, una vez fuera de la célula, quedan entrelazadas transversalmente y dan lugar a la formación de un polímero tridimensional, esta etapa, también conocida como reacción de transpeptidación es inhibida por las penicilinas y las cefalosporinas.

2. Antibióticos que ejercen su acción a través de la membrana celular y afectan su permeabilidad.

La membrana citoplasmática es fundamental para la regulación del medio intracelular de la bacteria. Esta membrana tiene estructura diferente para las bacterias y los hongos y puede lesionarse por algunos productos, de esta forma se obtiene una actividad antimicrobiana selectiva; antibióticos como polimixina, pristanamicina y anfotericín B poseen esta acción. Las polimixinas, tienen una afinidad especial para los receptores de polifosfatos situados en la membrana celular de las bacterias, producen toxinas, que si bien es letal para la bacteria, no es tóxico para el hombre.

3. Fármacos que inhiben la síntesis proteica (es decir, inhibición de la traducción y transcripción del material genético). Algunos antibióticos (cloranfenicol, lincomicina, aminoglucósidos y las tetraciclinas) son capaces de inhibir la síntesis de las proteínas en las bacterias.

4. Inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos.

Las fluoroquinolonas, sulfonamidas, rifampicín, novobiocín y los nitroimidazoles actúan por este mecanismo al inhibir de forma selectiva, la enzima RNA polimerasa dependiente del DNA, lo cual cataliza la transcripción de la información genética contenida en el RNA mensajero y se convierte así en un potente bactericida.

Mediante el método de tinción de Gram, las bacterias pueden clasificarse en grampositivas y gramnegativas.

Tabla 4. Clasificación de los antibióticos según mecanismos de acción sobre la estructura bacteriana.

Inhibición de la síntesis de la pared celular	Penicilinas Cefalosporina Vancomicina Fosfomicina Tercoplanina Bacitracina
Lesion en la permeabilidad de la membrana	Polimixina Colistinas Nistatinas Anfotericin B
Inhibicion de la síntesis proteica	Cloranfenicol Tetraciclinas Aminoglucosidos Lincomicinas Eritromicina
Inhibidores de la síntesis de acidos nucleicos	Quinolonas Sulfonamidas Rifampicinas Trimetropin

BETA LACTAMICOS

Los antibióticos betalactamicos, que actúan inhibiendo la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana, constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos y la más utilizada en la práctica clínica. Se trata de compuestos de acción bacteriana lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática, que presenta escasa toxicidad y posee un amplio margen terapéutico.

Su espectro se ha ido ampliando a lo largo de los años por la incorporación de nuevas moléculas con mayor actividad frecuente a los bacilos gram negativos; pero la progresiva aparición de resistencias adquiridas ha limitado su uso empírico y su eficacia en determinadas situaciones.

Aun así, la penicilina sigue siendo el tratamiento de elección en un buen número de infecciones clásicas, las cefalosporinas lo son en la profilaxis quirúrgica y en infecciones nosocomiales mixtas y por bacterias multirresistentes y los inhibidores de betalactamasas permiten el uso eficaz del amino y el ureido penicilinas en infecciones de gran relevancia.

Clasificación y estructura química: La presencia de un anillo betalactámico define químicamente a esta familia de antibióticos, de la que se han originado diversos grupos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, monobactamas e inhibidores de las betalactamasas.

- **Las penicilinas** son un grupo de antibióticos que contienen un anillo betalactámico y un anillo de tiazolidina, formando el ácido 6-aminopenicilánico, estructura que deriva de la condensación de una molécula de valina y una de cisteína para dar lugar al doble anillo característico. Además tienen una cadena lateral, que varía de unas penicilinas a otras en la posición 6 del anillo betalactámico y que es la que define sus propiedades.

Las penicilinas se pueden clasificar en 5 grandes categorías:

- Penicilinas naturales
- Penicilinas resistentes
- Aminopenicilinas
- Carboxipenicilinas
- Ureidopenicilinas

- **Las cefalosporinas** son fármacos estructuralmente similares a las penicilinas, cuya estructura básica está constituida por el núcleo cefem, que consiste en la fusión de un anillo dihidrotiacínico (en lugar del anillo tiazolidínico característico de las penicilinas) y un anillo betalactámico.

La introducción de modificaciones en las cadenas laterales origina las diversas cefalosporina

Clasificación de las cefalosporinas:

- **CEFALOSPORINA DE PRIMERA GENERACION:** sólo actúan sobre los cocos gram positivos. Este grupo está formado por la cefalotina, cefazolina, cefapirina y cefradina, cefadroxilo y cefalexina.

- **CEFALOSPORINA DE SEGUNDA GENERACION:** actúan sobre cocos positivos y tienen una mayor actividad sobre bacterias gram negativas: incluyen al cefamandol, cefonacid, cefuroxima, cefaclor, cefprozil, loracarbef, cefoxitina, cefotetan y cefinetazol.

- **CEFALOSPORINA DE TERCERA GENERACION:** tienen una marcada actividad contra gérmenes gram negativos y una actividad limitada contra los gram positivos: incluye al cefotaxime, ceftriazona, ceftizoxima, cefixima, cefpodoxima, ceftibuten, moxalactam, cefmenoxima.

- **CEFALOSPORINA TERCERA GENERACIÓN CON ACTIVIDAD ANTIPSEUDOMONA:** este grupo incluye a la cefoperazona, ceftazidime y cefpiramida.

- **CEFALOSPORINA DE CUARTA GENERACIÓN:** tienen un espectro de acción muy amplio, con actividad contra gram positivos y antipseudomona: incluye al cefepime y la cefpiroma.

❖ **La estructura básica de las carbapenemas** consiste en un anillo betalactámico fusionado a uno pirrolidínico compartiendo un nitrógeno. Estas modificaciones y las cadenas laterales, así como la posición espacial de éstas, condiciona la mayor afinidad por las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) diana, un incremento de la potencia, del espectro antibacteriano y de la resistencia a las betalactamasas, siendo los betalactámicos de más amplio espectro y actividad

Mecanismos de acción: Los carbapenémicos se unen a las proteínas que ligan penicilinas (PBP): PBP2, 1A, 1B, 3,4 y 5. La unión de carbapenémicos a las PBP causa inhibición del crecimiento bacteriano, inhibición de la división celular, pérdida de la biosíntesis de mucopéptidos de pared celular causando lisis celular.

Farmacocinética: Imipenem y meropenem tienen propiedades farmacocinéticas similares. Los carbapenémicos no se absorben por vía oral. Después de la administración intravenosa de 1 gramo, las concentraciones máximas son de 69 mg/l. Los carbapenémicos se distribuyen a todos los tejidos y líquidos corporales. La vida media es de una hora; 70% de los dos antibióticos se excreta por vía renal.

❖ **Los monobactámicos** son derivados del ácido 3-aminomonobactámico (3-AMA). Tienen una estructura betalactámica sencilla con una estructura monocíclica en la que el anillo betalactámico no está fusionado a otro secundario.

Mecanismo de acción: Los inhibidores de betalactamasas se unen a algunas proteínas que ligan penicilinas ejerciendo así una doble actividad antibacteriana. La actividad principal incluye la inhibición irreversible de betalactamasas.

Farmacocinética: La absorción oral de ácido clavulánico es del 89 al 97%; el sulbactam no se absorbe adecuadamente por esta vía, solo en combinación con ampicilina en su forma química de un profármaco (sultamicilina), alcanzando una biodisponibilidad de 68%; el tazobactam no se absorbe por la vía oral.

El ácido clavulánico se une en 20% a las proteínas y tiene una buena penetración al hígado, riñones, líquido peritoneal, bilis, hueso, líquido sinovial y ganglios linfáticos. El sulbactam se une en 38% a las proteínas y tiene buena distribución al líquido intraperitoneal, esputo y miometrio. El tazobactam se une a las proteínas en 20 a 23%, con buena penetración a hueso, secreciones bronquiales, pulmón, músculo, apéndice, piel, mucosa intestinal y vesícula.

El ácido clavulánico es parcialmente metabolizado en el hígado; los metabolitos y el resto del compuesto son eliminados por vía renal igual que sulbactam y tazobactam.

Reacciones adversas de los Beta Lactamicos

Hipersensibilidad: rash cutáneo, urticaria, fiebre, dolor de articulaciones, eosinofilia, que aparecen en pocas horas o varios días después del inicio de su tratamiento, dermatitis exfoliativa, nefritis intersticial y vasculitis, shock anafiláctico con colapso y en algunas ocasiones en muerte instantania, angioedema y broncoespasmo.

Neurológicos: convulsiones, encefalopatía, aumento de las enzimas hepáticas, ictericia colestatica y hepatitis.

Gastrointestinales: colitis pseudomembranosa, vómitos, diarrea, nauseas, alteraciones del gusto, estomatitis, glositis, hemorragia gastrointestinal.

Hematológicos y del sistema linfático: anemia (incluyendo anemia hemolítica), leucocitopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, eosinofilia, trastornos de la coagulación, agranulocitosis (sobre todo diez días tratamiento o tras dosis elevadas).

Sistema inmune: reacciones anafilácticas o anafilactoides, urticaria.

SNC: cefalea, mareos.

Hepatobiliares: precipitación sintomática de ceftriaxona cálcica en la vesícula biliar, aumento de las enzimas hepáticas.

Piel y tejido subcutáneo: exantema, dermatitis alérgica, rash, edema y eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrolisis epidérmica tóxica o síndrome de Lyell.

Renales y urinarios: oliguria, aumento de la creatinina sérica, precipitación renal de ceftriaxona sódica en pacientes pediátricos, hematuria.

Generales y en lugar de la administración: fiebre y escalofríos, flebitis tras administración.

Interacción de los Beta Lactamicos con otros medicamentos

Ceftriaxona, cloranfenicol: se ha observado in vitro un efecto antagonista con esta combinación.

La eficacia anticonceptiva de los anticonceptivos hormonales puede verse afectada por la administración simultánea de ceftriaxona.

La ceftriaxona, como otros antibióticos, puede dar falsos positivos en los test para galactosemia.

Los métodos no enzimáticos para la determinación de glucosa en orina pueden dar falsos positivos. Por esta razón, durante la terapia con ceftriaxona la determinación de glucosa en orina debe llevarse a cabo mediante métodos enzimáticos.

GLUCOPEPTIDOS

So antibióticos bactericidas que actúan interfiriendo con la formación de la pared bacteriana. A diferencia de otros antimicrobianos de parecido mecanismo (penicilinas, cefalosporinas, fosfomicina, etc) no actúan sobre las enzimas formadores de la pared, sino sobre el substrato, se une a los precursores y evitan, por impedimento estérico, que se formen las cadenas de peptidoglicano que constituyen la estructura básica de la pared bacteriana. No necesitan, por tanto, penetrar en el interior de la célula, la fijación se ejerce en el exterior de la bacteria.

Mecanismo de acción: Son antibióticos de espectro restringido fundamentalmente a bacterias gram positivas. Actúan al nivel de la biosíntesis de la pared celular de bacterias en división, inhibiendo la síntesis del peptidoglicano en su segunda fase, un estadio previo al momento de acción de los betalactamicos, por lo que hay resistencia cruzada ni competencia por los sitios de unión.

Farmacocinética:

Absorción: La vancomicina se absorbe mal por vía oral. Se administra por vía intravenosa para el tratamiento de infecciones sistémicas. En los pacientes con función renal normal, la venoclisis de dosis múltiples de 1 g de vancomicina (15 mg/kg) durante 60 minutos produce concentraciones plasmáticas medias aproximadas de 63, 23 y 8 mg/L inmediatamente, a las 2 y a las 11 horas de completar la infusión, respectivamente.

La venoclisis de dosis múltiples de 500 mg durante 30 minutos produce concentraciones plasmáticas medias de alrededor de 49, 19 y 10 mg/L inmediatamente, a las 2 y a las 6 horas de completar la infusión, respectivamente. Los niveles plasmáticos obtenidos tras dosis múltiples son similares a los logrados después de una dosis única.

Distribución: A concentraciones séricas de vancomicina de 10 a 100 mg/L, la unión del fármaco a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 55%, medida por ultrafiltración. Después de la administración intravenosa de hidrocloruro de vancomicina

se hallan concentraciones inhibitorias en los líquidos pleural, pericardíaco, ascítico y sinovial, en la orina, en el líquido de diálisis peritoneal y en el tejido de la orejuela atrial.

El hidrocloruro de vancomicina no pasa con facilidad al líquido cefalorraquídeo a través de las meninges normales, pero sí cuando existe inflamación meníngea.

Eliminación: La vida media de eliminación de la vancomicina es de 4 a 6 horas en los pacientes con función renal normal. En las primeras 24 horas, aproximadamente el 75% de una dosis administrada de vancomicina se excreta en la orina por filtración glomerular.

La disfunción renal demora la excreción de la vancomicina. El aclaramiento renal y sistémico total de vancomicina puede estar reducido en las personas de edad avanzada.

Reacciones adversas de los Glucopeptidos

Sangre y sistema linfático: agranulocitosis, oesinofilia, neutropenia, trombocitopenia.

Cardiacos: parada cardiaca

Oído y del laberinto: pérdida de la audición

Gastrointestinales: náuseas

Sistema inmunológico: anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad, dermatosis linear IgA

Infecciones e infestaciones: colitis pseudomembranosa

Lesiones traumáticas, intoxicaciones: ototoxicidad

Renales y urinarios: nefritis intersticial, fallo renal, función renal anormal.

Piel y tejidos subcutáneos: dermatitis exfoliativa, prurito, síndrome del hombre rojo, síndrome se Stevens Johnson, necrolisis epidérmicas toxica, urticaria y vasculitis.

Vasculares: rubefacción, hipotensión, sock y tromboflebitis, rash.

Interacción con otros medicamentos

La administración concomitante de vancomicina intravenosa y agentes anestésicos como el óxido nitroso, el halotano o el fentanilo, se ha asociado a eritema y reacciones anafilactoides relacionadas con la liberación de histamina y otras aminas vasoactivas Esto puede reducirse si la vancomicina se administra por infusión de 60 minutos, antes de inducir la anestesia.

La administración de medicamentos ototóxicos o nefrotóxicos concomitantemente con vancomicina requiere la monitorización del paciente ya que pueden aparecer efectos de ototoxicidad o nefrotoxicidad.

Entre los medicamentos tóxicos destacan los antibióticos aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina.), antibióticos polipeptídicos como la polimixina B, polimixina E (colistina), bacitracina, y agentes antineoplásicos como el cisplatino.

CARBAPENEMAS

La estructura básica de las carbapenemas consiste en un anillo betalactámico fusionado a uno pirrolidínico compartiendo un nitrógeno. Estas modificaciones y las cadenas laterales, así como la posición espacial de éstas, condicionan la mayor afinidad por las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) diana, un incremento de la potencia, del espectro antibacteriano y de la resistencia a las betalactamasas, siendo los betalactámicos de más amplio espectro y actividad.

Mecanismo de acción: Por ser betalactamicos actúan inhibiendo la síntesis del peptidoglicano. Tiene gran afinidad por las proteínas fijadoras de penicilina mecanismo por el cual inhiben la síntesis de la pared celular.

Espectros de acción: El amplio espectro de actividad antibacteriana está dado por la capacidad de penetrar la membrana celular de múltiples bacilos gram negativos.

Es así que carbapenems son activos contra enterobacterias que hiperproducen betalactamasas de clase 1 como Enterobacter spp, o productoras de betalactamasas de espectro extendido, como Klebsiella spp; la enzima responsable del creciente problema de resistencia a cefalosporinas de 3 generación.

Los carbapenems son activos contra gérmenes gran positivos y gram negativo, aerobios y anaerobios.

Mecanismos de resistencia:

- alteraciones en la constitución de la membrana celular (disminuyendo la permeabilidad a la droga)
- alteración de las PFP y ocasionalmente producción de betalactamasas.
- Los carbapenems son estables a la hidrólisis de la betalactamasas, incluso las a betalactamasas de espectro extendido y a diferencia de las nuevas cefalosporinas no son propensas a la inactivación por betalactamasas mutantes.
- La resistencia por impermeabilidad es un problema en ciertas cepas de enterobacterias y P. aeruginosa.

Farmacocinética: Tras la administración oral, imipenem no se absorbe significativamente. Después de la administración i.v. de 500 mg, se alcanzan niveles plasmáticos máximos de alrededor de 36 μg/ml.

Distribución: Imipenem se une a proteínas plasmáticas por alrededor de un 20%. El volumen de distribución es aproximadamente 10 L para su principio activo.

Metabolismo: Imipenem se metaboliza básicamente en el túbulo proximal por la dehidropeptidasa I al metabolito activo de anillo abierto, dando concentraciones urinarias de imipenem relativamente bajas. El metabolismo sistémico de impenem cuenta en un 30%.

Eliminación: El aclaramiento plasmático de imipenem es 225 ml/min. La semivida de eliminación es de alrededor de 1 h. Aproximadamente el 70% de la dosis de imipenem administrada se excreta intacta en orina.

Una infusión intravenosa durante 30 minutos de una dosis única de meropenem vía intravenosa da lugar a niveles plasmáticos máximos de aproximadamente 11 µg/ml para la dosis de 250 mg, 23 µg/ml para la dosis de 500 mg, 49 µg/ml para la de 1 g y 115 µg/ml tras la de 2 g.

La unión a proteínas plasmáticas de meropenem es aproximadamente del 2%.

Aproximadamente el 70% de la dosis intravenosa administrada se recupera como meropenem inalterado en orina, en 12 horas, tras lo cual se detecta escasa excreción renal adicional.

Las concentraciones urinarias de meropenem superiores a 10 µg/ml se mantienen durante un período de hasta 5 horas en la dosis de 500 mg.

La vida media de eliminación de meropenem aumentó a aproximadamente 1,75 horas en niños de 3 a 5 meses de edad. Las concentraciones de meropenem se elevan a medida que se aumenta también la dosis sobre el rango posológico de 10 a 40 mg/kg.

Reacciones adversas de Carbapenemas

Infecciones e infestaciones: superinfecciones con Candida oxanthomas maltophilia

Sangre y del sistema linfático: eosinofilia, trombocitosis, leucopenia, disminución de la hemoglobina y tiempo de protrombina prolongada., neutropenia incluida agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica, depresión de la medula ósea.

Sistema inmunológico: eritema multiforme, reacciones anafilácticas, reacciones alérgicas graves.

SNC: actividad mioclonica, somnolencia, mareo, vértigo, dolor de cabeza, molestias psíquicas, incluyendo alucinaciones, perestesia, estados de confusión o convulsiones, encefalopatía.

Oído y del laberinto: pérdida de audición, tinnitus.

Cardiacos: hipotensión, taquicardias, palpitaciones.

Respiratorios, torácicos y mediastinicos: hiperventilación y disnea.

Gastrointestinales: nauseas, vómitos, diarrea, manchado de dientes y/o lengua, colitis pseudomembranosas, deformación del gusto. Colitis hemorrágica, gastroenteritis, dolor abdominal, glositis, hipertrofia papilar de la lengua, ardor, dolor de la faringe, aumento de salivación.

Piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, prurito, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, angioedema, necrolisis epidérmica toxica.

Hepatobiliares: ligeros aumentos en las transaminasas séricas, bilirrubina y/o fosfatasa alcalina sérica, hepatitis con fallo hepático, hepatitis fulminante.

Musculoesqueleticos y del tejido conjuntivo: oliguria, anuria, poliuria, fallo renal agudo, creatinina sérica, urea sanguínea elevada, coloración de la orina, sin confundirla con hematuria.

Generales y alteraciones en el lugar de administración: eritema, dolor local e induración, tromboflebitis, astenia, debilidad, fiebre incluida fiebre relacionada con el medicamento.

Interacciones con otros medicamentos

Imipenem - valganciclovir: provocan ataques en combinación.

La administración concomitante de probenecid ha demostrado mínimos aumentos en los niveles plasmáticos y la semi-vida de imipenem, con una recuperación urinaria de imipenem activo disminuida hasta aproximadamente el 60% de la dosis administrada.

AMINOGLUCOSIDOS

Los aminoglucósidos permanecen como una clase de antimicrobianos de uso habitual y eficaz en la práctica clínica. A pesar de que existen diversos mecanismos de resistencia continúan siendo activos frente a gran parte de los bacilos gramnegativos aerobios. En la actualidad, aunque pueden utilizarse en monoterapia en las infecciones urinarias, se utilizan fundamentalmente en combinación con betalactámicos en infecciones graves por bacilos gramnegativos. Los conocimientos sobre los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos han sugerido su uso en monodosis, cuya eficacia ha sido similar a la administración en multidosis en diversos estudios, los cuales también han demostrado una tendencia a menor toxicidad. Entre los efectos adversos, la nefrotoxicidad y la ototoxicidad requieren una vigilancia cuidadosa durante su administración.

Su estructura química se compone de aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un alcohol cíclico hexagonal con grupos amino (aminociclitol). Por tanto, su denominación correcta sería “aminoglucósidos aminociclitoles”.

Farmacodinámia: Los aminoglucósidos muestran un patrón de actividad bactericida que es dependiente de la concentración (ABDC) del antimicrobiano, pero no del tiempo de exposición de las bacterias. Por tanto, el objetivo del tratamiento con aminoglucósidos debe ser incrementar al máximo la concentración plasmática máxima (Cmáx) administrando la dosis más alta posible que permita el límite de toxicidad.

Los estudios clínicos han comprobado que existe una relación directa entre la Cmáx del aminoglucósido y la respuesta terapéutica en el tratamiento de la bacteriemia y la neumonía por bacilos gramnegativos y que existe una graduación dosis-respuesta entre el cociente entre concentración máxima y concentración inhibitoria mínima (Cmáx /CIM) y la respuesta clínica. Asimismo, se ha constatado que un cociente Cmáx /CIM ≥ 10 consigue el máximo efecto bactericida y disminuye la selección de subpoblaciones resistentes.

Farmacocinética: Distribución: Se distribuyen libremente en el espacio vascular y de forma relativamente libre en el líquido intersticial de la mayoría de los tejidos, debido a su escasa unión a proteínas y alto nivel de solubilidad. El volumen de distribución es de 0.2-0.3 l/kg. Atraviesan escasamente las membranas biológicas con la excepción de las células tubulares renales y las del oído interno, que muestran una cinética de captación de aminoglucósidos saturable. Una hora después de su administración, la concentración urinaria es entre 25 y 100 veces superior a la plasmática y se mantiene elevada durante varios días.

Excreción: Todos los aminoglucósidos son excretados por filtración glomerular sin alteración metabólica previa. Más del 90% de la dosis administrada se recupera sin modificar en la orina durante las primeras 24 h; el resto es lentamente reciclado en la luz tubular y puede ser detectado en la orina durante un tiempo superior a 20 días.

Reacciones adversas de los Aminoglucósidos

Ototoxicidad: Afecta la rama coclear como la vestibular. Se presenta en 0.5 a 5% de los pacientes tratados con aminoglucósidos. El mecanismo de entrada de los aminoglucósidos a las células del oído interno depende de la dosis, presentando una cinética de rápida saturación. La acumulación en el órgano coclear sería mayor cuando la administración de la droga es continua, en relación con la discontinua. El compromiso coclear es frecuentemente irreversible y en general se presenta una vez suspendida la administración. El daño es acumulativo con los reiterados tratamientos. Puede existir cierta recuperación si la droga se suspende precozmente. Los pacientes de la tercera edad son más susceptibles.

Nefrotoxicidad: Se observa en 5 a 25% de los pacientes tratados con aminoglucósidos. Se relaciona directamente con la cantidad del fármaco administrado (dosis altas y tratamientos prolongados). Estos fármacos se acumulan en la corteza renal donde inducen cambios morfológicos. La lesión más importante se produce en las células del túbulo renal proximal. También se producen lesiones en el glomérulo. La entrada del aminoglucósido a la célula epitelial utiliza un mecanismo saturable dosis dependiente, por lo que la administración fraccionada o en infusión continua resultan más nefrotóxicas que la dosis diaria única. Se manifiesta por disminución de la capacidad de concentración, proteinuria, cilindruria y reducción del filtrado glomerular. Se produce aumento de creatininemia, hipokalemia, hipocalcemia e hipofosfatemia. La infusión continua es más nefrotóxica que las dosis intermitentes, y ésta más que la dosis diaria única. Habitualmente es reversible al suspender el tratamiento. Los factores que se asocian a mayor riesgo de toxicidad son: edad avanzada, sexo femenino, insuficiencia hepatocítica o renal previa, hipotensión arterial, administración concomitante de otros fármacos nefrotóxicos (furosemide, vancomicina, anfotericina B).

Bloqueo muscular: Aunque se observa con poca frecuencia, puede ser grave. Se relaciona directamente con la Cmáx. Se observa casi exclusivamente como resultado de una irrigación peritoneal o administración intravenosa rápida. Se potencia en pacientes con miastenia gravis o cuando se utiliza concomitantemente con curarizantes. Se debe a la inhibición de la liberación presináptica de acetilcolina y al bloqueo de los receptores postsinápticos de la misma. Su efecto se revierte rápidamente con el uso de calcio intravenoso.

Interacción de los aminoglucósidos con otros medicamentos

Dentro de las principales interacciones medicamentosas se destacan:

Diuréticos: Furosemide y ácido etacrínico aumentan la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos.

Anticoagulantes orales Kanamicina y neomicina por v.o: alteran la flora intestinal con lo que se reduce la síntesis de vitamina K y como consecuencia aumenta el efecto de los anticoagulantes orales.

Antibióticos betalactámicos: Su uso conjunto con aminoglucósidos tienen un efecto sinérgico, si bien no deben ser administrados en el mismo líquido de infusión. La alteración de la pared bacteriana que producen los betalactámicos favorece la penetración de los aminoglucósidos en la célula bacteriana.

Bloqueadores neuromusculares: Potencian la toxicidad a nivel de la placa motora. Cuando se utilizan en pacientes que reciben sulfato de magnesio, puede producirse paro respiratorio.

AZUCARES COMPLEJOS O LINCOSAMIDAS

La familia de las lincosamidas son antibióticos naturales y semisintéticos de espectro medio, primariamente bacteriostáticos, formado por dos antibióticos: la lincomicina, primer miembro del grupo y la clindamicina, que es un derivado de la lincomicina.

La lincomicina fue aislada del actinomiceto ***Streptomyces lincolnensis***. Es un azúcar complejo no aminoglucósido que está unido por el ácido 4-propilhígrico, derivado de la pirrolidona, y por la metiltiolincosamidina, un azúcar que contiene azufre.

La clindamicina es un derivado semisintético de la lincomicina, el 7-desoxi, 7-cloro obtenido por la sustitución de un átomo de cloro por un grupo hidroxilo y la inversión del carbono en la posición 7 involucrado.

Mecanismo de acción: Actúan impidiendo la síntesis de proteínas bacterianas a nivel de la subunidad de 50S de los ribosomas. Estos antibióticos pueden actuar como bacteriostáticos o bactericidas, dependiendo de la concentración en el medio, la susceptibilidad del microorganismo infectante y la fase de crecimiento.

Farmacocinética: La lincomicina no tiene una buena absorción intestinal y es menos tolerada que la clindamicina. Administrada por vía parenteral se distribuye en muchos tejidos del cuerpo, tiene buena penetración en la médula ósea y se ha usado con buenos resultados en la osteomielitis. Tiene una vida media de 3 a 6 horas.

La clindamicina puede ser administrada por vía oral y por vía parenteral. Se absorbe rápidamente en aproximadamente el 90% en el tracto gastrointestinal, no es inactivada por el ácido gástrico y las concentraciones plasmáticas no se modifican cuando se administran con alimentos. Es metabolizada principalmente en el hígado. Cuando se administran por vía parenteral, las concentraciones pico se alcanzan a las 3 horas. Se distribuye ampliamente en el organismo incluyendo bilis, hueso, sinoviales, saliva, próstata y pleura. También se acumula en los polimorfonucleares, macrófagos y en los abscesos. Atraviesa la barrera placentaria y aparece en la leche materna.

Reacciones adversas de las Lincosamidas

Gastrointestinal: diarrea, automotilidad, colitis pseudomembranosa.

Alteraciones locales: tromboflebitis, dolor en el lugar de aplicación.

Cardiovasculares: hipotensión, arritmias, y paro cardiaco.

Generales: bloqueo neuromuscular, alteraciones hematológicas y alteraciones en la función hepática.

ANTIBIOTICOS POLIPEPTIDICOS

Son polipeptídicos cíclicos naturales, de estructura compleja. Pertenecen a éste grupo:

- Polimixina B (Polimixina B)
- Colistina o polimixina E (Totazina)

- Bacitracina (Trilets) tópico

- Tirotricina (Filotricin) uso local: colirio, colutorio etc.

Las polimixinas son un grupo de antibióticos estrechamente relacionados, son elaborados por distintas cepas de Bacilos polimixa, un bacilo aerobio esporulado que se encuentra en el suelo. Las polimixinas que son detergentes catiónicos, son péptidos básicos relativamente simples que forman fácilmente sales hidrosolubles con ácidos minerales.

Mecanismo de acción: Las polimixinas tienen porciones hidrofílicas y lipofílicas. Gracias a éstas porciones se adhieren a fosfolípidos de las membranas celulares (principalmente fosfatidiletanolamina) destruyendo los mecanismos de transporte y las porciones osmóticas de las bacterias, perdiendo la permeabilidad selectiva, con escape de los metabolitos e inhibición de todos los procesos celulares. Estos antibióticos son potencialmente tóxicos para las células de los mamíferos, probablemente por un mecanismo similar. La acción de las polimixinas es inhibida por cationes y por exudados purulentos.

Farmacocinética: Ni la polimixina B ni la colistina se absorben cuando se administran por vía oral, permanecen en la luz intestinal por lo que ocasionalmente se suelen utilizar para tratar diarreas bacterianas o para suprimir gérmenes Gram(-) en la "profilaxis" intestinal en inmunosuprimidos.

La vía parenteral se utiliza muy poco por los efectos tóxicos de estos antibióticos. No se concentran adecuadamente en LCR. La vía más utilizada es la vía tópica (piel, mucosas, etc.) Las polimixinas se eliminan por orina después de la filtración glomerular, en forma lenta.

Reacciones adversas de los antibióticos polipeptídicos

Sistema sanguíneo y linfático: leucopenia transitoria, eosinofilia, agranulositosis, trombocitopenia y purpura trombocitopenico son las más frecuentemente con la terapia intermitente que con el tratamiento continuo, y después de la aparición de púrpura se ha informado de hemorragias cerebral y muerte, hemolisis, anemia hemolítica.

Endocrinas: alteraciones menstruales (en casos extremos amenorrea); inducción de crisis en pacientes con Addison.

Psiquiátricas: confusión mental

SNC: fatiga, somnolencia, cefalea, ligeros mareos, vértigo, ataxia, debilidad muscular.

Oculares: enrojecimiento de los ojos, decoloración permanente de las lentes de contacto blandas, alteraciones visuales, diversos signos y síntomas tales como conjuntivitis exudativa.

Gastrointestinales: anorexia, náuseas, dolor abdominal, hinchazón, vómitos, diarrea, casos aislados de gastritis erosiva y colitis pseudomembranosa.

Piel y tejido subcutáneo: eritema, prurito con o sin rash de la piel, urticaria, síndrome de Stevens Johnson y reacciones de hipersensibilidad generalizada como dermatitis exfoliativa, síndrome de Lyell y reacciones penfigoide.

Hepatobiliares: aumento asintomático de las enzimas hepáticas, hepatitis o ictericia, inducción de porfiria.

Renales y urinarias: aumentos del nitrógeno ureico en sangre y ácido úrico en suero, insuficiencia renal aguda debida a hemoglobinuria, hematuria, nefritis intersticial, glomerolonefritis y necrosis tubular.

Alteraciones generales y condiciones del lugar de administración: decoloración rojiza de los líquidos corporales y secreciones tales como orina, esputo, lágrimas, heces, saliva y sudor, colapso, shock, edema.

Interacción con otros medicamentos

La rifampicina es el inductor más potente del sistema del citocromo P450 (CYP450), notablemente de las dos subfamilias CYP3A y CYP2C, lo que representa más del 80% de las isoenzimas del CYP 450. Por lo tanto la rifampicina puede aumentar el metabolismo de numerosos fármacos administrados concomitantemente que pueden ser metabolizados, parcial o totalmente, por estas dos subfamilias del CYP450. Además, rifampicina también induce UDP-glucuroniltransferasa, otra enzima involucrada en el metabolismo de algunos fármacos. Esto puede resultar en niveles plasmáticos subterapéuticos de los fármacos administrados simultáneamente, con una disminución o incluso una pérdida del efecto.

TETRACICLINAS

Las tetraciclinas son un conjuntos de antibióticos naturales (clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina) o semisintéticos (metaciclina, demeclocina, doxiciclina, minociclina, limeciclina, rolitetraciclina y tigeciclina) derivados de diferentes especies de Streptomyces. Se caracterizan por compartir el mismo núcleo tetracíclico naftaceno, espectro antimicrobiano, mecanismo de acción y toxicidad.

Las principales diferencias radican en su perfil farmacocinético. Son agentes bacteriostáticos, con actividad sobre una gran variedad de microorganismos, por lo que se han convertido en antibióticos de uso habitual en los seres humanos, animales y en algunas áreas de la agricultura.

Clasificación

Las tetraciclinas se pueden clasificar según su perfil farmacocinético en tres categorías:

1. De vida media corta (6-8 h). Clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina

2. De vida media intermedia (12-14 h): Demeclociclina y metaciclina

3. De vida media larga (16-18 h): Doxiciclina, minociclina y limeciclina

Farmacocinética: Las tetraciclinas son drogas que se absorben en el tracto gastrointestinal, fundamentalmente a nivel del estómago e intestino delgado superior, la absorción es menos completa a nivel del tracto intestinal inferior. La absorción aumenta en ayunas y disminuye si se administra con leche u otros productos lácteos, geles de hidróxido de aluminio y magnesio, quelantes con cationes divalentes de calcio, bismuto y hierro, preparados de huevos y bicarbonato de sodio, posiblemente en relación al pH gástrico.

La absorción oral de las tetraciclinas varía dependiendo de la tetraciclina considerada. La clortetraciclina se absorbe menos del 30%; la absorción de la tetraciclina, oxitetraciclina y demociclina es de 60 a 80%, y es más elevada la de doxiciclina y minociclina (90 a 100%), pues en ellas no interfiere de forma significativa la alimentación.

Las principales vías de eliminación son el riñón y el sistema hepatobiliar. La eliminación por la orina varía según el compuesto, siendo muy escasa para la minociclina (6%), aumentado en clortetraciclina (18%), doxiciclina (42%) y tetraciclina (60%). Se acumula en huesos y dientes, pasa la barrera fetoplacentaria, habitualmente se excreta en elevadas concentraciones en la leche materna. Las tetraciclinas no deben ser usadas en pacientes con insuficiencia renal, excepto la doxiciclina que no requiere ajustar la dosis. Las tetraciclinas pueden ser removidas lentamente por hemodiálisis, pero no por diálisis peritoneal. Las tetraciclinas deben ser usadas con precaución en pacientes con insuficiencia hepática debido a su potencial hepatotoxicidad.

Mecanismo de acción: Son bacteriostáticas, aunque pueden llegar a ser bactericidas a altas concentraciones. Actúan inhibiendo la biosíntesis proteica a nivel de los ribosomas 70 y 80s, inhibiendo la transcripción del mensaje genético al impedir la penetración del ARN mensajero al interior de la célula de la subunidad 30s del ribosoma. De esta forma impide la unión del aminoacil, incluyendo el de iniciación, el formil, con el sitio del receptor de dicha unidad, provocando el bloqueo de la iniciación de la cadena polipeptídica. La tetraciclina accede al interior de la célula por un mecanismo doble de difusión pasiva y transporte activo.

Reacciones adversas de las tetraciclinas

Cutáneas: pigmentación de la cara, piernas, brazos, uñas, escleras, onicolisis, síndrome de Stevens Johnson, síndrome de hipersensibilidad, síndrome de Sweet, lupus inducido por drogas, erupciones liquenoides, exacerbación de la psoriasis, foliculitis, acné vulgar, candidiasis oral y genital.

Gastrointestinales: nauseas, vómitos, diarrea, ardores, cólicos abdominales, gastritis y enterocolitis.

Hematológicos: disminución de la actividad de la protrombina, anemia hemolítica, trombocitopenia y eosinofilia.

Renales: insuficiencia renal, síndrome de Fanconi.

Vasculares: vértigo, ataxia, seudotumor.

Interacción con otros medicamentos

Las tetraciclinas potencian los efectos de los anticoagulantes orales, incrementan el tiempo de protrombina (disminuyen la producción de la vitamina K por las bacterias intestinales), son queladas por cationes divalentes (menor para doxiciclina y minociclina), interfieren la acción bactericida de las penicilinas; los anticonvulsivantes incrementan su metabolismo

hepático. Incrementan el BUN cuando se administran con diuréticos. Pueden elevar los niveles de litio, teofilina y digoxina.

CLORANFENICOL Y DERIVADOS

Cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro, aislado inicialmente del Streptomyces venezuelae, microrganismo aislado en 1947. Este antibiótico contiene una porción de nitrobenceno y es un derivado del dicloroacetico. Actualmente el cloranfenicol se produce sintéticamente. Tianfenicol es un antibiótico del mismo grupo de cloranfenicol, obtenido por sustitución del grupo NO2 de este por un –SO2.

Mecanismos de acción: Ejerce sus efectos mediante la unión irreversible a la subunidad ribosomal 50s, impidiendo la unión del aminoacil ARN de transferencia al receptor del ribosoma y por ende la síntesis de polipéptidos. El cloranfenicol también puede inhibir la síntesis proteica de las mitocondrias en las células de mamíferos.

Farmacocinética: La absorción oral es rápida y completa, alcanzando concentraciones de 10 a 13 ug/mL en 2 a 3 horas después de la administración. Tiene una biodisponibilidad oral de 76 a 93%; la unión a las proteínas es del 50 al 60%; buena distribución tisular, atraviesa la barrera hematoencefálica, la placenta y pasa a la leche materna. Alcanza niveles eficaces en líquidos pleural, sinovial, peritoneal y prostático; alcanza el humor vítreo y acuoso.

La principal vía de eliminación es el metabolismo hepático (90%) con formación de glucurónido inactivo. Se excreta por la orina por filtración y secreción.

Reacciones adversas del cloranfenicol y derivados

Hematológica: puede cursar como dos cuadros distintos de depresión medular:

1.- toxicidad directa y dependiente de la dosis (reversible, afecta sobre todo a la serie roja, incidencia de 1/20 pacientes tratados, usualmente empieza a los 7 – 10 días de iniciado el tratamiento).

2.- toxicidad idiosincrásica, no dependiente de la dosis, (baja incidencia de 1/30 tratamientos, produce un cuadro de aplasia medular, que puede aparecer meses después de finalizado el tratamiento y que suele ser fatal).

Síndrome gris del recién nacido: se debe a inmadurez hepática del niño para metabolizar el cloranfenicol. Se caracteriza por nauseas, vómitos, flacidez, acidosis, hipotermia y color grisáceo.

MACROLIDOS

Los macrolidos son una clase de antibióticos conocidos como antibióticos de amplio espectro que se utilizan para tratar una amplia variedad de infecciones bacterianas. Los macrolidos son derivados de especies de Streptomyces. Los macrolidos tiene un anillo de lactoma macrolytic común a la que uno o más azúcares se adjuntan, son diferentes el uno del otro en sus sustituciones químicas en las estructuras de los átomos de carbono y los azúcares de diversos aminoácidos y neutral.

Los macrólidos son una de las primeras clases de antibióticos. Los antibióticos macrólidos han sido considerados entre los antibióticos mejor tolerados por casi 50 años. El primer miembro de la clase, la eritromicina fue descubierta en 1952. Nuevos macrólidos, azitromicina, claritromicina y dithromycin son macrólidos semisintéticos con estructura similar a la eritromicina.

Estos agentes se han desarrollado para superar los problemas asociados con la eritromicina. Los antibióticos macrólidos más nuevos tienen la ventaja de menos efectos adversos gastrointestinales que la eritromicina y los regímenes de dosificación de una o dos veces al día. Los macrólidos más nuevos también tienen un amplio espectro de actividad antibacteriana de la eritromicina. La nueva generación de macrólidos, el ketólidos, cuyo uso clínico se encuentra en su etapa temprana, se caracterizan por la mejora de la actividad en contra de algunas de las cepas resistentes.

Mecanismo de acción: El mecanismo de acción de los macrólidos es la inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas mediante la unión reversible a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, lo cual inhibe la translocación del peptidil-tRNA. Esta acción es principalmente bacteriostática (inhibición del crecimiento y la reproducción de bacterias), pero también puede ser bactericida en altas concentraciones. Macrólidos tienden a acumularse en los leucocitos, y por lo tanto realmente se transporta en el sitio de la infección.

Los macrólidos se unen a la subunidad ribosomal grande en las cercanías del centro peptidil transferasa y celulares causan la detención del crecimiento debido a la inhibición de la síntesis de proteínas.

Reacciones adversas de los macrolidos

Gastrointestinales: nauseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal y calambres.

Cutánea: picor, ardor o irritación, eritema o peeling en el área de aplicación.

Interacciones con otros medicamentos

Los macrólidos se dividen en 3 grupos de probabilidad de que surjan interacciones fármaco-fármaco:

1. El grupo 1 (por ejemplo, eritromicina)
2. el grupo 2 (por ejemplo, claritromicina)
3. Interacciones del grupo 3 (por ejemplo, azitromicina, diritromicina) de drogas no se han descrito

Tanto la eritromicina y la claritromicina inhibe la actividad del sistema hepático del citocromo enzimático P450. Como resultado, estos agentes reducen el metabolismo y aumentar la concentración sérica de otros fármacos eliminados a través de la vía del citocromo P450. Azitromicina, debido a las diferencias en su estructura química, no hace que estas interacciones. Los siguientes medicamentos se sabe que son afectados por la eritromicina o claritromicina: anticoagulantes, astemizol, bromocriptina, carbamazepina, cisaprida, ciclosporina, digoxina, disopiramida, alcaloides del cornezuela del centeno, metilprednisolona, terfenadina, teofilina y compuestos relacionados, triazolam.

NITROIMIDAZOLES

Los Nitroimidazoles y los Nitrofuranos son dos grupos de quimioterápicos de origen sintético que tienen efecto antibacteriano y/o antiparasitario por degradación del ADN. Ambos grupos tienen cierta similitud estructural y en ambos la reducción del grupo nitro (NO_2) parece ser necesaria para que se produzca el efecto bactericida o parasiticida. Las drogas de ambos grupos pueden clasificarse tomando en cuenta simultáneamente su estructura química y el grupo terapéutico al que pertenecen:

<table>
<tr><th colspan="3">NITROIMIDAZOLES</th><th colspan="2">NITROFURANOS</th></tr>
<tr><td rowspan="3">ANTIBACTERIANOS, AMEBICIDAS, GIARCIDAS Y TRICOMONICIDAS</td><td colspan="2">METRONIDAZOL</td><td rowspan="3">ANTIBACTERIANOS</td><td rowspan="3">NITROFURANTOINA

NITROFURAZONA
FURAZOLIDONA</td></tr>
<tr><td rowspan="2">OTROS</td><td>ORNIDAZOL</td></tr>
<tr><td>TINIDAZOL</td></tr>
<tr><td>ANTICHAGASICOS</td><td colspan="2">BENZONIDAZOL</td><td>ANTICHAGASICOS</td><td>NIFORTIMOX</td></tr>
</table>

Existen 2 grupos de Nitroimidazoles: los 5-nitro y los 2-nitroimidazoles.

Solamente los 5- nitro derivado son útiles como antibacterianos y antiparasitarios, mientras que ambos grupos potencian el efecto de las radiaciones sobre tumores de centro necrótico.

Farmacocinética: Se administra vía oral, endovenosa y por óvulos vaginales. La fracción biodisponible es del 99%, su unión a proteínas plasmáticas es baja (10%) y se elimina por biotransformación hepática con una vida media de 8 a 9 h, la cantidad de metronidazol se metabolizan que se rescata en orina es menor al 10%, pero la droga se elimina por hemodiálisis.

No es necesario modificar las dosis en insuficiencia renal con clearance de Creatinina > 10 ml/min, pero cuando es menor conviene disminuir la dosis debido a la acumulación de metabolitos hidroxilados (si el paciente no se hemodializa).

Se encuentra concentraciones significativas en líquidos y tejidos corporales que incluyen secreciones vaginales, líquido seminal, saliva, leche materna y LCR.

Reacciones adversas de los nitroimidazoles

Gastrointestinales: dolor epigástrico, nauseas, vómitos, diarrea, mucositis oral, trastornos del sabor, anorexia, pancreatitis.

Hipersensibilidad: rash, prurito, urticaria, fiebre, angioedema, shock anafiláctico.

SNC y periférico: neuropatía sensorial periférica, cefaleas, convulsiones, vértigo, ataxia.

Psiquiátricos: confusiones y alucinaciones.

De la visión: trastornos transitorios de la visión como diplopía y miopía.

Hematológicas y del sistema linfático: agranulocitosis, neutropenia y trombocitopenia.

Hepatobiliares: casos irreversibles anormales de pruebas hepáticas y hepatitis colestatica.

Interacción con otros medicamentos

Disulfiram: Se han notificado reacciones adversas psicóticas en pacientes que han utilizado metronidazol y disulfiram.

Alcohol: Las bebidas y medicamentos que contienen alcohol no deben consumirse durante el tratamiento con metronidazol al menos hasta un día después del mismo por la posibilidad de una reacción disulfirámica (efecto Antabus). Esta reacción se caracteriza por enrojecimiento, vómitos, taquicardias.

Terapia anticoagulante oral (tipo warfarina): Se puede producir una potenciación del efecto anticoagulante y un incremento del riesgo hemorrágico provocado por la disminución del metabolismo hepático. Si se administra el metronidazol al mismo tiempo que esta terapia el tiempo de protrombina debe ser vigilado frecuentemente y ajustando la dosis de anticoagulante.

Litio: El metronidazol puede incrementar los niveles plasmáticos de litio. Se debe vigilar los niveles de litio, creatinina y electrolitos si el paciente que recibe metronidazol está en tratamiento simultáneo con litio.

Ciclosporina: Hay riesgo de una elevación de los niveles plasmáticos de ciclosporina. Si es necesaria la administración de ambos preparados debe vigilarse estrechamente los niveles plasmáticos de ciclosporina.

Fenitoina o fenobarbital: Se incrementa la eliminación de metronidazol por lo que disminuye los niveles plasmáticos.

5 Fluorouracilo: Hay un incremento de la toxicidad del fluorouracilo como resultado de la reducción de su aclaramiento.

QUINOLONAS

Las quinolonas actúan inhibiendo enzimas (topoisonerasas) indispensables en la síntesis del ADN. Tienen una actividad bactericida que depende de la concentración. Su espectro se ha ido ampliando, sobre todo desde la introducción de un átomo de flúor en la posición 6 (fluoroquinolonas). Se usan en una gran variedad de infecciones como tratamiento de elección o alternativo, tanto a nivel hospitalario como extrahospitalario. Según el compuesto se emplean en infecciones del tracto urinario, enfermedades de transmisión sexual, osteomielitis crónica, infecciones del tracto respiratorio e infecciones sistémicas graves, entre otras.

El surgimiento y extensión de resistencia a quinolonas ha limitado su uso en algunos casos y puede condicionarlo en el futuro en otros.

Existen estrategias para minimizar la extensión de la resistencia. Son bien toleradas y seguras. Los efectos adversos más frecuentes se observan a nivel gastrointestinal y del sistema nervioso central.

Clasificación: Se reconocen en el momento actual 2 grandes grupos de quinolonas: las 4 quinolonas y las 6 fluoroquinolonas.

Entre las 4 quinolonas se encuentra el ácido nalidíxico y otras con características similares a éste: ácido oxonílico, ácido pipemídico, ácido piromídico, cinoxacín y acroxacín. Las 6 fluoroquinolonas son compuestos derivados del ácido nalidíxico que difieren de éste por la presencia de un átomo de flúor en el anillo 6 de la molécula, lo cual transforma las propiedades de estos compuestos, amplía su espectro bacteriano y limita los efectos adversos.

Entre las 6 fluoroquinolonas se distinguen 3 grupos:

- Primer grupo: son compuestos monofluonerados cuyo prototipo es la flumequine con un espectro más limitado.

- Segundo grupo: también conocido como 6 fluoropiperacínico, porque se le añade a su molécula un anillo piperacínico, con lo cual su espectro de actividad es más amplio, puede utilizarse contra especies gramnegativas aerobias y Pseudomona aeruginosa. Pertenecen a este grupo el norfloxacíno, ciprofloxacíno, el enoxacíno, ofloxacín y hemefloxacín, entre otros.

- Tercer grupo: está constituido por compuestos prefluorinados con lo que se garantiza una excelente penetración hística, de éstos el más extensamente estudiado es el floroxacín, comercializado en 1993 con una larga vida media que permite la administración de una dosis única diaria.

Mecanismo de acción: Para llegar al sitio blanco las quinolonas deben atravesar la membrana externa de las bacterias Gram (-) a través de canales en la membrana llamados Porina F. Una vez dentro de la bacteria las quinolonas ejercen su efecto bactericida impidiendo la síntesis de ADN al inhibir la acción de las enzimas ADN girasa y Topoisomerasa IV.

Las moléculas de ADN están formadas por una doble cadena de nucleótidos, enrolladas una alrededor de la otra en forma helicoidal. En la naturaleza las moléculas de ADN son circulares y para formar estos círculos la doble hélice tiene que enrollarse en una nueva espiral (superhélice), de sentido contrario a las hélices primarias. Las cadenas de las moléculas de ADN deben separarse para poder replicarse o transcribirse. Para que las dos cadenas se puedan separar, deben desenrollarse y la superhélice debe enrollarse en sentido contrario. Para efectuar estos cambios es necesario efectuar cortes en las cadenas de nucleótidos y luego unirlas nuevamente. La ADN girasa es una enzima bacteriana dependiente de ATP, que cataliza la fractura y sellado de las cadenas de ADN.

La ADN girasa de Escherichia coli consta de 4 subunidades, dos A (que catalizan las reacciones de fractura y sellado) y dos B con actividad de ATPasa. Las quinolonas se unen a la subunidad A inhibiéndola y, por lo tanto, inhiben la síntesis de ADN de plásmidos y cromosomas. La inhibición de ADN cromosómico conduce a un efecto bactericida. Por la inhibición de ADN de plásmidos la resistencia codificada en estos no era esperable pero ha sido observada.

La novobiocina es un antibiótico que ya ha dejado de usarse, salvo como herramienta experimental.

Se une a la subunidad B de la girasa y la inhibe, de una manera diferente a las quinolonas: estas inhiben las reacciones de fragmentación y sellado de las cadenas, mientras que la novobiocina inhibe la hidrólisis de ATP, que provee la energía necesaria para varias de las reacciones catalizadas por la subunidad B. La unión de la novobiocina a la subunidad B disminuye la unión de las quinolonas a la subunidad A , además, mutaciones que inducen cambios en cualquiera de las dos subunidades también pueden asociarse a pérdida de la afinidad por las quinolonas.

La Topoisomerasa IV es la enzima encargada de separar las moléculas de ADN hijas que se producen como resultado de la replicación del ADN. Está compuesta por 4 subunidades: 2 subunidades C y 2 subunidades E.

Para la mayoría de las bacteria Gram positivas, como el S. aureus, la Topoisomerasa IV es el principal sitio blanco de las quinolonas, mientras que en las bacterias Gram negativas, como E.coli, la ADN girasa es el principal sitio de acción.

La acción de la ADN girasa en células eucariotas se lleva a cabo por la enzima Topoisomerasa II (las células eucariotas carecen de ADN girasa). Las quinolonas inhiben a la Topoisomerasa II a concentraciones mucho mayores que las necesarias para inhibir a la ADN girasa y a la topoisomerasa IV.

Farmacocinética: Absorción: fundamentalmente en el tracto digestivo superior (duodeno y en menor proporción en yeyuno 25% y colon 5%). La absorción es rápida con la obtención del pico plasmático en 1 a 3 horas.

Biodisponibilidad: alta, variando entre los diferentes integrantes, excede el 50 % en todos y en algunos es del 95%. Para la Ciprofloxacina es de 70-85%. Unión proteica: 15-40 %

Distribución: amplia en tejidos y fluidos corporales. Alto volumen de distribución: 1,5-4 L/kg. Las concentraciones observadas en orina, riñón, pulmón, tejido prostático, heces, bilis, macrófagos y neutrófilos son mayores que las observadas en suero. Las cifras de estos fármacos en líquido cefalorraquídeo (LCR) y líquido prostático son menores que las observadas en plasma.

Vida media: pueden distinguirse tres tipos de quinolonas:

- Ciprofloxacina, norfloxacina, enoxacina y ofloxacina tienen vidas medias de 4-5 horas por lo que se recomienda para estas drogas un régimen de administración de dos dosis diarias.

- Pefloxacina y fleroxacina tienen vidas medias de 9-12 horas, por ello la administración es una dosis diaria, igual que gatifloxacina y levofloxacina.

- Rufloxacina tiene una vida media de 26 horas, por lo que se recomienda después de la primera dosis reducir las siguientes en un 50 % continuando con un régimen de una dosis diaria.

Eliminación: cuatro mecanismos han sido involucrados, con diferentes grados para cada integrante de la familia que determinarían las características de eliminación de los mismos:

- Excreción renal, vía filtración glomerular y secreción tubular.
- Metabolismo hepático.
- Secreción biliar y excreción fecal.
- Secreción a través de la mucosa colónica.

La excreción renal predomina en el caso de ofloxacina, lomefloxacina y cinoxacina. En casos de insuficiencia renal se necesitan ajuste de dosis de cinoxacina, norfloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina, enoxacina y lomefloxacina.

El ácido nalidíxico y la pefloxacina se eliminan fundamentalmente por vías extrarrenales. En sujetos con insuficiencia hepática debe utilizarse otra fluorquinolona que no sea pefloxacina, controlando siempre los niveles séricos de enzimas hepáticas. Ninguno de estos medicamentos se elimina por hemodiálisis.

Reacciones adversas de las quinolonas

Hipersensibilidad: prurito, rash, urticaria, broncoespasmo, disnea, angioedema, hipotensión, shock de tipo anafiláctico, fotosensibilidad, erupciones bullosas graves, síndrome de Stevens Johnson, necrolisis epidérmica toxica, Sindrome de Lyell y eritema exudativo multiforme.

Gastrointestinales y metabólicas: náuseas, diarrea, vómito, anorexia, dolor abdominal, dispepsia, diarrea sanguinolenta que en casos muy raros puede ser indicativa de

enterocolitis, incluida colitis pseudomembranosa, hipoglucemia, particularmente en pacientes diabéticos.

Neurológicos: cefalea, mareos, vértigo, somnolencia, insomnio, parestesias, temblor, confusión, convulsiones, hipoestesias, trastornos visuales y auditivos, trastornos del gusto y del olfato.

Psiquiátricos: ansiedad, depresión, reacciones psicóticas, agitación, alucinaciones, ideas suicidad o intentos de suicidio.

Cardiovasculares: taquicardias, hipotensión, shock anafiláctico, prolongación del intervalo QT.

Musculoesqueléticos: artralgias, mialgias, toxicidad tendinosa incluida tendinitis, ruptura tendinosa, esta reacción puede producirse dentro de las 48 horas del comienzo del tratamiento y puede ser bilateral, debilidad muscular, que puede ser especialmente en pacientes con miastenia grave, rabdomiolisis.

Hepáticos y renales: elevación de enzimas hepáticas Alanina Aminotransferaza/Aspartato Aminotransferasa (ALT/AST); aumento de la bilirrubina, elevación de creatinina sérica, reacciones hepáticas como hepatitis; insuficiencia renal aguda.

De la sangre: eosinofilia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica, pancitopenia.

Otras reacciones: dolor, enrojecimiento del punto de perfusión, flebitis, astenia, crecimiento fúngico y proliferación de otros microrganismos resistentes, neumonitis alérgica, fiebre, vasculitis por hipersensibilidad, ataques de porfiria.

Interacción con otros medicamentos

Teofilina, fenbufen o fármacos antiinflamatorios no esteroideos similares: puede producirse una marcada disminución del umbral convulsivo en la administración concomitante de quinolonas con teofilina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, u otros agentes que disminuyen dicho umbral. Las concentraciones de levofloxacino fueron aproximadamente un 13% más elevadas en presencia de fenbufen que cuando se administró sólo levofloxacino.

Probenecid y cimetidina: tienen un efecto estadísticamente significativo en la eliminación de levofloxacino.

Antagonistas de la vitamina K: Se han notificado incrementos en las pruebas de la coagulación tiempos de protrombina/coeficiente internacional normalizado (PT/INR) y/o de la hemorragia que pueden ser graves, en pacientes tratados con levofloxacino en combinación con un antagonista de la vitamina K (por ejemplo, warfarina). Por lo tanto las pruebas de la coagulación deberían controlarse en aquellos pacientes que estén en tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

ANTIVIROSICOS (ANTIBIOTICOS ANTIVIRALES)

Los virus, a diferencia de las bacterias y otros microrganismos, utilizan la maquinaria biosintética de la célula a la que infectan para poder replicarse. Debido a esta íntima relación con la célula huésped presentan menos blancos propios que permiten la acción selectiva de un fármaco.

Los fármacos antivirales disponibles hasta el momento presentan algunas características diferenciales con respecto a los antibióticos: tienen un espectro restringido, requieren la inmunidad del huésped para desarrollar su efecto y actúan inhibiendo la replicación, por lo que el crecimiento viral puede reanudarse una vez suspendido el tratamiento.

Virus herpéticos

La familia Herpetoviridae está constituida por un grupo de virus a ADN con capacidad de producir infecciones latentes e incluye a los virus: herpes simple 1 y 2, varicela zoster, citomegalovirus y Epstein Barr.

La mayoría de los fármacos antivirales disponibles para tratar las infecciones producidas por estos virus es análogos de nucleosidos que al ingresar a la célula huésped son fosforilados e inhiben la síntesis de ADN del virus.

El Aciclovir es el prototipo de este grupo de fármacos y una de las drogas más usadas.

Otros antivirales que usan este mecanismo de acción son: penciclovir, ganciclovir, trifluridina, idoxiuridina y vidarabina. El foscarnet es un análogo orgánico del pirofosfato orgánico que inhibe directamente a la ADN polimerasa.

Farmacodinamia: Espectro y potencia antiviral: el espectro de la droga está limitado a los virus herpéticos. La mayor potencia antiviral se observa contra el virus Herpes simplex tipo 1 (HSV 1), varicela zoster (VZV) o Epstein Barr (EBV) y citamegalovirus (CMV), para este último prácticamente no presenta actividad a las concentraciones alcanzadas in vivo. [15]

Mecanismo de acción: el Aciclovir bloquea la síntesis de ADN viral por el siguiente mecanismo:

1. la droga entra a la célula y es fosforilada a mono fosfato de Aciclovir por una enzima viral: la timidincinasa. La timidincinasa del huésped cataliza esta reacción a una velocidad mucho menor, lo que explica, en parte, la toxicidad selectiva del fármaco.

2. cinasa celulares transforman el monofosfato en difosfato y trifosfato de Aciclovir.

3. el trifosfato de Aciclovir:

a) Inhibe en forma competitiva la ADN polimerasa viral

b) Se incorpora al ADN en donde actúa como un terminador de cadena por carecer del grupo 3- 0H. Por mecanismo de inactivación suicida la plantilla de ADN terminada, que contiene el Aciclovir, se liga a la ADN polimerasa viral y la inhibe en forma irreversible.

Farmacocinética: Las vías de administración posible del Aciclovir son: oral, intravenosa o local.

La absorción por vía oral es baja y no se ve afectada por los alimentos. La biodisponibilidad es del 10 al 30% y las concentraciones pico se obtienen entre 1.5 a 2.5 horas. La absorción luego de su administración por vía tópica depende del preparado farmacéutico y del sitio de aplicación.

La distribución de la droga es amplia en los líquidos corporales incluyendo el humor acuoso y líquido cefalorraquídeo, en donde alcanza el 50% de la concentración plasmática.

Las concentraciones en saliva son pequeñas comparándolas con las plasmáticas y las vaginales varían ampliamente. El fármaco se concentra en leche materna, líquido amniótico y placenta.

La unión a proteínas plasmáticas varía del 9 al 33%. El mecanismo principal de eliminación es de excreción renal por filtración glomerular y secreción tubular del fármaco sin metabolizar. La vida media varía entre 1.5 y 6 horas (con media de 2.5 hrs) pero puede aumentar a 20 horas en la insuficiencia renal, debiéndose ajustar la dosis en estos pacientes. Un 15% se excreta en forma de metabolitos. La droga se elimina por hemodiálisis.

Reacciones adversas de los antibióticos antivirales

Renales: ocasionalmente, puede producirse aumentos rápidos de las concentraciones sanguíneas de urea y creatinina en pacientes que están recibiendo Aciclovir vía intravenosa. Normalmente, estos son reversibles pero, en casos esporádicos, puede producirse una progresión a cuadros de fallo renal agudo. Se cree que estos aumentos de urea y creatinina se deben al estado de hidratación del paciente. Para evitar este efecto, el fármaco debe administrarse como una inyección intravenosa en bolo sino por perfusión lenta durante un periodo de una hora.

Cutáneas: necrosis e inflamación locales, flebitis, erupciones y ampollas.

Neurológicas: reacciones neurológicas reversibles como confusión, letargo, alucinaciones, agitación, temblores, somnolencia, psicosis, convulsiones, coma, cefaleas.

Hematológicas: aumento de las enzimas hepáticas y fiebre. Raramente se han descrito alteraciones de los índices hematológicos incluyendo anemia, trombocitopenia. Leucopenia.

Otras reacciones: diaforesis, hematuria, dolor abdominal y sensación de sed.

Interacciones con otros medicamentos

La nefrotoxicidad del aciclovir puede agravarse con el uso simultáneo de ciclosporina y otros nefrotoxicos.

Por su mecanismo desconocido al combinar aciclovir con zidovudina se observa somnolienta y letargia profunda.

El probenecid prolonga la vida media de la droga por disminuir su eliminación renal.

El aciclovirr puede disminuir la depuración de otros fármacos que se eliminan por secreción tubular renal.

FARMACOS CONTRA VIRUS A ARN

Los fármacos actuales disponibles para el tratamiento de infecciones por virus a ARN son aquellos con actividad contra el virus de la influenza (amantadina, rimantadina, oseltamivir y zanamivir) y la ribavirina, que actualmente se utiliza en infecciones por virus respiratorio sincicial.

Mecanismo de acción y resistencia: La mantadina tiene dos mecanismos de acción concentración dependiente:

1. A bajas concentraciones inhiben una proteína integral de membrana del virus que actúa como canal iónico: la proteína M2, que interviene en dos fases diferentes de la replicación viral:

- En una fase temprana, en la perdida de la cubierta de la partícula.
- En algunas cepas, en una fase tardía del ensamblado viral.

2. A altas concentraciones producen aumento del pH lisosomal (por acumulación de la droga en estas organelas) inhibiendo fusiones de membranas inducidas por el virus.

La aparición de cepas resistentes se debe a las mutaciones en la proteína M2.

Farmacocinética: Se absorbe por vía oral de forma rápida y completa. La biodisponibilidad oscila entre el 86 y 90%. La concentración plasmática máxima se consigue a las 2 – 4 horas de la administración y la situación de equilibrio se obtiene a los 2 – 4 días. La amantadina se distribuye ampliamente por los tejidos, difundiendo a las lágrimas, saliva y secreciones nasales. También atraviesa la barrera hematoencefalica y la placenta. El 90% de la dosis administrada se elimina en la orina por filtración glomerular y secreción tubular.

La semivida de eliminación en los sujetos con la función renal normal es de 11 a 15 horas pero puede llegar a los 7 – 10 días en pacientes con insuficiencia renal. La acidificación de

la orina aumenta la excreción renal. Solo una pequeña fracción de la mantadina es eliminada por diálisis.

Reacciones adversas de los fármacos contra virus a ARN

Las reacciones adversas de la mantadina suelen ser transitorias, habitualmente aparecen entre los primeros 2 a 4 días de iniciado el tratamiento y desaparecen durante las 24 a 48 horas tras la interrupción de la administración.

Sangre y sistema linfático: leucopenia, aumento reversible de las enzimas hepáticas.

SNC: somnolencia o insomnio, depresión , estados de agitación, vértigo, cefalea, alucinaciones, confusión, mareo, letargia, pesadillas, ataxia, dificultad en el habla, convulsiones, desorientación, psicosis, temblor, discinesia, síndrome neuroléptico.

Cardiacos: edema en piernas, livedo reticularis (generalmente después de dosis elevadas), hipotensión ortoestatica y palpitaciones, insuficiencia cardiaca congestiva, falla cardiaco.

Gastrointestinales: sequedad de boca, náuseas, anorexia, vómitos, estreñimiento, diarrea.

Piel y tejido subcutáneo: diaforesis, erupciones cutáneas, fotosensibilidad.

Oculares: visión borrosa, lesión corneal.

Musculoesqueléticos y tejido conjuntivo: mailgias.

Renales y urinarios: retención urinaria, incontinencia urinaria.

Interacción con otros medicamentos

El uso simultaneo de la amantadina y determinados medicamentos que inducen prolongación del intervalo de la medida del tiempo en un electrocardiograma (QT) está contraindicado:

Antiarrítmicos de la clase A (por ejemplo, quinidina disopiramida, procainamida) y de la clase III (p.ej., amiodarona, sotalol).

Antipsicóticos tales como tioridazina, clorpromazina, haloperidol, pimozida.

Antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos (amitriptilina).

Antihistamínicos (astemizol, terfenadina).

Antibióticos macrólidos (eritromicina, claritromicina).

Quinolonas, como esparfloxacino y grepafloxacino.

Antimicóticos (azoles) y otras sustancias como budipina, halofantrina, cotrimoxazol, pentamidina, cisaprida y bepridil.

Levodopa: Potenciación mutua del efecto terapéutico. Por lo tanto, la levodopa se puede administrar simultáneamente con amantadina. La amantadina: potencia la acción de la dopamina. Dado que las butirofenonas (como el droperidol, haloperidol, etc), la metoclopramida, las fenotiazinas y tioxantenos son agonistas dopaminérgicos, estos fármacos se deben evitar en los pacientes tratados con amantadina.

Memantina: La memantina puede potenciar el efecto terapéutico y efectos secundarios de la amantadina. El tratamiento simultáneo de amantadina con algún grupo de fármacos o sustancias activas que figuran a continuación, puede dar lugar a las siguientes interacciones:

Anticolinérgicos: Las reacciones adversas (principalmente confusión y alucinaciones) de los anticolinérgicos (p.ej, Trihexifenidil, benzotropina, escopolamina, biperideno, orfenadrina, etc) se puede intensificar cuando se administran conjuntamente.

La amantadina puede potenciar los efectos de la medicación anticolinérgica, especialmente los efectos secundarios de tipo psiquiátrico. En caso de producirse aumento de los efectos indeseables de naturaleza anticolinérgica se reducirá la dosis de uno u otro medicamento.

Simpaticomiméticos del SNC (indirectos): Potenciación de los efectos centrales de la amantadina.

Alcohol: Disminución de la tolerancia al alcohol. La asociación de alcohol y amantadina puede producir efectos sobre el SNC como son la disquinesia, confusión, desvanecimiento e hipotensión ortostática.

ANTIBIOTICOS ANTITUBERCULOSOS

El tratamiento de la tuberculosis se basa en conceptos muy distintos a las demás infecciones bacterianas. *Mycobacterium tuberculosis* tiene tiempo de generación prolongada y la capacidad para entrar en periodos de latencia con una actividad metabólica limitada, lo cual dificulta la acción de los antimicrobianos.

Respecto al tratamiento existen poblaciones de bacilos diferentes en función de su localización y actividad. Así los bacilos presentes en las cavidades pulmonares se multiplican de forma activa en un ambiente aerobio; los del interior de los macrófagos lo hacen en un ambiente microaerofilico que induce la latencia, y los que se encuentran en el interior del caseum tienen solo ocasionalmente un ciclo replicativo (crecimiento intermitente).

M. tuberculosis puede multiplicarse en los tejidos, donde la penetración de los antibióticos es fácil, o bien encontrarse en cavidades pulmonares, pus o material caseoso, en donde la

penetración de los antibióticos resulta más difícil. Hay que señalar que el pH del material caseoso y el del interior de los macrófagos es muy bajo, lo cual condiciona la actividad de los distintos fármacos. Los fármacos antituberculosos presentan un perfil de actividad diferenciado frente a cada una de estas localizaciones y es necesario asegurarse de que el tratamiento prescrito sea activo frente a todas ellas.

Las micobacterias presentan una resistencia natural a numerosos antibacterianos, por el hecho de poseer una pared muy compleja, muy hidrófoba, con una permeabilidad reducida para un gran número de compuestos, por ello, el tratamiento de la tuberculosis se realiza con antimicrobianos específicos (con actividad antituberculosa).

También se han descrito enzimas modificantes como las betalactamasas o sistemas de eflujo. La tuberculosis tiene un tratamiento eficaz que asegura, en los casos no complicados, una tasa de curación no superior al 95%. El éxito de este tratamiento se basa en la asociación de fármacos y en su larga duración: isoniacida (hidracina del ácido isonicotinico, INH), rifampicina (RIF) y piramicinamida (amida del ácido pirocinoico, PZA) los primeros dos meses e INH y RIF hasta emplear los 6 meses de tratamiento. Debe añadirse un cuarto fármaco en aquellas zonas con una incidencia de resistencia primaria a la INH superior al 4%, cuando el paciente ha sido previamente tratado con antimicobacterinos, cuando existe el antecedente de contacto con un paciente con tuberculosis resistente conocida. Este cuarto fármaco seria etambutol (ETB) para los adultos y estreptomicina (STR) para los niños en quienes no es posible monitorizar la agudeza visual. Los fármacos mencionados se conocen como fármacos de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis. Existen otros fármacos de segunda línea o de reciente desarrollo que constituyen, alternativas para el tratamiento en determinadas situaciones.

Antibióticos de primera línea:

- Isoniacida (hidracina del ácido isonicotinico, INH).
- Piramicinamida (amida del ácido pirocinoico, PZA)
- Rifampicina (RIF)
- Etambutol (ETB).

ISONIACIDA

La isoniazida es un fármaco sintético introducido en terapéutica en 1952. Los miembros del complejo tuberculoso son generalmente muy sensibles a la INH, mientras que el papel de la INH en el tratamiento de otras micobacterias es muy limitado.

La INH es un profármaco que refiere una activación in vitro que producirá un potente derivado, capaz de oxidar o acilar grupos proteicos, que finalmente actuara en la síntesis de los ácidos micólicos de la pared de M. tuberculosis. La activación de la INH se lleva a cabo por la enzima catalasa peroxidasa codificada por el gen katG. En el 42 – 58% de las cepas INH resistentes se encuentran mutaciones en el gen katG. A pesar que se ha descrito un número importante de mutaciones en este gen, la más frecuente es la Ser315Thr, que se encuentra en aproximadamente el 40% de las cepas resistentes.

Mecanismo de acción: La isoniacida inhibe una serie de enzimas que las micobacterias necesitan para sintetizar el ácido micólico impidiendo la formación de la pared bacteriana.

Inhibe la monoaminooxidasa del plasma, pero no la monoamino oxidasa (MAO) mitocondrial.

Actúa cobre la monoaminooxidasa y diaminooxidasa bacteriana, interfiriendo con el metabolismo de la tiramina y de la histamina.

Farmacodinamia: Es un fármaco altamente activo contra M. tuberculosis, la mayor parte de las cepas son inhibidas "in vitro" en concentraciones entre 0.05 a 0.2 µg/mL. Es el fármaco con mayor acción bactericida sobre la población de bacilos extracelulares de reproducción activa. Hasta la fecha se desconoce con exactitud su mecanismo de acción, se piensa que su acción antibacilar se ejerce por distintas vías.

Farmacocinética: La absorción a nivel intestinal es casi completa y alcanza una concentración pico en la sangre en 1 o 2 horas luego de su administración. INH penetra bien en todos los fluidos y cavidades, en donde alcanza concentraciones similares a las encontradas en el plasma.

Se metaboliza en el hígado por acetilación. La velocidad de acetilación de la INH está establecida genéticamente, dando lugar a acetiladores lentos y a acetiladores rápidos, condición que no parece influir sobre la eficacia ni sobre el patrón de toxicidad de la droga. La vida media de INH en el plasma depende de la velocidad de acetilación, siendo de 3 horas en los acetiladores lentos y de poco más de una hora en los acetiladores rápidos.

PIRACINAMIDA

Farmacodinamia: piracinamida actúa en un medio ambiente con pH ácido, sobre los bacilos intracelulares. Por esta razón posee una actividad esterilizante, la cual es más marcada en la primera fase del tratamiento. Su acción se explica por una interferencia con el metabolismo de la nicotinamida del bacilo.

Farmacocinética: PZA se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, alcanzando la concentración pico a las 2 hs. Posee una buena penetración tisular y celular, incluso en el líquido céfalo.-raquídeo. Se metaboliza en el hígado y se elimina por la orina.

ETAMBUTOL

Es un compuesto sintético, hidrosoluble. Es la cuarta droga de elección en los esquemas de tratamiento primario en los países donde la resistencia primaria a INH es ≥ 4%. En nuestro país se reserva para los esquemas de re-tratamiento y no integra el esquema primario.

Farmacodinamia: Inhibe la síntesis de un componente esencial de la pared celular micobacteriana, el arabinogalactan, e incrementa la actividad de los fármacos lipofílicos como rifampicina y ofloxacina.

Farmacocinética: El etambutol se absorbe bien en el tracto intestinal. Luego de una dosis de 25 mg/kg la concentración sanguínea máxima de 2 a 5 m g/mL se alcanza en 2 a 4 horas. El fármaco se excreta en parte por las heces y en gran proporción en la orina sin cambios. Si hay déficit de la función renal se acumula. Atraviesa la barrera hematoencefálica sólo si las meninges están inflamadas.

Reacciones adversas de los antibióticos antituberculosos

Sangre y del sistema linfático: eosinofilia, trombocitopenia, anemia (hemolítica, sideroblastica), agranulositosis.

Endocrinas: puede interferir en el metabolismo hepático de varias hormonas provocando alteraciones mestúrales, ginecomastia, síndrome de Cushing, pubertad precoz, diabetes de difícil control e hiperglicemia y acidosis metabólicas.

Psiquiátricas: psicosis, hiperactividad, euforia, insomnio.

SNC: neuropatía periférica (dosis dependiente y más común en pacientes desnutridos, alcohólicos, acetiladores lentos y diabéticos), generalmente precedida de parestesias de pies y manos, lesión del nervio óptico, convulsiones, vértigo, mareos, dolores de cabeza, encefalopatía toxica, dosis altas puede aumentar la frecuencia de los ataques en pacientes epilépticos.

Gastrointestinales: nauseas, vómitos, dolor epigástrico.

Hepatobiliares: alteraciones de la función hepática (generalmente una ligera y transitoria elevación de los niveles de transaminasa sérica). Los síntomas prodrómicos más comunes son anorexia, nauseas, vómitos, fatiga, malestar y debilidad, hepatitis grave.

Alteraciones generales y relacionadas con la administración: reacciones alérgicas y exantemas y fiebre; sequedad de boca, acidez, alteraciones de la micción, síndrome reumático, signos y síntomas de tipo lupus eritematoso, pelegra, vasculitis, linfodenopatia y acné.

Interacción con otros medicamentos

INH incrementa los niveles y la toxicidad de anticoagulantes orales, hidantoínas, carbamazepina y etosuximida. La hepatotoxicidad aumenta cuando se ingiere alcohol y cuando se administra junto a rifampicina. La administración concomitante con hidróxido de aluminio, altera su absorción.

Deben evitarse los alimentos con un elevado contenido en tiramina o histamina. La isoniazida puede inhibir la monoaminoxidasa y la diaminoxidasa. La ingesta de alimentos que contienen tiramina (como queso, vino tinto) o histamina (por ejemplo, atún) pueden ocasionar dolores de cabeza, palpitaciones, rubor.

ANALGESICOS ANTIPIRETICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs)

Las drogas analgésicas antipiréticas antiinflamatorias no esteroides (AINEs) son un grupo de agentes de estructura química diferente que tienen como efecto primario inhibir la síntesis de prostaglandinas, a través de la inhibición de la enzima cicloxigenasa. Estas drogas comparten acciones farmacológicas y efectos indeseables semejantes. La aspirina es el prototipo del grupo y es la droga con la cual los distintos agentes son comparados. Debido a esto también son llamadas drogas ”tipo aspirina”; otra denominación común para este grupo de agentes es el de “AINEs” o drogas “anticicloxigenasa” debido a que inhiben esta enzima, responsable de la síntesis de prostaglandinas, las cuales son mediadoras de la producción de fiebre, dolor e inflamación.

Clasificacion:

GRUPO FARMACOLOGICO			FARMACO PROTOTIPO
ACIDOS	SALICILICO		ACIDO ACETILSALICILICO
	ENOLICOS	PIRAZOLONAS	METAMIZOL
		PIRAZOLIDINDIONAS	FENILBUTAZONA
		OXICAMS	PIROXICAM Y MELOXICAM
	ACETICOS	INDOLACETICO	INDOMETACINA
		PIRROLACETICO	KETOROLACO
		FENILACETICO	DICLOFENACO
		PIRANOINDOLACETICO	ETODOLACO
	PROPIONICO		NAPROXENO
	ANTRANILICO		ACIDO MEFENAMICO
	NICOTINICO		CLONIXINA
NO ACIDOS	SULFOANILIDAS		NIMESULIDA
	ALCALONAS		NABUMETONA
	PARAAMINOFENOLES		PARACETAMOL

Salicilatos

La aspirina y otros salicilatos se absorben bien y rápidamente en estómago y duodeno, con la interacción de la presencia de alimentos en el estómago o el pH. La absorción por el recto suele ser más lenta que la vía oral, y es incompleta y no fiable. La aspirina suele venir en presentaciones recubiertas de una capa entérica o en fórmulas de liberación lenta para reducir la irritación gástrica clásica de las presentaciones solubles.

La biodisponibilidad es muy elevada y se unen a las proteínas plasmáticas en un 80-90% (sobre todo a la albúmina), con lo que se distribuyen en todos los tejidos corporales y líquidos transcelulares. Son transportados activamente al líquido cefalorraquídeo y cruzan fácilmente la barrera placentaria.

Los salicilatos se metabolizan en el retículo endoplásmico y las mitocondrias del hígado, produciendo ácido salicilúrico, glucurónido de éter (fenólico) y glucurónido de éster (acilo).

El tratamiento prolongado produce cierto grado de inducción hepática, que tiende a reducir los niveles plasmáticos del fármaco. Se excretan por la orina como ácido salicílico libre (10%), ácido salicilúrico (75%), glucurónido de éter/éster (10%/5%) o ácido gentísico (menos del 1%). En la orina alcalina puede eliminarse como ácido salicílico libre más de 30% del fármaco ingerido.

La vida media de eliminación de la aspirina es de 15-20 minutos, la del salicilato es de 2-3 horas (en dosis bajas) y de 12 horas a las dosis antiinflamatorias usuales.

Paraaminofenoles

El acetaminofen - paracetamol - se absorbe de manera rápida y casi completa a través del tubo digestivo, teniendo una biodisponibilidad cercana al 100% (entre 75-90% en el caso de otros para-aminofenoles). La velocidad de absorción depende fundamentalmente de la velocidad de vaciamiento gástrico. Se alcanza una concentración máxima plasmática en 30-90 min. Se absorbe bien por vía rectal, aunque más lentamente que en el tubo digestivo alto.

Su fijación a proteínas plasmáticas es variable, pero a concentraciones tóxicas se fijan un 20-50%. El 95% del fármaco se metaboliza en el hígado conjugado con ácido glucurónico (60%) o sulfúrico (35%). Su vida media es de 2-2.5 horas, aunque es mayor en recién nacidos y en pacientes con insuficiencia hepática. Después de una dosis terapéutica es posible identificar en orina 90-100% del fármaco en las primeras 24 horas, principalmente conjugado con cisteína y ácido mercaptúrico y una minoría excretada en forma libre.

Derivados pirazólicos

El metamizol (dipirona) se absorbe bien por vía oral, alcanzando una concentración máxima en 1-1,5 h. Se hidroliza a 4-metilaminoantipirina y 4-aminoantipirina (ambos activos), y 4-formilaminoantipirina (que es inactivo). La vida media de los metabolitos activos es de 2.5-4 horas, valores que aumentan con la edad del paciente.

La propifenazona se absorbe bien por vía oral y alcanza una concentración máxima en 0.5-1 hora y tiene una semivida de 1-1.5 horas.

La fenilbutazona se absorbe rápido y por completa a través del tracto gastrointestinal. El 98% del fármaco se une a proteínas plasmáticas. Tiene una vida media de 50-65 horas. Uno de sus metabolitos, la oxifenbutazona, posee también actividad antirreumática, se une ampliamente a las proteínas plasmáticas y tiene una vida media de varios días.

Derivados del ácido propiónico

Todos se absorben de forma bastante completa por vía oral. Los alimentos reducen la velocidad de absorción, pero no la cantidad absorbida. La absorción por vía rectal es lenta e irregular. Se unen intensamente a la albúmina (alrededor del 99%) a las concentraciones plasmáticas habituales. En la cirrosis hepática, artritis reumatoide y en ancianos aumenta la fracción libre del fármaco.

Difunden bien y pasan al líquido sinovial, donde alcanzan concentraciones del 50-70% con respecto a las del plasma sanguíneo. En administración crónica, estas concentraciones son más estables que las plasmáticas. Atraviesan la placenta y alcanzan concentraciones muy bajas en la leche materna (naproxeno: 1%). Su metabolismo es intenso y variado, de forma que la excreción renal activa es mínima (<1%). Entre los procesos metabolizadores destacan la hidroxilación, la desmetilación y la conjugación (principalmente con ácido glucurónico). Las semividas de eliminación oscilan entre 2 y 4 horas, excepto para el flurbiprofeno (5.5 horas) y el naproxeno (13-14 horas). El piquetoprofeno se emplea sólo

por vía tópica. Existen presentaciones formuladas para retardar la liberación del ketoprofeno para que se administre una vez al día en vez de dos o tres.

Oxicams

Tras administrar por vía oral los oxicams, como el piroxicam, el más ampliamente usado, y el tenoxicam se absorben completamente, alcanzando una concentración máxima plasmática en 2-4 horas. Los antiácidos y alimentos no modifican la rapidez ni la magnitud de su absorción. Sufre una importante recirculación enterohepática, lo que le da una semivida prolongada (50 horas aproximadamente, aunque varía mucho de persona a persona).

Se unen de manera extensa a las proteínas plasmáticas (99%) por lo que tienen un volumen de distribución muy pequeño y una depuración plasmática igual de baja. El piroxicam se distribuye al líquido sinovial, donde alcanza el 50% de la concentración plasmática, aproximadamente (aunque después de 7-12 días, las concentraciones son aproximadamente iguales en el plasma sanguíneo y líquido sinovial). La principal transformación metabólica es la hidroxilación, mediada por citocromo P450, y la glucuronidación, de forma que sólo el 5-10% se excreta por orina y heces sin metabolizar.28

Con el fin de reducir la irritación gastrointestinal causada por el piroxicam, se han sintetizado prodrogas como el ampiroxicam, droxicam y el pivoxicam.

Derivados del ácido acético

La indometacina se absorbe de manera rápida en un tiempo máximo (tmax) de 2 horas y casi completa (90% en 4 horas) por vía oral. Por vía rectal la absorción es igualmente rápida, pero la concentración máxima alcanzada es inferior, por lo que algunas de sus reacciones adversas (cefaleas o aturdimiento) pueden desaparecer al emplear esta vía. Se distribuye por todo el organismo y en el líquido sinovial alcanza concentraciones similares a las del plasma sanguíneo en 5 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en un 90%.

La indometacina está sujeta a un considerable reciclaje biliar, lo que prolonga su vida media efectiva.

Se metaboliza por O-desmetilación (50%), N-desacilación y conjugación con ácido glucurónico (10%). El 10-20% se elimina sin metabolizar por secreción tubular activa, secreción que puede ser inhibida por probenecid. Su vida media es variable (1-6 horas), tal vez debido a las diferencias en la circulación enterohepática de las personas.

Inhibidores de la COX-2

Después de ingeridos los inhibidores selectivos de la COX-2, como el celecoxib o el rofecoxib se absorben con facilidad y se liga casi en su totalidad a proteínas plasmáticas (97,4%) y una amplia distribución tisular. Su metabolismo se lleva a cabo por las reductasas citosólicas del hígado, fundamentalmente P450 2C9, que producen tres metabolitos inactivos: un alcohol primario, el ácido carboxílico correspondiente y el conjugado glucurónido. Gran parte del fármaco es excretado por orina en forma de metabolitos, y el 14% es excretado por heces, sin cambios. Su vida media es de unas 11-17 horas.

Se han notificado casos de interacciones con medicamentos metabolizados por la misma enzima del citocromo P450, incluyendo rifampicina, metotrexato y warfarina.

Derivados del ácido antranílico

Se alcanzan concentraciones máximas plasmáticas en 0.5-2 horas después de ingerir una dosis de meclofenamato, y en 2-4 horas después de ingerir ácido mefenámico.

Ambos poseen vidas medias similares (2-4 horas). El ácido mefenámico es metabolizado en el hígado por el complejo CYP2C9.

La mitad de la dosis de ácido mefenámico se excreta por orina, principalmente en forma de metabolito 3-hidroximetilo conjugado o como metabolito 3-carboxilo y sus conjugados. El 20% del producto es expulsado por las heces, sobre todo como metabolito 3-carboxilo no conjugado.

Mecanismo de acción de los AINEs: La acción principal de todos los AINE es la inhibición de la ciclooxigenasa, una enzima que convierte el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, los cuales se transforman en prostaglandinas y en tromboxanos mediadores de la inflamación y factores biológicos locales, no circulantes llamados autacoides, incluyendo los eicosanoides. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos por los AINE sería responsable de su actividad terapéutica y de los varios efectos tóxicos de este grupo de fármacos. Esta inhibición puede ocurrir por distintos mecanismos:

- Inhibición irreversible, como en el caso de la aspirina.
- Inhibición competitiva, como en el caso del ibuprofeno.
- Inhibición reversible no competitiva, como el paracetamol.

Al inhibir a la ciclooxigenasa y la subsecuente síntesis de prostaglandinas, se reduce la liberación de sustancias y mediadores inflamatorios, previniéndose la activación de los nociceptores terminales. De modo que los AINE alivian el dolor asociado con la inflamación. Los AINE actuales no pueden inhibir la vía de la lipooxigenasa por lo que continúan formándose leucotrienos y otros mediadores activos, lo que explica la limitación de éstos fármacos para controlar los procesos en los que intervengan numerosos mediadores.

La ciclooxigenasa tiene dos isoformas, la ciclooxigenasa-1 (COX-1) presente en la mayoría de los tejidos que sintetizan prostaglandinas como el riñón, la mucosa del estómago, duodeno y plaquetas y la ciclooxigenasa-2 (COX-2) presente en los tejidos donde se monta una respuesta inflamatoria como el cerebro, pulmón, páncreas, placenta y ovarios. La inhibición sobre la actividad enzimática de las isoformas de las ciclooxigenasas depende del fármaco en cuestión. Existen estudios que parecen demostrar que la actividad analgésica de los AINE se realiza también a través de la COX-1. No obstante, también se han propuesto nuevos mecanismos independientes de la COX por los que los AINEs actúan como analgésicos. Se propone que el gen c-Fos, que se expresa durante el proceso nociceptivo es reprimido por el ketoprofeno, la indometacina y nuevos AINE como el

lornoxicam, con lo que disminuye el dolor y la inflamación. Por último, el hecho de que los AINEs no produzcan sueño, ni alteren el humor, ni provoquen alteraciones en la conciencia hace postular que su sitio de acción sea el hipotálamo.

Otros mecanismos de acción sugeridos para los AINE son:

Interferencia con la activación de neutrófilos: los AINEs inhiben la capacidad de adherencia de las células sanguíneas blancas, especialmente neutrófilos; con la consecuente inhibición de la quimiotaxis y de la agregación de neutrófilos.

Estimulación de la vía óxido nítrico - guanosin monofosfato cíclico (GMPc): se ha demostrado que a nivel del nociceptor existe un equilibrio entre el simpático adenosin monofosfato ciclico (AMPc) y el parasimpático (GMPc). Cuando un estímulo nocivo provoca la liberación de bradicinina, ésta estimula la liberación de prostaglandinaE2 y aminas simpáticas, las cuales provocan aumento del AMPc, rompiendo el equilibrio y apareciendo el dolor.

Los AINE estimulan la liberación de óxido nítrico y determinan un incremento de GMPc, con lo cual se restablece el equilibrio AMPc/GMPc a nivel del nociceptor.

Bloqueo de las citocinas: los AINEs inhiben indirectamente la liberación de citocinas a través de su acción sobre el factor de necrosis tumoral alfa.

Farmacocinética: se ha demostrado una relación entre la concentración del medicamento en el plasma sanguíneo y la respuesta antiinflamatoria en pacientes que toman antiinflamatorios no esteroideos como aquellos con artritis reumatoide o con dolor postoperatorio.

En la administración de los AINEs, se han observado diferencias farmacocinéticas entre un paciente y otro a la misma dosis. Existe también una relación directa entre la dosis administrada y el riesgo de perforación o sangrado en el tracto gastrointestinal superior.

Con la excepción de los Coxib, y los para-aminofenoles como el acetaminofen, los antiinflamatorios no esteroideos son ácidos orgánicos débiles con un pKa menor a 5 y permanecen disociados a un pH 2 unidades por encima de su pKa. Algunos como el diclofenaco, el ibuprofeno, el naproxen y la indometacina son ácidos carboxílicos, mientras que otros como la fenilbutazona son ácidos enólicos. La nabumetona es una cetona administrada como un profármaco que luego es metabolizado a su forma activa ácida.

La vía de elección para la administración de algunos AINE en el tratamiento del dolor agudo, es la intravenosa dado que permite un rápido comienzo de acción siendo conveniente una dosis de carga que dependerá del fármaco para llegar a la ventana terapéutica rápidamente con efectos secundarios mínimos. Por vía oral, poseen una rápida y buena absorción, incluyendo en pacientes vegetarianos.

Presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas y una buena distribución por difusión pasiva pH dependiente, así como gran liposolubilidad.

La vida media de los AINEs es muy variable por lo que se los divide en tres grupos:

- Vida media corta (<6 h): aspirina, diclofenaco, etodolaco, fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno.
- Vida media intermedia (entre 6 y 10 h): diflunisal, fenbufen, carprofeno.
- Vida media larga (>10 h): nabumetona, naproxeno, fenilbutazona, piroxicam y sulindac.

Aunque existen presentaciones de liberación sostenida para los AINEs con una vida media muy corta con el fin de prolongar su efecto, no se ha demostrado que dichas fórmulas conlleven alguna ventaja terapéutica, excepto que la administración del medicamento es menos frecuente.

Los AINEs se metabolizan por vía hepática, presentando efecto de primer paso. Por lo general, son altamente metabolizados, bien siguiendo la fase I y luego la fase II o bien directamente a la glucuronidación. La mayoría son metabolizados por la familia enzimática del citocromo P450 CYP3A como el CYP3A4 o CYP2C como el CYP2C19 o CYP2C9, del citocromo P450 hepático. Tienen buena biodisponibilidad (las excepciones notables son el diclofenaco: 54% y la aspirina: 70%), la unión proteica es reversible y extensa por lo que los volúmenes de distribución son muy pequeños, su excreción es fundamentalmente renal y, en su mayoría, en forma de metabolitos. La velocidad de absorción de AINEs tiende a verse reducida con los alimentos, aunque en la mayoría de los casos se recomienda su administración con alimentos o antiácidos para minimizar el efecto negativo sobre la mucosa gástrica, sobre todo en tratamientos prolongados. A pesar de que tarda más en absorberse el medicamento con comida, el total absorbido no disminuye. Debido a que la unión proteica es saturable, a medida que la dosis aumenta, la concentración plasmática del naproxeno, salicilato, fenilbutazona y posiblemente el ibuprofeno aumenta de manera no proporcional a cómo iban en aumento a dosis bajas.

Reacciones adversas de los AINEs

Gastrointestinales: ulcera péptica, perforación o hemorragia gastrointestinal, en ocasiones mortales, en particular en ancianos, náuseas, vómito, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis ulcerosa y de enfermedades de Crohn, molestias abdominales, eructos, sensación de plenitud, esofagitis, pancreatitis, rectorragia, disgeusia.

Metabolismo y de la nutrición: anorexia, hiperpotasemia e hiponatremia.

SNC y musculoesquelético: meningitis aséptica, convulsiones, mareo, somnolencia, sequedad de boca, cefalea, hipercinesia, disminución de la capacidad de concentración, insomnio, mialgias, nerviosismo, parestesias, sudoración.

Psiquiátricos: sueños anormales, alteración del pensamiento, sequedad, depresión, euforia, alucinaciones, reacciones psicóticas

Renales y urinarios: insuficiencia renal aguda, dolor de riñones (con hematuria e hiperazoemia o sin ellas), polaquiuria, retención urinaria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, oliguria, elevación de las concentraciones de creatinina y potasio.

Cardiovasculares: edema, hipertensión e insuficiencia cardiaca, bradicardia, sofocos, palpitaciones, hipotensión arterial, dolor torácico.

Respiratorios, torácicos y mediastinos: asma bronquial, disnea, edema pulmonar, broncoespasmo, epistaxis.

Hepatobiliares: alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas, hepatitis, ictericia colestasica, insuficiencia hepática.

Piel y del tejido subcutáneo: reacciones de hipersensibilidad cutánea de tipo vesícular, ampollas, necrolisis epidérmica toxica(síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens Johnson, dermatitis exofialiativa, exantema maculopapular, prurito, urticaria, eritema facial, equimosis, sudoración, alopecia, edema angioeurótico, fragilidad cutánea, síndromes indicativos de pseudoporfiria.

Sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia, edema laríngeo, angioedema, reacciones anafilactoides (pueden llegar a ser mortales).

Sangre y del sistema linfático: púrpura, trombocitopenia, síndrome hemolítico urémico, palidez.

Oído y del laberinto: acufenos, hipoacusia, vértigo.

Trastornos generales y alteraciones por la administración: astenia, edema, fiebre, polidipsia, hematomas, hemorragia posquirúrgica, visión borrosa, aumento de peso, prolongación del tiempo de la sangría, elevación de las concentraciones séricas de urea, creatinina, potasio.

Interacciones con otros medicamentos

No se recomienda su uso concomitante con:

Anticoagulantes: Los AINEs pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes, como los dicumarínicos, sobre el tiempo de sangrado.

Antiagregantes plaquetarios: Los AINEs no deben combinarse con antiagregantes plaquetarios debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria, que puede incrementar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Litio: Los AINEs pueden incrementar los niveles plasmáticos de litio, posiblemente por reducción de su aclaramiento renal. Deberá evitarse su administración conjunta.

Corticosteroides: Aumento del riesgo úlcera o hemorragia digestiva.

Trombolíticos: Podrían aumentar el riesgo de hemorragia.

Antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de noradrenalina: Pueden incrementar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Antihipertensivos, incluidos los diuréticos, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII) o los betabloqueantes: Los AINE pueden reducir la eficacia de los diuréticos y otros fármacos antihipertensivos.

Salicilamida puede prolongar la semivida de eliminación o tiempo de vida media (t1/2) de paracetamol.

No se recomienda la asociación de metamizol con otros AINE, Si se administra de forma concomitante con ciclosporina, los niveles en sangre de ciclosporina pueden ser reducidos y, por lo tanto, deberían ser monitorizados.

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES O H+K+TRIFOSFATASA DE ADENOSINA (ATPasa)

La ATPasa es una enzima que cataliza el intercambio electroneutral de iones potasio luminal (K+) por hidrogeniones (H+) citoplasmáticos de la célula parietal. El catión llega a la superficie luminal de la ATPasa por inserción en los canales de K+Cl- (KCNQ1, Clic 6) dentro de la membrana. Tiene dos subunidades, la subunidad alfa tiene función catalítica, transportadora y contiene secuencias responsables de la localización apical de la membrana. La subunidad beta, densamente glucosilada, protege a la enzima de la degradación y es necesario para el tráfico desde y hacia la membrana plasmática. En estado de reposo la bomba de protones se encuentra dentro de vesículas (túbulo-vesículas) del citosol de la célula parietal, al pasar al estado estimulado, estas vesículas viajan hacia el polo apical donde se fusiona con la membrana apical, exponiendo y activando la bomba de protones para la secreción de hidrogeniones. Cuando cesa la estimulación, la bomba de protones se retrae al compartimiento túbulo vesicular dentro del citosol de la célula parietal. La dinámica del transporte de las vesículas conteniendo la bomba de protones, estaría a cargo de microfilamentos de actina-base, GTPasas pequeñas.[13]

Mecanismo de acción: Este grupo de medicamentos basa su eficacia antiulcerosa en la inhibición de la bomba de potasio protones o hidrogeniones (la ARPasa – H +/K+), que constituyen el elemento principal del mecanismo secretor de ácido en el estómago. Esto permite alcanzar porcentajes de eficiencia terapéutica, expresada en % de curación a las 4 semanas, del 70-80% (úlcera gástrica) y 85-95% (úlcera duodenal).

La inhibición enzimática es irreversible; por tanto, el efecto terapéutico dura mucho más de lo que podría esperarse de la corta semivida biológica de los medicamentos, y permite una sola administración al día. Actúan inhibiendo el mecanismo único por el cual las células parietales gástricas liberan hidrogeniones al jugo gástrico, intercambiándolos por potasio, con independencia del estímulo que haya sufrido la célula parietal.

Estos fármacos son protonados en el entorno ácido de los canalículos de las células parietales dando lugar a un proceso de reorganización molecular, determinante para la formación de los verdaderos agentes inhibidores de la ATPasa.

Farmacocinética: La ATPasa se degrada con rapidez cuando está en un medio de pH bajo por lo que es necesario protegerlos del ácido gástrico cuando se administran por vía oral. Se absorben con facilidad tras una dosis única en suspensión tamponada alcanzando su concentración máxima unos 30 minutos después. Se eliminan rápidamente del plasma, con unas semividas de alrededor de 1 hora. Cuando se administran en cápsulas de liberación entérica (lo más habitual), el proceso es más lento y se alcanza la concentración máxima de 1 a 3 horas tras la ingesta. Hay que resaltar que cuando la célula parietal no está secretando ácido (en reposo), estos medicamentos ni se acumulan en el canalículo secretor ni se transforman en el producto activo, por lo que no actúan sobre la ATPasa - H+/K+ en reposo que además, en estas condiciones, no se localiza en la membrana del canalículo, sino en el interior de vesículas citoplásmicas y, en consecuencia, fuera del alcance de estos medicamentos. Por esta causa, la efectividad de los medicamentos es mucho mayor cuando se administran con comida, cuando la secreción gástrica está estimulada.

Son metabolizados rápidamente en el hígado por el citocromo P-450, fundamentalmente por los isoenzimas CYP2C19, CYP3A4 y, en menor grado, los CYP2C9 y 2D6, dando lugar a metabolitos sin efecto antisecretor; aproximadamente un 80% de la dosis se elimina por la orina y un 20% a través de la bilis. Los parámetros farmacocinéticos no son modificados por condiciones incluso muy graves de insuficiencia renal. En ancianos y, sobre todo, en pacientes con insuficiencia hepática, su semivida de eliminación se ve aumentada, pero aun así, en los casos más graves su semivida no supera las 4 horas, por lo que no es necesario modificar su posología ni en ancianos ni en insuficiencia hepática.

La unión a las proteínas plasmáticas es alrededor del 95%.

Metabolismo y excreción: La vida media promedio de la fase terminal de la curva concentración plasmática-tiempo tras la administración es de, aproximadamente, 40 minutos; el aclaramiento plasmático total es de 0,3 a 0,6 l/min. Durante el tratamiento no se producen cambios en la vida media.

Reacciones adversas de los inhibidores de la bomba de protones

Sangre y del sistema linfático: leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia.

Endocrinos: ginecomastia.

SNC: cefaleas, mareos, parestesia, somnolencia, insomnio, vértigo, confusión mental reversible, agitación, agresividad, depresión, alucinaciones.

Oculares: visión borrosa.

Gastrointestinales: diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómito, flatulencia, sequedad de boca, estomatitis y candidiasis gastrointestinal.

Hepatobiliares: aumento de las enzimas hepáticas, encefalopatía, hepatitis con o sin ictericia, insuficiencia hepática.

Piel y tejido subcutáneo: erupciones, dermatitis y/o prurito, urticaria, fotosensibilidad, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrolisis epidérmica toxica, alopecia.

Musculoesquelético y del tejido conjuntivo: artralgias, debilidad muscular y mialgias.

Trastornos generales y alteraciones en la administración: malestar general, angioedema, fiebre, broncoespasmo, nefritis intersticial, shock anafiláctico, aumento de la sudoración, edema periférico, alteración del gusto, hiponatremia.

Interacciones con otros medicamentos

Omeprazol es metabolizado en el hígado mediante el citocromo P450 2C19 (CYP2C19), por lo que puede prolongar la eliminación de diazepam, fenitoína, warfarina (Rwarfarina) y otros antagonistas de la vitamina K que son en parte sustratos de dicho enzima.

Las concentraciones plasmáticas de omeprazol y claritromicina aumentan durante la administración concomitante, aunque por el contrario, no existe interacción con metronidazol o amoxicilina. Estos agentes antimicrobianos se utilizan conjuntamente con omeprazol para la erradicación de Helicobacter pylori.

La administración concomitante de omeprazol y un inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4, voriconazol, aumentó la exposición de omeprazol a más del doble.

ANTICOAGULANTES

Los anticoagulantes son un grupo de sustancias de distinta naturaleza química por su efecto biológico. Se puede dividir en:

- anticoagulantes de acción directa: aquellos que por si solos son capaces de inhibir la cascada de la coagulación. Ejemplos: inhibidores directos de trombina (hirudina, argatroban).

- Anticoagulantes de acción indirecta: En aquellos que mediante su interacción con otras proteínas o actuando en otras vías metabólicas, alteran el funcionamiento de la cascada de la coagulación. Ejemplo: inhibidores mediados por antitrombina III (heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, denaparoide sódico); inhibidores de la síntesis de factores de coagulación (derivados del dicumarol).

Pueden administrarse por vía parenteral (subcutánea o endovenosa) para inducir un estado hipocoagulante en forma rápida.

Heparina no fraccionada (HNF)

Es una mezcla de glicosaminoglicanos extraída del cerdo o bovino, con un variable número de residuos que les dan cargas negativas. Existen tres formas comerciales con peso molecular entre 5 y 30 kd.

Mecanismo de acción: se une a antitrombina III (ATIII), produciendo un cambio conformacional que aumenta la capacidad inhibitoria de esta enzima sobre los factores de coagulación: trombina, Xa y IXa. Para que la inactivación de trombina sea acelerada debe conformarse un complejo terciario de ATIII + heparina + trombina. El factor Xa solo requiere del cambio conformacional. La limitación biológica de la reacción está determinada por la incapacidad del complejo ATIII + heparina de inhibir al factos Xa y a la trombina que ya están unidas al coagulo.

Farmacocinética: la vida media de la heparina depende del tamaño de las moléculas y de la dosis administrada.

Su depuración ocurre por depolimerización intracelular, siendo las moléculas más grandes las que más rápido se depuran. El sistema es saturable, de modo que una dosis de 100 UI/kg en bolo endovenoso es depurada en 1 hora, mientras una de 25 unidades internacionales/kg solo en media hora.

En cargas negativas la unen de forma inespecífica a diversas proteínas plasmáticas (vitronectina, fibronectina, lipoproteínas, fibrinógeno, factor plaquetario 4 [PAF4], FACTOR CON Willebrand), lo que reduce el número de moléculas de heparina disponibles para combinarse con ATIII. La concentración de estas proteínas ligadoras inespecíficas es variable de una persona a otra. Este hecho explica la variabilidad del efecto anticoagulante obtenido a dosis iguales en personas diferentes.

Reacciones adversas de la heparina no fraccionada

Asociadas a uso prolongado: Osteoporosis. La heparina induce reabsorción ósea acelerada. En general se observa luego de 3 meses de uso.

Asociadas a formación de complejos inmunes: Síndrome de trombocitopenia, trombosis y necrosis cutánea por heparina. La unión de heparina con el factor plaquetario 4 (PAF4) puede inducir la formación de auto anticuerpos. Los complejos inmunes (PAF4-heparina-IgG), son capaces de activar a las plaquetas provocando un estado de hipercoagulabilidad paradójico, con consumo plaquetario (trombocitopenia), y coagulación intravascular (trombosis y necrosis cutánea por isquemia). El cuadro se desarrolla luego de 5 días de tratamiento con heparina en hasta el 5% de los pacientes, y puede evitarse acortando el tiempo de su utilización al imbricar precozmente la infusión de heparina con los anticoagulantes orales.

Asociada a impurezas en la mezcla: Urticaria.

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

La de polimerización química o enzimática de la heparina no fraccionada produce moléculas más pequeñas con pesos moleculares entre 1 y 10kd (media kd), denominadas heparinas de bajo peso molecular. Dependiendo de la técnica de depolimerización (fraccionamiento) utilizada, se obtienen distintos tipos de HBPM, cuyas propiedades farmacocinéticas son también distintas.

Mecanismos de acción: Tal como la heparina no fraccionada (HNF), aceleran la inhibición del factor Xa y la trombina por ATIII, con la que forman un complejo. Sin embargo, se diferencian en que las HBPM inhiben más al factor Xa que a la trombina (relación de inactivación Xa: trombina de 4:1 a 2:1). El complejo HBPM+ATIII, al igual que el complejo HNF+ATIII, tampoco puede inhibir al factor Xa que ya está unido al coágulo.

Farmacocinética: Al ser más pequeñas que la heparina no fraccionada, las HBPM se unen menos a células, depurándose más lento, se absorben mejor por vía subcutánea y su unión a proteínas plasmáticas diferentes a ATIII es menor. Lo anterior permite:

- Una mejor relación dosis: respuesta. Es decir un efecto anticoagulante equivalente a igual dosis, en personas diferentes.
- La administración 1 o 2 veces al día sin necesidad de control de laboratorio.
- Un tratamiento ambulatorio seguro de pacientes con trombosis venosa profunda no complicada

Otras ventajas son:

- Producen menos síndrome de trombocitopenia /trombosis y necrosis cutánea por heparina.
- Probablemente producen menos osteoporosis.
- Probablemente producen menos sangrado.

Anticoagulantes orales

Son un grupo de medicamentos anticoagulantes que deben su denominación genérica a la excelente biodisponibilidad que tienen cuando se administran por vía oral. Los más utilizados son la warfarina y el acenocumarol, ambos derivados del dicumarol.

Mecanismo de acción: inhiben el ciclo de interconversión de la vitamina K desde su forma oxidada a la reducida. La vitamina K (vit K) reducida es el cofactor esencial para la síntesis hepática de las denominadas proteínas vitamina-K dependientes. Estas incluyen a factores de coagulación (protrombina, VII, IX, X) y también a proteínas anticoagulantes (proteína C, proteína S y ATIII). Los ACOs inducen síntesis defectuosa de todas las proteínas vit K dependientes. Sin embargo, se ha demostrado que su efecto anticoagulante se debe principalmente a la disminución de los niveles plasmáticos de protrombina funcional).

La vit K también puede ser reducida por una vía alterna dependiente de NADH. Esta vía no es inhibida por los ACOs, y opera con niveles plasmáticos de vit K muy altos. Lo anterior explica por qué los pacientes con suplementos de esta vitamina (ej. nutrición parenteral), se hacen refractarios´ a los ACOs.

Farmacocinética: Su buena solubilidad en lípidos les permite ser absorbidos rápida y completamente desde el tubo digestivo, y explica por qué son capaces de traspasar la barrera placentaria. El acenocumarol tiene una vida media de 9 horas, y la warfarina de 36 horas. En el plasma circulan unidos a albúmina en un 98%, de la cual se liberan para entrar a los hepatocitos, donde alteran la síntesis de proteínas y son metabolizados (por oxidación).Los residuos se eliminan por vía renal.

Reacciones adversas de los anticoagulantes orales

Sangre y del sistema linfático: Anemia, trombocitopenia.

Sistema inmunológico: dermatitis alérgica, hipersensibilidad.

SNC: mareos, cefalea, sincope, hemorragia cerebral e intracraneal.

Oculares: hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival).

Cardiacos: taquicardias.

Vasculares: hipotensión, hematomas, formación de pseudoaneurisma después de una intervención percutánea.

Respiratorios, torácicos y mediastinos: epitaxis, hemoptisis.

Gastrointestinales: hemorragia del tracto gastrointestinal (incluyendo sangrado gingival y hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, nauseas, estreñimiento, diarrea, vómitos, sequedad de boca.

Hepatobiliares: alteraciones de la función hepática, ictericia.

Piel y tejido subcutáneo: prurito, exantema, equimosis, urticaria, hemorragia cutánea y subcutánea.

Musculoesquelético y del tejido conjuntivo: dolor de las extremidades, hemartrosis, hemorragia muscular, síndrome compartimental secundario a una hemorragia.

Renales y urinarios: hemorragia del tracto urogenital (hematuria y menorragia), insuficiencia renal, aumento de creatinina en sangre y de urea, hipoperfusión.

Trastornos generales y alteraciones en la administración: fiebre, edema periférico, disminución de la fuerza y la energía, fatiga y astenia, sensación de malestar.

Interacción con otros medicamentos

La repuesta terapéutica a los anticoagulantes de tipo muscarina puede reducirse de manera significativa mediante el empleo simultáneo de barbitúricos, haloperidol, glutetimida, griseofulvina y antihistamínicos.

Anticoagulantes: Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxaban (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxaban.

Inductores del CYP3A4: El uso concomitante de rivaroxaban con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxaban.

ANTIEPILEPTICOS

La epilepsia es una enfermedad crónica que se caracteriza por la existencia de focos de hiperactividad neuronal cortical. Los síntomas dependen del tipo de epilepsia y van desde las llamadas ausencias a alteraciones en la percepción, pérdida temporal de la memoria o movimientos descontrolados y convulsiones. Las crisis pueden ser parciales o generalizadas. Puede haber alteraciones en el nivel de conciencia.[12]

La convulsión es un síntoma que puede responder a múltiples patologías, no necesariamente a una situación de epilepsia. El ejemplo más conocido son las convulsiones febriles en el niño o convulsiones derivadas de un daño cerebral en el contexto de un traumatismo craneoencefálico.

El objetivo de la farmacoterapia antiepiléptica y anti convulsiva es suprimir la actividad neuronal lo suficiente como para prevenir la hiperactividad. El antiepiléptico seleccionado debe ajustarse a las características de las personas: es decir, lo ideal es buscar el antiepiléptico que a dosis baja interrumpe la aparición de crisis y se adapte a las necesidades individuales de cada paciente.

Fármacos antiepilépticos:

1 GENERACION	2 GENERACION	3 GENERACION
ETOSUXIMIDA	ACIDO VALPROICO	GABAPENTINA
FENITOINA	CARBAMAZEPINA	LOMOTRIGINA
FENOBARBITAL	CLONACEPAM	VIGABATRINA
PRIMIDONA		

Mecanismos de acción: Los mecanismos precisos y exactos de acción de estos fármacos no se conocen en su totalidad. Se conocen dos grandes mecanismos a través de los cuales estos medicamentos suprimen el exceso de actividad eléctrica neuronal. Es decir estos mecanismos de acción estabilizan la membrana neuronal e impiden su excitación.

a) acción sobre los neurotransmisores:

   - ❖ potenciación de la acción del GABA: el GABA es un neurotransmisor cerebral que inhibe la acción neuronal. Está relacionado con la entrada de iones de cloro en la neurona, que impide que esta pueda ser estimulada. Algunos ejemplos son las benzodiacepinas, los barbitúricos o la vigabatrina.

   - ❖ Bloqueo de receptores de aminoácidos excitantes: ejemplo la lomotrigina.

b) Acción sobre canales iónicos: inhibición de los canales iónicos que intervienen en la excitabilidad neuronal: la inactivación o la modulación de estos canales provoca la supresión o la disminución de la actividad neuronal.

- ❖ Bloqueo canales del Na+: carbamazepina, valproato.

- ❖ Bloqueo canales del Ca+: etosuximida.

- ❖ Modulación canales del K+: mecanismo de reciente descubrimiento.

Farmacocinéticas: Todos estos fármacos se metabolizan por vía hepática, salvo la vigabatrina, la gabapentina y el levitracetam que se elimina por vía renal.

La vida media de la mayor parte de estos fármacos es larga, por lo que permite una posología sencilla (una sola toma al día). Esta particularidad facilita los tratamientos a largo plazo. Hay tres excepciones en los que la vida media es de 7 horas, por lo que son necesarias tres tomas al dia: ácido valproico, gabapentina y vigabatrina.

Algunos fármacos antiepilépticos son de margen terapéutico estrecho: carbamazepina, finitoina y ácido valproico. En estos casos puede haber problemas de eficacia (aparición de

crisis en pacientes previamente controlados) o de tolerabilidad (aparición de efectos secundarios). Estos problemas pueden estar asociados al cambio de fármaco para utilizar un genérico o bien asociados a la variabilidad intra individual en la respuesta al fármaco.

Reacciones adversas de los antiepilepticos

Cardiovasculares: reacciones cardiotoxicas graves con depresión de la conducción atrial y ventricular y fibrilación ventricular, periarteritis nodosa.

SNC: nistagmo, ataxia, lenguaje titubeante, coordinación disminuida y confusión mental; vértigo, insomnio, nerviosismo, cefalea, disquinesias, corea, distonia, temblor y asterixis.

Gastrointestinales: nauseas, vómitos, estreñimiento, daño hepático.

Dermatológicos: rash cutáneo multiforme o escarlatiforme, fiebre, dermatitis exfoliativa, lupus eritematosos, síndrome de Stevens Johnson y necrosis epidérmica toxica.

Hematopoyéticos: trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia, linfoadenopatia.

Tejido conectivo: aspereza en las facciones, ensanchamiento de los labios, hiperplasia gingival y enfermedad de Peyronie.

Otras alteraciones y lugar de la administración: irritación local, inflamación, hipersensibilidad, necrosis, escara, periarteritis nodosa, hepatitis toxica y anormalidades en las munoglobulinas.

Interacción con otros medicamentos

Fármacos que pueden aumentar los niveles séricos de fenitoína: cloranfenicol, dicumarol, disulfiram, tolbutamida, isoniazida, fenilbutazona, salicilatos, clordiazepóxido, fenotiazinas, diazepam, estrógenos, etosuximida, halotano, metilfenidato, sulfonamidas, antagonistas H2, trazodona, amiodarona, fluoxetina y succinimidas.

Fármacos que pueden disminuir los niveles séricos de fenitoína: carbamazepina, reserpina, diazóxido, ácido fólico y sucralfato.

Inhibidores de la monoaminooxidasa, pues se ha observado un incremento de las arritmias cardíacas, crisis hipertensivas y estados convulsivos cuando se asocian con la carbamazepina. Por ello, se recomienda evitar su empleo simultáneo y dejar al menos un período de 14 días entre éstos y la propia carbamazepina.

ANALGESICOS OPIOIDES

Los opioides son drogas semejantes al opio o a la morfina en sus propiedades, son potentes analgésicos, pero poseen además muchas otras propiedades farmacológicas.

CLASIFICACION DE LOS HIPNOANALGESICOS U OPIOIDES

I. HIPNOANALGESICOS NATURALES

a) FENANTRENICOS

Los fenantrénicos derivan todos de esta fórmula básica estructural. Los radicales ubicados en posición 3, 6, y 17, sirven para la obtención de los alcaloides derivados.

Poseen acción estimulante del músculo liso, e hipnoanalgésica.

b) BENZILISOQUINOLINICOS

Los derivados benzilisoquinolínicos derivan del grupo isoquinolina al que se le acopla un grupo bencilo, los más importantes son la papaverina, noscapina,y narceína.

Poseen acción relajante del músculo liso, no poseen acción analgésica.

II. HIPNOANALGESICOS (SEMISINTETICOS)

III. HIPNOANALGESICOS SINTETICOS:

IV. ANTAGONISTAS

Mecanismo de acción: Los opiáceos interactúan con receptores estereoespecíficos y saturables del SNC y otros tejidos, donde también actúan péptidos opioides endógenos. Estos receptores de membrana son denominados mu, kappa, delta y épsilon.

- Receptores mu: Están involucrados en respuestas de analgesia supra espinal, depresión respiratoria, miosis, dependencia física, y euforia. Estos receptores mu,

predominan en las áreas asociadas con la percepción del dolor, tales como el área periacueductal, tálamo medio, área gris periventricular.

Son activados principalmente, por el opioide endógeno b endorfina, por la morfina y en forma parcial por la buprenorfina.

Existen dos subtipos de receptores mu: los mu-1 que son de alta afinidad, y producen principalmente analgesia, los mu-2, que son de baja afinidad, y son los responsables de la depresión respiratoria.

- Receptores Kappa: Están relacionados con respuestas de analgesia espinal, sedación, miosis, y ligera depresión respiratoria.

Estos receptores se concentran en las capas profundas de la corteza, donde las células que se proyectan al tálamo, modulan el influjo sensorial a la corteza. Estos receptores influencian integraciones sensoriales como la sedación, y analgesia que producen las drogas kappa agonista.

- Receptores Delta: Fueron hallados primariamente en conducto deferente de ratón y en el íleon de guinea pig, aunque existen evidencias de una amplia distribución. La activación de los receptores delta, produce analgesia supra espinal y ligera depresión respiratoria; producen activación de músculo liso, secreciones endocrinas y exocrinas y actividad neuronal sobre el tracto gastrointestinal. Los receptores delta, predominan a nivel gastrointestinal, pero también se hallan en SNC, sobre todo en áreas límbicas pudiendo mediar efectos eufóricos y alteraciones del comportamiento afectivo. Existen diferentes subtipos de receptores delta no bien identificados. Los agonistas con mayor afinidad por estos receptores son las encefalinas.

- Receptores épsilon: Fueron hallados primariamente en conducto deferente de rata, y en íleon de guinea pig, este receptor es activado selectivamente por el benzomorfan y la bendorfina. Aún se desconoce el rol que desempeñan.

- Receptores Sigma: Estos receptores al ser activados producen disforia, alucinaciones, y estimulación vasomotora y respiratoria. Los efectos psicotomiméticos no son totalmente antagonizados por la naloxona. La N-allylnormetazocina (SKF 10047), y la fenciclidina, son sigma agonistas. Existen subtipos de receptores sigma, no bien designados. En la actualidad se duda que sean receptores de opiodes.

Farmacodinamia: Los opioides producen analgesia eficaz con respuesta clínica importante en casi todas las situaciones de dolor de cualquier tipo, intensidad y localización. La acción analgésica es "selectiva", debido a que no afecta otras modalidades sensoriales como térmicas, táctil, auditiva, y no afecta la conciencia. Los opiáceos actúan principalmente a nivel del SNC sobre distintas estructuras vinculadas con el dolor, afectando el sistema aferente conductor de la información y el sistema eferente modulador de la transmisión y estructuras comprometidas con el componente afectivo de la sensibilidad dolorosa, modificando así los dos componentes del dolor. La sensación específica y el síndrome de sufrimiento.

Farmacocinética: Los opioides se absorben por vía oral, aunque lo hacen más lentamente. Por esta vía sus efectos son menos intensos, pero más duraderos, estos agentes se absorben también por la mucosa nasal, y por los pulmones (la heroína puede ser administrada por inhalación del polvo).

La distribución de los opioides se hace rápidamente y se concentra en el hígado, bazo, pulmones, riñón, músculo estriado, y cerebro. No hay acumulación en los tejidos y a las 24 hs. la concentración es muy pequeña.

La metabolización es hepática y se hace a través de glucuronoconjugación y sulfoconjugación, estos conjugados inactivos se encuentran en orina, y bilis.

La excreción se realiza por vía renal, principalmente, sobre todo las formas conjugadas, aunque también lo hacen pequeñas cantidades de morfina activa. El 90% de una dosis de morfina, se elimina en 48 hs. y el principal mecanismo es la filtración glomerular. También se eliminan por leche materna, aunque en pequeña cantidad.

La duración de la acción farmacológica de 10 mg. es de 4-5 hs. y en general para todos los opioides. El comienzo de la acción es de 30 min; para la v.i.m., y de 60 min; para la v.s.c.

Reacciones adversas de los analgésicos opioides

Psiquiátricas: alucinaciones, confusión, alteraciones del sueño y pesadillas, alteraciones del humos (euforia, disforia), alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial.

SNC y periférico: vértigo, cefaleas, confusión, alteraciones del apetito, parestesia, temblor, depresión respiratoria, convulsiones epileptiformes.

Sistema cardiovascular: taquicardia, hipotensión postural o colapso cardiovascular, bradicardia,

Gastrointestinales: nauseas, vómitos, estreñimiento, sequedad bucal, irritación gastrointestinal.

Cutáneas: sudoración, prurito, erupciones cutáneas, urticaria.

Urinarias: dificultad de la micción y retención urinaria.

Otras alteraciones: disnea, broncoespasmo, sibilaciones, edema angioneurotico, anafilaxia, agitación, visión borrosa, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor, debilidad motora.

Interacción con otros medicamentos

Los medicamentos que inhiben el citocromo P-450 (isoenzimas CYP3A4 y CYPD26) tales como ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina, isoniazida, ketoconazol y eritromicina, deben ser evitados en pacientes que estén en tratamiento simultáneo con analgésicos opioides, ya que pueden potenciar la toxicidad al aumentar su concentración plasmática.

ANTIHISTAMINICOS

Los antihistamínicos típicos poseen una cadena lateral de etilamina (similar a la de la propia histamina) unida a uno o más grupos cíclicos. Las características estructurales de los antagonistas de receptores H1 se han empleado históricamente para clasificarlos en seis grupos químicos: etanolaminas, etilendiaminas, alquilaminas, fenotiazinas, piperazinas y piperidinas.[11]

Los nuevos antagonistas de los receptores H1 son, químicamente, piperidinas o, al menos, poseen anillos piperidínicos.

Muchos son derivados directos del compuesto parental, o bien, se trata de metabolitos activos de las moléculas primarias, como cetirizina de hidroxicina, o fexofenadina de terfenadina.

El núcleo molecular de los antagonistas de los receptores H1 es necesario para su afinidad y selectividad H1, y los radicales o cadenas laterales influyen en otras propiedades de la molécula. Por ejemplo, los antihistamínicos de primera generación contienen anillos aromáticos y sustituyentes alquil que los hacen lipofílicos, lo que explica su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica (BHE). Esto ha intentado evitarse suprimiendo o añadiendo radicales en la estructura molecular. Así, terfenadina precisa su estructura fenilbutanol para no cruzar la BHE y loratadina tiene un radical éster carboxietil para limitar su distribución en el SNC.

Clasificación: Los antihistamínicos se clasifican de acuerdo a su permeabilidad en el SNC en fármacos de primera y segunda generación.

- Primera generación: los antihistamínicos de primera generación son estructuralmente similares a la histamina y fácilmente cruzan la barrera hematoencefalica, produciendo a nivel del SNC y/o alteración de la función cognitiva. A dosis terapéuticas, ellos se dirigen a ocupar más de los receptores H1 del SNC y bloquear la histamina endógena en esos sitios.

- Segunda generación: entre los antihistamínicos de segunda generación esta loratadina, azelastina, cetirizina, astemizol y terfenadina. Estos antihistamínicos son moléculas lipofobicos, de alto peso molecular que no cruza fácilmente la barrera hematoencefalica. Tiene considerablemente baja afinidad por los receptores muscarinicos, colinérgicos y α- adrenérgicos lo que podría ser un factor contribuyente a su menor incidencia de efectos adversos.

Mecanismos de acción de los antihistamínicos: Los antagonistas del receptor H2 inhiben la producción de ácidos mediante la unión competitiva y reversible de los receptores de histamina H2 en la membrana baso lateral de las células parietales. En los Estados Unidos hay cuatro diferentes antagonistas de receptores H2, los cuales difieren principalmente en su farmacocinética y propensión a interacción con otros fármacos, estos son: cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina. Pero eliminan alrededor de 60 % de la secreción gástrica durante 24 horas. Los antagonistas predominantemente inhiben la secreción de ácido basal, lo que explica su efectividad en la secreción nocturna de ácido. Debido a que el determinante principal de la curación de una úlcera es el grado de secreción nocturna de ácido, en la mayoría de los casos la terapia apropiada es la dosis nocturna de antagonistas H2. Los cuatro antagonistas de receptores H2 pueden ser administrados oralmente sin prescripción, y hay preparaciones intravenosas e inyecciones intramusculares de cimetidina, ranitidina y famotidina. Si se tiene la opción de administración oral o nasogástrica, es imposible administrar bolos intravenosos intermitentes o intubación IV continua.

Farmacocinética: Los antagonistas H2 son rápidamente absorbidos oralmente y alcanzan concentraciones séricas máximas en el curso de 1-3 horas. La absorción puede ser estimulada con la comida o reducida con antiácidos, pero estos efectos probablemente tienen poca importancia clínica. Los niveles terapéuticos son alcanzados rápidamente después de dosis intravenosas, y se mantienen por 4-5 horas (cimetidina), 6-8 horas (ranitidina), y 10-12 horas (famotidina). Solo un pequeño porcentaje de los antagonistas se unen a proteínas.

Las pequeñas cantidades de estos fármacos son metabolizados en el hígado y en caso de enfermedad hepática se debe ajustar la dosis. Estos fármacos y sus metabolitos son excretados a través del riñón mediante filtrado y secreción tubular, y es importante reducir la dosis en pacientes con compensación disminuida de creatinina. La hemodiálisis o diálisis peritoneal no purifica grandes cantidades de fármacos.

Reacciones adversas de los antihistaminicos

SNC: sedación, problemas de coordinación, mareos, incapacidad para concentrarse, deterioro de la función del SNC, fatiga, visión borrosa, diplopía, euforia, nervios, temblores, insomnio.

Efectos antimuscarinicos: muchos de los antagonistas H1 de primera generación, tienen la capacidad de inhibir la respuesta a la acetilcolina que son medidas por receptores muscarinicos. Pueden causar xerostomía, sequedad de vías respiratorias, que a su vez induce tos; retención urinaria, disuria y polaquiuria.

Cardiovascular: taquicardia, bradicardia, hipertensión e hipotensión, hipotensión postural, palpitaciones, bloquea atriventricular y paro cardiaco.

Aparato digestivo: náuseas, molestias epigástricas, vómitos, sabor amargo en la boca, pérdida del apetito, estreñimiento, diarrea.

Piel: urticaria, rash, dermatitis, erupciones, sensibilización, lupus eritematoso sistémico, perdida de pelo.

Sangre: leucopenia, agranulocitosis y anemia hemolítica.

Otras reacciones: fiebre medicamentosa, sensación de manos pesadas y débiles, dolor de cabeza, mialgias, parestesias.

Interacciones con otros medicamentos

Alcohol y depresores del SNC: pueden potenciar los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos.

Fármacos con actividad anticolinérgica: el uso de estos medicamentos con antihistamínicos pueden dar como resultado problemas gastrointestinales tales como íleon paralitico.

Una combinación de dosis fija de un descongestionante y un antagonista H1 no sedante puede estar asociado con una alta incidencia de insomnio.

JUSTIFICACION

La necesidad de implementar el Programa de Farmacovigilancia radica en la obligación evidente de velar por la seguridad del paciente en base a la terapéutica farmacológica prescrita, además de buscar una mayor eficacia así como el hecho real de que determinadas reacciones adversas no fueron detectadas en los estudios toxicológicos en animales, ni en los ensayos clínicos de fase II Y III de Desarrollo de Nuevos Medicamentos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Evaluar la incidencia de reacciones adversas a los medicamentos en las diferentes áreas de hospitalización como Medicina Interna, Cirugía, Clínica de Hipertensión del hospital Gral. "Dr. Miguel Silva, en el periodo comprendido de Septiembre de 2011 a Octubre de 2012.

OBJETIVOS PARTICULARES.

1. Identificar las RAMs aparecidas en la población del hospital Gral. "Dr. Miguel Silva" en el periodo comprendido de Septiembre de 2011 a Octubre de 2012.
2. Clasificar las características de las RAMs encontradas en el estudio.
3. Evaluar las RAMs de acuerdo a su Causalidad y Gravedad.

DISEÑO DE LA INVESTIGACION.

Es un estudio observacional, prospectivo transversal, exploratorio y abierto.

CRITERIOS DE INCLUSION.

1. Pacientes de ambos sexos que acudieron al Hospital General “Dr. Miguel Silva”
2. Pacientes que se encuentren recibiendo algún tipo de tratamiento ambulatorio en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”
3. Pacientes que hayan realizado una automedicación.
4. Que den su consentimiento informado de participar en la investigación.

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

Pacientes que no acepten participar en el estudio.

MATERIAL Y METODOS.

POBLACION.

199 pacientes de los cuales 106 Pacientes tuvieron alguna Reacción Adversa a Medicamentos de estos 57 fueron hombres, 49 mujeres que recibieron tratamiento farmacológico ambulatorio, es decir pacientes de consulta externa y hospitalizados que ingresaron a los servicios de cirugía, traumatología, medicina interna y clínica de hipertensión durante el periodo de septiembre de 2011 – octubre de 2012.

METODOLOGIA.

Se realizó un estudió observacional, prospectivo y abierto en el que se incluyeron 199 pacientes de ambos sexos de los cuales 106 pacientes tuvieron alguna Reacción Adversa a Medicamentos, bajo diferentes tratamientos de las áreas de Cirugía, Medicina Interna, Traumatología y de la Clínica de Hipertensión del Hospital General Dr. Miguel Silva, durante el periodo comprendido de septiembre de 2011 a octubre de 2012.

PROCEDIMIENTOS

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES DURANTE Y DESPUES DE LA APLICACIÓN DEL MEDICAMENTO

El paciente al ingresar al hospital general, cuenta con un expediente donde el médico le da seguimiento al diagnóstico y tratamiento del paciente, al igual que se anota el medicamento que cause alguna reacción, el tipo de reacción; se suspende el medicamento causante en caso de que sea necesario, se monitorea al paciente hasta que la reacción haya desaparecido.

Se le pregunta verbalmente al paciente si tiene alguna molestia después de haber administrado su tratamiento en caso de que el medico y/o enfermeras no se hayan dado cuenta de alguna reacción.

Cuando hubo algún síntoma o sospecha de reacción adversa se procedió a evaluar los eventos para confirmar si se trata de una RAM, además de identificar a él o los medicamentos causantes de la sintomatología.

La recolección de datos se llevó acabo por medio de una ficha de reporte que consta de tres partes: la primera parte recopila información referente al paciente; la segunda parte recoge los datos de los síntomas del evento adverso; y la tercera parte reúne la información de la ficha técnica del o los medicamentos responsables de la reacción adversa. Los datos serán expuestos en una hoja de reporte llamada "INFORMDE DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS" expedida por el SSA ya que esta constituye el sistema de notificación de reacciones adversas al Centro Nacional de farmacovigilancia (CNF).

VARIABLES CLINICAS DEL ESTUDIO

- Edad
- Reacción Adversa
- Fármaco responsable de las reacciones adversas

METODOS Y TECNICAS DE RECOLECCION DE LA INFORMACION

La información necesaria para la investigación se obtuvo de la revisión de expedientes de los pacientes, de la entrevista que se le realizo a los paciente de acuerdo a la ficha de reporte, del seguimiento del tratamiento que el paciente recibiera durante su hospitalización y hasta que egresara del hospital, reconocimiento de las reacciones adversas en pacientes que se hayan automedicado. La información recabada se sometió a una evaluación para clasificar a las RAM mediante el Método de Naranjo para determinar a probabilidad de reacción adversa a un fármaco.

La clasificación se hizo de acuerdo a dos criterios: la relación causal y la severidad de la RAM.

Para establecer la relación de causalidad se utilizará una modificación del algoritmo de Karch y Lasagna, que contempla la secuencia temporal entre el o los fármacos sospechosos y la aparición del cuadro clínico.

	SI	NO	NO SABE	PUNTAJE
1.Hay informes previos concluyentes sobre la RAM	+1	0	0	
2. El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso	+2	-1	0	
3.La RAM mejoro tras suspender el fármaco o administrar un antagonista especifico	+1	0	0	
4.La RAM reapareció al readministrar el medicamento	+2	-1	0	
5.Existen causas alternativas que pueden causar esta reacción	-1	+2	0	
6.Ocurrio la RAM después de administrar placebo	-1	+1	0	
7.Se detectó la droga en sangre u otros líquidos en concentraciones toxicas	+1	0	0	
8.La RAM fue más severa con más dosis o menos severa al disminuir la dosis	+1	0	0	
9.Tuvo el paciente reacciones similares con el medicamento o similares en el pasado	+1	0	0	
10.La RAM fue confirmada mediante alguna evidencia objetiva	+1	0	0	

Definitiva puntaje ≥ 9	Posible puntaje 1 - 4
Probable puntaje 5 - 8	Dudosa puntaje 0

Para valorar la causalidad del fármaco asociado con el evento adverso se clasifican cuatro categorías:

Reacción adversa:

a) **Probada o Definida:** Relación temporal entre la administración del fármaco y el signo o síntoma. El síntoma o signo desaparece al suspender el fármaco y reaparece al administrarlo nuevamente. El signo o síntoma se ha asociado con

anterioridad y no puede ser explicado por la enfermedad del paciente, enfermedades asociadas o por otras drogas o tratamientos.

b) **Probable:** Igual que la anterior pero no hubo readministración del fármaco.

c) **Posible:** Igual que la anterior pero el síntoma o signo puede explicarse por la enfermedad del paciente enfermedades asociadas o por otros fármacos o tratamientos concomitantes.

d) **No relacionada o dudosa:** Carece de reportes previos y no cumple con los criterios anteriores para establecer una relación de causalidad.

La severidad de la RAM se clasificará de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica:

a) **Graves:** Cualquier ocurrencia médica que se presente con la administración de cualquier dosis de un medicamento que ocasione lo siguiente:
   1. Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente
   2. Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
   3. Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
   4. Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
   5. Letal: Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

b) **Moderadas:** Interfiere con la actividades sin amenazar directamente la vida de la paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.

c) **Leves:** Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.

NOTA: Independientemente de la relación causa-efecto entre el fármaco y el evento adverso, si el evento satisface cualquiera de los criterios anteriormente referidos, debe considerarse “GRAVE” sin importar la fuente del informe.

Después de haber calificado las reacciones mediante el método de Naranjo se ingresan a la computadora en un formato realizado en Exel para que quede evidencia de dichas RAMs.

Por último se realiza el envió en línea de la RAM al sitio oficial de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

ANALISIS ESTADISICO

Estadística descriptiva, con medidas de tendencia central, medidas de dispersión y porcentaje.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 199 pacientes de los cuales 106 pacientes tuvieron alguna Reacción Adversa a medicamentos (RAMs), de los cuales 57 se presentaron en hombres 49 en mujeres con un promedio de 106 pacientes; en las áreas de Traumatología, Medicina Interna, Clínica de Hipertensión y Cirugía del Hospital General "Dr. Miguel Silva", en un periodo comprendido de septiembre de 2011 octubre de 2012.

Las vías de administración de los fármacos relacionados con las RAMs reportadas con más frecuencia fueron la vía oral y la intravenosa.

Durante el periodo del estudio; las RAMs reportadas con mayor frecuencia fueron edema, hipotensión e insuficiencia respiratoria, entre otras., como se muestra en la siguiente tabla

Tabla no. 1 Sintomatologías relacionadas con las reacciones adversas

Termino de la RAM	Numero de RAMs
Edema	14
Hipotensión	11
Insuficiencia respiratoria	11
Somnolencia	11
Vómitos	10
Sangrado gastrointestinal	10
Prurito	9
Astenia	6
Nauseas	5
Deterioro hepático	4
Stevens Johnson	4
Disnea	4
Ataxia	3
Tos seca	2
Hipertermia	2

Tabla No. 2 Grupos terapéutico relacionados RAMs y número de las mismas

MEDICAMENTO	CANTIDAD DE RAMs
AINEs	25
ANTIBIOTICOS	19
ANTIHIPERTENSIVOS	16
ANTIEPILEPTICOS	7
ANALGESICOS OPIACEOS	7
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES	6
PROCINETICOS	5
ANTICOAGULANTES	4
HIPOURICEMIANTES	3
ANTIHIATAMINICOS	2
DOPAMINA	2
VARIOS	10

Se muestran los grupos terapéuticos relacionados con las RAMs asi como también el número de RAMs ocasionados por dichos grupos; podemos observar que los grupos con mayor número de RAMs son los AINEs, Antibióticos y Antihipertensivos.

EN CUANTO AL GRUPO TERAPÉUTICO EN PORCENTAJES

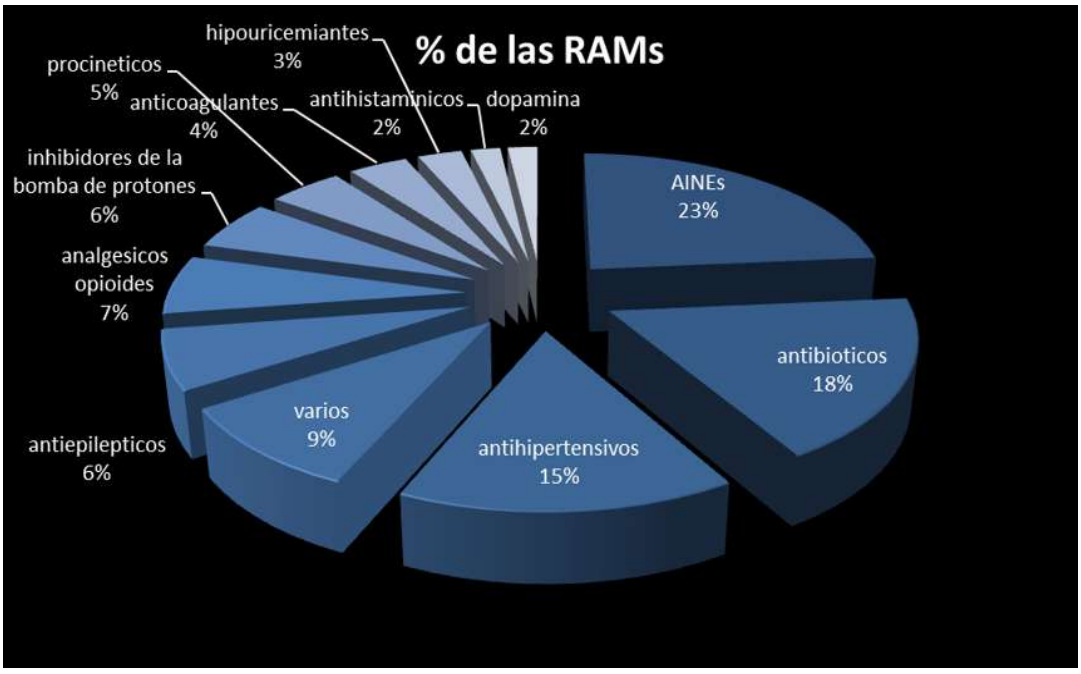

Figura 1. Porcentaje de fármacos relacionados con las RAMs

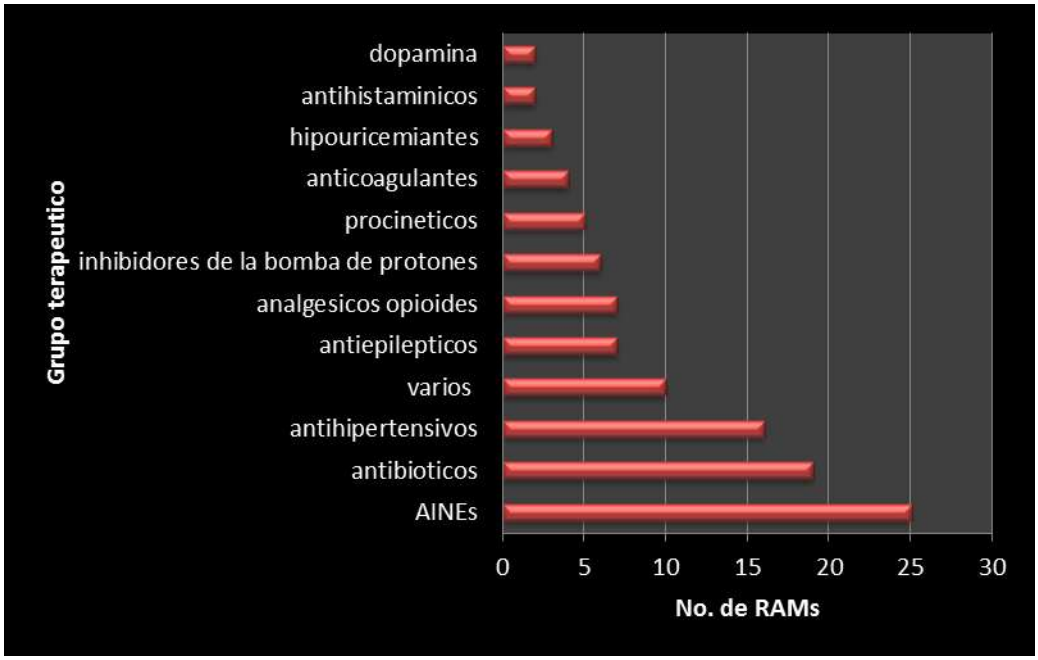

Figura 2. Cantidades de los Fármacos relacionados con las RAMs

AINES Y No. DE RAMs INVOLUCRADOS EN EL ESTUDIO.

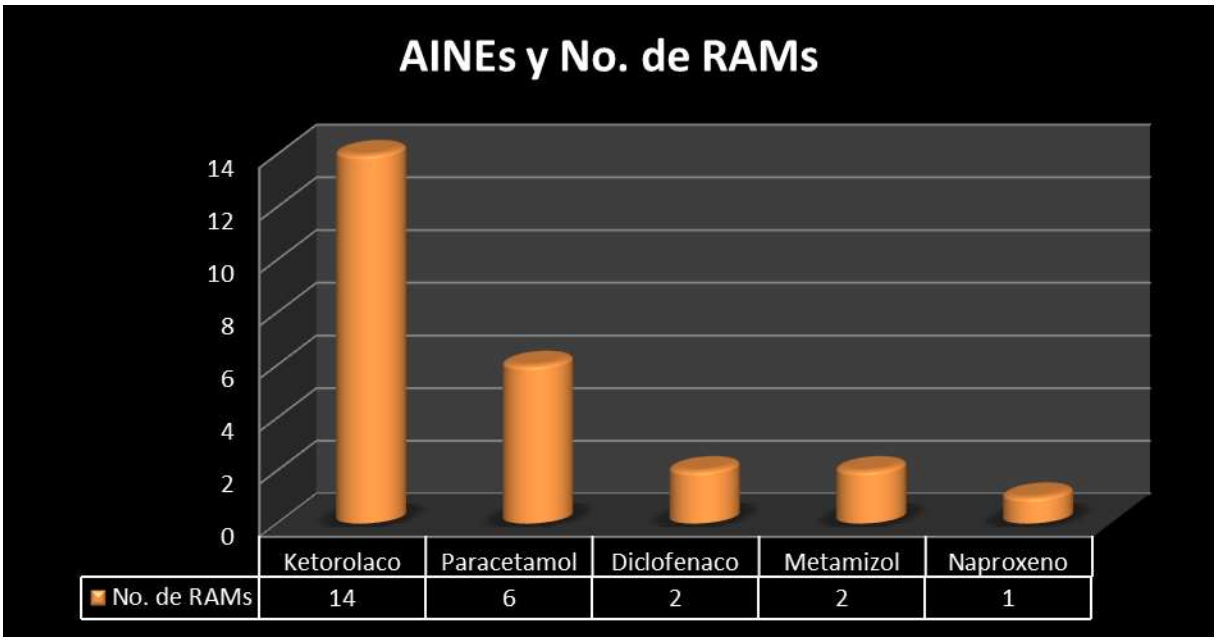

Figura 3 AINEs que provocaron RAMs y la cantidad de estos medicamentos que se vieron involucrados en las RAMs.

Los AINEs ocupan el primer lugar en provocar reacciones adversas en el estudio que se realizó, contando con 25 casos de RAMs, siendo el ketorolaco el medicamento más involucrado.

ANTIBIOTICOS Y No. DE RAMs INVOLUCRADOS EN EL ESTUDIO.

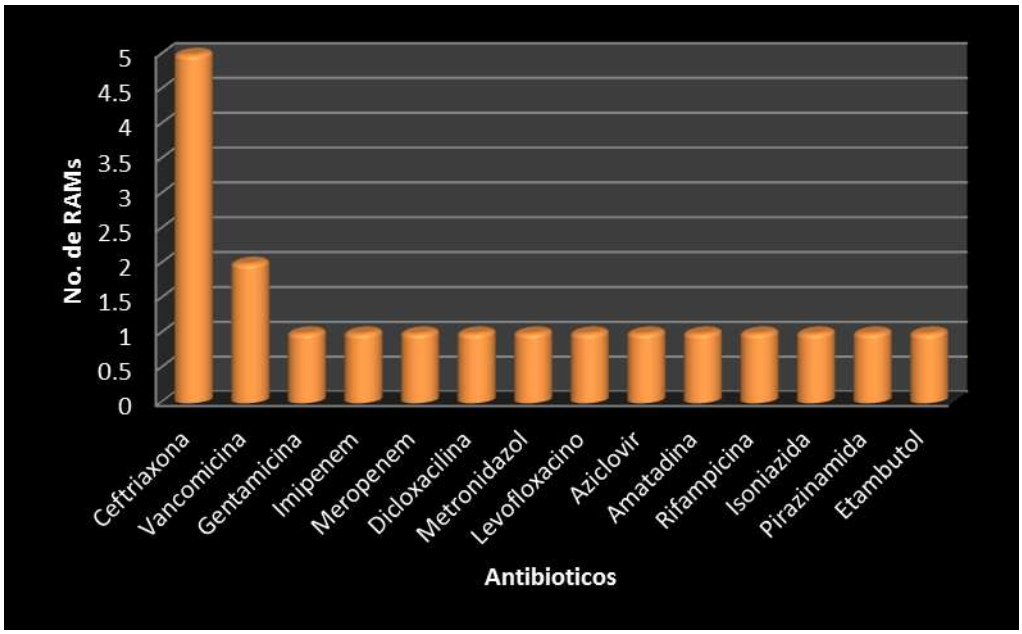

Figura 4 Número y nombre de los antibióticos relacionados con las RAMs.

Los antibióticos ocupan el segundo lugar en provocar reacciones adversas en el estudio realizado, contando con 19 casos de RAMs, siendo la ceftriaxona el medicamento que presento mas RAMs.

ANTIHIPERTENSIVOS Y No. DE RAMs INVOLUCRADOS EN EL ESTUDIO.

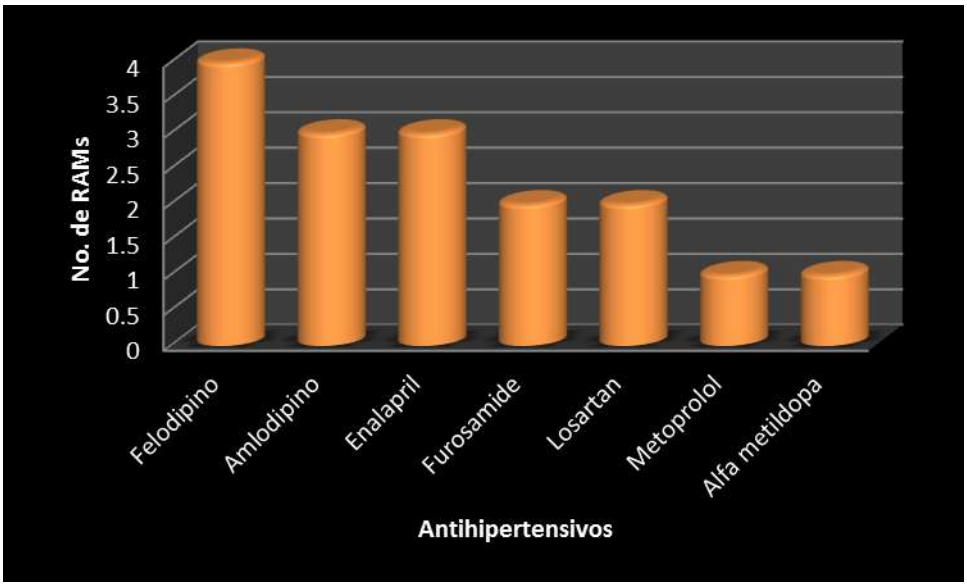

Figura 5. Antihipertensivos involucrados en las RAMs así como el número de RAMs involucradas con estos antibióticos.

Los antihipertensivos ocuparon el tercer lugar en el estudio los cuales provocaron 16 RAMs, siendo el felodipino el antihipertensivo con mayor incidencia de RAMs

Para establecer la relación de causalidad se utilizó el algoritmo de Karch y Lasagna, modificando por Naranjo, el cual contempla la secuencia temporal entre el o los fármacos sospechosos y la aparición de las RAMs. De acuerdo a ello, correspondieron a RAMs probables 5.03% y a RAMs posibles un 94.96%.

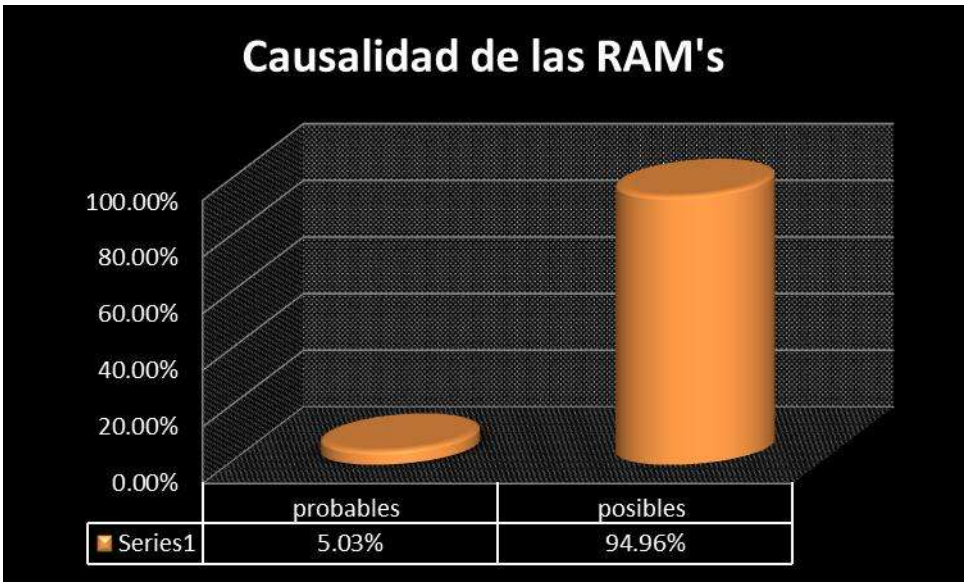

Figura 6. Porcentaje de la causalidad de las RAMs según el Logaritmo de Naranjo modificado por Karch y Lasagna

De acuerdo a la gravedad de las reacciones, resultó 1.49% de RAMs graves, 15.50% de RAMs moderadas y 83.01% de RAMs leves.

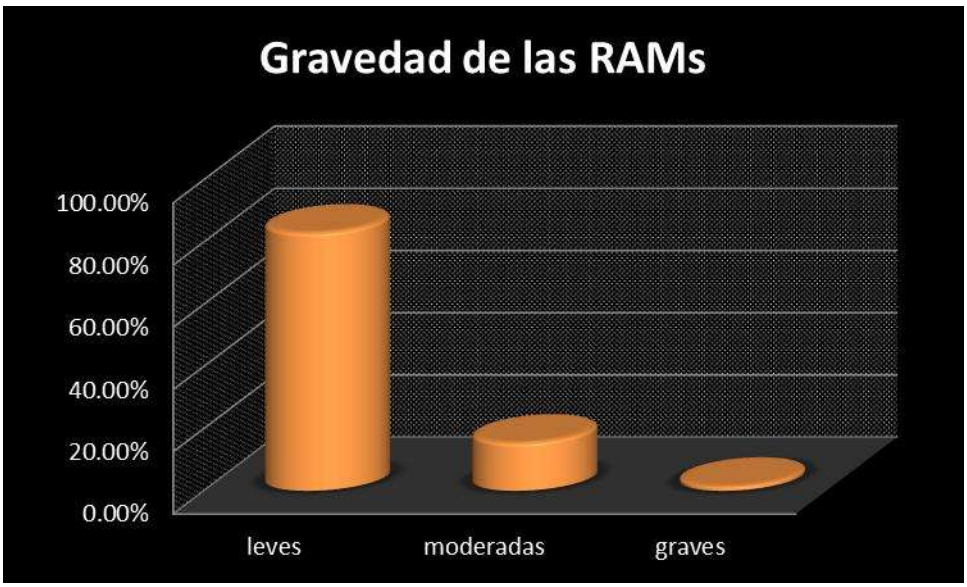

Figura 7. Porcentaje de RAMs de acuerdo a su gravedad

DISCUSIÓN

Los problemas experimentados con medicamentos, son una de las causas más importante de mortalidad en los EE UU. La OMS promueve la farmacovigilancia para ayudar aprevenir la morbimortalidad derivada de los medicamentos; y el detectar e informar las reacciones adversas a medicamentos (RAM) es un elemento clave de la farmacovigilancia. (La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Octubre de 2004 Organización Mundial de la Salud Ginebra).

La falta de eficacia o efecto adverso atribuidos a las diferentes drogas que se utilizan en las áreas de Hospitales al igual que la interacción con otras drogas, permite que la Farmacovigilancia cumpla con su función substancial de detección de las reacciones adversas de los medicamentos. Esto se cristaliza en el uso racional de los fármacos y sobre todo en la buena prescripción, que indiscutiblemente debe reflejar el buen conocimiento de los procesos de farmacocinética y farmacodinamia de las drogas.

En el presente estudio, cuyo objetivo fue la detección de RAMs en las áreas de Cirugía, Medicina Interna, Traumatología, Clínica de hipertensión, se presentaron reacciones adversas a fármacos comunes como son el ketorolaco, felodipino, ceftriaxona, omeprazol, tramadol, etc; relacionada con edema, hipotensión, insuficiencia respiratoria y somnolencia principalmente.

Es conocido que las causas más frecuentes de RAMs suelen ser una rápida absorción del fármaco, una administración intravenosa inadvertida, la inyección de soluciones muy concentradas, interacción de los fármacos y/o la ingesta de medicamentos ya caducos. El peligro de estas reacciones se basa en que pueden ocasionar lesiones irreversibles (p. ejemplo: afección neurológica) y en casos graves puede provocar hasta la muerte (p. ejemplo: complicaciones del síndrome de Stevens Johnson) debido a la alteración de la cinética de los fármacos. El sistema gastrointestinal, cutáneo y SNC se afectan prioritariamente ante una intoxicación con los fármacos.

Las RAMs, reportadas por los medicamentos tratados en este trabajo fueron de 16 RAMs causados por antihipertensivos, 19 por antibióticos, 25 por AINEs, 6 por inhibidores de la bomba de protones, 4 por anticoagulantes, 7 antiepilépticos, 2 antihistamínicos, 3, hipouricemiantes, 5 procinéticos, 2 dopaminas, 10 varios; de estos como ya se había mencionado el 1.49% fueron graves, 15.50% fueron moderadas y el 83.01 % fue leve.

Aunque existen una gran cantidad de fármacos empleados en las diferentes áreas del Hospital es primordial que el médico, la enfermera y en general el profesional de la salud, debe conocer la farmacocinética, farmacodinamia y las interacciones con otros fármacos ya que estas interacciones dan lugar a la mayoría de las reacciones adversas.

En bien conocido por las diversas publicaciones, que tanto los antibióticos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ocupan los primeros lugares como responsables de reacciones adversas a medicamentos, debido a su amplio uso.

Finalmente hay que considerar que la farmacovigilancia es una disciplina científica y clínica muy dinámica y resulta imprescindible para afrontar los problemas que pueda plantear un arsenal medicamentoso que no deja de crecer en variedad y potencia, pues todo fármaco encierra un inevitable y a veces impredecible potencial dañino. Por ello es tan necesario que, en cuanto surjan efectos adversos o toxicidad (sobre todo si aún no están descritos), se notifique y analice el episodio y se comunique adecuadamente su importancia a un público que sepa cómo interpretar la información.

En todos los medicamentos, los beneficios vienen a compensar la posibilidad de efectos dañinos. Es posible minimizar éstos velando por un uso racional de medicamentos seguros, eficaces y de calidad y procurando que a la hora de tomar decisiones terapéuticas se tengan en cuenta las expectativas y preocupaciones del paciente.

CONCLUSIÓN

- En base a la causalidad, un 94.96% de RAMs fue posible.
- Las reacciones reportadas con más frecuencia fueron: edema, hipotensión, insuficiencia respiratoria y somnolencia, todas ellas clasificadas como leves y con un alto porcentaje (83.01%).
- Los fármacos más relacionados con las reacciones adversas fueron ketorolaco, felodipino, ceftriaxona, omeprazol, tramadol, carbamazepina, enoxoparina, metoclopramida.
- Es necesario fomentar y difundir de manera más amplia la Farmacovigilancia en los diferentes servicios de éste hospital y en las áreas de la práctica clínica, así como involucrar al personal que tiene contacto directo con los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1.- Giráldez Joaquín, “El Farmacéutico y la Farmacovigilancia en el Hospital”, Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales, Marzo 1984.

2.- Laredo Velasco, Leonor María Díaz Rubio García, M. Estudio de utilización y detección de reacciones adversas por fármacos cardiovasculares en el medio hospitalario. España: Universidad Complutense de Madrid, 2005. 164p.

3.- Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002. Instalación y operación de la Farmacovigilancia. Diario Oficial. Lunes 15 de Noviembre 2004.

4.- Rodríguez B. J. Leticia.; et al., “Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos”, Revista Médica IMSS 2004; 42 (5): 419-423.

5.- Departamento Internacional de Farmacovigilancia, “Farmacovigilancia, una responsabilidad compartida”, España. Glaxo Wellcome Chruchill Livingstone, 1992.

6.- Fundación Española de Farmacia Hospitalaria, “Farmacia Hospitalaria” 3ra Edición, España. Glaxo Smith Kline, 2002, Tomo I.

7.- Organización Mundial de la Salud, “La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos”, Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, Organización Mundial de la Salud Ginebra, Octubre 2004.

8.- Rodríguez B. J. Leticia.; et al. “Farmacovigilancia I. El inicio”, Revista Médica IMSS 2004; 42 (4).

9.- COFEPRIS, Farmacovigilancia, Antecedentes. http://www.cofepris.gob.mx/pyp/farmaco/antec.htm

10.- Goodman & Gilman “Las bases farmacológicas de la terapéutica”. Editorial Mc Graw Hill. Décima edición Vol. I (189, 192, 194 a 202, 327, 353 a 360, 364, 366, 369, 387 a 389, 392 a 393, 395 a 396, 398, 401 a 405, 557, 563 a 568, 570 a 577, 661 a 669)

11.- Rankin AC. Antihistamínicos no sedantes y arritmias cardíacas. Lancet (ed. esp.) 1998; 32: 125-126.

12.- Armijo JA, Herranz JL. Toxicidad de los fármacos antiepilépticos. Neurología 1989; 4: 88-102.

13.-TARGOWNIK LE, LIX LM, METGE CJ, PRIOR HJ, LEUNG S, LESLIE WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. CMAJ 2008 Aug 12;179(4):319-26.

14.-CORLEY, D.A., KUBO, A., ZHAO, W., QUESENBERRY, C., Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Receptor Antagonists are Associated with Hip Fractures among At-Risk Patients, Gastroenterology (2009), doi:10.1053/j.gastro.2010.03.055.

15.- hAyden FG. Antiviral Drugs (other than antiretroviral). In Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infection Diseases. Curchill Livingstone, Philadelphia, 2000, Chapter 36 pp. 460 – 491.