

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN SIMON**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**FARMACOLOGIA BASICA Y CLINICA  
DESARROLLADA POR OBJETIVOS**

**GUIA TEORICA PARA PRACTICAS DE FARMACOLOGIA**

**DR. CIRO ZABALA CANEDO**

**COCHABAMBA - BOLIVIA**

**1996**



---

## PRESENTACION

En estos días el comenzar un texto, es algo que aparenta ser muy fácil, mas aún si se cuenta con tecnología computacional para este cometido. Pero cuando el tiempo va transcurriendo, su elaboración se hace penosa y difícil. El comprobar que sentarse frente a la computadora y ponerse a escribir no es todo, aunque ella haga el formato, corrija, imprima, etc. automáticamente, supone que primero hay que invertir muchas horas en sacarle el mayor provecho al programa de publicaciones, para que todo el aparataje no haga sólo el trabajo de una máquina de escribir sofisticada. Luego hay que colocarle mucho de uno mismo, esto significa la revisión de abultada y nueva literatura, puesto que la farmacología es una de las ciencias que más avanza y genera nuevos conocimientos a una velocidad increíble. Para lograr todo esto se invertirá una importante economía en libros, revistas, textos, referencias, etc. que no se encuentran en nuestras bibliotecas y cientos de horas de trabajo y desvelo, porque además se debe colocar esta producción intelectual dentro de la computadora. Si todo este esfuerzo sólo sirve para que el resultado vaya adornar una biblioteca o sea presentado y nos permita ganar algunos puntos en cualquier concurso, el trabajo habría sido exagerado. Sin embargo cuando uno ha sentido la falta de un instrumento donde el estudiante pueda comprender, analizar, evaluar y sintetizar lo que el autor trata de transmitirle en la forma más pedagógica posible y no siempre con los resultados esperados, nos ha llevado a tratar de cambiar el estilo informativo que traen los libros clásicos de farmacología, que centrados en transmitir la información depurada sobre un conocimiento, no traen como intención que el lector la aprenda, para esto es necesario hacer una presentación más amigable para el estudiante, donde por su estructuración pedagógica le permita con mayor facilidad comprender, analizar, sintetizar y memorizar el contenido, para apropiarse de éste conocimiento y transformar la realidad que lo circunda con su aplicación lógica y coherente, por ésto nos hemos impuesto la tarea de presentar esta Guía Teórica para Prácticas de una Farmacología Básica y Clínica, elaborada por objetivos, que indican la profundidad del conocimiento con que él estudiante debe aprender.

## FARMACOLOGIA GENERAL

## Tema 1: Farmacología Básica

## Subtema: Introducción a la Farmacología General

## Objetivos de aprendizaje:

## 1. Definirá los siguientes términos generales de la farmacología básica:

## 1. Farmacología

Es la ciencia que estudia el origen y propiedades fisicoquímicas de las sustancias químicas, que introducidas desde el exterior del organismo: se absorben, distribuyen e **interactúan** con las células de los seres vivos y sus moléculas, se biotransforman y excretan, siendo usadas o no con fines terapéuticos. Estudia especialmente la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos, que gracias a su acción farmacológica, manifiestan cambios fisiológicos (efectos) en los sistemas vivos, por lo que son usadas generalmente con fines terapéuticos.

## 2. Farmacología clínica o médica

Es la ciencia que estudia las sustancias químicas empleadas para prevenir, diagnosticar y tratar **enfermedades**. Estudia especialmente como los fármacos aplicados a estados fisiopatológicos del ser humano, logran revertir el problema a su anterior estado fisiológico.

## 3. Toxicología

Es la rama de la farmacología que estudia los efectos **adversos** o **tóxicos** de las diferentes sustancias (fármacos o no) que actúan sobre los sistemas orgánicos produciendo efectos indeseables e indica su forma de tratarlos.

**Tóxico** es toda sustancia inorgánica que produce daño a nuestros órganos o células.

**Toxina** es un veneno biológico sintetizado por plantas o animales.

## 4. Droga

Es cualquier agente **químico** que afecta los procesos fisiológicos o bioquímicos de los seres vivos, pudiendo producir efectos benéficos o adversos.

## 5. Fármaco / Medicamento

Es una sustancia o molécula preparada (sólida, semisólida, líquida o gaseosa), que al entrar en contacto con nuestro cuerpo, **altera** (inhibe, estimula o reemplaza) las funciones en diferentes órganos, mediante sus interacciones a nivel celular y molecular, buscando producir efectos paliativos o benéficos sobre los pacientes.

## 6. Farmacocinética

Estudia lo que el organismo le hace a un fármaco, desde el momento en que se administra una dosis de este y llega a la circulación, aparece cualquier efecto terapéutico o tóxico y se depura, para esto se llevan a cabo varios procesos **fisicoquímicos** que son llamados farmacocinéticos como los de: absorción, distribución, biotransformación y excreción de un medicamento.

Estos procesos influyen y tienen relación con la concentración del fármaco en diferentes sitios del organismo, con sus efectos farmacológicos y/o tóxicos, los que pueden modificarse cuando el individuo está bajo diferentes condiciones **fisiopatológicas**.

## 7. Farmacodinamia

Estudia la forma dinámica en que **interactúan** los fármacos, su mecanismo de acción sobre las células de los organismos vivos, como se produce esta acción y su efecto farmacológico. manifestado por los cambios fisiológicos en el organismo. En resumen es lo que el fármaco le hace al organismo. Utiliza los aspectos y técnicas experimentales de la biología celular y molecular, genética, fisiología, bioquímica, microbiología, inmunología y patología.

## 8. Penetración

Es la capacidad que tienen los medicamentos para **introducirse** por diferentes mecanismos a través de las barreras biológicas al interior de nuestro organismo.

## 9. Absorción

Es el proceso por el cual un medicamento se introduce desde el exterior de nuestro organismo hasta llegar al torrente circulatorio, para que esto sea posible, debe pasar a través de varias membranas que están constituidas por un modelo **lipoproteico**, que solo permite el pasaje de las sustancias liposolubles y es impermeable para las sustancias **hidrosolubles**, las cuales solo pueden atravesar la membrana celular por los poros, si tienen un tamaño molecular pequeño o por los espacios celulares. La eficiencia de la absorción difiere según la **vía** de administración.

## 10. Distribución

Es el proceso por el cual un medicamento llega a **diferentes** regiones de nuestro cuerpo, gracias al sistema circulatorio y a su fijación con las proteínas, para lo que gracias a los diferentes mecanismos de **difusión** y coadyuvados por la **presión arterial** pasa nuevamente por las diferentes membranas celulares, paredes capilares (poros, espacios intersticiales) llegando así al líquido intersticial y órganos blanco.

## 11. Metabolismo

Es el proceso que sufre un fármaco dentro de nuestro organismo, mediante el cual en muchos casos se **modifican** sus características fisicoquímicas y su actividad farmacológica, produciéndose de esta manera su biotransformación lo que le permite activarse o depurarse.

## 12. Depuración (Biotransformación / Excreción)

Es el proceso de biotransformación o excreción mediante el cual un fármaco es **metabolizado** ( inactivado) o llevado al **exterior** de nuestro cuerpo, desapareciendo así sus efectos farmacológicos.

## 13. pKa / pH

El pKa expresa el grado de **disociación** (ionización) que tiene una sustancia y depende del pH del medio, a la vez el grado de ionización indica la liposolubilidad y su hidrosolubilidad, por lo tanto la capacidad de absorberse, distribuirse y excretarse que tiene un fármaco. La magnitud de este efecto puede calcularse con la ecuación de Henderson-Hasselbach.

Es uno de los factores más importantes para la **difusión** de los medicamentos en los lípidos.

## 14. Acido débil / Base débil

La mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles, por lo tanto son más liposolubles al estar en forma poco ionizada, su **absorción** es más fácil, cuanto más hidrosolubles están más ionizados, su **excreción** será más fácil, por lo tanto su excreción renal dependerá generalmente del **pH** de la orina.

## 15. Fin de acción

Es cuando un medicamento **deja** de producir su acción farmacológica, puede deberse a procesos: metabólicos (biotransformación) o de excreción.

**2. Enumerará los métodos por los cuales se produce el nacimiento de un medicamento.**

1. Del azar, se lo descubre el fármaco por casualidad.
2. El racional, se diseña su estructura molecular, para que ocupe un receptor específico y tenga una acción farmacológica deseada.

**3. Explicará de que se ocupan cada una de las clases de farmacología que existen.**

**Farmacología pura:** Se ocupa de investigar las acciones de las diferentes sustancias químicas sobre los seres vivos sin tener en cuenta su utilidad terapéutica.

**Farmacología aplicada:** Estudiar las drogas de posible empleo terapéutico para prevenir, diagnosticar o tratar las enfermedades en los humanos o animales.

**Farmacología experimental:** Investiga la acción de las drogas sobre los diferentes órganos, se realiza especialmente en los animales.

**Farmacología clínica:** Estudia las acciones farmacológicas de las drogas sobre los seres humanos sanos o enfermos y evalúa sus efectos terapéuticos, colaterales y tóxicos, así como los efectos fisiológicos de la droga sobre el organismo y las acciones del organismo sobre la droga, las interacciones que existen entre los medicamentos aplicados al ser humano, sus dosis, vías y formas de administración.

**4. Indicará que estudia la farmacología general.**

Estudia los principios y conceptos aplicables a **todas las drogas**, como ser: las formas de preparación y vías de administración, la farmacocinética, la farmacodinamia, reacciones individuales, los procesos de evaluación clínica, tipos de tratamiento, tipos de dosis y forma de recetarlos.

**5. Indicará que estudia la farmacología especial.**

Estudia el origen, sus propiedades fisicoquímicas, la farmacocinética, farmacodinamia, efectos colaterales, efectos tóxicos, indicaciones terapéuticas de **cada medicamento** en particular o varias drogas agrupadas de acuerdo al lugar, forma de acción o uso terapéutico.

**6. Expresará el por que del aprendizaje de los fármacos por grupos.**

Los varios miles de los fármacos actuales pueden clasificarse dentro de unos **70 grupos** farmacológicos. La mayoría de los fármacos de un grupo tiene muchas acciones farmacodinámicas y varias características farmacocinéticas **similares**. En la mayoría de los grupos se pueden identificar fármacos **prototipo** que tipifican las características más importantes del grupo.

**6. Explicará por que se relaciona la farmacología clínica con otras ciencias médicas.**

La farmacología clínica se relaciona con todas las ciencias llamadas **básicas funcionales** como ser la biología, genética, anatomía, microbiología, parasitología y especialmente con la bioquímica, fisiología, inmunología, patología y fisiopatología, quienes le sirven de base para poder identificar la normalidad o anormalidad que se pretende prevenir, diagnosticar o corregir de una enfermedad, por lo que también se relaciona con la semiología, medicina social y todas las especialidades clínicas o quirúrgicas donde se demuestra su **aplicabilidad**.

**7. Explicará el porqué es importante el estudio de la farmacología clínica en las Facultades de Ciencias de la Salud.**

1. De nada sirve saber que es lo que tiene un enfermo si no se sabe con que aliviar su mal.
2. Al ser cada día mayor la cantidad de medicamentos que aparecen en la práctica médica, no permite aplicar en forma lógica y segura un medicamento, si no se conocen perfectamente sus acciones, efectos e indicaciones.
3. Si se desconocen los efectos tóxicos o colaterales de los medicamentos estaremos buscando en la oscuridad cuando se nos presenten entidades yatrogénicas, por ejemplo un edema por retención de Na con el uso de corticoides.
4. Un medicamento puede ser curativo a una dosis y letal a otra.
5. La influencia de las casas comerciales sobre las características de sus productos desvian al personal de salud de su actitud crítica y no le permiten valorar con lógica las excelencias atribuidas a los "nuevos" preparados medicamentosos.
6. La farmacología es una ciencia básica y fundamental de las ciencias médicas cuyas armas son compuestos muy activos mediante los cuales se pueden influir los procesos fisiológicos o bioquímicos para aliviar, sanar o matar a los enfermos.
- 7.- Estudiante de Ciencias de la Salud que durante el ejercicio de su profesión necesite prescribir, administrar, utilizar un fármaco y no se encuentre demostradamente capacitado para esta labor, no debería recibir su título profesional.

## Tema 2: Farmacocinética

### Subtema: Absorción y vías de administración de los fármacos

#### Objetivos de aprendizaje:

#### 1. Explicará con sus propias palabras los siguientes términos:

##### 1. Difusión acuosa

Es el paso de las sustancias a través de los **poros** de las membranas celulares y deben tener un peso molecular menor de 100 a 150.

También es el paso de los medicamentos a través de los **espacios intercelulares** (capilares), por donde llegan a pasar sustancias de peso molecular de menos de 20.000.

##### 2. Difusión lipídica

Es el paso de las sustancias a través de las **membranas** celulares (lipoproteicas), el fármaco debe disolverse en los lípidos de la membrana, afectando el **gradiente de concentración**.

Las moléculas son más **liposolubles** en la membrana celular cuando no están ionizadas y difunden fácilmente, más **hidrosolubles** cuando están ionizadas y no difunden.

El pH del medio **determina** el grado de ionización y de difusión lipídica.

##### 3. Difusión facilitada

Para ingresar un fármaco debe ser transportado por **acarreadores** especiales en la membrana celular, los mecanismos de difusión por transportadores puede ser saturable e inhibida.

##### 4. Transporte activo

Se realiza para el traslado de una sustancia de **menor** concentración hacia el lugar de **mayor** concentración y gastando energía, esto no sucede generalmente con los fármacos.

##### 5. Pinocitosis (Endocitosis / exocitosis)

La **endocitosis** se produce cuando un fármaco es de muy alto peso molecular (mayor de 1.000) debe ser **atrapado, englobado** por movimientos ameboides de la membrana celular y transportarlo al **interior** de la célula, liberándose por desintegración de la membrana de la vesícula formada.

La **exocitosis** es el proceso contrario a la endocitosis y sirve para **secretar** sustancias celulares hacia su exterior.

#### 2. Enumerará los factores que influyen en la penetración.

##### 1. Áreas de absorción (superficie absorción)

Aunque la cantidad del fármaco administrada determinará la concentración del fármaco en el lugar por donde fué colocado, es importante tomar en cuenta la **superficie del área** con la que entrará en contacto el fármaco, para mejorar su absorción.

##### 2. Gradiente de concentración

La velocidad con que se absorbe un fármaco está determinada por la **concentración** del fármaco en ambos lados de la membrana y la **rapidez** de circulación sanguínea por la zona.

#### 3. Explicará las diferentes vías enterales de administración de los medicamentos, sus ventajas y desventajas.

### 1. Oral o bucal

**Lugar.-** Cuando el medicamento ingresa por vía oral y pasa al tubo digestivo para su absorción.

**Ventajas.-** Preferida por el paciente, segura, de fácil aplicación y económica.

**Desventajas.-** Existen caprichos de absorción, expuesta a la acción de ácidos del estómago, expuesta al efecto de primer paso, irrita las mucosas, su absorción es relativamente lenta.

### 2. Sublingual

**Lugar.-** Se deposita el medicamento por debajo de la lengua, no necesita ser deglutido.

**Ventajas.-** Su absorción es rápida debido a su importante vascularización, no pasa a través del estómago ni del hígado, evitando el efecto de primer paso.

**Desventajas.-** Produce ulceraciones en la mucosa, pocas drogas se absorben por esta vía, solo las muy liposolubles.

### 3. Rectal

**Lugar.-** Se introduce el medicamento por vía anal y se absorbe en la mucosa rectal.

**Ventajas.-** Su absorción es rápida por importante vascularización, pasan a la circulación general por el plexo hemorroidal inferior, generalmente **no** realizan efecto de primer paso, se puede administrar a paciente inconsciente. De utilidad para los niños.

**Desventajas.-** Es una vía no púdica y no muy aceptada por los pacientes adultos.

### 4. Colónica

**Lugar.-** Aunque el medicamento se lo introduce por vía anal, pasa a la mucosa colónica para producir su acción, sufre el efecto de primer paso.

**Ventajas.-** Se la usa generalmente para la colocación de enemas evacuantes y contrastes para estudios diagnósticos.

**Desventaja.-** Necesita equipo para su colocación, es una vía no púdica y no muy aceptada por los pacientes.

## 4. Explicará las diferentes vías parenterales de administración de los medicamentos, sus ventajas y desventajas.

### 1. Intradérmica

**Lugar.-** Se introduce el medicamento por debajo de la piel.

**Ventaja.-** Al ser su absorción lenta hace posible una duración del efecto prolongado, se la usa en general para la administración de vacunas.

**Desventaja.-** Puede producir lesiones cicatriciales en la piel.

### 2. Subcutánea

**Lugar.-** Se introduce el medicamento en el tejido celular subcutáneo.

**Ventajas.-** Absorción lenta y prolongada, debido a la escasa irrigación.

**Desventajas.-** Es una vía dolorosa, puede producir necrosis, abscesos y escaras, no se pueden administrar grandes cantidades de medicamento.

### 3. Intramuscular

**Lugar.-** Se coloca el medicamento en el tejido muscular especialmente deltoides y glúteos.

**Ventajas.-** Su absorción es rápida debido a su importante vascularización, es menos dolorosa, pudiendo administrarse sustancias algo irritantes.

**Desventajas.-** Puede producir necrosis, abscesos, escaras e impotencia funcional por lesión de nervios.

#### 4. Intravenosa

**Lugar.-** Se coloca el medicamento directamente en el torrente sanguíneo, se usan las venas de los miembros superiores, subclavías y craneanas.

**Ventajas.-** No necesita absorberse, su acción es inmediata, se pueden administrar sales irritantes, es una vía de uso continuo (venoclisis), es fácil controlar la dosis.

**Desventajas.-** Necesita una técnica especializada para su administración, no se puede recuperar el fármaco, existe mayor posibilidad de introducir infección, reacción alérgica e hística grave.

#### 5. Intraarterial

**Lugar.-** Se coloca el medicamento directamente en un vaso arterial.

**Ventaja.-** Opacificar el trayecto vascular y visualizar sus anomalías, o alcanzar altas concentraciones de los medicamentos en un órgano o lugar específico en forma continua o intermitente como antibióticos o citostáticos, se lo hace generalmente a través de bombas de inyección.

**Desventaja.-** Puede producir septicemia por infección generalizada.

#### 6. Intratecal

**Lugar.-** Se coloca el medicamento directamente en contacto con el líquido cefalorraquídeo.

**Ventaja.-** Sirve para colocar generalmente los antibióticos, sustancias de contraste y así entren en contacto directo con el SNC y las meninges evitando la barrera hematoencefálica.

**Desventaja.-** Puede producir meningitis.

#### 7. Intraarticular

**Lugar.-** Se coloca el medicamento en el espacio articular.

**Ventaja.-** Sirve para colocar los antibióticos, antiinflamatorios, analgésicos en contacto directo con las paredes y tejido articular.

**Desventaja.-** Puede producir artritis séptica y hematomas.

### 5. Explicará las características de la administración de los medicamentos por la vías: respiratoria, transdérmica y tópica, sus ventajas y desventajas.

#### 1. Inhalatoria

**Lugar.-** Se introduce por fosas nasales o bucal por medio de inspiración forzada hacia el árbol respiratorio.

**Ventajas.-** Su absorción es rápida debido a su importante vascularización, su gran superficie de absorción, no pasa a través del estómago ni el hígado.

**Desventajas.-** Se necesitan nebulizadores o aerosoles para su administración, es difícil su dosificación.

#### 2. Transdérmica

**Lugar.-** Se coloca el medicamento en la superficie de la piel y se absorbe a través de ella para producir un efecto farmacológico generalizado (sistémico).

**Ventaja.-** Cómoda y fácil de usar, su absorción es generalmente lenta, la duración de su efecto prolongado.

**Desventaja.-** A veces puede producir irritación de la piel.

### 3. Tópica

**Lugar.-** Se coloca el medicamento en el lugar de la lesión, ya sea en la piel o mucosa.

**Ventajas.-** Sirve para el tratamiento en forma directa de las superficies corporales o mucosas.

**Desventajas.-** Se absorben muy poco y lentamente, pueden producir sensibilización, para una mejor absorción debe eliminarse la queratina de la piel.

### 6. Diferenciará las vías de administración: enterales, parenterales y tópicas indicando sus características.

1. **La vía enteral:** Es cuando un fármaco ingresa por vía digestiva que puede ser bucal, sublingual, rectal y colónica.
2. **La vía paraenteral:** Es cuando el fármaco se introduce al organismo por vías en que se necesita colocar el medicamento la circulación general o contacto directo con el lugar en que debe actuar, pudiendo producir una acción sistémica o local.
3. **La vía tópica:** Es cuando se coloca el medicamento en contacto directo con el lugar en que debe actuar, pero a nivel de la superficie corporal o mucosas produciendo su efecto en forma local, con las sustancias muy liposolubles su acción suele ser sistémica.

## Tema 3: Farmacocinética

### Subtema: Distribución y Excreción de los Fármacos

#### Objetivos de aprendizaje:

#### 1. Explicará las condiciones para que se realice la distribución y redistribución de los fármacos en el organismo.

Para que un fármaco pase a los diferentes compartimientos corporales y actúe en el lugar donde se lo necesita (órgano blanco), debe estar **disuelto** y **no unido** a las superficies celulares ni a las macromoléculas (receptores).

También puede ser de **pequeño** peso molecular y **no** estar ionizado, además la zona debe tener un **flujo** sanguíneo adecuado para que los órganos blanco puedan recibir mayor cantidad de fármaco.

Por lo tanto las condiciones para la distribución son:

##### 1. Unión a proteínas plasmáticas (Sitios de unión inertes)

La mayoría de los fármacos pueden **unirse** dentro y fuera del compartimiento vascular a la albúmina y a otras proteínas plasmáticas no receptoras, a estos sitios de unión (fijación) se los llama **inertes**, para diferenciarlos de la unión a los receptores. La unión con la albúmina influye en la distribución del fármaco dentro del organismo y determina que cantidad de fármaco queda libre en la circulación para poder actuar.

##### 2. Tamaño molecular

El tamaño molecular **determina** el peso molecular del fármaco, si este es **bajo** atraviesa las membranas por filtración, si es mediano o alto y poco liposoluble por transporte activo, si es **muy alto** no llega a cruzar las membranas quedándose generalmente en el torrente sanguíneo, como el caso del fármaco unido a la albúmina.

##### 3. Liposolubilidad

La liposolubilidad está dada por el **grado de ionización** de un fármaco, las moléculas más liposolubles no están ionizadas y difunden fácilmente a través de las membranas.

Las moléculas **hidrosolubles** están ionizadas haciéndose más polares y no difundiéndose a través de las membranas.

El **pH** del medio determina el grado de ionización de las moléculas.

La gran mayoría de los fármacos son **ácidos y bases débiles**, difunden más fácilmente.

##### 4. Flujo sanguíneo

El flujo sanguíneo determina la **velocidad** con que las moléculas de un medicamento son distribuidas a un tejido específico y la eficacia con que se mantiene el gradiente de concentración entre la sangre y el tejido. Por lo tanto, la concentración alcanza un rápido equilibrio entre la sangre y los órganos si tienen un flujo sanguíneo elevado.

##### 5. Solubilidad tisular

Cuando un fármaco se **une** a las células de los órganos puede alcanzar importantes concentraciones, pero si el órgano es muy grande no llegará a tener concentraciones muy altas.

##### 6. Capacidad de atravesar membranas

Esta está dada por el **tamaño** molecular y la **liposolubilidad** de los fármacos y es inversamente proporcional a su tamaño molecular y directamente proporcional a su liposolubilidad.

## 2. Indicará que factores son los necesarios para la terminación de un efecto farmacológico.

La **desaparición** de un efecto farmacológico depende de la biotransformación y excreción de un fármaco (**depuración**), se produce cuando su concentración en la circulación generalmente baja en más del 50%.

## 3. Enunciará las características de la biotransformación de los fármacos.

Un fármaco puede ingresar **activo o inactivo** al organismo, al biotransformarse puede: aumentar, disminuir, terminar o cambiar sus efectos farmacológicos (benéficos o tóxicos).

## 4. Enunciará las características de la excreción de los fármacos por las diferentes vías.

### 1. Renal

Es la vía **más** importante de **excreción**. Los fármacos se eliminan del organismo por dos mecanismos renales:

La **filtración** glomerular que depende de la presión sanguínea.

La **secreción** tubular se produce por mecanismos de transporte activo.

La **reabsorción** tubular **no** es un mecanismo de excreción porque **evita** que se eliminen las sustancias de alto grado de liposolubilidad y depende del pH del medio urinario.

Los ácidos débiles son excretados más rápidamente en una orina alcalina y las bases débiles en una orina ácida.

### 2. Hepática

Es la vía **más** importante de **biotransformación**.

Los fármacos o sus metabolitos, luego de la biotransformarse, son secretados hacia la **bilis**, de allí hacia el intestino, la parte no ionizada vuelve a absorberse, conformándose la **circulación enterohepática**.

Los fármacos excretados o sus metabolitos pueden ser detectados en las **heces**.

### 3. Digestiva

La luz gástrica e intestinal secretan algunos medicamentos en forma activa, los que son reabsorbidos o excretados de acuerdo a los cambios de **pH** (polaridad).

Los fármacos excretados o sus metabolitos pueden ser detectados en las **heces**.

### 4. Pulmonar

Es la vía más importante de excreción de los **gases** y líquidos **volátiles** por medio de la respiración.

### 5. Vías menores (Sudor, saliva, leche)

Por estas vías se eliminan pocos fármacos.

La eliminación por la leche puede producir problemas en los lactantes.

La eliminación por la saliva afecta el sabor.

## 6. Explicará el concepto de sitios inertes de fijación y sus consecuencias.

Los sitios inertes de fijación, son aquellos que aunque un fármaco se una a algún sitio celular o sustancia, **no produce** una acción farmacológica, sin embargo los fármacos pueden **competir** por estos sitios inertes, aumentando la biodisponibilidad del fármaco desplazado, pudiendo producir mayor toxicidad.

**5. Esquematizará que sucede con un fármaco de acuerdo a su dosis o concentración y su intensidad de respuesta farmacológica.**

**1. Curva de concentración e intensidad de respuesta a los fármacos.**

Un fármaco luego que alcanza el máximo de su concentración y produce su acción farmacológica, esta va decayendo en función del tiempo, debido a los procesos de biotransformación y excreción (depuración) formando una curva Gauss característica.

## Tema 4: Farmacocinética

### Subtema: Variables Farmacocinéticas y Dosis Farmacológicas

#### Objetivos de aprendizaje:

#### 1. Expresará en sus propias palabras el concepto de biodisponibilidad.

Es la cantidad de fármaco inalterado, que al estar **libre o disponible** y ocupar un receptor, produce una acción farmacológica sobre una célula u órgano blanco.

Por lo general existe relación entre la **biodisponibilidad**, el grado de absorción, la concentración del fármaco **no unido** en la circulación general, su **concentración** en el sitio de acción y la **intensidad** de la respuesta farmacológica.

#### 2. Indicará que establece el volumen de distribución.

Establece una relación entre la **cantidad** de fármaco que hay en el organismo y la concentración (C) del mismo en la sangre o en el plasma.

Los fármacos con volúmenes de distribución muy altos, se concentran **mejor** en el tejido **extravascular** que en el vascular o sea **no** se distribuyen **homogeneamente**.

#### 3. Indicará la cantidad de líquido corporal que hay en los diferentes compartimientos de un adulto normal.

La cantidad de líquido corporal en los compartimientos que hay que tomar en cuenta en un adulto normal de 70 kgrs. son:

Volumen sanguíneo de **5.5** litros

Volumen plasmático de **3** litros

Volumen del líquido extracelular de **12** litros

Volumen del líquido corporal total de **42** litros

#### 4. Expresará que variables alteran el volumen de distribución de los fármacos.

Los volúmenes de distribución de un fármaco **no representan** el volumen real del fármaco y **pueden cambiar** por diversas variables como la edad, sexo, tipo de enfermedad, pKa, afinidad a proteínas plasmáticas o tisulares, coeficiente de separación de los tejidos grasos, etc.

#### 5. Explicará que factores influyen sobre el proceso de depuración.

##### 1. La velocidad de eliminación

Esta dada por el flujo sanguíneo que **entra y sale** del órgano y es directamente proporcional la concentración del fármaco en la **sangre arterial**.

##### 2. La velocidad de dosificación

Esta dada por velocidad con que ingresa un fármaco a la circulación, será generalmente igual a la velocidad de **depuración**, porque cuando la velocidad de dosificación es mayor a la de depuración, existe acumulación o saturación, por lo tanto toxicidad. La mayoría de las vías de eliminación pueden saturarse.

#### 6. Indicará cuales son las vías de excreción de los medicamentos.

Las vías principales son:

**Renal, hepática, pulmonar, intestinal.**

La vía mamaria, salival, sudoración son vías menores.

**7. Expresará el concepto de vida media y su fórmula de cálculo.**

Es el **tiempo** que transcurre desde que un fármaco se ha **distribuido** (volumen de distribución), hasta haber perdido un 50% de su concentración estable en sangre, es decir que debido a los mecanismos de **depuración**, disminuya en un **50%** del organismo. La duración del medicamento en el cuerpo dependerá tanto del volumen de distribución como de la velocidad de depuración.

Se calcula como  $t_{1/2} = 0.7 Vd/D$

**8. Expresará el concepto de porcentaje de extracción.**

Es la cantidad porcentual de un fármaco que es **removida** de la sangre a través de su paso por un órgano.

**9. Indicará como influyen las enfermedades sobre los procesos farmacocinéticos.**

Las enfermedades pueden **modificar** cualquier variable farmacocinética (orgánica), por lo tanto es muy importante tomar en cuenta este hecho en el momento de dosificar a un paciente.

**10. Explicará la relación entre la dosificación y la acumulación de un fármaco.**

Siempre que se **repiten** las dosis de un fármaco, éste se **acumula**, esto significa que si el intervalo de dosificación es **menor** a cuatro vidas medias, la acumulación será **detectable**.

La acumulación es **inversamente** proporcional a la fracción de la dosis que se pierde en cada intervalo de dosificación (rata de eliminación).

**11. Indicará que determinan los procesos farmacocinéticos.**

Determinan con qué **rapidez**, a que **concentración** y durante cuanto **tiempo** permanecerá un fármaco en el órgano blanco, produciendo su acción farmacológica.

**12. Expresará y diferenciará los conceptos de dosis que se utilizan en la terminología médica.**

**1. Dosis**

Es la cantidad de fármaco que introducimos a un organismo con el objeto de producir un efecto farmacológico.

**2. Dosis de mantenimiento / sostén**

Es la cantidad de medicamento necesaria para mantener un efecto terapéutico.

**3. Dosis de carga / ataque**

Es la cantidad de fármaco necesaria para producir un efecto terapéutico, llegando a concentraciones terapéuticas en sangre en la forma más rápida posible.

**4. Dosis terapéutica**

Es la cantidad de fármaco necesaria para producir un efecto terapéutico deseado en un individuo determinado.

**5. Dosis tóxica**

Es la cantidad de fármaco necesaria para producir un efecto tóxico.

**6. Dosis letal**

Es la cantidad de fármaco necesaria para producir como efecto la muerte.

**7. Dosis usual**

Es la cantidad de fármaco necesaria para producir un efecto farmacológico en el 80 % de una población y es la aconsejada por la empresa farmacéutica que la produce.

**8. Dosis de acuerdo al peso**

Cuando se calcula la dosis de acuerdo al peso del paciente para lo que se utiliza la fórmula.

$$\text{Dosis} = \text{Peso del paciente} / 70 \text{ kgrs.} \times \text{dosis usual}$$

**9. Dosis de acuerdo edad**

Cuando se calcula la dosis de acuerdo a la edad del paciente para lo que se utiliza la fórmula.

$$\text{Dosis} = \text{Edad del paciente} / 20 \text{ años} \times \text{dosis usual (para jóvenes)}$$

$$\text{Dosis} = \text{Edad del niño en meses} / 120 \text{ meses} \times \text{dosis usual}$$

**10. Dosis de acuerdo a superficie corporal**

Cuando se calcula la dosis de acuerdo a la superficie corporal del paciente para lo que se utiliza la fórmula.

$$\text{Dosis} = \text{Superficie corporal del paciente} / 1.3 \text{ m}^2 \times \text{dosis usual.}$$

**11. Dosis de acuerdo al sexo**

En general para el sexo femenino se debe dosificar el 75 % de la dosis usual del varón.

**12. Dosis mínima**

Es la cantidad mínima necesaria para producir un efecto farmacológico.

**13. Dosis máxima**

Es la cantidad máxima con la que se produce un efecto farmacológico, pero no aparecen los efectos tóxicos.

**14. Dosis simple**

Es la colocación de un medicamento en una dosis única, produciendo el efecto farmacológico deseado.

**15. Dosis continua**

Es la colocación de un medicamento a través de infusiones de manera que va ingresando en forma continua al organismo, manteniendo el efecto terapéutico.

**16. Dosis intermitente**

Es la colocación de un medicamento a través de fracciones de dosis que van ingresando en forma intermitente al organismo, para mantener niveles terapéuticos.

## Tema 5: Farmacodinámia

### Subtema: Receptores de fármacos. Acción farmacológica.

#### Objetivos de aprendizaje:

#### 1. Diferenciará el concepto de acción farmacológica y efecto farmacológico.

La **acción farmacológica** es el resultado del acoplamiento y de la **interacción molecular** que se produce entre el fármaco y el receptor, esta puede ser de: estimulación, depresión, inhibición o reemplazo.

El **efecto farmacológico** son la serie de **eventos o modificaciones** biofisiológicas fisiológicas, generalmente visibles, que se producen en el organismo como consecuencia de una acción farmacológica.

#### 2. Explicará los dos mecanismos de acción farmacológica que pueden tener los fármacos.

1. **Específico:** La acción farmacológica específica es producida cuando el fármaco **ocupa** un receptor y estos interaccionan gracias a su afinidad, selectividad, eficacia, potencia, sensibilidad, produciendo acciones farmacológicas características. (Beta bloqueantes)
2. **No específico:** La acción farmacológica **no** es producida por la interacción del fármaco con el receptor, si no por interacción química o fisiológica (sin la ocupación de un receptor) entre sustancias producidas por el organismo y los fármacos. (Antiácidos)

#### 3. Expresará el concepto de receptor y sustancias receptivas de acuerdo a las bases moleculares de la farmacología.

Son componentes de una célula u organismo que interatúan con un fármaco y que inician una cadena de fenómenos bioquímicos, produciendo una acción farmacológica, que se representa por un efecto farmacológico.

##### 1. Bases moleculares de la farmacología

El haberse demostrado que los receptores son macromoléculas, que actualmente se están logrando aislar y clasificar, ha contribuido a entender las bases moleculares de la acción farmacológicas, además se puede diseñar un fármaco de acuerdo al receptor y a su necesidad terapéutica.

Pequeñas modificaciones de la estructura o configuración química de un fármaco, pueden alterar substancialmente su farmacocinética y farmacodinamia.

##### 2. Sustancias receptivas y receptores (macromoléculas)

Son macromoléculas que tienen una estructura química específica y que interactúan con diferentes sustancias químicas ya sean endógenas o exógenas produciendo fenómenos bioquímicos específicos, de estimulación, depresión o inhibición de sus acciones fisiológicas.

Existen 4 clases de receptores farmacológicos: Proteínas reguladoras, proteínas transportadoras, proteínas estructurales y enzimas.

La distribución de los distintos receptores en el organismo esta determinada genéticamente.

#### 4. Explicará los diferentes tipos de enlaces químicos de los fármacos con el receptor.

Los enlaces **covalentes** son muy fuertes y no reversibles en condiciones biológicas.

Los enlaces **electrostáticos** varían desde las uniones relativamente fuertes entre moléculas con carga iónica permanente (enlaces iónicos), hasta enlaces de hidrógeno (puentes) más débiles. Los enlaces electrostáticos son más débiles que los covalentes.

Los enlaces **hidrófobos** son en extremo débiles, requieren un ajuste preciso del fármaco con el receptor para que ocurra su acción.

Los que se unen por receptores débiles suelen ser **más selectivos** que aquellos que se unen por enlaces muy fuertes. Si se desea diseñar un fármaco de acción corta, altamente selectivo para un receptor en particular, deben evitarse las sustancias que logren enlaces covalentes.

#### 5. Expresará el concepto de selectividad y sus consecuencias farmacológicas.

La **selectividad** de un fármaco implica la capacidad estructural de **unirse** a un solo receptor, por lo tanto producir **un** solo efecto farmacológico, por desgracia un mismo medicamento generalmente puede ocupar **varios tipos** de receptores y producir diferentes efectos farmacológicos y colaterales.

Cuanto **mayor** es la selectividad de un fármaco, es **menor** el número y variedad de efectos farmacológicos que produce, por lo tanto menos efectos colaterales.

#### 6. Explicará como la acción de los fármacos depende de la selectividad de los receptores.

Las características estructurales fisicoquímicas de los fármacos determinan la **avidez** con que un fármaco ocupa un receptor. Con solo modificar su **estructura química** se pueden cambiar sus efectos terapéuticos, colaterales y tóxicos de un fármaco.

#### 7. Expresará el concepto de afinidad.

Es la **capacidad o facilidad** que tiene un fármaco, de acuerdo a su estructura química, para ocupar un receptor determinado y formar un complejo fármaco-receptor, le permite ocupar **rápida y fácilmente** un mayor número de receptores, **desplazando** a las otras sustancias de menor afinidad.

#### 8. Explicará como los receptores determinan las relaciones cuantitativas entre: dosis-concentración-acción.

La cantidad de receptores ocupados esta determinada por la **concentración** del fármaco, en el órgano blanco, esta le permite formar un número adecuado de complejos fármaco-receptor y producir una acción farmacológica **cuantal o gradual**.

#### 9. Enumerará las características fisicoquímicas que deben tener los fármacos para ocupar los receptores.

**Peso molecular, configuración química y carga eléctrica.**

#### 10. Explicará que tipos de acciones se producen al ocuparse los receptores.

Los fármacos al ocupar los receptores producen dos tipos de acciones: la **estimulación** de su acción (agonista), o la **inhibición** de su acción (antagonista). La ocupación de un receptor por un antagonista farmacológico puede ser: competitiva, no competitiva, reversible o irreversible.

**11. Expresará los conceptos de agonistas y antagonistas farmacológicos.**

Una sustancia **agonista** es la que se une al receptor, produciendo un **estímulo** del receptor, aumentando sus acciones y efectos.

Una sustancia **antagonista** es la que se une al receptor **no** produciendo una interacción ni acción farmacológica, **anulando** las acciones del agonista exógeno o endógeno, pero **produciendo** un efecto farmacológico.

**12. Expresará los conceptos de los diferentes tipos de antagonistas.**

Los **antagonistas no competitivos** son sustancias que tienen efectos farmacológicos antagónicos, pero no ocupan un mismo receptor. (alcohol vs. cafeína)

Los **antagonistas competitivos** son sustancias que compiten por la ocupación de un receptor, no permitiendo que el otro lo ocupe, pero no producen una acción farmacológica aunque se manifiesten sus efectos farmacológicos.

Los **antagonistas competitivos irreversibles** son sustancias que ocupan en forma competitiva un receptor, pero debido a sus enlaces covalentes no se separan de éste, no permitiendo que haya acción farmacológica, hasta que se renueven sus moléculas receptoras. (órganofosforados)

Los **antagonistas competitivos reversibles** son sustancias que ocupan en forma competitiva un receptor pero lo desocupan fácilmente, el mantenimiento de su acción farmacológica está relacionado con los factores de depuración. (Beta bloqueadores adrenérgicos)

**13. Interpretará las curvas de concentración-efecto, unión con los agonistas al receptor.**

La concentración de un fármaco produce al principio un efecto **directamente** proporcional a la concentración, pero a medida que se aumenta la dosis, el efecto disminuye hasta no producir más efecto, debido a que todos los receptores están **ocupados**, por esto mayores dosis son inútiles y pueden producir **toxicidad**.

**14. Indicará que pasa con la respuesta de un agonista frente a concentraciones elevadas de un antagonista competitivo.**

En presencia de una concentración fija de agonista, las concentraciones elevadas de un antagonista competitivo **inhiben** en forma progresiva la **respuesta** del agonista, las concentraciones elevadas del antagonista **impiden** producir una **respuesta completa**.

**15. Expresará las implicaciones terapéuticas que tienen el antagonismo farmacológico competitivo y no competitivo.**

El grado de inhibición que produce un antagonista depende de la **concentración** del antagonista no unido, por lo tanto una dosis fija de un antagonista competitivo tiene **amplias variaciones terapéuticas**, por lo que debe **ajustarse** la dosis en forma individual.

La concentración del agonista (receptores endógenos) que compite por la unión a los receptores, puede variar de acuerdo a diferentes estados **fisiopatológicos** lo que influye en la respuesta terapéutica.

Los antagonistas competitivos **irreversibles**, debido a su afinidad y formación de enlaces covalentes, tienen una duración de su acción independiente de la velocidad de **depuración** y dependiente de la **renovación** de moléculas receptoras.

**16. Expresará el concepto de: agonistas parciales, agonistas totales y antagonistas competitivos puros.**

1. Los **agonistas parciales** aunque modifican la conformación del receptor, no lo activan totalmente, produciendo una **respuesta menor a la máxima**, esto no se debe a su menor afinidad por los receptores ni a una ocupación parcial de los receptores, sino a que tienen una **eficacia disminuida**. Farmacológicamente se parecen a los antagonistas competitivos.
2. Los **agonistas totales** son los que producen una respuesta máxima al ocupar todos los receptores y cambiar la conformación del receptor iniciando la acción farmacológica.
3. Los **antagonistas competitivos puros**, impiden que los agonistas ocupen el receptor para producir una respuesta, a la vez no cambian la estructura del receptor, no interactúan, ni lo activan. Un antagonista competitivo inhibe de manera progresiva la respuesta del agonista, hasta que de acuerdo a la dosis evitan por completo su respuesta y viceversa.

**17. Expresará los conceptos de : Acoplamiento (biofase), eficacia, sensibilidad.**

1. **Acoplamiento.-** Es el proceso de **transducción** entre la **ocupación** de los receptores y la **respuesta** del fármaco, su eficacia está determinada por el ambiente iónico y los componentes celulares y el receptor.
2. **Eficacia.-** Es la relación entre la ocupación de los sitios de los receptores y la respuesta farmacológica, se refiere a la variación entre la capacidad de producir una máxima acción farmacológica o anularla, esta condicionada por la capacidad de acoplarse del medicamento.
3. **Sensibilidad.-** Se refiere a la capacidad del receptor de producir una respuesta farmacológica. Con la menor estimulación una mayor respuesta.

**17. Explicará el concepto receptores no ocupados.**

Se presume la presencia de receptores no ocupados, cuando a una concentración menor de agonista (que no origina ocupación completa de receptores) **produce** una respuesta farmacológica máxima. Sirve para explicar los conceptos de: concentración, afinidad, eficacia, sensibilidad.

**18. Diferenciará los tipos de antagonismo farmacológico.**

1. **Antagonismo farmacológico:** Es cuando se produce la anulación de una respuesta por la ocupación de los receptores, anulando su **acción** farmacológica. (acetilcolina - organofosforados), puede ser: no competitivo y competitivo, este a su vez puede ser reversible e irreversible.
2. **Antagonismo fisiológico:** Es cuando se produce la anulación de la respuesta debido a **efectos** farmacológicos opuestos y no a la ocupación de receptores similares, generalmente por estimulación de vías regulatorias endógenas contrarias. (adrenalina - sedantes)
3. **Antagonismo químico:** Es cuando se inactiva la respuesta, no por la ocupación competitiva de los receptores, sino por inactivación química entre ambas diferentes sustancias. (antiácidos), no producen ni efecto, ni acción farmacológica.

Los **antídotos** son sustancias o fármacos que actúan para revertir los efectos tóxicos como antagonistas fisiológicos o químicos.

**19. Expresará el concepto de la clasificación farmacológica de acuerdo a los receptores.**

Existen acciones farmacológicas que se producen debido a la estructura química de los agonistas y antagonistas y la ocupación selectiva de los receptores, por lo tanto los que tienen la **misma** estructura química base, se los puede agrupar y clasificar de acuerdo a su acción farmacológica, expresada por la ocupación de un cierto **tipo** de receptores. (Beta 1 estimulantes)

**20. Explicará la relación existente entre dosis y respuesta clínica.**

De acuerdo a la potencia del fármaco y a su eficacia máxima, se pueden producir diferentes **tipos de curvas** de respuesta clínica de acuerdo a la dosis utilizada en los pacientes.

Para hacer una terapéutica adecuada, se debe tomar en cuenta, la interacción de los receptores y el fármaco, su variación de sensibilidad, potencia y eficacia máxima.

**21 Expresará los conceptos de: potencia farmacológica y eficacia máxima.**

- 1. La potencia farmacológica:** Es la característica del medicamento, cuando a **menor dosis** (menor ocupación de receptores) produce una **mayor acción** farmacológica, esta determinada por la afinidad con el receptor y demostrada por la ubicación de la curva en el eje de las abscisas, es relativa por estar influenciada por la vía de administración, absorción, distribución y depuración en sangre o sitio de acción. Se relaciona con la **Dosis Efectiva 50**.
- 2. La eficacia máxima:** Es la capacidad de producir una respuesta máxima, que se puede alcanzar con dosis acumulativas y esta **determinada** por las características del receptor y **limitada** por sus efectos tóxicos.

**22. Explicará las características de la representación gráfica de la relación del efecto de un fármaco en función de la dosis o su concentración.**

La representación de la curva puede ser hecha en escala lineal o aritmética, tomado entonces la forma de una **hipérbola rectangular**.

Las curvas de dosis respuesta en general se diagraman en escala semilogarítmica, relacionando la respuesta en función del logaritmo de la dosis o concentración del fármaco empleado, lo que produce una **curva sigmoidea o en S itálica**.

**23. Explicará las relaciones entre dosis y respuestas cuantales.**

Las respuestas cuantales implican la aparición de una respuesta del **todo o nada** por lo que para ser graficadas se toma en cuenta el % de la población en la que se produce el efecto y tiene generalmente la forma **hiperbólica**.

**24. Explicará las características de las curvas de dosis - efectos cuantitativos.**

Son curvas que reflejan la respuesta **porcentual** que tienen los individuos cuando se les administran diferentes dosis del mismo fármaco. Generalmente esta representada por la curva de **Gauss** de variación normal.

**25. Explicará por que los pacientes a iguales dosis administradas producen curvas de dosis-respuestas graduales distintas.**

Porque la **potencia** farmacológica y **eficacia máxima** de un fármaco es distinta en relación a la respuesta de cada paciente en particular.

**26. Indicará que implica la pendiente de las curvas de dosis respuesta graduales.**

- 1. Curvas de pendiente normal:** Aquellas que producen una curva en S itálica inclinada a semejanza de una curva logarítmica, tiene una dosificación más difícil, pero son más seguras.
- 2. Curvas de pendiente pronunciada:** Aquellas en que la respuesta a la acción de los medicamentos se hace por la sumatoria de efectos o cuando el efecto aparece solo al ocuparse la mayoría de los receptores, esto hace más fácil la dosificación del fármaco, son más inseguras.

**27. Explicará que significado tiene DE50, DT50, DL50**

1. Se llega a la **Dosis Eficaz Media** cuando el 50% de una población tiene el efecto terapéutico deseado.
2. Se produce una **Dosis Tóxica Media** cuando el 50 % de la población administrada tiene efectos tóxicos.
3. Se llega a la **Dosis Letal Media** cuando el 50% de una población muere por los efectos tóxicos del fármaco.

## 28. Explicará el porqué de la variación de la sensibilidad a los fármacos.

### 1. Alteración de la concentración del fármaco.

Esta influenciada por la velocidad de absorción, distribución, biotransformación y excreción que produce un paciente sobre el fármaco, puede predecirse de acuerdo a la edad, el sexo, peso y alteraciones patológicas como la insuficiencia renal o hepática, etc.

### 2. Variación de concentración de un grupo receptor endógeno.

El fármaco puede ser agonizado o antagonizado por productos propios de nuestro organismo.

### 3. Alteraciones en el número y función de los receptores.

La función y el número de receptores pueden cambiar en nuestro organismo, debido a la acción de diferentes hormonas producidas en forma normal o patológica en nuestro cuerpo.

### 4. Cambios en los componentes de la respuesta distal a un receptor.

Existen causas patológicas que si no se modifican no permiten la acción de algunos medicamentos.

## 29. Explicará para que sirven los mecanismos farmacodinámicos de señalización.

Sirven para **explicar** los procesos moleculares que transforman las señales extracelulares en mensajes intracelulares, estos **controlan** las diferentes funciones celulares.

## 30. Expresará como se producen los mecanismos de señalización de transmembrana.

En la mayor parte de las señalizaciones transmembrana existen familias de proteínas que hacen de **receptores** en la superficie y en el interior de las células, además de enzimas y otros componentes que: generan, amplifican, coordinan y terminan las señales por medio de receptores mensajeros químicos secundarios en el citoplasma.

## 31. Enumerará los 4 mecanismos de señalización que existen.

1. **Receptores intracelulares** que regulan la expresión genética (Corticoides)
2. **Enzimas transmembranas** reguladas por ligandos (Insulina)
3. **Canales con compuertas** de ligandos (Acetilcolina)
4. **Proteína G** y Mensajeros secundarios (AMPc)

## 32. Indicará las características de cada mecanismo de señalización.

1. El "compuesto liposoluble de señal" del primer mecanismo cruza la membrana plasmática y regula **la transcripción** de genes específicos.
2. El "compuesto de señal" del segundo mecanismo se une al dominio extracelular de una enzima de transmembrana y desencadena la actividad **enzimática** en el citoplasma.

3. El "compuesto de señal" del tercer mecanismo se une al conducto iónico y regula en forma directa su **apertura**.
4. El "compuesto señal" del cuarto mecanismo se une a un receptor de la superficie celular que esta **enlazado** a una enzima efectora en el interior de la célula, una proteína G.

**33. Explicará las características de los mensajeros secundarios comprobados.**

1. **El AMPc:** Media en la mayoría de las respuestas hormonales como en la movilización de la energía almacenada o conservación de agua por el riñón.
2. **El Calcio y Fosfoinosítidos:** Media en la estimulación hormonal de la hidrólisis de fosfoinosítidos, como en hormonas, neurotransmisores, factor de crecimiento uniéndose a proteínas G o tirocinasas.
3. **El GMPc:** Es un mensajero especializado, especialmente de la mucosa intestinal, el músculo vascular liso, tiene un mecanismo paralelo al AMPc.

**34. Indicará como interactúan los mecanismos de señales en las células del organismo.**

Las vías de señalización de AMPc, calcio y fosfoinosítidos se **oponen** entre sí en algunas células y son **complementarias** en otras.

**35. Explicará el efecto de la fosforilación en la señalización con mensajeros secundarios.**

Las señalizaciones con mensajeros secundarios casi siempre comprenden una **fosforilación reversible**, que desempeñan una función clave en la regulación de receptores, las modificaciones covalentes se producen por dos funciones: la **amplificación** y la **regulación flexible**.

## Tema 6: Farmacodinámia

### Subtema: Efectos farmacológicos. Variaciones individuales

#### Objetivos de aprendizaje:

##### 1. Expresará el concepto de efecto farmacológico.

El efecto farmacológico es la manifestación que podemos **visualizar** de la acción farmacológica de un fármaco, por ejemplo la acción de estimulación sobre los receptores beta del corazón, se **manifestará** con el aumento de la frecuencia cardiaca (taquicardia).

No todos los cambios que se manifiestan luego de la introducción de un fármaco son debidos a una acción farmacológica, sino tambien a una **reacción** compensadora o complementaria del organismo.

##### 2. Indicará en que elementos debe fijarse un médico antes de prescribir un medicamento.

Prescribir el medicamento que produzca un **beneficio** máximo, con una **toxicidad** mínima y a bajo **costo**.

##### 3. Expresará con sus propias palabras los conceptos de variación individual en la sensibilidad a los fármacos:

###### 1. Idiosincrasia

Es una respuesta anormal del individuo, que aparece a dosis usuales y que esta condicionada genéticamente.

###### 2. Hiporeactivo

Es una respuesta de menor intensidad del individuo, en comparación al efecto farmacológico del medicamento en la población general.

###### 3. Hiperreactivo

Es una respuesta de mayor intensidad del individuo, en comparación al efecto farmacológico del medicamento en la población general.

###### 4. Hipersensibilidad (alergia)

Es una respuesta anormal que no depende de la dosis, mediada por una inmunoglobulina, generalmente condicionada genéticamente y que ha tenido un periodo previo de sensibilización.

###### 5. Tolerancia

Es la resistencia anormal del individuo, a dosis usuales, a la aparición de un efecto farmacológico, que puede ser o no condicionada genéticamente.

La pseudotolerancia aparece por alteración de los mecanismos de absorción, metabolismo o excreción de los fármacos.

###### 6. Taquifilaxia

Es la aparición rápida de resistencia a dosis sucesivas de un fármaco, que no depende de la dosis, ni esta regida genéticamente. Que desaparece al suspender el fármaco y reaparece al volverlo a utilizar.

###### 7. Carcinogénesis

Es la capacidad de un medicamento de inducir la replicación anárquica de las células, produciendo el cáncer.

###### 8. Teratogénesis

Es la capacidad de un medicamento de producir alteraciones celulares en el proceso gestacional, dando lugar a seres anormales.

#### 4. Explicará el porque de la falta selectividad clínica de los fármacos y su importancia.

Debido a los diversos tipos de reacciones físico-químicas (unión a receptores) que producen los fármacos sobre diferentes órganos y tejidos, es que ninguno puede ellos **causar** un efecto único o específico, pudiendo por lo tanto producir a la vez un efecto benéfico y otro colateral o tóxico.

A mayor selectividad clínica de un fármaco, mayor su **utilidad** terapéutica.

#### 5. Expresará los conceptos de:

##### 1. Efectos benéficos o terapéuticos

Son efectos farmacológicos deseados o buscados que sirven para el tratamiento de las diferentes enfermedades.

##### 2. Efectos colaterales

Son efectos farmacológicos que aparecen junto a los efectos benéficos o terapéuticos en el tratamiento de diferentes enfermedades, que aunque pueden ser molestos, generalmente no causan daño permanente.

##### 3. Efectos tóxicos

Son efectos farmacológicos que generalmente aparecen como extensión de los efectos benéficos o terapéuticos en el tratamiento de diferentes enfermedades, los que pueden causar daño permanente y que generalmente esta relacionado con el exceso de dosis.

#### 6. Explicará el concepto de índice terapéutico.

Es la medición que relaciona la dosis de un fármaco que se requiere para producir la muerte del 50% de la población, con la dosis que produce el efecto terapéutico en el 50 % de los administrados, para decirse que un medicamento tiene un **buen** índice terapéutico este debe ser mayor a **10**. Un fármaco tiene tantos índices terapéuticos como acciones farmacológicas.

#### 7. Explicará el concepto de margen de seguridad.

Es la cantidad porcentual de veces con que puede aumentarse la dosis eficaz media antes de que se produzca la muerte del 50 % de los administrados. Cuanto mayor el margen de seguridad **menor** la posibilidad de producir efectos tóxicos o letales. Un fármaco tiene **un solo** margen de seguridad.

#### 8. Explicará como los efectos benéficos y los tóxicos pueden estar mediados por el mismo mecanismo receptor-efector.

Se produce cuando la estimulación de un **mismo** receptor provoca a la vez un efecto benéfico y otro tóxico.

Ejemplo: Uso de antihipertensivo y la hipotensión ortostática. Anticoagulante y la hemorragia.

#### 9. Explicará como los efectos benéficos y tóxicos pueden estar mediados por receptores idénticos pero en tejidos distintos o por vías efectoras distintas y como se contrarrestan.

Se produce cuando la estimulación de dos receptores **idénticos**, que están localizados en órganos distintos, producen un efecto benéfico sobre uno y tóxico sobre el otro.

Ejemplo: Uso de glucósidos cardiacos, que mejoran las funciones del corazón y pueden producir diarrea.

Para contrarrestar estos efectos existen tres estrategias:

1. Administrar el medicamento en la **dosis mas baja** posible.

2. Administrar simultáneamente fármacos que actúan por mecanismos **diferentes** pero con el mismo efecto.
3. Llegar con el medicamento al **lugar** de acción específica.

**10. Explicará como los efectos benéficos y tóxicos pueden estar mediados por distintos tipos de receptores.**

Se produce cuando un fármaco se une a **dos** receptores diferentes y produce efectos farmacológicos **distintos** en ambos, pudiendo ser uno **benéfico** y el otro **tóxico**, siendo esta la forma mas frecuente de acción.

Ejemplo: Agonistas alfa y beta adrenérgicos, antihistamínicos H1 y H2.

**11. Esquematizará la producción de distintos efectos benéficos y tóxicos de acuerdo al receptor.**

## Tema 7: Farmacocinética

### Subtema: Biotransformación de los fármacos

#### Objetivos de aprendizaje:

##### 1. Expresará el concepto de biotransformación.

La biotransformación es un proceso que luego de la interacción del medicamento con el receptor, se realizan acciones **metabólicas** por medio de los cuales se termina con la acción medicamentosa, la biotransformación se puede producir entre el momento de la absorción hasta la excreción, por esto a veces la **detoxicación** tiene una similitud semántica con la biotransformación.

##### 2. Expresará el concepto de xenobiótico.

Los xenobióticos son sustancias que se absorben diariamente por las diferentes vías y pueden producir reacciones orgánicas beneficiosas o tóxicas al interactuar con los fármacos en nuestro organismo.

##### 3. Explicará porqué es necesaria la biotransformación de los fármacos.

Porque **limita** la acción del fármaco, lo activa o desactiva y aumenta o disminuye sus efectos benéficos o tóxicos.

##### 4. Explicará como interviene la fase I en la biotransformación de los fármacos.

Convierte al fármaco **original**, en uno de mayor polaridad al introducirle un grupo funcional por medio de la oxidación, reducción e hidrólisis, haciendo que se excrete con mayor facilidad. Si de todos modos no se excretará, vuelven a convertirse en substrato endógeno el cual, por mecanismos de la fase II se hace mas polar y termina eliminándose.

##### 5. Explicará como interviene la fase II en la biotransformación de los fármacos.

Sirve para convertir al fármaco original o resultado de la fase I por medio de **conjugación** o **síntesis** en otro producto de diferentes características moleculares que lo hace mas fácilmente de-purable.

##### 6. Indicará donde ocurre la biotransformación.

Aunque casi todos los tejidos tienen la capacidad de metabolizar los fármacos, el **hígado** es el órgano principal de la biotransformación. También se biotransforman en la mucosa gastrointestinal, los pulmones, la piel y los riñones.

El resto de los órganos producen biotransformación de muy pocos medicamentos.

##### 7. Expresará el concepto de efecto de primer paso.

Muchos fármacos administrados por vía oral se absorben íntegros por el tubo digestivo y luego de llegar al sistema **portal** sufren el "efecto de primer paso" de biotransformación por el hígado, disminuyendo de esta manera su biodisponibilidad.

**8. Explicará como la función microsómica se combina con el sistema de las oxidasas.**

La mayoría de las enzimas que biotransforman los fármacos, están en las membranas del **retículo endoplásmico liso** y producen la detoxificación.

La función microsómica actúa en forma combinada con el sistema de las **oxidasas**.

Para que se lleven a cabo las oxidaciones en los microsomas debe haber un agente reductor (NADPH), citocromo P-450, citocromo P-450 reductasa y de oxígeno molecular.

**9. Enumerará que enzimas intervienen en el proceso de oxidación-reducción de la biotransformación.**

En estos procesos intervienen dos enzimas microsómicas fundamentales:

1. **Flavoproteína:** NADPH citocromo P-450 reductasa.
2. **Hemoproteína:** citocromo P-450 que funciona como oxidasa terminal.

**10. Enumerará las enzimas y substratos que son necesarios para que se lleven a cabo las oxidaciones de los fármacos.**

1. Citocromo P- 450
2. Citocromo P- 450 reductasa
3. NADPH
4. Oxígeno molecular

**11. Explicará que pasa con la inducción e inhibición enzimática.**

El proceso de inducción **acelera** el metabolismo o disminuye la acción farmacológica del inductor y de los fármacos que se administran con él. Se ha visto que la inducción enzimática puede exacerbar la toxicidad tisular mediada por los fármacos.

La inhibición enzimática logra competir con las enzimas especialmente con la citocromo oxidasa, al bloquearla no se produce la biotransformación, esto **augmenta** la actividad de algunos medicamentos.

**12. Explicará las reacciones e influencia de la dieta en la fase II.**

Existen muchos medicamentos que ingresan activos a nuestro organismo, la biotransformación de la fase II se realiza por medio de procesos bioquímicos de conjugación, donde la dieta juega un papel importante **regulando** las conjugaciones, se sabe actualmente que algunas conjugaciones son responsables de la **hepatotoxicidad** de algunos fármacos.

**13. Indicará la importancia clínica del metabolismo de los fármacos.**

Los medicamentos al ingresar a nuestro organismo tienen diferentes características, las que pueden ser **cambiadas** por los procesos metabólicos como ser:

Pasar de activo a inactivo o inactivo a activo, de poco tóxico en mas tóxico, también convertirse en un metabolito de mayor actividad farmacológica.

**14. Enumerará que factores retrasan el metabolismo de los fármacos.**

- 1.- La vía de ingreso del fármaco
- 2.- La fijación a las proteínas plasmáticas

**15. Explicará las diferencias individuales que influyen en la biotransformación.**

Existen factores **genéticos** que alteran la velocidad del metabolismo y se transmiten por caracteres autosómicos recesivos.

Otros factores son los **ambientales (xenobióticos)** como el hábito de fumar o trabajadores que se exponen a sustancias inductoras, etc.

Estas diferencias dificultan la dosificación y limitan efectos terapéuticos.

**16. Explicará las interacciones fármaco-fármaco durante el metabolismo.**

El uso de dos o mas fármacos juntos puede producir **alteraciones** en sus metabolismos y por lo tanto en sus efectos farmacológicos, es muy importante conocer sobre la interacción de los medicamentos.

**17. Explicará la interrelación entre fármacos y compuestos endógenos.**

Varios fármacos **compiten** por el mismo substrato endógeno y el fármaco que reacciona con mayor rapidez puede depletar las cantidades de substratos endógenos en forma eficaz y alterar el metabolismo del fármaco que reacciona con mayor lentitud.

**18. Explicará que enfermedades y como afectan el metabolismo de los fármacos.**

Diferentes enfermedades como las hepáticas, cardíacas, pulmonares, tiroideas, diabetes, envenenamientos, **alteran** a veces en forma importante el metabolismo de los fármacos, produciendo efectos **adversos** imprevisibles, especialmente la insuficiencia hepática.

**19. Explicará como afecta el metabolismo de los fármacos a los productos tóxicos.**

Cada vez existen más pruebas de que el metabolismo de los fármacos y de otras sustancias químicas extrañas al organismo no siempre constituyen un proceso bioquímico **inocuo**, que solo sirva para detoxicar o eliminar el compuesto del organismo, sino que pueden producir reacciones **tóxicas** en varios órganos, que a veces son inaparentes, haciéndose visibles si se saturan o agotan los mecanismos alternativos de detoxicación de metabolitos.

## Tema 8: Evaluación de fármacos

### SubTema: Evaluación básica y clínica de los nuevos fármacos

#### Objetivos de aprendizaje:

#### 1. Enumerará la forma en que se logra descubrir un nuevo medicamento.

Por medio de la:

1. **Modificación** química de una molécula conocida.
2. **Selección** de productos naturales con el fin de detectar su actividad biofarmacológica.
3. **Configuración** de una nueva molécula química de acuerdo a las características del receptor.

#### 2. Expresará los conceptos de perfil farmacológico y compuesto líder.

##### 1. Perfil Farmacológico

Luego del estudio generalmente realizado en animales se ven qué efectos farmacológicas y efectos tóxicos, se analiza en que patologías puede ser aplicado el fármaco y hacerle modificaciones químicas para mejorar su biodisponibilidad.

##### 2. Compuesto líder

Es el compuesto que cumple con las características exigidas por el perfil farmacológico y puede ser el nuevo medicamento, en esta etapa, generalmente se solicita la patente.

#### 3. Explicará las pruebas preclínicas que existen para investigar la toxicidad de los nuevos fármacos.

##### 1. Toxicidad aguda

Se evalúa por medio de únicas y grandes dosis que deben ser empleadas en forma creciente hasta producir la muerte.

##### 2. Toxicidad subyugada y crónica

Se evalúa por medio de dosis que sean las usuales aplicadas en varias oportunidades y en largo tiempo.

##### 3. Efectos sobre la reproducción

Se evalúa especialmente la posibilidad de producir de teratogénesis.

##### 4. Carcinogénesis

Se evalúa la posibilidad de inducir la aparición de lesiones neoplásicas malignas.

##### 5. Mutagenicidad

Especialmente en el uso de antibióticos cuidar la posibilidad de favorecer la producción de mutágenos entre los microbianos.

#### 4. Expresará los conceptos de dosis sin efecto y dosis letal mínima.

##### 1. Dosis sin efecto

Es la dosis máxima a la cual no se observa un efecto tóxico.

##### 2. Dosis letal mínima

Es la dosis en la cual se produce la muerte del primer animal de experimentación.

## 5. Enumerará las limitaciones que tienen los estudios de toxicidad.

1. Gran consumo de **tiempo y dinero**
2. La **recopilación** de datos y análisis duran mucho tiempo
3. Gran cantidad de datos experimentales en **diferentes** tipos de animales.
4. Muchas extrapolaciones de animales a humanos **no son válidas**.
5. Los estudios estadísticos pueden no mostrar los efectos adversos que estadísticamente sean **raros** o que se presenten en grupos poblacionales especiales

## 6. Explicará el porque de las exigencias que deben tener los estudios terapéuticos para ser válidos.

### 1. Historia natural de la enfermedad.

La historia natural de las enfermedades tiende a variar con el tiempo, en su intensidad y de persona a persona, por lo tanto los resultados no siempre son comparables, por lo que para ser válido un estudio deberá estar basado en un diseño cruzado con fármaco y placebo, sobre todo para saber cuanto influye el fármaco en el curso natural de una enfermedad.

### 2. Presencia de otras enfermedades y factores de riesgo.

Para que estos factores no influyan (especialmente los farmacocinéticos) en los resultados deberá seleccionarse y distribuirse los pacientes de tal manera que los grupos sean comparables estadísticamente.

### 3. Prejuicios del observador y del paciente.

Se debe evitar que el paciente y el médico influyan en los resultados.

## 7. Explicará que tipos de investigación se pueden realizar para evitar los prejuicios del observador y el paciente.

### 1. Reacción placebo

Son los cambios objetivos, fisiológicos, bioquímicos, como los subjetivos que se producen por un influjo psicológico y no por acción farmacológica.

### 2. Diseño sencillo a ciegas

Se debe al uso de un placebo para eliminar el prejuicio del paciente, en dos grupos estadísticamente comparables de pacientes.

### 3. Diseño a doble ciego

Cuando ni el paciente, ni el investigador saben que producto esta recibiendo el paciente, este puede ser en principio activo o el placebo, en este caso un tercer investigador conserva la clave.

### 4. Diseño a doble ciego con placebo activo

Es cuando además se usa un placebo que imita los efectos colaterales del producto activo.

## 8. Enumerará que mecanismos existen en la producción de las reacciones tóxicas.

1. Tipo A  
Por exceso de efecto farmacológico.
2. Tipo B  
Por alteración de tipo inmunológico.

**9. Expresará el concepto de terapéutica.**

Es el **arte** de saber aplicar un tratamiento a un paciente en particular, tomando en cuenta, su enfermedad, gravedad, edad, sexo, peso, etc., es la actividad complementaria más importante de la **clínica**, esta basada en la farmacología.

**10. Expresará el concepto de tratamiento.**

Es la **manera** en que podemos de administrar un medicamento, aplicar un procedimiento médico o quirúrgico con el objeto de mitigar, tratar o prevenir una enfermedad, generalmente se hacen protocolos o esquemas de tratamientos.

**11. Enumerará y explicará que tipos de tratamiento existen.**

**1. Profiláctico**

Se lo aplica cuando necesitamos prevenir la aparición de una enfermedad y es el tipo de tratamiento ideal para cualquier tipo de enfermedad.

**2. Etiológico**

Es cuando el medicamento actúa contra la causa o agente etiológico que produce la enfermedad, suprimiéndose así el curso de la enfermedad.

**3. Sintomático**

Es cuando atacamos él o los síntomas que producen las enfermedades, no así la causa básica de esta, se lo utilizará solo para mitigar las molestias, mientras se llega al tratamiento de las enfermedades que actualmente no tienen cura.

**4. Supresivo / Reemplazo**

Es cuando suplimos o reemplazamos los efectos fisiológicos de alguna sustancia que se encuentra ausente o disminuida en nuestro organismo, por lo que al suspenderla reaparecen los síntomas de la enfermedad.

**12. Enumerará las formas de tratamiento.**

1. **Acumulativo:** En dosis repetidas.
2. **No acumulativo:** En una sola dosis.

**13. Indicará los componentes de una receta médica.**

**1. Encabezamiento**

- a) Institución, médico u organización
- b) Nombre del paciente.
- c) La fecha

**2. Sobrescrito**

- a) Rp/

**3. Inscripción**

- a) Nombre del medicamento.
- b) La forma de presentación

**4. Infrascripto**

- a) La cantidad a entregarse

**5. Signatura**

**6. Firma del médico**

**14. Explicará que tipos de nombres recibe un medicamento.**

**1. Farmacológico**

Es la descripción inextenso de la fórmula química del producto, este no es utilizado generalmente en una receta.

**2. Genérico**

Es la condensación del nombre químico, que hace mas fácil su memorización y es conocido por ese nombre en cualquier parte del mundo.

**3. Comercial**

Es el nombre con el que el producto ha sido patentado y representa el producto de una firma farmacéutica en especial, un nombre genérico puede tener muchos nombres comerciales.

## FARMACOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO

### Tema 9: Introducción a la farmacología del SNA

#### Subtema: Receptores y neurotransmisores del SNA

#### Objetivos de aprendizaje:

#### 1. Definirá los siguientes términos sobre Sistema Nervioso Autónomo:

##### 1. Sistema nervioso autónomo

Es la parte del sistema nervioso encargado de las llamadas funciones **vegetativas**, que no dependen de la voluntad del individuo, actúan regulando la actividad del corazón, vasos sanguíneos, vísceras, glándulas y músculo liso.

Se divide en dos partes el sistema **simpático** y el sistema **parasimpático**.

La mayor parte de los órganos efectores tienen una inervación doble, simpática y parasimpática, siendo sus efectos usualmente opuestos.

##### 2. Sistema parasimpático (Craneosacral)

Sus centros nerviosos nacen de los nervios craneanos (III, VII, IX, X) y de la tercera y cuarta raíz sacra.

Tiene fibras preganglionares largas y postganglionares cortas, su transmisor es en ambos niveles la **acetilcolina**, pero tiene receptores **nicotínicos y muscarínicos**, en su acción predominan respuestas localizadas y sirven para conservar energía.

##### 3. Sistema simpático (Toracolumbar)

Sus centros nerviosos nacen entre el primer segmento dorsal y el segundo lumbar.

Tiene fibras preganglionares cortas y postganglionares largas, sus transmisores son la **acetilcolina y catecolaminas** (adrenalina, noradrenalina, dopamina), teniendo receptores **nicotínicos y adrenérgicos alfa, beta**, en su acción se tienen respuestas que funcionan como un todo, como en las de preparación para la lucha o huida.

##### 4. Drogas autonómicas

Son sustancias que **estimulan o inhiben** los transmisores o receptores del sistema nervioso autónomo, produciendo una imitación o anulación de sus efectos fisiológicos.

##### 5. Neurotransmisores

Son moléculas químicas liberadas por las terminaciones nerviosas que se comportan como **mensajeros** y producen reacción en receptores específicos que están localizados en las superficies celulares, poniendo en marcha respuestas excitatorias o inhibitorias en las células efectoras.

##### 6. Transmisión eléctrica

En el sistema nervioso se genera un **potencial eléctrico** que produce la polarización y despolarización de las membranas de los axones celulares **transmitiéndose** de esta manera el potencial eléctrico hasta llegar a la hendidura presináptica.

##### 7. Transmisión química

Al producirse el estímulo eléctrico, el transmisor es liberado a la hendidura sináptica, se produce una actividad **química** de ocupación del receptor, lo que estimula la célula efectora postsináptica produciendo nuevamente un potencial eléctrico que genera otra transmisión **eléctrica** o una respuesta fisiológica.

### 8. Transmisores autonómicos

Los neurotransmisores autonómicos son la **acetilcolina** y las **catecolaminas**, que son liberados en las hendiduras ganglionares y postganglionares.

### 9. Receptores autonómicos colinérgicos

Tipos, localización y efectos de receptores colinérgicos muscarínicos y nicotínicos.

Colinoceptor	Localización	Efectos
<b>M1</b>	Neuronas del SNC, postganglionares simpáticas, algunos presinápticos	Formación de IP3 y DAG e incrementa el Ca intracelular
<b>M2</b>	Miocardio, músculo liso y algunos sitios presinápticos	Apertura de los canales de K e inhibición de la adenilciclase
<b>M3</b>	Tejido glandular, vasos de músculo liso y endotelio	Formación de IP3 y DAG e incrementa el Ca intracelular
<b>N</b>	Ganglios autonómicos tipo NN músculo esquelético tipo NM	Apertura de canales de Na y K, despolarización

### 10. Receptores autonómicos adrenérgicos

Tipos, localización y efectos de receptores adrenérgicos: alfa, beta y dopaminérgicos.

Adrenoceptor	Localización	Efectos
<b>Alfa 1</b>	Células efectoras postsinápticas especialmente del musculo liso.	Formación de IP3 y DAG e incrementa al Ca intracelular.
<b>Alfa 2</b>	Terminales nerviosas adrenérgicas presinápticas, plaquetas, lipocitos	Inhibición de la adenilciclase y disminución del AMPc.
<b>Beta 1</b>	Células efectoras postsinápticas del corazón, lipocitos, cerebro, terminales adrenérgicas presinápticas y células yuxtglomerulares.	Estimulación de la adenilciclase e incrementa el AMPc.
<b>Beta 2</b>	Células efectoras postsinápticas del músculo liso y poco en cardiaco.	Estimulación de la adenilciclase e incrementa el AMPc
<b>Beta 3</b>	Células efectoras postsinápticas de los lipocitos	Estimulación de la adenilciclase e incrementa el AMPc
<b>D 1</b>	Cerebro, tejidos efectores del músculo liso de vasos renales y recep. presinápticos de term. nerviosas.	Estimulación de la adenilciclase e incrementa el AMPc
<b>D 2</b>	Cerebro y terminaciones presinápticas periféricas	Incrementa la conductancia del K, inhibe adenilciclase y disminuye el AMPc.

### 2. Enumerará los pasos en los mecanismos de la neurotransmisión.

1. **Biosíntesis** del neurotransmisor.
2. **Almacenamiento** en las vesículas presinápticas.
3. **Liberación** inducida por la activación de las fibras presinápticas.
4. **Interacción** con los receptores de la neurona o célula efectora.
5. **Despolarización** de la neurona o célula efectora.
6. **Inducción** de una respuesta.

- 7. **Inactivación** del neurotransmisor.
- 8. **Repolarización** de la neurona o célula efectora.

**3. Indicará las acciones que se producen cuando se libera el neurotransmisor.**

La liberación del neurotransmisor es un proceso estrictamente **calcio** dependiente y se produce al activarse las terminaciones nerviosas por un **potencial de acción**, estas terminaciones tienen múltiples canales de calcio que se abren luego de la despolarización, produciendo una entrada masiva del calcio, que **desestabiliza** las membranas de las vesículas de almacenamiento, estas se **fusionan** con la membrana terminal, dando lugar a la liberación exocítica del neurotransmisor, probablemente además, por activación de proteínas intracelulares como la tubulina, calmodulina y sinexina.

**4. Indicará las enzimas que inactivan los neurotransmisores en los diferentes sistemas.**

En el sistema colinérgico son inactivadas por:

La **acetilcolinesterasa** y **pseudocolinesterasa**.

En el sistema adrenérgico son inactivadas por:

La **MAO** (MonoAminoOxidasa) y la **COMT** (Catecol -O- MetilTransferasa).

**5. Esquematizará el control autonómico y hormonal de la función cardiovascular.**

6. **Esquematizará los efectos directos de la actividad de los nervios autonómicos sobre los diferentes órganos y sistemas.**

## Tema 10: Farmacología de los colinoreceptores

### Subtema: Fármacos que activan los colinoreceptores

#### Objetivos de aprendizaje:

#### 1. Definirá los siguientes términos sobre el sistema Nervioso Parasimpático:

##### 1. Fármacos colinomiméticos

Son sustancias que **estimulan** los receptores muscarínicos (M1, M2 y M3) o nicotínicos produciendo una amplia variedad de efectos farmacológicos.

Actúan por dos mecanismos: **Uniéndose** a los receptores colinérgicos y excitándolos (acción directa) o **inhibiendo** la hidrólisis de la acetilcolina endógena (acción indirecta).

##### 2. Receptores colinérgicos

Existen dos tipos de receptores:

1.- Los **nicotínicos** que están a nivel ganglionar, cuya estimulación imita los efectos de la nicotina y son bloqueados por los bloqueantes ganglionares como el hexametonio y a nivel muscular esquelético que son bloqueados por los bloqueantes neuromusculares como la tubocurarina.

2.- Los **muscarínicos** que están a nivel postganglionar, cuya estimulación imita los efectos de la muscarina y son bloqueados por la atropina.

#### 2. Explicará los mecanismos de acción de los colimiméticos

Existen dos mecanismos de acción:

1.- Acción **directa** son los que se **unen** directamente a los receptores nicotínicos o muscarínicos y los activan.

2.- Acción **indirecta** se produce por la inhibición de la hidrólisis de la acetilcolina por la acetilcolinesterasa, provocando un **aumento** de la concentración de acetilcolina endógena y por lo tanto un aumento de su acción y efectos.

#### 3. Describirá las características químicas de los colimiméticos de acción directa.

Son sustancias que contienen un amonio cuaternario por lo tanto son relativamente **insolubles** en lípidos.

Son generalmente **ésteres** de la colina.

Los receptores muscarínicos son muy **esteroselectivos** siendo el S más potente.

#### 4. Enunciará las características farmacocinéticas de los colimiméticos directos.

Los ésteres de la colina son **mal** absorbidos y se distribuyen **escasamente** en el sistema nervioso central.

La metacolina es más resistente a la hidrólisis y produce efectos generales aunque se la administre por vía subcutánea.

Los ésteres del ácido carbámico (carbacol, betanecol) son resistentes a la hidrólisis y tienen efectos prolongados.

La presencia en su estructura del grupo beta metilo (metacolina, betanecol) reducen su potencia sobre los receptores nicotínicos.

El DMPP no cruza la barrera hematoencefálica.

Los alcaloides terciarios (pilocarpina, nicotina, lobelina) son bien absorbidos desde casi todos los sitios de administración.

La principal vía de excreción es el **riñón** y se acelera la excreción de las aminas terciarias **acidificando** la orina.

## 5. Clasificará los fármacos colimiméticos directos.

### A.- Esteres de la colina

#### 1.- De acción nicotínica y muscarínica

Acetilcolina  
Metacolina  
Betanecol  
Carbacol

### B.- Alcaloides colinérgicos

#### 1.- De acción muscarínica

Muscarina  
Pilocarpina  
Oxitremonina

#### 2.- De acción nicotínica

Nicotina  
Lobelina  
Dimetilfenilpiperazinio (DMPP)

## 6. Explicará los mecanismos de acción de los colimiméticos directos a nivel postganglionar.

Existen dos mecanismos:

1. El primero y mas importante es que la acetilcolina **liberada** por las terminaciones postganglionares parasimpáticas activan los receptores muscarínicos de los órganos efectores en forma directa.
2. Por otro lado, la acetilcolina puede **inhibir** la liberación de la noradrenalina de las terminaciones simpáticas esto debido a que los agonistas muscarínicos incrementan:
  1. La concentración del **GMPc** celular.
  2. El flujo de **potasio** en la membrana celular que parece estar mediado por la activación la **proteína G activada**.
  3. El recambio de los **fosfolípidos del inositol**, en las membranas celulares de los receptores muscarínicos.
  4. La activación de los receptores muscarínicos en los tejidos, lo que produce **inhibición** de la actividad de la **adenilciclasa**.

Por lo tanto el sistema parasimpático modula en forma indirecta las acciones del sistema simpático.

## 7. Explicará los mecanismos de acción de los colimiméticos directos a nivel ganglionar.

El receptor nicotínico es un pentámero con cuatro tipos de subunidades glucoproteicas, estos receptores tienen uno o dos sitios los que al ser activados por un agonista nicotínico, producen un **cambio** en la conformación de la proteína receptora, lo que permite a los iones de sodio y potasio difundir rápidamente a favor de su gradiente de concentración, esto produce la **despolarización** de la célula nerviosa, haciendo que se inicie la transmisión eléctrica.

## 8. Explicará a que se debe el "bloqueo por despolarización".

Cuando la estimulación del receptor nicotínico es prolongada, la respuesta en la célula efectora se **pierde**, por lo que la neurona postganglionar cesa de despolarizarse, además la presencia

continua del agonista nicotínico **impide** la recuperación de la membrana celular postsináptica, produciéndose un bloqueo por despolarización, que no puede ser revertido por otros agonistas nicotínicos al tener estos el mismo efecto.

**9. Esquematizará los subtipos, características y localización de los colinoceptores.**

**9.1 Explicará los efectos de los colinoceptores de acción directa sobre los diferentes órganos y sistemas.**

**10. Clasificará los fármacos colimiméticos indirectos de acuerdo a sus características químicas.**

**A.- Anticolinesterasas Reversibles**

**1. Alcoholes**

Edrofonio

**2. Carbamatos**

**a) Terciarios (Sintéticos)**

Fisostigmina

**b) Cuaternarios (Naturales)**

Amбеноніо

Neostigmina

Piridostigmina

Demecario

**B.- Anticolinesterasas Irreversible**

**1. Organofosforados de uso clínico**

Ecotiofato

**2. Organofosforado usados como insecticidas (tiofosforados)**

Isoflurofato

Soman

Paratión

Paraoxón

Malatión

Malaoxón

**11. Describirá las características químicas de los colimiméticos de acción indirecta.**

También se llaman anticolinesterasas, tienen tres grupos químicos:

1. **Los alcoholes simples** con un grupo cuaternario.
2. **Los ésteres del ácido carbámico** con amonios terciarios y cuaternarios.
3. **Los derivados del ácido fosfórico.**

**12. Indicará cual es la importancia de ser derivado del amonio terciario o cuaternario en los colimiméticos reversibles.**

Las drogas cuaternarias son muy polares, por lo tanto poco liposolubles, atraviesan difícilmente la barrera hematoencefálica, **no** entrando al SNC, mientras que las terciarias son poco polares, muy liposolubles, atraviesan la barrera hematoencefálica y se distribuyen bien en el SNC, son más **tóxicas**.

**13. Enunciará las características farmacocinéticas de los colimiméticos indirectos.**

La absorción de los carbamatos depende si derivan del amonio terciario o cuaternario.

La vida media de los **carbamatos** depende de la estabilidad del complejo inhibidor enzima (aunque pueden ser metabolizados por esterases inespecíficas), no de su metabolismo o excreción.

Los **organofosforados** son muy liposolubles se absorben con rapidez por todas las vías (piel, pulmón, intestino, conjuntivas), por lo que son muy peligrosos para el hombre y excelentes insecticidas.

Tienen una vida media limitada cuando se combinan con agua.

**14. Explicará los mecanismos de acción de los colimiméticos indirectos a nivel ganglionar y postganglionar.**

Tienen los **mismos** efectos a nivel ganglionar y postganglionar.

1. En el caso de los alcoholes cuaternarios (Edrofonio) se unen por enlace no covalente a la parte activa de la colinesterasa por lo tanto en forma reversible (de 2 a 10 min.) **impiden** la acción hidrolítica sobre la acetilcolina.
2. Los carbamatos se unen por un enlace **covalente**, por lo que permanecen unidos por mucho tiempo a la colinesterasa (1/2 a 6 horas).

**15. Indicaré sobre que órganos tienen efectos preponderantes los colinoceptores de acción indirecta.**

1. Aparato cardiovascular
2. Tubo digestivo
3. Ojos
4. Unión neuromuscular esquelética

**16. Explicaré los efectos de los colinoceptores de acción indirecta sobre los diferentes órganos y sistemas.**

Debido a que su acción primaria es potenciar la actividad de la acetilcolina endógena, sus efectos son **semejantes** a los colimiméticos de acción directa, con algunas pequeñas diferencias.

**17. Enumeraré los efectos sobre los principales órganos o sistemas de los colinoceptores de acción indirecta.**

1. **Sistema Nervioso Central:** Puede producir a dosis altas convulsiones generalizadas, coma y paro respiratorio.
2. **Aparato cardiovascular:** Efectos iguales al estímulo vagal: Disminuye: La frecuencia cardiaca, velocidad de conducción, contractibilidad de la aurícula, el gasto cardiaco y ligeramente la presión arterial por una compensación simpática. A grandes dosis bradicardia e hipotensión.
3. **Unión neuromuscular:** A dosis bajas (terapéuticas) mejoran la conducción neuromuscular, por aumento de la acetilcolina endógena. A dosis altas fibrilación muscular, fasciculaciones, hasta el bloqueo neuromuscular. Algunos anticolinesterásicos como la neostigmina tienen acción **agonista nicotínica directa** por lo cual son útiles coadyuvantes del tratamiento de la miastenia gravis.

**18. Indicaré los usos terapéuticos de las anticolinesterasas a nivel de ojo.**

1. **En el glaucoma de ángulo cerrado:** Asociación de un agonista muscarínico y un inhibidor de la colinesterasa (pilocarpina y fisostigmina). Generalmente terminan en cirugía.
2. **En el glaucoma de ángulo abierto y glaucoma secundario:** A los fármacos para el ángulo cerrado se puede asociar estimulantes colinérgicos (adrenalina), bloqu coastas B adrenérgicos (betanecol), inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida).
3. **Esoforia acomodativa:** Es un estrabismo causado por error hipermetrópico de acomodación se usa agonistas colimiméticos.

**19. Indicaré los usos terapéuticos de las anticolinesterasas a nivel del tubo digestivo y urinario.**

Siempre antes de usar un colinomimético se debe estar **seguro** que no hay obstrucción mecánica, se corre el riesgo de producir **perforación**.

1. **Ileo paralítico:** Generalmente ileo postoperatorio (**neostigmina**)
2. **Reflujo gastroesofágico:** Para mejorar el tono del esfínter esofágico inferior. (**betane-col**)

3. **Megacolon congénito:** Para ayudar a la evacuación intestinal, por mejor contracción de los lugares inervados. (**betanecol**)
4. **Retención vesical postoperatoria:** Por atonía de la vejiga. (**neostigmina**)
5. **Vejiga neurogénica:** Por lesión generalmente a nivel de médula espinal o inervación. (**neostigmina**)

**20. Indicará los usos terapéuticos de las anticolinesterasas en la unión neuromuscular.**

**La miastenia gravis:** Es una alteración de las uniones mioneurales, en los que disminuyen por un proceso autoinmune, el número de receptores **nicotínicos** funcionales en la placa terminal postsináptica. Se caracteriza por la debilidad y fatiga muscular que mejora con el reposo, produce ptosis parpebral, diplopía, dificultad al hablar y deglutir, hasta la parálisis de los músculos respiratorios.

1. En el **diagnóstico** de la miastenia gravis: Al estimularse la placa mioneural con el **edrofonio** que tiene una acción breve, si mejora de la debilidad muscular, es una prueba terapéutica diagnóstica de la miastenia.
2. En el **tratamiento** de la miastenia gravis: Los **inhibidores** de la colinesterasa (neostigmina, piridostigmina, ambenonio) son muy útiles en el tratamiento de la miastenia gravis crónica, a veces puede coadyuvarse el tratamiento con inmunosupresores. (adreno-corticoesteroides y ciclofosfamida).

Cuando hay efectos **muscarínicos** muy molestos se puede usar la **atropina**.

**21. Indicará los usos terapéuticos de las anticolinesterasas a nivel de corazón.**

1. **Taquiarritmias supraventriculares paroxísticas:** El **edrofonio** al potenciar los efectos de la acetilcolina endógena, produce un estímulo vagal, que disminuye la velocidad de conducción auriculoventricular, reduciendo el número de impulsos supraventriculares que llegan a los ventrículos, disminuyendo así la frecuencia ventricular y volviéndola efectiva. A veces puede revertir la taquiarritmia a ritmo sinusal normal.

**22. Indicará que efectos tóxicos producen los diferentes colimiméticos:**

Su potencial tóxico varía notablemente, por que depende de su capacidad de absorción, ingreso al SNC y rapidez de su metabolismo.

1. **Estimulantes muscarínicos de acción directa: Pilocarpina** y ésteres de la colina: Náuseas, vómitos, diarrea, salivación, diaforesis, vasodilatación cutánea, broncoconstricción, para contrarrestar estos efectos se debe administrar atropina.
2. **Estimulantes nicotínicos de acción directa:**
  - a) **Intoxicación nicotínica aguda:** Solo la nicotina tiene intoxicación aguda y es rara.
    1. Por estimulación central puede producir: convulsiones, coma y paro respiratorio.
    2. Por despolarización de placa mioneural: parálisis respiratoria, además hipertensión y arritmias cardíacas.
  - b) **Intoxicación nicotínica crónica:** Puede producir enfermedad coronaria, cáncer de pulmón, cavidad bucal y laringe, como recidiva y falla del tratamiento de la úlcera péptica.
3. **Inhibidores de la colinesterasa:** Sus efectos tóxicos son extensión de sus efectos farmacológicos, la fuente principal de intoxicación son los **insecticidas**.

**23. Enumerará los síntomas de la intoxicación por inhibidores de la colinesterasa.**

La intoxicación **aguda** se reconoce por presentar:

1. Efectos **Muscarínicos**: Miosis, diaforesis, salivación profusa, vómitos, diarrea, intranquilidad, inquietud, temblor, coma, depresión respiratoria.
2. Efectos **nicotínicos**: Fasciculaciones, bloqueo neuromuscular.

**24. Indicará el tratamiento que se realiza a pacientes intoxicados con inhibidores de la colinesterasa.**

**El intoxicado debe ser tratado con rapidez:**

1. Mantenimiento de los signos vitales.
2. Descontaminación para evitar la absorción y reabsorción del producto, quitando la ropa y lavado de piel continuamente con agua y jabón.
3. Terapia farmacológica:
  - a) Dar **atropina** a grandes dosis: 1 ampolla endovenosa cada 10 minutos hasta que existan signos de intoxicación atropínica.
  - b) Uso de **aldoxinas metiladas**: Usar la pralidoxina para revertir los efectos a nivel mioneural y evitar el paro respiratorio.
4. **Terapia respiratoria asistida**: Al haber bloqueo de los músculos respiratorios es importante colocar al intoxicado en un respirador.

**25. Indicará usos y duración del efecto de los principales inhibidores de la colinesterasa.**

## Tema 11: Farmacología de los colinoreceptores

### Subtema: Fármacos que bloquean los colinoreceptores muscarínicos

#### Objetivos de aprendizaje:

#### 1. Definirá los siguientes términos sobre bloqueantes de los colinoreceptores:

##### 1. Fármacos bloqueantes de los colinoreceptores

Son sustancias que bloquean los receptores muscarínicos (M1, M2 y M3) o nicotínicos produciendo una amplia variedad de efectos farmacológicos.

Los antagonistas de los colinoreceptores pueden ser de tres clases:

1. Bloqueantes de los **receptores muscarínicos**.
2. Bloqueantes de los **receptores nicotínicos** (Bloqueantes ganglionares).
3. Bloqueantes de la **placa mioneural** (relajantes musculares).

##### 2. Fármacos antimuscarínicos.

Los muscarínicos que están a nivel postganglionar, cuya estimulación imita los efectos de la muscarina, los antimuscarínicos, **evitan** que la acetilcolina ocupe el receptor muscarínico por lo tanto existe inhibición de los efectos parasimpáticos a nivel postganglionar.

#### 2. Describirá su origen y las características químicas de los bloqueantes de los colinoreceptores muscarínicos.

Existen drogas naturales como la **atropina** (hiosciamina) y la **escopolamina** (hioscina) que son ésteres alcaloides del amonio terciario del ácido trópico, por lo que son liposolubles, se absorben bien por vía oral y pasan la barrera hematoencefálica.

Los análogos sintéticos con amonio **terciario** son obtenidos por esterificación con diferentes ácidos sobre una base natural.

Los análogos sintéticos y semisintéticos con amonio **cuaternario**, no logran ingresar al sistema nervioso central.

#### 3. Enunciará las características farmacocinéticas de los bloqueantes de los colinoreceptores muscarínicos.

1. **Absorción:** Los naturales terciarios son **bien** absorbidos por vía oral y conjuntival, la escopolamina con vehículo adecuado puede absorberse por piel.  
Solo el 10 al 30 % de los derivados cuaternarios logran absorberse por vía oral.
2. **Distribución:** Los compuestos terciarios se distribuyen ampliamente en media a una hora llegan al SNC. Los cuaternarios pasan muy escasamente al SNC. por lo que **no** producen efectos farmacológicos.
3. **Metabolismo y excreción:** La atropina desaparece rápidamente del torrente sanguíneo, su vida media es 2 horas. El 80% es excretado por la orina. Dos tercios de la dosis se excreta sin modificación, el resto como metabolito del ácido glucurónico. Aunque sus efectos sobre el organismo pasan rápidamente, sobre el ojo (midriasis y parálisis de la acomodación) llegan a durar de 48 a 72 horas.

**4. Clasificará los fármacos bloqueantes de los colinoreceptores muscarínicos de acuerdo a su naturaleza.**

**A.- Naturales terciarios**

Atropina  
Escopolamina

**B.- Semisintéticos terciarios**

Tiopina  
Homatropina  
Benzotropina  
Diclomina  
Tropicamida  
Metixeno  
Adifemina  
Piperidolato  
Flavoxato  
Pirenzepina

**C.- Sintéticas y semisintéticas cuaternarias**

Butilescolamina  
Metilescolamina  
Anisotropina  
Glicopirrolato  
Propantelina  
Isopropamida  
Metantelina  
Oxifenonio  
Mepenzolato  
Clidinio

**5. Explicará los mecanismos de acción de los bloqueantes de colinoreceptores muscarínicos.**

La **atropina** bloquea en forma reversible el receptor muscarínico, a pequeñas dosis sus efectos pueden ser superados por mayores concentraciones de acetilcolina o agonistas muscarínicos.

La **sensibilidad** de los receptores muscarínicos varía en diferentes tejidos siendo:

1. **Muy sensibles:** Glándulas salivales, bronquiales y sudoríparas.
2. **Sensibilidad Intermedia:** Músculo liso y cardíaco.
3. **Poco sensibles:** Secreción ácida gástrica.

Existen fármacos que tienen mayor afinidad por diferentes receptores muscarínicos, así la **pirenzepina** a los receptores **M1** y la **galamina** a los receptores **M2**.

**6. Indicará sobre que órganos tienen efectos preponderantes los bloqueantes de los colinoreceptores muscarínicos.**

1. **Sistema nervioso central**
2. **Ojos**
3. **Aparato cardiovascular y respiratorio**
4. **Aparato digestivo y genitourinario**
5. **Glándulas sudoríparas**

**7. Enumerará los efectos sobre los principales órganos o sistemas de los bloqueantes de los colinoreceptores muscarínicos.**

**1. Sistema Nervioso Central:**

Pueden producir a dosis terapéuticas: Sedación, amnesia, intranquilidad.

Mejoran el temblor del Párkinson y la cinetosis (mareo por movimiento).

Pueden producir a dosis tóxicas: Exitación, agitación, alucinaciones, coma.

**2. Ojo:** Midriasis, cicloplejia, disminución de lágrimas.

**3. Aparato cardiovascular:** Las aurículas y nodo sinoauricular están muy inervadas por el vago.

A dosis moderadas o altas: Taquicardia y bloqueo de la conducción intraventricular.

A dosis bajas: Bradicardia.

A dosis terapéuticas: Acortamiento del P-R.

**4. En vasos sanguíneos:** Reciben una escasa inervación parasimpática, sin embargo los nervios colinérgicos simpáticos producen **vasodilatación** que puede ser bloqueada por la atropina, además los vasos sanguíneos tienen receptores muscarínicos, que liberan el factor relajante derivado del endotelio (**EDRF**).

**5. Aparato respiratorio:** **Disminuyen** las secreciones traqueales y producen ligera broncodilatación y evita el laringoespasma, por lo tanto útil en la anestesia general.

**6. Aparato digestivo:** Disminuyen las secreciones salivales en forma importante.

Poco efecto sobre la secreción ácida del estómago, excepto la pirenzepina que tiene buen efecto.

**Disminuyen** el tono y peristaltismo del tubo digestivo y biliar, pudiendo producir parálisis intestinal.

**7. Aparato urinario:** **Relaja** la musculatura de los uréteres y la vejiga urinaria, puede producir retención urinaria, cuidar en pacientes prostáticos.

**8. Glándulas sudoríparas:** Al estar inervadas por fibras colinérgicas simpáticas, su bloqueo disminuye importantemente sus secreciones **écrinas** evitando la diaforesis, por lo tanto la pérdida de calor corporal, lo que en los niños puede producir **fiebre atropínica**.

#### **8. Indicará los usos terapéuticos de los bloqueantes de los colinoreceptores muscarínicos sobre el SNC.**

1. **Enfermedad de Parkinson:** Asociados a la L-Dopa siguen siendo útiles en el manejo de numerosos pacientes.

2. **Cinetosis:** La escopolamina evita el mareo por movimiento, puede administrarse por vía oral y parenteral, como transdérmica con acción de 24 a 48 hrs., produce sedación importante y sequedad de boca.

#### **9. Indicará los usos terapéuticos de los bloqueantes de los colinoreceptores muscarínicos sobre los ojos.**

1. **Producir midriasis:** Las gotas de **atropina** sirven para realizar procedimientos diagnósticos en errores de refracción y examen de fondo de ojo y la **homatropina** para tratamiento que previene la formación de sinéquias en la uveítis y la iritis.

**10. Indicará los usos terapéuticos de los bloqueantes de los colinoreceptores muscarínicos a nivel del tubo digestivo.**

1. **Úlcera péptica:** La **pirenzepina** disminuye la secreción de ácido clorhídrico.
2. **Diarrea del viajero:** Debida a hipermotilidad intestinal, se usa la combinación de **atropina y difenoxilato**.
3. **Cólico intestinal o biliar:** Debido a su acción antispasmódica, tienen gran utilidad.

**11. Indicará los usos terapéuticos de los bloqueantes de los colinoreceptores muscarínicos en trastornos cardiovasculares.**

1. **Infarto de miocardio:** Se acompaña algunas veces de importante reflejo vagal por lo que baja la frecuencia cardíaca y cae la presión arterial, la **atropina** evita el reflejo vagal y aumenta la conducción auriculoventricular.

**12. Indicará los usos terapéuticos de los bloqueantes de los colinoreceptores muscarínicos en trastornos respiratorios.**

1. **Medicación preanestésica:** El empleo de gases anestésicos puede aumentar las secreciones bronquiales, producir laringo y bronco espasmo, que pueden ser evitados con el uso de atropina o escopolamina.

**13. Indicará los usos terapéuticos de los bloqueantes de los colinoreceptores muscarínicos en trastornos urinarios.**

1. **Sensación de urgencia para orinar:** Por su efecto antiespasmódico ayuda en los procesos inflamatorios vesicales menores, debe coadyuvarse la terapia con antibióticos.
2. **Cólico renal:** En caso de cólico renoureteral por urolitiasis, disminuye el espasmo del músculo liso ureteral y vesical, pudiendo permitir la expulsión del cálculo.

**14. Indicará que efectos tóxicos producen los diferentes bloqueantes de los colinoreceptores muscarínicos.**

Es difícil hablar de efectos adversos en el uso de antimuscarínicos debido a que en ciertos momentos sus efectos terapéuticos son efectos adversos en otras patologías.

La intoxicación por antimuscarínicos se produce principalmente en el tratamiento de intoxicaciones por insecticidas y la ingestión de hongos silvestres.

**15. Enumerará los síntomas de la intoxicación por bloqueantes de los colinoreceptores muscarínicos y su tratamiento.**

El uso de antimuscarínicos en general produce efectos indeseables que son: Sequedad de boca, midriasis, taquicardia, piel roja caliente, hipertermia, agitación y delirio.

Cuando la intoxicación es con antimuscarínicos **terciarios** el tratamiento ya **no** se hace con **fisostigmina**, es mejor realizar solo un tratamiento de sosten sintomático, especialmente con **sábanas frías** y las convulsiones tratarlas con **diazepam**.

Los antimuscarínicos **cuaternarios** producen signos periféricos de bloqueo parasimpático e hipotensión ortostática por bloqueo ganglionar, puede utilizarse la **neostigmina** para contrarrestar sus efectos muscarínicos y simpaticomiméticos (fenilefrina o metoxamina) para el alivio de la hipotensión ortostática.

La sobre dosificación con antimuscarínicos en lactantes y niños es **sumamente peligrosa**.

**16. Indicará cuando esta contraindicado el uso de los bloqueantes de los colinoreceptores muscarínicos.**

Sus contraindicaciones son **relativas** y no absolutas, pero se deben usar con cuidado en: pacientes con **glaucoma** en especial de **ángulo cerrado**, **hipertrofia prostática** y **úlceras gástricas**.

## Tema 12: Farmacología de los colinoreceptores nicotínicos

### Subtema: Fármacos bloqueantes ganglionares

#### Objetivos de aprendizaje:

#### 1. Definirá los siguientes términos sobre bloqueantes ganglionares:

##### 1. Fármacos bloqueantes ganglionares

Son fármacos que bloquean los receptores nicotínicos de la acetilcolina a nivel ganglionar **simpático y parasimpático** sin afectar al sistema nervioso central, debido a sus efectos poco selectivos y efectos colaterales **indeseables** se usan muy poco en la clínica, siendo de utilidad solo en el manejo de la hipertensión arterial.

#### 2. Describirá las características químicas de los bloqueantes ganglionares.

Los bloqueantes ganglionares son **aminas sintéticas** derivados del amonio cuaternario y del amonio secundario.

#### 3. Enunciará las características farmacocinéticas de los bloqueantes ganglionares.

El **tetraetilamonio** y el **trimetafán** contienen grupos polares muy débiles por lo que tienen una vida media **corta** y acción farmacológica **fugaz**.

El **hexametonio** y **pentolinio** son drogas con grupos polares fuertes, con excreción lenta y acción farmacológica prolongada.

#### 4. Clasificará los fármacos bloqueantes ganglionares de acuerdo a su naturaleza química.

##### A. Derivados del amonio cuaternario

Tetraetilamonio

##### B. Derivados del sulfonio cuaternario

Trimetafán

##### C. Derivados del amonio bicuaternario

Hexametonio

Pentolinio

##### D. Derivados de las aminas secundarias

Mecanilamina

#### 5. Explicará los mecanismos de acción bloqueantes ganglionares.

Los fármacos bloqueantes nicotínicos para poder actuar **bloquean el canal iónico** regulado por los colinoreceptores a nivel ganglionar **simpático y parasimpático**, por lo tanto el impulso eléctrico no pasa hasta los receptores **postganglionares**.

#### 6. Indicará sobre que órganos tienen efectos preponderantes los bloqueantes ganglionares.

1. Sistema Nervioso Central
2. Ojos
3. Sistema cardiovascular
4. Tubo digestivo
5. Sistema genitourinario
6. Glándulas sudoríparas

**7. Explicará los efectos sobre los principales órganos o sistemas de los bloqueantes ganglionares.**

1. **Sistema Nervioso Central:** Solo la meclanilamina entra al SNC y produce sedación, temblor, movimientos coreiformes y aberraciones mentales.
2. **Ojo:** Por bloqueo parasimpático, midriasis moderada, cicloplejia.
3. **Aparato cardiovascular:** Por bloqueo parasimpático disminución de la contractibilidad y taquicardia moderada.
4. **Vasos sanguíneos:** Por bloqueo simpático disminución importante del tono arteriolar, venomotor y el retorno venoso, produciendo un descenso marcado de la presión arterial, especialmente en forma ortostática, por falta de respuesta vasomotora.
5. **Aparato digestivo:** Por bloqueo parasimpático existe ligera disminución de las secreciones pero una marcada disminución del peristaltismo con estreñimiento.
6. **Aparato genital:** Por bloqueo simpático se bloquea la erección y por bloqueo parasimpático la eyaculación.
7. **Aparato urinario:** Relaja la musculatura de los uréteres y la vejiga urinaria, puede producir retención urinaria, cuidar en pacientes prostáticos.
8. **Glándulas sudoríparas:** No son afectadas en forma importante.
9. **Respuesta a otras drogas autonómicas:** Cuando se administran drogas de acción postganglionar (alfa, beta, muscarínicos), pueden existir respuestas exageradas, al estar ausentes reflejos compensadores homeostáticos.

**8. Indicará los usos terapéuticos del Trimetafán sobre diferentes órganos y sistemas.**

1. **Hipertensión arterial:** Para el manejo de urgencias hipertensivas.
2. **Hipotensión controlada:** En casos de neurocirugía.
3. **Edema agudo pulmonar:** Para disminuir el retorno venoso y la presión arterial.

**9. Indicará que efectos tóxicos producen los bloqueantes ganglionares.**

Los efectos tóxicos producidos por los bloqueantes ganglionares son:

1. Hipotensión ortostática
2. Visión borrosa
3. Impotencia sexual,
4. Retención urinaria,
5. Estreñimiento,
6. Sequedad de mucosas.

**10. Enumerará las contraindicaciones de los bloqueantes ganglionares.**

1. Hipotensión arterial
2. Retención urinaria
3. Hipertrofia prostática
4. Estreñimiento

## Tema 13: Farmacología de los adrenoreceptores

### Subtema: Fármacos activantes de los adrenoceptores

#### Objetivos de aprendizaje:

#### 1. Definirá los siguientes términos sobre activantes de los adrenoceptores:

##### 1. Fármacos activantes de los adrenoreceptores

Son fármacos que producen **estimulación** de la porción **postganglionar** del sistema simpático, la estimulación de los receptores esta a cargo de **transmisores** como la nora-drenalina, adrenalina y dopamina, son importantes reguladores de las actividades del corazón y el sistema vascular periférico, pero especialmente prepara para una respuesta adecuada al estrés.

##### 2. Fármacos simpaticomiméticos

Son fármacos que **imitan** parcial o totalmente las acciones de la liberación de nora-drenalina o adrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas postganglionares, actuando directa o indirectamente (liberación endógena de catecolaminas) sobre los adrenoreceptores.

##### 3. Receptores simpáticos postganglionares

Luego de muchos años de investigación se ha llegado a concluir que existen diferentes tipos de receptores adrenérgicos estos son:

###### A.- Receptores Alfa

1.- Alfa 1 (A, B)

2.- Alfa 2 (A, B)

###### B.- Receptores Beta

1.- Beta 1

2.- Beta 2

3.- Beta 3

###### C.- Receptores dopamínicos

1.- Dopamínicos 1

2.- Dopamínicos 2

##### 4. Receptores alfa

Los subtipos **alfa 1 y 2** se los diferencia gracias a su **afinidad** por los bloqueadores alfa 1 que tiene la prazosina.

Son receptores que su activación **estimulan** las actividades de sus órganos blanco.

La activación de los receptores **alfa 1** aumentan la concentración de calcio citosólico por apertura de sus conductos, produce también la desintegración de los polifosfoinosítidos en trifosfato de inositol (**IP3**) y diacilglicerol(**DAG**).

La activación de los receptores **alfa 2** inhiben la adenilciclasa gracias a la proteína reguladora inhibidora (**Gi**) y ocasionan una disminución de la concentración intracelular de AMPc.

##### 5. Receptores beta

Los subtipos **beta 1 y 2** se los diferencia gracias a su **afinidad** por la adrenalina o noradrenalina, los beta 1 tienen la misma afinidad por **ambos** transmisores, mientras que los beta 2 tiene mayor afinidad por la **adrenalina** que por la noradrenalina.

Son generalmente receptores que su activación **disminuyen** las actividades de sus órganos blanco excepto en el **miocardio** donde existen receptores **beta 1** que son estimulantes.

La activación de los receptores beta **1** y beta **2** producen activación de la adenilato ciclasa y como consecuencia el aumento de la conversión de **ATP** en AMPc, la activación de la enzima es mediada por una proteína **Gs** acoplante y estimulante, que depende de nucleótidos de guanina.

### 6. Receptores dopamínicos

Se encuentran en número importante en el encéfalo y los vasos espláncnicos y renales.

Se conocen dos subtipos que se hallan en:

**D1:** Vasos: Renales, espláncnicos, coronarios y cerebrales. Son **vasodilatadores**.

**D2:** La hipófisis, **inhiben** la activación de la adenilato ciclasa y la liberación de algunas hormonas hipofisarias.

La estimulación de los receptores **D1 estimulan** la adenilato ciclasa y produce la acumulación de AMPc., los receptores **D2** de la hipófisis **inhiben** la actividad de la adenilato ciclasa.

### 7. Mecanismos de regulación de los adrenoreceptores

Los efectos de las catecolaminas son mediados por el acoplamiento a proteínas G, que sirven de intermediarios entre los receptores y varias proteínas efectoras, las catecolaminas promueven la disociación de GDP que se une a la proteína G y regula la actividad de su efector. Cada proteína GEi **número y función** de los adrenoreceptores de la superficie celular regulan la respuesta a las catecolaminas o diversos simpaticomiméticos.

### 8. Desensibilización de los adrenoreceptores.

Se produce luego de una exposición prolongada a catecolaminas o simpaticomiméticos, los receptores se hacen **menos** sensibles, por lo que es necesario una desensibilización para que las catecolaminas o simpaticomiméticos vuelvan a actuar. Este proceso puede **limitar** el potencial terapéuticos de los simpaticomiméticos.

## 2. Clasificará los fármacos adrenoreceptores de acuerdo a su naturaleza química.

### A. Derivados de las Catecolaminas

Noradrenalina	Albuterol
Adrenalina	Metoxamina
Dopamina	Dobutamina
Isoproterenol	Terbutalina

### B. Derivados del Fenol

Fenilaminas	Ritodrina
Etilamina	Isoxuprina
Fenoterol	Ninhidrina

### C. Derivados de las Fenilaminas

Efedrina
Anfetamina
Metaanfetamina
Hidroxianfetamina
Metilfenilato
Fenmetracina
Pemolina

### D. Derivados de aminas heterocíclicas

Xilometazolina
Oximetaxolina

### 3. Describirá sus las características químicas de los adrenoreceptores.

Los simpaticomiméticos son derivados de la **feniletilamina**, tiene un anillo bencénico con una cadena lateral de etilemina.

Las sustituciones en el grupo **amino terminal**, anillo bencénico y carbonos alfa o beta producen los diferentes simpaticomiméticos.

### 4. Explicará que sucede con la sustitución de radicales en la feniletilamina.

1. **Substitución en el radical amino:** El aumentar el tamaño del sustituto en el grupo amino, tiende a **aumentar** la actividad beta.
2. **Substitución en el anillo bencénico:** El radical OH en los carbonos 3 y 4 del anillo bencénico les da **máxima** actividad alfa y beta.  
La **ausencia** de uno o los dos radicales OH incrementa su biodisponibilidad porque las hace resistentes a la inactivación por la COMT, además aumenta su distribución en el SNC.
3. **Substitución en el carbono alfa:** Hacen que los fármacos **no** puedan ser **oxidados por la MAO** y se prolonga su acción farmacológica, además desplazan a las catecolaminas de sus sitios de almacenamiento, por lo que actúan indirectamente como simpaticomiméticos.
4. **Substitución en el carbono beta:** Los convierte en **agonistas** de tipo directo y mejora el almacenamiento de las aminas simpaticomiméticas en las vesículas neurales.

### 5. Enumerará los agonistas adrenérgicos de acuerdo a su selectividad relativa por los diferentes tipos de receptores.

#### alfa 1 selectivos

fenilefrina  
metoxamina

#### alfa 1 y alfa 2

adrenalina  
noradrenalina

#### alfa 2 selectivos

clonidina  
guanabenz, guanfacina  
alfa metil noradrenalina

#### beta 1 selectivos

noradrenalina  
dobutamina  
prenalterol  
dopamina

#### beta 1 y beta 2

adrenalina  
isoproterenol

#### beta 2 selectivos

metaproterenol  
fenoterol, albuterol  
ritodrina, isoxuprina  
ninhidrina

### 6. Explicará los mecanismos de acción de los adrenoreceptores.

1. **Acción directa:** Actúan estimulando directamente el receptor.
2. **Acción indirecta:** Liberan los neurotransmisores de las hendiduras sinápticas.
3. **Acción mixta:** Actúan de ambas formas.

**7. Indicará la distribución los adrenoreceptores en los diferentes tejidos y sus acciones.**

**8. Esquematizará las respuestas cardiovasculares a las aminas simpaticomiméticas.**

## 9. Explicará los efectos de los adrenoreceptores sobre el aparato cardiovascular.

1. **Vasos sanguíneos:** La estimulación de los receptores **alfa 1** aumenta la resistencia vascular periférica por vasoconstricción (vasos cutáneos, renales, espláncnicos) y produce hipertensión arterial.

La estimulación de los receptores **beta 2** disminuye la resistencia vascular periférica por vasodilatación y produce hipotensión arterial.

2. **Corazón:** Tiene receptores **beta 1** que producen aumento de la entrada de calcio iónico a las células miocárdicas, por lo que produce: aumento de la frecuencia cardiaca (cronotropismo+), aumento de la velocidad de conducción (badmotropismo+), aumento de la exitabilidad (dromotropismo+), aumento de la fuerza de contracción (inotropismo+), disminuye el periodo refractario, acelera la contracción y relajación ventricular, acortando el tiempo de eyección ventricular.

3. **Presión arterial:** Dependiendo del receptor estimulado se produce:

**Receptor Alfa:** Aumento de la presión arterial con aumento del tono vagal en forma refleja lo que disminuye la frecuencia cardiaca, incrementando el volumen sistólico por aumento del retorno venoso.

**Receptor Beta:** Disminución de la presión arterial diastólica y aumento ligero de la presión sistólica por aumento del retorno venoso.

La estimulación por fármacos de acción **alfa y beta**, primero suben la presión arterial en forma rápida y fugaz por efecto alfa, luego por efecto beta disminuyen la presión arterial pero su efecto es mas duradero.

## 10. Explicará los efectos de los adrenoreceptores sobre el ojo.

Produce **midriasis** por estimulación de los receptores **alfa 1** del músculo radial del iris y facilitarían el drenaje del humor acuoso. La estimulación de los receptores **beta 2** aumenta la **producción** del humor acuoso.

## 11. Explicará los efectos de los adrenoreceptores sobre el aparato respiratorio.

El músculo liso bronquial tiene receptores **beta 2** que al ser estimulados inducen a la relajación muscular, por lo tanto **broncodilatación**. Por **estimulación** de los receptores alfa de los vasos sanguíneos (vasoconstricción) tiene acción **descongestiva** que puede ser útil clínicamente.

## 12. Explicará los efectos de los adrenoreceptores sobre el aparato digestivo.

Los receptores **alfa 2 y beta 2 relajan** la musculatura lisa intestinal, además de reducir la excreción de sal y agua hacia la luz intestinal.

## 13. Explicará los efectos de los adrenoreceptores sobre el aparato genitourinario.

1. **Utero:** La estimulación de los receptores **beta 2** producen **relajación** de la musculatura uterina, lo que ayuda para **prevenir** el parto prematuro.

El proceso de eyaculación esta mediado por los receptores alfa que son estimulantes.

2. **Vejiga, esfínteres:** Contienen receptores **alfa 1** que producen **contracción** muscular generando **continencia** vesical y receptores **beta 2** que producen **relajación**.

**14. Explicará los efectos de los adrenoreceptores sobre las glándulas exócrinas.**

1. **Glándulas salivales:** Por estimulación de sus adrenoreceptores producen **secreción** de agua y amilasa.
2. **Glándulas sudoríparas apócrinas:** Tiene receptores **alfa** especialmente en las palmas de las manos que producen **aumento del sudor**.

**15. Explicará los efectos de los adrenoreceptores sobre las glándulas endócrinas.**

1. **Pancreas:** Aumenta la secreción de **insulina** por estimulación de los receptores **beta** y la inhibición de su secreción por estimulación de receptores **alfa 2**.
2. **Riñones:** Aumenta la secreción de **renina** por estimulación de los receptores **beta 1** y la inhibición de su secreción por estimulación de receptores **alfa 2**.

**16. Explicará los efectos de los adrenoreceptores el metabolismo corporal.**

1. **Lipólisis:** Estimulada por efecto **beta 3** e inhibida por efecto **alfa 2** al reducir el AMPc intracelular.
2. **Glucogenólisis:** Por un estímulo **alfa 1** se libera glucosa, el efecto **beta 2** produce glucogenólisis.
3. **Acidosis metabólica:** Producen las catecolaminas a dosis elevadas.
4. **Potasio intracelular:** El efecto **beta 2** aumenta su captación especialmente durante el estrés.

**17. Indicará las características farmacológicas de las catecolaminas como simpaticomiméticos específicos:****A.- Catecolaminas**

1. **Adrenalina:** Por su efecto **alfa** es el más importante vasoconstrictor, por su efecto **beta 1** estimula el corazón y **beta 2** produce broncodilatación.
2. **Noradrenalina:** Tiene los mismos efectos que la adrenalina pero con efectos menos potentes **beta 2**.
3. **Isoproterenol:** Tiene efectos **beta 1 y 2**.
4. **Dopamina:** Tiene efectos **D1** vasodilatando los vasos renales, espláncnicos, coronarios y cerebrales. Los efectos **D 2** suprimen la liberación de la noradrenalina. Activa los receptores **beta 1** del corazón. En concentraciones elevadas puede simular las acciones de la adrenalina.
5. **Dobutamina:** Tiene efectos **alfa 1 y beta 1**.

**18. Indicará las características farmacológicas de los otros simpaticomiméticos específicos:**

1. **Fenilefrina:** Tiene un efecto **alfa** mayor a las de las catecolaminas al **no** ser inactivado por la COMT.
2. **Metoxamina:** Con efectos semejantes a **fenilefrina**.
3. **Efedrina:** Su biodisponibilidad es alta y efectos prolongados, actúa en forma **directa e indirectamente** por liberación catecolaminas. Buen descongestivo nasal.
4. **Xilometazolina y oximetazolina:** Producen vasoconstricción por acción **alfa directa**, se los usa como descongestionantes nasales.
5. **Amfetaminas:** Todo el grupo penetra al SNC con facilidad y producen **estimulación** del comportamiento, agilidad mental y **depresión** del apetito.

### 19. Indicará los usos terapéuticos de los adrenoreceptores en trastornos vasculares.

Se usan los simpaticomiméticos para:

1. **Urgencias hipotensivas:** Se usan los simpaticomiméticos solo si es necesario preservar la circulación sanguínea cerebral y coronaria, en casos de hemorragia intensa, lesión de la médula espinal, sobre dosis de antihipertensivos o depresores del SNC, pudiendo usarse la noradrenalina, fenilefrina, metoxamina.
2. **Choque:** Debe tratarse rápida y adecuadamente por que puede volverse irreversible y llevar a la muerte, lo principal es tratar la causa desencadenante, hoy se prefiere utilizar sustancias vasodilatadoras en su tratamiento, ya que existe una vasoconstricción importante en las circulaciones terminales cuando ya se ha instalado el choque.  
Siempre se debe tratar de mejorar el riego sanguíneo tisular, no necesariamente la presión arterial.
3. **Disminuir el flujo sanguíneo:**
  - a) **Para lograr mejor hemostasia:** En cirugías (facial, bucofaríngeas, nasofaríngeas), preferentemente con adrenalina o cocaína, porque disminuyen la congestión de las mucosas.
  - b) **Reducir la difusión de los anestésicos:** Al producirse una vasoconstricción en la zona anestesiada, no permitiendo su rápida absorción y prolongando su acción.
  - c) **Disminuir la congestión de mucosas inflamadas:** En caso de resfriado común, fiebre del heno, se usan agentes tópicos de corta duración: la fenilefrina o fenilpropanolamina o de larga duración: xilometazolina o la oximetazolina.

### 20. Indicará los usos terapéuticos de los adrenoreceptores en trastornos cardiacos.

Se usan en:

1. **Taquicardia paroxística auricular:** La elevación de la presión causada por la **fenilefrina o metoxamina**, producen un reflejo vagal que **revierten** la arritmia a ritmo sinusal.
2. **Bloqueo completo y paro cardiaco:** Se puede administrar **adrenalina o isoproterenol** para disminuir el bloqueo o revertir el paro cardiaco, ya sea por vía endovenosa o intracardiaca.
3. **Insuficiencia cardiaca congestiva:** Responde a estimulantes inotrópicos positivos como la **dobutamina y prenalterol**, pero pueden desarrollar tolerancia o desensibilización.

### 21. Indicará los usos terapéuticos de los adrenoreceptores en trastornos respiratorios.

Son de gran utilidad en el tratamiento del **asma bronquial**, especialmente los **beta 2** estimulantes al **relajar** el músculo liso bronquial e **inhibir** la liberación de sustancias broncoconstrictoras.

### 22. Indicará los usos terapéuticos de los adrenoreceptores en la anafilaxis.

La adrenalina por vía subcutánea es la droga de elección para el manejo del **choque anafiláctico, el edema angioneurótico y el asma** producido por reacción de hipersensibilidad, por ejercer efectos **alfa y beta** combinados.

### 23. Indicará los usos terapéuticos de los adrenoreceptores en trastornos oftalmológicos.

Sirven para:

1. **Causar midriasis**, mejoran la visualización de la retina en el fondo de ojo.
2. **Descongestionar** la conjuntiva en caso de reacciones alérgicas o inflamatorias.
3. Tratar el **glaucoma** con adrenalina en solución local al 1 o 2 % junto a bloqueadores beta reducen la presión intraocular.

### 24. Indicará los usos terapéuticos de los adrenoreceptores en trastornos genitourinarios.

La **ritodrina y la terbutalina** como agonistas **beta 2**, relajan la musculatura del útero ocupado, previniendo el **parto prematuro**.

**25. Indicará los usos terapéuticos de los adrenoreceptores a nivel del Sistema Nervioso Central.**

Las anfetaminas producen:

1. **Mejora** de la atención y euforia por lo que se las mal usa como psicoestimulantes.
2. Ayuda en la producción de **narcolepsia**.
3. Disminución del apetito, es usado como **anorexígeno**.
4. **Mejora** del **síndrome hiperkinético** en los niños, los análogos de la anfetamina, disminuyen hiperactividad física, mejoran la atención y los problemas del aprendizaje.

**26. Indicará que efectos tóxicos producen los diferentes adrenoreceptores.**

Sus efectos tóxicos de los simpaticomiméticos son atribuibles a sus acciones sobre el sistema cardiovascular y SNC.

**A.- Cardiovasculares**

1. **Al aumentar la presión arterial:** Pueden desencadenar edema agudo pulmonar o hemorragias cerebrales.
2. **Al aumentar la frecuencia cardiaca:** Pueden desencadenar angina de pecho o infarto de miocardio.
3. **Al producir vasoconstricción:** Pueden producir isquemia y necrosis tisular por extravasación del simpaticomimético alfa, puede revertirse con un antagonistas alfa como la **fentolamina**.

**B.- Sistema Nervioso Central**

1. **Anfetaminas:** Producen inquietud, insomnio, ansiedad, temblor, a dosis altas induce a estados de paranoia.

**27. Indicará cuando y por que esta contraindicado el uso de los adrenoreceptores.**

Esta contraindicado:

1. En **hipertensión arterial** por sus efectos alfa 1.
2. En **fibrilación auricular y angina de pecho** por sus efectos beta 1.
3. En **hipertiroidismo** por tener aumentados los receptores adrenérgicos.

## Tema 14: Farmacología de bloqueantes de los adrenoreceptores

### Subtema: Fármacos bloqueantes de adrenoreceptores alfa

#### Objetivos de aprendizaje:

#### 1. Definirá los siguientes términos sobre bloqueantes de adrenoreceptores alfa:

##### 1. Fármacos bloqueantes de los adrenoreceptores

Son fármacos que producen bloqueo de la acción de los receptores a nivel **postganglionar** del sistema simpático, la estimulación de los receptores esta a cargo de transmisores como la noradrenalina, adrenalina y dopamina, que son importantes **reguladores** de las actividades del corazón y el sistema vascular periférico, el bloqueo de sus acciones produce diversas respuestas fisiológicas que no hacen mas que manifestar un desequilibrio en la homeostasis del sistema nervioso autónomo.

##### 2. Fármacos bloqueantes alfa

Son fármacos que **evitan** parcial o totalmente las acciones de la **noradrenalina o adrenalina** sobre los receptores de las terminaciones nerviosas simpáticas postganglionares, evitando que los receptores alfa produzcan sus efectos fisiológicos.

En su aplicación clínica los bloqueantes alfa tienen pocos usos, mientras que los beta son muy útiles.

##### 3. Tipos de bloqueantes simpáticos postganglionares alfa

Se tienen diferentes tipos de bloqueantes adrenérgicos alfa:

##### 1. Bloqueantes alfa

- a) Bloqueantes alfa 1
- b) Bloqueantes alfa 2

#### 2. Clasificará los fármacos bloqueantes adrenérgicos de acuerdo al tipo de receptor alfa o beta que bloquean.

##### A. Antagonistas Alfa

###### Bloq. alfa 1

Fenoxibenzamina  
Prazocina  
Trimazocina  
Terazocina  
Doxazocina  
Indoramina

###### Bloq. alfa 1 y 2

Fentolamina

###### Bloq. alfa 2

Tolazolina  
Yohimbina

##### B. Bloqueantes especiales

**Urapadil:** Bloqueante alfa 1, debil beta 1, debil agonista alfa 2

**Labetalol:** Bloqueante alfa 1, beta 1 y 2

### 3. Explicará los mecanismos de acción de los bloqueantes de los adrenoreceptores alfa.

1. **Reversibles:** Producen un bloqueo de tipo **competitivo**, generalmente desplazando al agonista.
2. **Irreversibles:** Se unen en forma **covalente** al receptor, de tal manera que no se desprenden del receptor y la acción reaparece al sintetizarse nuevo receptor. El único fármaco de este grupo es la **fenoxibenzamina**.

### 4. Explicará los efectos de los bloqueantes alfa de los adrenoreceptores sobre el aparato cardiovascular.

Produce una vasodilatación venosa y arterial al bloquear los receptores alfa 1, lo que disminuye la presión arterial por disminución de la resistencia vascular periférica (vasodilatación), disminuye el retorno venoso y el gasto cardiaco, tanto en personas de pie como en decubito dorsal, que se manifiesta con hipotensión postural y taquicardia refleja.

### 5. Explicará el mecanismo del efecto de inversión de la adrenalina.

Al tener la adrenalina efectos **alfa** y **beta 2** convierten la acción presora por efecto alfa en una acción depresora por efecto beta 2. El empleo crónico de los antagonistas alfa puede producir un aumento compensatorio del **volumen sanguíneo**.

### 6. Explicará los efectos que producen los bloqueantes alfa de los adrenoreceptores sobre otros órganos.

1. **Ojo:** Disminución del tono del músculo dilatador pupilar.
2. **Vejiga:** Disminución en la resistencia al flujo de orina y eyaculación retrógrada.
3. **Sudoración:** Disminuyen la diaforesis.
4. **Nasal.-** Disminuye la congestión nasal.

### 7. Indicará las características farmacológicas de la fentolamina y tolazolina.

1. **Fentolamina:** Es un derivado imidazólico que actúa como potente **antagonista competitivo** de los receptores alfa 1 y 2 y los receptores de **serotonina**. Es un agonista sobre los receptores muscarínicos y histamínicos (**H1 y H2**). Sus efectos adversos más importantes son: aumento del peristaltismo intestinal con diarrea y dolor cólico intestinal aumento de la secreción gástrica, taquicardia intensa, arritmia y angina.
2. **Tolazolina:** Es menos potente que la fentolamina, pero se absorbe mejor por vía oral. Sirve en el tratamiento de la **hipertensión pulmonar** del recién nacido.

### 8. Indicará las características farmacológicas de la fenoxibenzamina.

1. **Fenoxibenzamina:** Produce bloqueo **irreversible** porque dura de 14 a 48 hrs. en su acción. Es selectiva para los receptores **alfa 1**, inhibe la recaptura de la noradrenalina en las terminaciones nerviosas. Bloquea los receptores **H1**, acetilcolina, muscarínicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos. Sirve para bloquear las acciones presoras de las catecolaminas, puede producir aumento del gasto cardiaco en forma **refleja**.  
Sus efectos **adversos** son por bloqueo **alfa**: Hipotensión postural, taquicardia, obstrucción nasal e inhibición de la eyaculación, como penetra al SNC puede producir fatiga, sedación y náusea.

**9. Indicaré las características farmacológicas del prazosín.**

Es un antagonista **alfa 1 selectivo** en el territorio venoso y arterial muy potente con baja afinidad por los **alfa 2**, lo que explica la ausencia de taquicardia comparado con los otros del grupo. Sirve para el tratamiento de la **hipertensión arterial**.

**10. Indicaré las características farmacológicas de los otros bloqueantes alfa.**

1. **Yohimbina**.- Es un bloqueador **selectivo alfa 2**, que tiene poca importancia clínica, aparenta mejorar la **neuropatía diabética** y la **función sexual**.
2. **Análogos de prazosín**: Tienen diferencias en su vida media, el **terazosín** (12 hrs.), **trimazosín** (3 hrs.), **doxazosín** (9 hrs.), **indoramín**. Se los utiliza como **antihipertensivos**.

**11. Indicaré las características del feocromocitoma y el uso terapéutico de los bloqueantes de los adrenoreceptores alfa.**

1. **Feocromocitoma**: Es un tumor productor **adrenalina y noradrenalina** de la cadena simpática, que generalmente se localiza en la médula suprarrenal, produciendo los síntomas de **exceso** de catecolaminas (hipertensión arterial, taquicardia, arritmia, temblor, sudoración) que se diagnostica con la medición en orina de las catecolaminas o sus metabolitos circulantes y se trata con **fenoxibenzamina** para bloquear sus efectos alfa en el preoperatorio y la **fenolamina** en el transoperatorio.

**12. Indicaré los usos terapéuticos de los bloqueantes alfa de los adrenoreceptores en la hipertensión arterial.**

1. **Urgencia hipertensiva**: El **labetalol** se usa con mayor frecuencia.
2. **Hipertensión arterial crónica**: El **prazosín o análogos** sirven para tratar la hipertensión arterial leve o moderada, hay que **cuidar** la hipotensión postural que produce desde la **primera** dosis.

**13. Indicaré los usos terapéuticos de los bloqueantes alfa de los adrenoreceptores en trastornos vasculares:**

1. **Enfermedad vascular periférica**: La **fenolamina, tolazolina o fenoxibenzamina** pueden ser útiles en los pacientes con angioespasmo, como en la enfermedad de **Raynaud**, como drogas alternativas están los bloqueadores de los canales de calcio.
2. **Extravasación de vasoconstrictores**: La extravasación puede producir isquemia y gangrena del tejido afectado, la **fenolamina** invierte los efectos alfa de los vasoconstrictores cuando se la administra en forma local en el tejido isquémico.

**14. Indicaré los usos terapéuticos de los bloqueantes alfa de los adrenoreceptores en la obstrucción urinaria.**

1. La **fenoxibenzamina** es útil en el tratamiento de la hipertrofia prostática cuando el paciente no se puede operar por un alto riesgo operatorio.
2. El **prazosín** a dosis bajas mejora la diuresis de algunos pacientes con síntomas obstructivos.

**15. Indicaré que efectos colaterales producen los diferentes bloqueantes alfa de los adrenoreceptores.**

Los más importantes son:

1. **Hipotensión ortostática**
2. **Taquicardia refleja**
3. **Congestión nasal**
4. **Transtornos en la eyaculación**

**16. Indicaré cuando esta contraindicado el uso de los bloqueantes alfa de los adrenoreceptores.**

Esta contraindicado en la:

1. **Insuficiencia renal**
2. **Úlcera péptica**
3. **Insuficiencias vasculares**

## Tema 15: Farmacología de bloqueantes de los adrenoreceptores

### Subtema: Fármacos bloqueantes de adrenoreceptores beta

#### Objetivos de aprendizaje:

#### 1. Definirá los siguientes términos sobre bloqueantes de adrenoreceptores beta:

##### 1. Bloqueantes de los receptores simpáticos postganglionares beta.

Son fármacos que antagonizan los efectos de las catecolaminas sobre los adrenoreceptores beta, lo hacen en forma competitiva reversible.

Se tienen diferentes tipos de bloqueantes adrenérgicos beta 1, 2 y 3, el bloqueo de los receptores beta 1 son los de mayor aplicación clínica, algunos bloqueantes beta, también tienen acción anestésica local.

#### 2. Clasificará los fármacos bloqueantes adrenérgicos de acuerdo al tipo de receptor beta que bloquean.

##### A. Antagonista Beta

Bloq. beta 1	Bloq. beta 1 y 2	Bloq. beta 2
Metoprolol	Propranolol	Butoxamina
Acebutolol	Timolol	
Alprenolol	Nadolol	
Atenolol	Pindolol	
Esmolol	Carteolol	
Betaxolol	Penzabutolol	

##### B. Bloqueantes especiales

**Urapidil:** Bloqueante alfa 1, débil beta 1, débil agonista alfa 2

**Labetalol:** Bloqueante alfa 1, beta 1 y 2

#### 3. Explicará los mecanismos de acción de los bloqueantes de los adrenoreceptores beta.

Actúan bloqueando en forma **competitiva reversible** los efectos de las catecolaminas y otros agonistas beta sobre los receptores **postganglionares** simpáticos, generalmente **no** producen activación del receptor, por esto se llaman **antagonistas puros**.

#### 4. Mencionará las características farmacocinéticas de los antagonistas de receptores beta.

- Absorción:** Se absorben **bien** por vía oral y su concentración máxima está luego de tres horas de su ingestión.
- Biodisponibilidad:** Hay una gran variabilidad de biodisponibilidad para todos los antagonistas beta, excepto para el **pindolol**. El **propranolol** experimenta un importante efecto de primer paso por lo que tiene una **biodisponibilidad** baja y depende de la dosis, al existir una saturación hepática.
- Distribución y eliminación:** Se distribuyen rápidamente y tienen una vida media de **2 a 5** horas. Se metabolizan generalmente en el hígado, excepto el **nadolol** que se excreta exclusivamente por **riñón**. Llama la atención que sus efectos farmacológicos sean generalmente por mayor tiempo que su vida media.

#### 5. Explicará los efectos de los bloqueantes beta de los adrenoreceptores sobre el aparato cardiovascular.

1. **Hipertensión arterial:** Por múltiples factores (vasculares, cardiacos, renina angiotensina y SNC) algunos no muy comprendidos, son muy útiles en el tratamiento de la hipertensión arterial.
  2. **Corazón:** Los bloqueantes beta 1 que producen disminución de la entrada de calcio iónico a las células miocárdicas, por lo que produce: disminución de la frecuencia cardiaca (cronotropismo-), disminución de la velocidad de conducción (badmotropis-mo-), disminución de la fuerza de contracción (inotropismo-), disminución del automatismo (dromotropopismo-), disminución de la conducción aurículo ventricular con aumento del intervalo P-R en el ECG, por bloqueo del nodo auriculoventricular.
  3. **Presión arterial:** Los bloqueantes beta se oponen a la vasodilatación mediada por receptores beta 2 por lo que puede haber un ligero aumento inicial de la presión por predominio alfa, luego se antagoniza la liberación de renina, disminuyen las actividades cardiacas, con lo que baja la presión arterial.
- 6. Explicará los efectos que producen los bloqueantes beta de los adrenoreceptores sobre las vías respiratorias.**
1. **Broncoespasmo:** El bloqueo de receptores beta 2 produce contracción de la musculatura lisa bronquial por lo que puede desencadenarse un ataque asmático. Al no ser los bloqueantes **beta 1** o **beta 2** específicos, **no deben** administrarse en pacientes asmáticos.
- 7. Explicará los efectos que producen los bloqueantes beta de los adrenoreceptores sobre el ojo y SNC.**
1. **Reducen la presión intraocular:** Debido a la disminución de la producción del humor acuoso, por lo que son útiles en el tratamiento del **glaucoma**.
  2. **Acción sedante y ansiolítica sobre el SNC.**
- 8. Explicará los efectos endócrinos y metabólicos que producen los bloqueantes beta de los adrenoreceptores.**
1. Inhiben la lipólisis
  2. Inhiben parcialmente glucogenólisis: Por lo que debe usarse con cuidado en pacientes diabéticos insulino dependientes.
  3. Aumentan los triglicéridos y disminuyen lipoproteinas de alta densidad: Por lo que aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares especialmente coronarias, el prazosín no produce este efecto.
  4. Disminuyen la liberación de renina angiotensina.
  5. Disminuyen la transformación periférica de T3 a T4 y bloquean los efectos beta sobre el corazón, por lo que favorecen el tratamiento del hipertiroidismo y tormenta tiroidea.
- 9. Explicará los efectos no relacionados con el bloqueo beta de los adrenoreceptores.**
1. Acción agonista beta: Algunos beta bloqueadores (dicloroisoproterenol, pindolol, acebutolol) tienen acción agonista beta.
  2. Acción anestésica local: Al producir estabilización de las membranas neuronales, algunos bloqueadores beta producen un bloqueo de la conducción nerviosa por bloquear los canales de sodio, por su escasa biodisponibilidad no tienen mucha aplicación clínica.
- 10. Indicará las características farmacológicas del propanolol, metoprolol, atenolol, esmolol y acebutolol.**

1. **Propranolol:** Es el medicamento patrón del grupo.
2. **Metoprolol, atenolol, esmolol y acebutolol:** Al ser bloqueantes **selectivos** beta 1, pueden usarse con menores precauciones en **diabéticos** o en enfermos **cardiovasculares periféricos**.

**11. Indicará las características farmacológicas de la nadolol, timolol, pindolol, acebutolol.**

1. **Nadolol:** Efectos iguales al timolol, poco usado por su acción muy prolongada.
2. **Timolol:** Tiene excelentes efectos hipotensores oculares, no acción anestésica local. Se usa en el glaucoma.
3. **Pindolol y acebutolol:** Tienen actividad parcial agonista beta. Son eficaces para tratar la hipertensión arterial y angina de pecho.

**12. Indicará las características farmacológicas del labetalol, esmolol.**

1. **Esmolol:** De acción **ultracorta** (10 min), por lo que es utilizado por venoclisis continua, es útil en **arritmias** supraventriculares, hipertensión perioperatoria y en isquemia del miocardio.
2. **Labetalol:** Tiene un efecto bloqueante alfa y beta potente, induce hipotensión que se acompaña de ligera taquicardia.

**13. Indicará los usos terapéuticos de los bloqueantes beta de los adrenoreceptores en la hipertensión arterial.**

1. **Tratamiento de la hipertensión:** Son **bien** tolerados y aunque pueden utilizarse solos en el tratamiento de la hipertensión, generalmente actúan mejor **asociados** con diuréticos o vasodilatadores. Hoy el **labetalol** por sus efectos bloqueantes alfa y beta es el más eficaz.

**14. Indicará los usos terapéuticos de los bloqueantes beta de los adrenoreceptores en los trastornos cardíacos:**

1. **Enfermedad isquémica cardíaca:** Reducen la frecuencia de los episodios de angina y mejoran la tolerancia al esfuerzo, por disminución del trabajo del corazón y de la demanda de oxígeno.
2. **Arritmias cardíacas:** Al aumentar el periodo refractario en el nodo auriculoventricular y disminuir la excitabilidad miocárdica, son útiles en el tratamiento de los focos ectópicos, las arritmias **supraventriculares y ventriculares**, además reducen el índice de respuesta ventricular en el **aleteo y fibrilación auricular**.
3. **Cardiomiopatía obstructiva:** Al retardar la eyección ventricular y disminuir la resistencia vascular periférica, incrementan el volumen sistólico, mejorando la isquemia.
4. **Aneurisma disecante aórtico:** Al disminuir la frecuencia cardíaca, la velocidad de eyección y la presión sistólica pueden retardar el desarrollo del aneurisma.
5. **Insuficiencia cardíaca congestiva:** Paradojicamente aparentan mejorar la ICC que no dependa del estímulo simpático para mantener el gasto cardíaco.

**15. Indicará los usos terapéuticos de los bloqueantes beta de los adrenoreceptores en el glaucoma.**

1. **Glaucoma:** El **timolol** al reducir la producción del humor acuoso, por bloqueo del AMPc, reduce la presión intraocular en el glaucoma de **ángulo abierto**. Actualmente existen el **betaxolol** y **levobunolol** de buen efecto sobre el glaucoma.

**16. Indicará los usos terapéuticos de los bloqueantes beta de los adrenoreceptores en el hipertiroidismo.**

Los bloqueantes beta **limitan** los síntomas clínicos de la hiperestimulación cardiaca e inhiben la conversión periférica de **T3 a T4**, al bloquear los efectos beta estimulantes sobre el sistema cardiovascular, producido por el aumento de la sensibilidad de los receptores **beta 1** por acción hormonal tiroidea, quien desencadenan una **mayor** actividad simpática.

**17. Indicaré los usos terapéuticos de los bloqueantes beta de los adrenoreceptores en trastornos neurológicos.**

1. **Migrañas:** El **propranolol** disminuye la frecuencia e intensidad de las migrañas.
2. **Temblor:** Disminuyen el temblor de la musculatura esquelética.
3. **Ansiedad:** Las manifestaciones somáticas de ansiedad mejoran en forma espectacular con dosis bajas de **propranolol** y por el mismo efecto el síndrome de **abstinencia** al alcohol.

**18. Indicaré que efectos colaterales producen los diferentes bloqueantes beta de los adrenoreceptores.**

1. **SNC:** Sedación, laxitud, depresión, astenia.  
Trastornos en el sueño, pesadillas  
Dificultad en la concentración
2. **Respiratorio:** Broncoespasmo
3. **Síndrome de supresión:** Los bloqueantes beta adrenérgicos **deben** suprimirse en forma gradual, porque pueden producir:  
Hipertensión arterial  
Arritmias, taquicardia  
Angina de pecho, infarto de miocardio
4. **Endócrino:** Hipoglicemia
5. **Insuficiencia vascular periférica:** La empeoran
6. **Impotencia sexual**

**19. Indicaré cuando está contraindicado el uso de los bloqueantes beta de los adrenoreceptores.**

Esta contraindicado en:

1. Bradicardia, bloqueo A-V
2. Asma bronquial
3. Insuficiencia Cardíaca Congestiva?
4. Pacientes ulcerosos
5. Diabéticos insulino dependientes

## FARMACOLOGIA DEL APARATO CARDIOVASCULAR

### 1. Introducción

Para que cualquier producto de secreción **endógena** (hormonas) o sustancia **exógena** (nutrientes, oxígeno, medicamentos, etc.) **llegue** hasta el último rincón de nuestro cuerpo, existe el complicado funcionar del aparato cardiovascular, sus alteraciones patológicas en el mundo de hoy, son una de las principales causas de **morbimortalidad**, sin embargo se ha avanzado mucho en la comprensión fisiopatológica y tratamiento de sus enfermedades, gracias a las mejoras tecnológicas en la bioquímica, farmacología, electrofisiología, hemodinamia y ecocardiografía.

Cuando la **presión arterial** dentro del territorio cardiovascular se mantiene constantemente **elevada**, se producen **lesiones vasculares**, principalmente en los territorios **vitales** de nuestro cuerpo, como el cerebro, corazón y riñones, que predisponen a la aparición de: accidentes cerebrovasculares, miocardiopatías hipertróficas, coronariopatías, insuficiencia renal crónica, retinopatías, etc. En el presente gracias al mejor conocimiento de la fisiopatología de la hipertensión arterial (contenidos, mecanismos reguladores), se ha logrado producir medicamentos que **reducen** en forma eficaz la presión arterial con un riesgo mínimo de efectos colaterales y toxicidad debido a su uso prolongado.

Existen alteraciones **ateromatosas** o **espásticas** en los pequeños vasos arteriales que disminuyen la irrigación de territorios importantes de nuestro organismo, como el cardíaco, allí producen una **cardiopatía isquémica** que se manifiesta principalmente como **angina de pecho** y que puede terminar en un **infarto miocárdico**, para prevenirlos farmacológicamente se emplean **vasodilatadores potentes**, que permiten la llegada de oxígeno de acuerdo con las demandas de los territorios afectados o **bloqueadores beta adrenérgicos** que disminuyen el trabajo del corazón reduciendo sus necesidades de oxígeno, evitando así la lesión hística por anoxia, también se usan para restablecer el flujo sanguíneo: vasodilataciones coronarias percutáneas (angioplastias) y cirugías coronarias.

Las alteraciones del **ritmo** (bradicardia, taquicardia, extrasístoles) producidas por cambios en la morfología cardíaca: focos ectópicos, conducciones aberrantes, miocardiopatías, infarto agudo de miocárdico, uso de medicamentos (digital, anestésicos), etc., le hacen perder al corazón su capacidad trabajar **sincrónicamente** y **bombear** adecuadamente la sangre, llegando a alteraciones **hemodinámicas**, que pueden ser incompatibles con la vida. Las arritmias de acuerdo al lugar donde se generan los impulsos eléctricos patológicos (supraventriculares, ventriculares), demandan un manejo terapéutico selectivo: farmacológico (antiarrítmicos), marcapaso, cardioversión, quirúrgico y tienen un pronóstico diferente.

Por diversas patologías **crónicas** (valvulopatías, miocardiopatías) o **agudas** (infarto, derrame pericárdico) el corazón pierde la capacidad de vencer como **bomba** la resistencia vascular y cumplir con las demandas del organismo (nutrientes, oxígeno) por encontrarse **insuficiente**, produciéndose la **congestión** de los territorios vasculares vitales, para aliviar este problema se tienen medicamentos que aumentan la fuerza de contracción miocárdica (**inotrópicos positivos**), otros que reducen la resistencia vascular periférica (**vasodilatadores**) y los que disminuyen el líquido del territorio vascular (**diuréticos**), existen actualmente drogas muy potentes que han logrado combinar estos efectos y disminuyen rápidamente la congestión de los territorios vasculares, especialmente del pulmonar, que pone en peligro la vida al no poderse producir una **hematosis** adecuada. Cuando un corazón no puede responder a las demandas metabólicas de nuestro organismo, a pesar de estar colaborado por cualquier otro medio terapéutico, si está indicado se debe realizar el **transplante cardíaco**.

## Tema 16: Farmacología del Sistema Cardiovascular

### Subtema: Bases teóricas para el tratamiento de las arritmias

#### Objetivos de aprendizaje

#### 1. Definirá los siguientes términos usados frecuentemente en arritmias cardiacas.

##### 1. Arritmias cardiacas

Son alteraciones que se producen por despolarizaciones anormales que se generan en el sitio donde se originó: el impulso, su frecuencia o conducción de la actividad eléctrica del corazón, las arritmias son causadas por una actividad anormal del marcapaso o una propagación anormal de los impulsos.

Ciertos tipos de arritmia, pueden ser peligrosos por las alteraciones hemodinámicas que provocan ó por la posibilidad de degenerar en otros tipos de arritmias que son potencialmente mortales, por lo que su manejo generalmente implica una emergencia.

Las arritmias son un problema frecuente e importante en la práctica clínica.

##### 2. Potencial de membrana o de reposo

Es la diferencia de **potencial eléctrico** (-80mV), cuando la célula se encuentra en reposo (**polarizada**), que posee el medio intracelular con respecto al medio extracelular, esta dado por la diferencia en las concentraciones de los iones en ambos lados de la membrana, esto a su vez es consecuencia de la **permeabilidad selectiva** de la membrana a los diferentes iones.

La membrana celular es 60 veces más permeable al pasaje del **K** que al **Na**.

##### 3. Potencial de acción

Se produce luego de la aplicación de un **estímulo** eficaz (mayor al **valor umbral**) sobre cualquier fibra del miocardio que altera la **permeabilidad** de la membrana y por lo tanto su potencial de **reposo**, permitiendo el ingreso rápido de **Na** al interior de la célula, haciendo al medio intracelular positivo y negativando el medio extracelular, creando así una nueva diferencia de potencial (+30 mV), este un nuevo potencial se denomina **potencial de acción**, en este momento la célula esta **despolarizada**.

##### 4. Bomba de Na, K

Gracias a la **Na, K ATPasa** se produce un mecanismo enzimático de transporte **activo** ligado a la membrana celular, que trata de mantener la diferencia de concentración del Na y el K a nivel celular, depende de la energía suministrada por el metabolismo celular (**ATP**). Cada ciclo de transporte saca 3 átomos de **Na** al medio extracelular e introduce 2 átomos de **K** al intracelular.

##### 5. Automatismo

la capacidad que tienen las células especializadas para despolarizarse **espontanea**, rítmica y cíclicamente, se llama también **cronotropismo**.

El automatismo cardiaco es regulado por el **nodo sinusal** y por esto se lo denomina como **marcapaso**. El automatismo es menor en el Haz de His y aún menor en las fibras de Purkinje.

En condiciones normales el nódulo AV y el músculo contráctil cardiaco carecen de automatismo.

## 6. Conductibilidad

Es la propiedad que tiene la célula de **conducir** un impulso a través de ella, se llama también **dromotropismo**.

El Haz de His y sus ramas derecha e izquierda tienen una velocidad de conducción de 4 -6 mts./seg., la aurícula 2-3 mts./seg, el ventrículo 400 mm/seg y el nodo AV 200 mm/seg.

## 7. Exitabilidad

Es la propiedad que tienen las células cardíacas de poder **despolarizarse**, cuando reciben un estímulo de suficiente magnitud, se llama también **batmotropismo**, esta en relación directa con el **potencial de membrana**.

## 8. Refractoriedad

Es la propiedad por medio la cual las células **no** responden a ningún estímulo en cierto periodo de su **repolarización** (periodo refractario).

## 9. Periodo refractario absoluto o efectivo

Cuando la célula es completamente **inexitable**, comienza en la fase 0 y termina en la parte media de la fase 3 (vértice de la onda T), de la curva de despolarización.

## 10. Periodo refractario relativo

Corresponde al declive de la fase 3 (rama descendente de la onda T), la célula podrá responder si el estímulo es **suficientemente** intenso.

## 2. Explicará las etapas fisiológicas para la producción de un ritmo cardíaco normal y su relación con el electrocardiograma (ECG).

En un corazón normal:

1. El impulso eléctrico se origina rítmicamente en el nodo sinusal, con una frecuencia de 60 a 100 impulsos por minuto de acuerdo a la demanda.
2. Este impulso se propaga a la propia musculatura auricular dando origen a la contracción auricular. Corresponde a la onda P del ECG.
3. El impulso sinusal se transmite rápidamente a lo largo de los haces internodales hacia el nódulo AV, la conducción de éste impulso a través del nodo AV se hace muy lenta. Corresponde al segmento P-R del ECG.
4. Luego del nodo AV se transmite rápidamente por el sistema de His-Purkinje hacia la musculatura ventricular, originando la contracción ventricular. Corresponde al complejo QRS del ECG.

## 3. Enumerará los electrolitos que intervienen en la generación del potencial de acción de una célula cardíaca.

1. **Sodio** (Na)
2. **Potasio** (K)
3. **Calcio** (Ca)

## 4. Explicará como se produce el potencial de membrana o reposo de la célula cardíaca.

La diferencia de potencial es de -90 mV en relación de las cargas positivas del exterior y negativas del interior de la célula cardíaca en reposo. En este estado se dice que la célula está polarizada. La carga positiva (+) externa se debe a la mayor concentración de sodio en el líquido extracelular. La carga negativa (-) se debe a la baja concentración de sodio intracelular, pueden existir muchos iones negativos sin neutralizar.

## 5. Explicará como se produce el potencial de acción de la célula cardiaca.

El paso de iones a través de los conductos iónicos desempeñan un papel **primordial** en la actividad eléctrica y mecánica del corazón, este movimiento de iones constituye la génesis del potencial de acción al producir la despolarización de la membrana celular.

## 6. Explicará la relación del paso del Na, K y Ca a través los canales y apertura de compuertas de la membrana celular.

Los iones pasan a través de **canales**, que son específicos para cada ion.

Los canales de sodio y calcio tienen dos **compuertas**: la compuerta de inactivación **h** y la compuerta de activación **m**. Los canales de potasio tienen una sola compuerta.

Cada compuerta es abierta o cerrada por las condiciones específicas de la transmembrana: Voltaje, Iónicas, Metabólicas

Las compuertas de los canales de sodio son sensitivas al voltaje.

Los canales se pueden encontrar en tres fases:

1. **Canal en reposo** donde ambas compuertas **h** y **m** están **cerradas**.
2. **Canal activado** donde por un estímulo activador apropiado, la compuerta se abre y permite el influjo de iones de **sodio** o de **calcio** de acuerdo al canal activado.
3. **Canal inactivado** donde pocos milisegundos después la compuerta **h** se **cierra**, inactivando al canal e **interrumpiendo** el flujo de sodio al interior de la célula.

La mayoría de las drogas antiarrítmicas actúan en la fase activada e inactivada y no en el canal en reposo.

El movimiento de los iones a través de la membrana también puede ser **pasivo** "cuesta abajo", otro mecanismo muy importante para mantener las concentraciones iónicas dentro de la célula en niveles apropiados, es la **bomba de Na, K** y la **Na, K ATPasa**, que es una enzima que se encuentra en la membrana celular.

## 7. Explicará la relación que existe entre el potasio entre la células marcapaso y no marcapaso.

La membrana de las células **no marcapaso** son más permeables al **potasio** y menos a los otros iones, por este hecho el potencial de membrana se aproxima al potencial de equilibrio del potasio.

Si el potasio extracelular se aumenta (daño celular en un infarto agudo de miocardio), el **potencial de equilibrio** del potasio desaparece y aparecen arritmias, por esto los cambios en el potasio extracelular tienen efectos **dramáticos e impredecibles** en el **potencial de reposo** en las células **no marcapaso**.

En las células del marcapaso (sean normales o ectópicas) la despolarización espontánea ocurre durante la **diástole**, donde hay una **disminución** a la permeabilidad al **potasio**.

**8. Enumerará las fases de la curva y su significado dentro del potencial de acción de las células cardíacas :**

- FASE 0 de ascenso (despolarización)
- FASE 1 de repolarización temprana
- FASE 2 de meseta
- FASE 3 de repolarización rápida tardía
- FASE 4 de reposo (diástole)

**9. Describirá las 5 fases de la generación del potencial de acción en las células cardíacas.**

La **fase 0 de ascenso** el potencial de acción se origina cuando un estímulo lleva a la célula a su potencial **umbral** y se inicia la **despolarización**, en la fase 0, la curva asciende verticalmente hasta alcanzar su pico sobre la línea de los 0 mV. En esta fase se **activan** las compuertas de los canales de **sodio**, donde la permeabilidad para el sodio está incrementada.

La **fase 1 de repolarización temprana** se produce luego que el sodio extracelular **penetra** dentro de la célula, sin embargo esta penetración de sodio es muy breve, porque si bien las compuertas "**m**" se abren, las compuertas "**h**" se cierran, **inactivando** los canales de sodio, esto reduce bruscamente el ingreso de sodio, produciendo una **caída corta** de la curva, luego el potencial de membrana comienza a retornar a su nivel de reposo.

La **fase 2 en meseta** se debe a un equilibrio entre: una corriente lenta de calcio que estimula la bomba de calcio intracelular y que pone en marcha al **calcio** intracelular.

Salida de **potasio** en forma lenta.

La **fase 3 de repolarización final**, aparece como resultado de: la **inactivación** completa de los canales de **sodio y calcio**, la mayor y continua salida de **potasio** (corriente repolarizante de potasio).

Es decir el flujo de calcio hacia el interior de la célula es superado por el de potasio en dirección contraria.

La **fase 4 de reposo** (recuperación iónica), gracias a la **ATPasa** de sodio y potasio los iones retornan a sus valores normales de reposo.

Esta **fase 4** registra una línea recta en las células **sin** automatismo o **no** marcapaso y requiere de un estímulo adecuado para alcanzar el umbral. En cambio la célula **marcapaso**, tiene una pendiente de despolarización espontánea (no horizontal) y se dirige hacia el potencial de umbral, esto depende de la **corriente iónica de sodio y calcio** que tiende a despolarizar la membrana y una **disminución** en la corriente de potasio repolarizante.

**10. Esquematizará de un potencial de acción completo de una célula cardíaca y de una célula marcapaso.**

**11. Esquematizará el corazón, su relación con la actividad eléctrica normal y el ECG.**

**12. Indicará que factores influyen en el potencial de acción de una célula cardiaca.**

1. Varios factores aumentan o disminuyen la frecuencia del disparo de una célula automática:  
**Hipocalcemia:** Disminuye el potencial de umbral y la célula se dispara con más facilidad.  
**Hipercalcemia:** Aumenta el umbral del potencial de reposo, acortándose la fase 4.  
**Adrenalina:** Aumenta la pendiente de la fase 4  
**Acetilcolina:** Disminuye la pendiente de la fase 4.

**13. Explicará como influye el efecto del potencial de reposo en los potenciales de acción en las actividades electrofisiológicas del corazón.**

1. La reducción en la permeabilidad al sodio tiene las siguientes consecuencias.  
**Disminuye la velocidad de cambio de voltaje de la membrana**  
**Reduce la amplitud del potencial de acción**  
**Disminuye la excitabilidad**  
**Disminuye la velocidad de conducción**

Durante la fase de la **meseta** del potencial de acción, la mayoría de los canales de sodio están **inactivados**. En la repolarización la recuperación de la inactivación acontece (las compuertas se reabren), si los canales son nuevamente excitables.

En base a esto otro efecto del potencial menos negativo es la prolongación de este tiempo de "**recuperación**", que se refleja en un **incremento** en el periodo refractario efectivo.

El potencial de reposo puede reducirse en caso de hipercalcemia, bloqueo de la bomba de sodio y daño celular isquémico, esto trae como consecuencia una depresión de la corriente de **sodio** en la fase 0 del potencial de acción. Sin embargo esas células despolarizadas encuentran potenciales de acción que incrementan la permeabilidad al **calcio** o disminuyen la permeabilidad al **potasio**, estas serían las llamadas **respuestas lentas** (velocidad de conducción **lenta**). Esto es normal a nivel de los nodos sinoauricular y aurículoventricular, ya que sus tejidos tienen un potencial de reposo **normal** en el rango de -50 a -70 mv. Estas respuestas lentas son importantes para comprender algunas arritmias.

Todo esto es importante para comprender la fisiopatología de las arritmias y el mecanismo de acción de los antiarrítmicos.

**14. Explicará como el trastorno en la formación del impulso eléctrico es un mecanismo productor de arritmia.**

1. Se sabe que intervalo entre las despolarizaciones de una célula marcapaso es la suma de:
  - La duración del potencial de acción**
  - La duración del intervalo diastólico**
2. Si la duración de cada uno de estos factores se acorta, el ritmo del marcapaso se acelera.
3. El factor más importante es la **duración del intervalo diastólico** que está determinada por:
  - Potencial diastólico máximo
  - Pendiente de la fase 4 de despolarización
  - Potencial umbral
  - Duración del potencial de acción
4. A veces la descarga del marcapaso puede **acelerarse**, esto sucede principalmente si hay:
  - Un **incremento** de la pendiente de **despolarización de la fase 4**.
  - Este incremento puede suceder si existe:
    - Hipokalemia** (facilita la descarga espontánea)
    - Estimulación betaadrenérgica** (simpaticomiméticos)
    - Dilatación de fibras**
    - Acidosis**
    - Despolarización parcial por lesión miocárdica**
5. Los agentes beta bloqueadores, como el propranolol van a enlentecer la fase 4.

**15. Explicará como el trastorno en la conducción del impulso eléctrico es el mecanismo más común en la producción de arritmias.**

El mecanismo de **reentrada** o "movimiento circular" es el más común, donde un impulso reingresa y estimula más de una vez a las fibras cardiacas.

Se requieren 3 condiciones para que ocurra este mecanismo donde debe existir:

1. Un obstáculo anatómico o fisiológico a la conducción homogénea.
2. Un bloqueo unidireccional, la conducción no puede pasar en una dirección, pero si puede continuar en la dirección opuesta.
3. Un tiempo de conducción a lo largo del circuito, debe ser mayor que el periodo refractario efectivo.

El mecanismo de reentrada se produce generalmente cuando hay una **conducción deprimida** por una región lesionada o con isquemia.

**16. Enumerará los factores que desencadenan o exacerban las arritmias.**

1. Isquemia, Hipoxia
2. Acidosis, Alcalosis
3. Anormalidades electrolíticas (del potasio y del calcio)
4. Excesiva exposición a catecolaminas
5. Influencias del sistema nervioso autónomo
6. Toxicidad por fármacos (Digital, Antiarrítmicos)
7. Distensión de fibras cardíacas
8. Tejido enfermo cicatrizado

**17. Indicará en que tipo de pacientes pueden encontrarse arritmias.**

1. Pacientes **asintomáticos**
2. Pacientes **sintomáticos** (más frecuentemente) con:
  - Palpitaciones
  - Síncopes
  - Insuficiencia cardíaca (edema agudo de pulmón)
  - Angina de pecho

**18. Enumerará por qué mecanismos las arritmias producen alteraciones hemodinámicas.**

1. Frecuencia cardíaca excesivamente rápida
2. Frecuencia cardíaca muy lenta
3. Pérdida de la contribución auricular al llenado ventricular
4. Incapacidad del ventrículo para expulsar la sangre

**19. Indicará por que medios se pueden tratar las arritmias cardíacas.**

1. Farmacológicos
2. No farmacológicos
  - Marcapasos**
  - Cardioversión**
  - Procedimientos quirúrgicos**

## Tema 17: Farmacología del Sistema Cardiovascular

### Subtema: Fármacos para el tratamiento de Arritmias Cardiacas

#### Objetivos de aprendizaje

#### 1. Indicará cuales son los objetivos para el tratamiento con antiarrítmicos.

1. **Disminuir** la actividad de los marcapasos ectópicos.
1. **Modificar** la conducción alterada.

#### 2. Indicará cuales son los mecanismos posibles para tratar una arritmia.

1. Bloqueo de los canales de **sodio**.
2. Bloqueo de los efectos autonómicos **simpáticos** en el corazón.
3. Prolongación del periodo **refractario** efectivo.
4. Bloqueo de los canales de **calcio**.

#### 3. Clasificará los antiarrítmicos de acuerdo a su mecanismo de acción.

##### Clase I: Fármacos que bloquean los canales de sodio.

##### Ia. Bloquean los canales de sodio y aumentan el periodo refractario.

Quinidina  
Cifenlina (Análoga a la quinidina)  
Procainamida  
Disopiramida  
Imipramina  
Amiodarona (además clase II, III y IV)

##### Ib. Fármacos que bloquean los canales de sodio, pero NO prolongan el periodo refractario.

Lidocaina y análogos:  
Tocainide  
Mexiletina  
Fenitoina  
Morcizina (pertenece a las clases Ib y Ic).

##### Ic. Fármacos que bloquean enérgicamente los canales de sodio, pero NO modifican el periodo refractario.

Flecainida  
Encainida  
Propafenona  
Indecainida (nueva)

##### Clase II: Fármacos que disminuyen el estímulo simpático sobre el corazón.

##### Beta Bloqueadores:

Propranolol  
Esmolol  
Acebutolol

**Clase III: Fármacos que prolongan el periodo refractario efectivo, sin bloquear los canales de sodio, prolongan potencial de acción.**

Tosilato de bretilio.  
Sotalol

**Clase IV: Fármacos que bloquean los canales de calcio**

Verapamilo  
Diltiazem

**Otros fármacos con propiedades antiarrítmicas**

Adenosina  
Digoxina  
Magnesio  
Potasio

**4. Describirá las principales características del mecanismo de acción de los antiarrítmicos.**

1. Disminuyen la **automaticidad** de los marcapasos ectópicos, más que la del nodo sinoauricular.
2. Reducen la conducción y excitabilidad e incrementan el periodo **refractario** mucho más en un tejido despolarizado, que en un tejido normalmente polarizado.
3. Se **fijan** selectivamente a los canales de sodio o de calcio de las células despolarizadas.
4. La afinidad es muy **elevada** por los canales inactivados (fase 0), y los canales activados (fase 2). La afinidad es escasa por los canales en reposo.
5. Estas drogas **bloquean** la actividad eléctrica en una taquicardia o cuando hay una pérdida del potencial de reposo.
6. En un corazón normal, los canales de sus células, se "deshacen" rápidamente de los antiarrítmicos. En cambio los canales de un miocardio "**crónicamente**" despolarizado se recuperan del bloqueo antiarrítmicos más lentamente.
7. En las células con automaticidad anormal, los antiarrítmicos **reducen** la pendiente de la fase 4, por el bloqueo de los canales de sodio o de calcio.
8. Algunos antiarrítmicos incrementan el **potencial umbral**, es decir lo hacen más positivo.
9. Los beta bloqueadores (propranolol) **reducen** indirectamente la pendiente de la fase 4, por bloqueo de la descarga adrenérgica sobre el corazón.
10. En el mecanismo de **reentrada**, los antiarrítmicos actúan por:
  - a) **Reducción** fija del número de canales disponibles sin bloquear (así hay reducción de las corrientes excitatorias aún nivel más bajo del que se requiere para la propagación)
  - b) **Prolongación** del tiempo de recuperación de los canales (incrementa el periodo refractario efectivo).

Todos los efectos mencionados se logran con dosis corrientes de antiarrítmicos, sin embargo a medida que la dosis **aumenta**, la conducción normal puede ser **deprimida**, resultando eventualmente una arritmia **inducida** por el propio fármaco.

El efecto **arritmogénico**, puede manifestarse aún con dosis que son **antiarrítmicas** en presencia de una taquicardia, acidosis o hiperkalemia.

**5. Explicará los efectos farmacológicos de la quinidina.****A. Efectos sobre el corazón:**

1. Deprime el ritmo del marcapaso, especialmente de los ectópicos.
2. Deprime la conducción y excitabilidad, especialmente en tejido despolarizado (más que en el tejido normal).

3. Bloquea los canales activados de sodio y un poco los inactivados de sodio.
4. Prolonga el periodo refractario.
5. Prolonga el potencial de acción, esto se refleja en el ECG como un alargamiento del intervalo QT (por bloqueo de los canales de potasio).
6. Reduce la frecuencia máxima de reentrada.

**B. Efectos extracardiacos:**

1. Propiedad alfa bloqueadora, que causa vasodilatación.
2. Incremento reflejo del ritmo del nodo sinoauricular.
3. Tiene también propiedades antimaláricas, antipiréticas y oxitócicas.

**6. Describirá la farmacocinética y dosis a usarse de la quinidina.**

1. Se administra por **vía oral** en la mayoría de las veces.
2. Se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal.
3. Es hidroxilada en el hígado. Se excreta el 20% sin cambios en la orina.
4. Vida media: 6 horas, que puede prolongarse en la insuficiencia cardiaca o en casos de enfermedad hepática o renal.
5. La excreción urinaria se favorece si la orina es **ácida**.
6. Dosis usual: 0.2 - 0.6 g de sulfato de quinidina, administrada 4 a 6 veces por día.
7. La concentración terapéutica en el plasma es: 3 a 5 µg/ml.
8. Puede administrarse en ocasiones por vía IV o vía IM.
9. Cuidado con la administración **IV**, produce una caída importante de la presión arterial.

**7. Explicará el porqué de los efectos tóxicos y alérgicos de la quinidina.**

**A. Toxicidad cardiaca:**

1. Los efectos antimuscarínicos en el corazón inhiben el efecto vagal, esto puede llevar a un incremento del ritmo sinusal y aumentar la conducción aurículoventricular, si existe fibrilación o flutter auricular, el ritmo ventricular se acelera intensamente. Este efecto puede **evitarse**, con la administración de verapamilo, propanolol o digital.
2. El síndrome del **síncope por quinidina**, caracterizado por episodios de **desmayo**, producto de una arritmia inducida por la quinidina, esta arritmia es una taquicardia ventricular desorganizada (Torsade de pointes), puede haber incluso fibrilación ventricular con severas alteraciones hemodinámicas, que puede desaparecer espontáneamente y puede recurrir varias veces. Se asocia con una prolongación del **intervalo QT**.
3. La depresión de la actividad del marcapaso cardiaco, ocurre en el **síndrome del seno enfermo**, puede producirse, **bradicardia, asistolia y paro cardiaco**.
4. Las concentraciones tóxicas pueden **deprimir** la contractibilidad cardiaca y producir **hipotensión**.  
Los efectos tóxicos de la quinina aparecen más frecuentemente cuando:  
La concentración sérica excede los 5 µg/ml.  
Concentraciones altas de potasio sérico. Mayores de 5 meq/l.  
El ensanchamiento de la duración del **QRS** en un 30% es **premonitorio** de toxicidad intensa.

**B. Toxicidad extracardiaca**

1. **Gastrointestinales:** Diarrea, náuseas vómitos y dolor abdominal.

2. **Cinconismo:** Cefalea, tinnitus, vértigo, hipoacusia, confusión, sialorrea, por sus efectos a nivel del SNC.

### C. Reacciones alérgicas

No son muy frecuentes e incluyen: erupciones, edema angioneurótico, fiebre, hepatitis, trombocitopenia.

### D. Toxicidad por interacciones farmacológicas

La quinidina incrementa los niveles plasmáticos de **digoxina** precipitando fenómenos de toxicidad por digital.

## 8. Enumerará las indicaciones farmacológicas de la quinidina.

1. Contracciones auriculares prematuras
2. Fibrilación y flutter auricular paroxícticos
3. Arritmias de reentradas intraauriculares y del nodo AV.
4. Taquicardia de Wolf Parkinson White
5. Contracciones ventriculares prematuras
6. Taquicardias ventriculares

## 9. Enumerará las contraindicaciones y precauciones del uso de quinidina.

1. Hipersensibilidad a la droga
2. Antecedentes de trombocitopenia
3. Anemia hemolítica
4. Bloqueo completo. Usar con precaución en bloqueos de rama.
5. Embarazo
6. Síndrome del QT prolongado
7. Hipotensión
8. Intoxicación digitalica

## 10. Explicará los efectos farmacológicos de la procainamida.

### A. Efectos sobre el corazón:

1. Son similares la **quinidina**
2. Bloquea más enérgicamente los canales **inactivados** de sodio, es más efectiva que la quinidina en las células despolarizadas.
3. Se diferencia de la quinidina en que su efecto antimuscarínico y efecto depresor de los nodos sinoauricular y AV son **casi nulos**.
4. Tienen propiedades de **bloqueante ganglionar**, por lo que tiene efectos inotrópicos **negativos** marcados, pudiendo inducir una insuficiencia cardiaca congestiva severa.

### B. Efectos extracardiacos:

1. Por **bloqueo ganglionar**, disminuye la resistencia vascular periférica y puede causar **hipotensión**. Esta hipotensión es de todos modos menos marcada que con la quinidina.

## 11. Describirá la farmacocinética y dosis a usarse de la procainamida.

1. Puede administrarse por VO, IM o IV. Por vía oral se absorbe bien.
2. Biodisponibilidad del 75%
3. Su metabolito la **N-acetil procainamida**, es un bloqueador débil de los canales de sodio y tiene leve actividad de tipo clase II. Hay individuos que **acetilan** más rápidamente la procainamida, por lo tanto la cantidad de metabolito es mayor.

4. Vida media: 3-4 horas
5. La procainamida y su metabolito se elimina por **vía renal**.
6. Se deben medir los niveles plasmáticos de procainamida y N-acetil procainamida, especialmente en pacientes con **falla renal o cardiaca**.

**12. Explicará el porqué de los efectos tóxicos y alérgicos de la procainamida.**

**A. Toxicidad cardiaca:**

1. Disminuye la frecuencia sinusal, disminuye la conductibilidad, puede producir: **bloqueos y asistolia**.
2. Produce arritmias de **reentradas**.
3. **Insuficiencia cardiaca** (más severa que con el uso de quinidina)

**B. Toxicidad extracardiaca:**

1. Gastrointestinal: Nauseas, vómitos y diarrea
2. Síndrome parecido al **Lupus Eritematoso** con: artralgias y artritis, a veces pleuritis, pericarditis, enfermedad del parénquima renal. El Lupus renal es raro, 1/3 de los pacientes tratados por largo tiempo desarrollarán el **Síndrome Lúpico**.
3. Anormalidades serológicas: Aumento del título de anticuerpos antinucleares. (tratamiento prolongados)

**C. Reacciones alérgicas:**

1. Erupciones, fiebre, hepatitis, agranulocitosis.

**13. Enumerará las indicaciones farmacológicas de la procainamida.**

1. Similares a la quinidina, pero por su efecto de producir un cuadro de **Lupus**, es poco usada.
2. En casos de infarto de miocardio, cuando se presenta arritmias ventriculares, es la droga de segunda elección, después de la **lidocaina**.

**14. Explicará los efectos farmacológicos de la disopiramida.**

**A. Efectos sobre el corazón:**

1. Similares a la quinidina: Bloquea los canales **activados** de sodio, muy poco los inactivados.
2. Es un compuesto relacionado a la **isopropamida** (antimuscarínico). Sus efectos cardiacos antimuscarínicos son más marcados que con la quinidina.
3. Efecto **inotrópico negativo** muy potente. (más que la quinidina)

**15. Explicará los efectos tóxicos de la disopiramida.**

**A. Toxicidad cardiaca:**

1. Dosis tóxicas puede producir todos los trastornos electrofisiológicos que produce la quinidina.
2. En pacientes con falla ventricular izquierda, el efecto inotrópico negativo es problemático, puede producir **insuficiencia cardiaca congestiva** en personas con miocardio dañado.

**B. Toxicidad extracardiaca:**

Por sus efectos **antimuscarínicos**:

1. Retención urinaria en pacientes con hipertrofia prostática.
2. Boca seca.
3. Visión borrosa.
4. Constipación
5. Empeora el glaucoma preexistente

**16. Enumerará las indicaciones farmacológicas de la disopiramida.**

1. No es un agente de primera línea en **ningún** caso de arritmia.

**17. Explicará las características farmacológicas básicas de la imipramina.**

1. Su efecto sobre el corazón es **similar a la quinidina**, bloquea los canales de sodio **activados** y muy poco los inactivados.
2. Como la disopiramida, tiene efecto **antimuscarínico** potente.
3. Vida media: 12 horas
4. Dosis diaria usual: 200 mg./día
5. Efectos adversos: Sedación, trastornos del sueño y los efectos antimuscarínicos.
6. La imipramina es también un **antidepresivo tricíclico**.

**18. Explicará los efectos farmacológicos de la amiodarona.**

Es un fármaco tiene mecanismos de acción **múltiple**, por lo que pertenece a la clase **Ia, II, III y IV**. Es muy útil.

**A. Efectos sobre el corazón:**

1. Bloquea los canales **inactivados** de sodio (al revés que la quinidina. Clase Ia)
2. Acción bloqueadora más intensa en los tejidos con potenciales de acción **largos**, potenciales de acción frecuentes o potenciales diastólicos menos negativos.
3. Prolonga el potencial de acción, aumentando el **periodo refractario**, probablemente porque bloquea los canales de **potasio**. (Clase III)
4. Bloquea débilmente los canales de **calcio**. (Clase IV)
5. Inhibidor no competitivo de los receptores **beta** adrenérgicos. (Clase II)
6. Poderoso inhibidor de la automaticidad **anormal**.
7. Disminuye el ritmo **sinusal** y la conducción **aurículoventricular**.
8. Prolonga marcadamente el intervalo **QT**.
9. Prolonga discretamente de la duración del **QRS**.
10. Aumenta los periodos **refractarios** de aurículas, nodo AV y ventrículos.
11. Puede **inducir** arritmias ventriculares o empeorar algunas preexistentes.
12. En el síndrome de **Wolff-Parkinson-White**:
  - Retarda la **conducción**.
  - Prolonga el periodo refractario **efectivo**.
  - Puede abolir completamente la transmisión de las **vías accesorias**.
13. Posee **efectos antianginosos al bloquear**:
  - En forma no competitiva los receptores **alfa y beta**.
  - Los canales de calcio en las **coronarias**.

**B. Efectos extracardiacos:**

1. Dilatación **vascular** periférica por bloqueo de los canales de calcio y bloqueo alfa adrenérgico.

**19. Describirá la farmacocinética y dosis a usarse de la amiodarona.**

**1. Vía media muy larga: 13-103 días**

2. Concentración media plasmática: 1-2 µg/ml, a nivel cardiaco la concentración es **30** veces mayor.
3. Se administra una dosis de **carga** de 0.8 a 1.2 gramos diariamente durante dos semanas. A partir del día 15º una dosis de mantenimiento de 0.2 a 1 gr. diario. Una sola dosis diaria es adecuada.

**20. Explicará los efectos tóxicos de la amiodarona.**

**A. Toxicidad cardiaca:**

1. Bradicardia o bloqueo cardiaco (si hay daño del nodo sinusal o del nodo AV).
2. En algunos pacientes puede **precipitar** insuficiencia cardiaca.

**B. Toxicidad extracardiaca:**

1. La amiodarona tiende a depositarse en **todo** el organismo, por ello produce efectos adversos muy variados a nivel:
  - 2. Ocular:** Depósitos corneales en las primeras semanas de terapia, se ven como unos cristales café-amarillentos. Puede alterar levemente los campos visuales periféricos (halos).
  - 3. Piel:** El 25% de los pacientes presenta fotodermatitis. El 5% de los pacientes puede presentar una pigmentación azul-grisácea de la piel.
  - 4. Neurológico:** Cefaleas, parestesias, neuropatía periférica, temblor, ataxia.
  - 5. Tiroides:** Produce hiper o hipotiroidismo.
  - 6. Aparato digestivo:** Estreñimiento, necrosis hepatocelular.
  - 7. Pulmonar:** Fibrosis pulmonar. (raro)

**21. Enumerará las indicaciones farmacológicas de la amiodarona.**

**1. Arritmias supraventriculares (aún en niños)**

Extrasístoles auriculares  
Fibrilación auricular paroxística  
Flutter auricular  
Taquicardias auriculares de unión paroxística

**2. Arritmias del síndrome de WPW**

**3. Arritmias ventriculares**

Taquicardia ventricular  
Fibrilación ventricular

**22. Enumerará las interacciones de la amiodarona.**

Reduce la depuración de:

Warfarina  
Teofilina  
Quinidina  
Procainamida  
Flecainida

**23. Enumerará las contraindicaciones y precauciones en el uso de la amiodarona.**

1. Bradicardia sinusal
2. Alteraciones de la función tiroidea
3. Antecedentes de hipersensibilidad al yodo
4. Embarazo

**24. Explicará las características farmacológicas básicas de la cifenlina.**

Es una nueva droga antiarrítmica con propiedades similares a la **quinidina**.  
Su vida media es relativamente larga: 12 horas, por lo que se administra dos veces al día.

**25. Explicará los efectos farmacológicos de la lidocaina.****A. Efectos sobre el corazón:**

1. Bloquea los canales de sodio **activados e inactivados**.
2. Acorta la duración del **potencial de acción**.
3. Prolonga la **diástole**.
4. Tiene escaso efecto en el tejido cardiaco normal, en cambio en tejido despolarizados y arritmogénicos actúa efectivamente, por ello la lidocaina es muy efectiva en el tratamiento de arritmias asociadas con tejidos despolariados (**en isquemia o toxicidad por digital**). Es poco efectiva en arritmias con tejidos normalmente polarizados (fibrilación y flutter auricular).

**26. Describirá la farmacocinética y dosis a usarse de la lidocaina.**

1. Tiene un efecto de **primer paso intenso**, por lo que no se la usa por vía oral.
2. Se la usa solo por vía **intravenosa**.
3. Se metaboliza en el hígado.
4. Vía media (IV): 30 minutos -4 horas.
5. Forma de administración: Dosis de carga: 150-200 mg. (en 15 minutos). Luego dosis de mantenimiento: 2-4 mg./minuto. El objetivo es lograr rápidamente una concentración terapéutica de 2-6 µg/ml.
6. En pacientes con enfermedad hepática, se reduce su metabolismo.

**27. Enumerará las indicaciones farmacológicas de la lidocaina.**

1. **Anestésico local**
2. **Taquicardia ventricular**
3. **Prevención de fibrilación ventricular luego de Infarto Agudo de Miocardio**
4. No en arritmias supraventriculares (fibrilación y flutter auricular), excepto:
  - Síndrome de Wolf-Parkinson-White**
  - Toxicidad por digital**
5. Es un antiarrítmico usado con mucha frecuencia, de baja toxicidad y alto grado de efectividad, especialmente en las arritmias asociadas al Infarto Agudo de Miocardio.

**28. Explicará los efectos tóxicos de la lidocaina.****A. Toxicidad cardiaca:**

1. Es el antiarrítmico **menos** cardiotóxico.
2. Exacerba las arritmias ventriculares en menos de 10% de los pacientes.
3. En 1% de los pacientes con Infarto Agudo de Miocardio precipita alteraciones del nodo sinusal o empeora la conducción alterada.

4. A grandes dosis puede producir **hipotensión**.

**B. Toxicidad extracardiaca:**

1. **Neurológicas:** Parestesias, temblor, náuseas de origen central, trastornos de la audición y del lenguaje, convulsiones que ceden con la administración del **Diazepam**.

**29. Explicará las características farmacológicas mas importantes de la tocainida y mexiletina.**

1. Ambas drogas son congéneres de la lidocaina.
2. Pueden administrarse por vía **oral**, porque resisten el efecto de primer paso a nivel del hígado, a diferencia de la lidocaina.
3. Sus efectos son similares a los de la **lidocaina**.
4. Son efectivas en las **arritmias ventriculares**.
5. Vida media de ambas drogas: 8-20 horas.
6. Dosis de mexiletina: 600-1200 mg./día.
7. **Efectos adversos:** Neurológicos: Temblor, visión borroso, letargia.  
Náuseas, erupción cutánea, fiebre, agranulocitosis (0.5% pacientes con tocainida).

**30. Explicará las características farmacológicas mas importantes de la fenitoina.**

1. Es un **anticonvulsivante**, con propiedades antiarrítmicas.
2. No es de primera elección por su eficacia limitada.
3. Suprime la actividad de los **marcapasos ectópicos**.
4. Bloquea la corriente de **sodio** y puede bloquear la corriente de **calcio**.
5. Al parecer es efectiva para las arritmias inducidas por la digital.

**31. Explicará las características farmacológicas mas importantes de la Moricizina.**

1. Es un derivado de la fenotiazina.
2. Es efectiva en el tratamiento de las **arritmias ventriculares**.
3. Bloquea en forma potente los canales de sodio, **no** prolonga la duración del potencial de acción.
4. Tiene múltiples metabolitos activos que tienen una vida media muy larga.
5. Efectos adversos: Vértigo y náuseas.
6. Dosis usual: 200-300 mg. 3 veces al día. Vía oral.

**32. Explicará las características farmacológicas mas importantes de la flecainida y encainida.**

1. La flecainida y la encainida son bloqueadores potentes de los canales de sodio.
2. Tienen efectos mínimos sobre la repolarización, sin efectos antimuscarínicos.
3. De gran utilidad en las taquiarritmias ventriculares.
4. Pueden ser útiles en arritmias supraventriculares.
5. Dosis de flecainida: 100-200 mg. dos veces al día.

**33. Explicará las características farmacológicas mas importantes de la propafenona.**

1. Estructura algo parecida al **propranolol**, con efectos bloqueante **beta débiles**.
2. Efecto bloqueador de los **canales de sodio** igual que flecainida y encainida.
3. Ligero efecto bloqueador de los canales de calcio.
4. Espectro de acción similar a la quinidina.
5. Vida media: 5.5 horas.

6. Dosis diarias usual 450-900 mg. Iniciar con 150 mg. cada 8 horas y se puede aumentar hasta 1200 mg. al día. Viene en tabletas de 150 y 300 mg.
7. **Efectos adversos:** Mareos, sabor metálico, estreñimiento. Rara vez: hepatitis colestásica.
8. **No usar** en pacientes con el sistema de conducción alterado.
9. Aumenta niveles de propanolol, digoxina y warfarina.

**34. Explicará las características farmacológicas mas importantes de la indecainida.**

1. Fármaco nuevo con propiedades electrofisiológicas similares a: flecainida y encainida.
2. Vida media: 8 horas. En insuficiencia renal: 18 horas.
3. Dosis: 50 mg. vía oral dos veces al día. Luego se incrementa poco a poco hasta 100 mg.
4. **Efectos adversos:** Mareo, letargia, angina.
5. Se utiliza sólo en la taquicardia ventricular que amenaza la vida del paciente.

**35. Explicará las características farmacológicas mas importantes del propanolol y similares.**

1. Son bloqueadores **beta** adrenérgicos.
2. Sus similares el **esmolol**, **acebutolol**, **metoprolol** y **timolol** han sido aprobados como antiarrítmicos.
3. Disminuyen la automaticidad espontánea en el nodo sinusal o en las fibras de Purkinje, que están siendo estimuladas por el tono adrenérgico.
4. Son **inotrópicos negativos**.
5. Probablemente previenen la **recurrencia** del infarto de miocardio y la aparición de muerte súbita en pacientes que se recuperan de un episodio de infarto agudo de miocardio.
6. El esmolol posee acción muy corta y es efectivo en arritmias intraoperatorias.

**36. Enumerará las indicaciones farmacológicas del propanolol y similares.**

1. **Arritmias supraventriculares**
2. **Arritmias relacionadas con tirotoxicosis, feocromocitoma**
3. **Arritmias inducidas por digital**
4. Disminuye la frecuencia y severidad de arritmias supraventriculares después de **cirugía de arterias coronarias**.

**37. Enumerará las contraindicaciones del propanolol y similares.**

1. Insuficiencia cardiaca congestiva
2. Enfermedad vascular periférica
3. Bloqueo AV de 2º y 3º grado
4. Bradicardia
5. Asma
6. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

**38. Explicará las características básicas y clínicas de los fármacos de la clase III.**

1. Bloquean los canales de **potasio** y prolongan la **repolarización**.
2. La **quinidina** y la **amiodarona**, ya estudiadas pertenecen también a este grupo.
3. El tosilatato de **bretilio** y el **sotalol** prolongan la duración del potencial de acción y del periodo refractario, este efecto es más marcado en ritmos lentos (por eso este efecto puede originar alteraciones del ritmo y torsade de pointes) y su efecto disminuye en ritmos que se aceleran más.

4. Solo la **amiodarona** conserva sus efectos en ritmos muy acelerados, por lo que tiene menor tendencia a producir **taquicardia torsade de pointes**.

**39. Explicará las características farmacológicas más importantes del bretilio.**

1. Interfiere la liberación neuronal de catecolaminas.
2. Tiene propiedades antiarrítmicas.
3. **Efectos cardiacos y extracardiacos:**
  - Prolonga la duración del potencial de acción ventricular.
  - Prolonga el **periodo refractario efectivo**.
  - Revierte la duración acortada del potencial de acción en los episodios de isquemia del miocardio.
  - Es útil en la fibrilación ventricular, porque eleva el umbral de la fibrilación ventricular.
4. **Efectos adversos y desventajas:**
  - Como efecto inicial induce la liberación de catecolaminas, por ello tiene un efecto inotrópico y puede **empeorar** las arritmias o precipitar otras nuevas.
  - Luego **bloquea** la liberación de catecolaminas por acción **simpaticopléjica** y aparece su efecto adverso más importante, la **hipotensión postural**. Este efecto se evita usando **propritiolina** (antidepresivo tricíclico).
  - Pueden aparecer náuseas y vómitos, con administración **IV** del bretilio.

**40. Describirá la forma de dosificar el tosilato de bretilio.**

1. Un bolo de tosilato de bretilio de 5 mg./kg. se administra en un periodo de 5 a 10 min. Esta dosis puede repetirse después de 30 minutos.
2. Las dosis de mantenimiento 5 mg./kg. bolo cada 4 a 6 horas o puede ser una infusión constante de 0.5 a 2 mg./minuto.

**41. Enumerará las indicaciones farmacológicas del tosilato de bretilio.**

1. Se usa en terapia intensiva en los procedimientos de resucitación cardiopulmonar, en la **fibrilación ventricular** que no responde a otros antiarrítmicos.
2. En raras ocasiones suprime la contracción ventricular prematura.

**42. Explicará las características farmacológicas más importantes del sotalol.**

1. Es un beta bloqueador no selectivo.
2. Prolonga el potencial de acción.
3. Su isómero deja de tener propiedades beta bloqueantes, pero conserva su efecto sobre la repolarización.
4. Dosis efectiva: 4-6 mg./kg./día, administrado en tres dosis.
5. Efectos adversos: Son derivados de los efectos beta bloqueadores y la prolongación de la repolarización, que incluye la taquicardia ventricular torsade de pointes.

**43. Explicará las características básicas y clínicas de los fármacos de la clase IV.**

1. Son los bloqueadores de los **canales de calcio**.
2. El prototipo de estas drogas es el **verapamilo**.
3. De uso aprobado el verapamilo, el bepridil y el diltiazem.

**44. Explicará los efectos farmacológicos del verapamilo.**

**A. Efectos sobre el corazón:**

1. Bloquea los canales activados e inactivados del calcio.
2. Su efecto es más marcado en tejidos:
  - Que se descargan más frecuentemente.
  - Que son polarizados, menos en la diástole.
  - Cuya activación depende exclusivamente de la corriente del calcio.
3. Actúan más efectivamente a nivel del nodo sinusal y del nodo AV.
4. Prolonga el tiempo de conducción.
5. Prolonga el periodo refractario efectivo.
6. Frena al nodo sinusal por acción directa, pero por su acción hipotensora puede originar un reflejo de aumento del ritmo del nodo sinusal.
7. Puede suprimir los postpotenciales oscilatorios resultantes de la toxicidad por digital.
8. Puede antagonizar las respuestas lentas que aparecen en los tejidos severamente despolarizados
9. Disminuye el índice cardíaco.

#### **B. Efectos extracardiacos:**

1. Produce vasodilatación periférica, que es beneficiosa en la hipertensión.

#### **45. Describirá la farmacocinética y dosis a usarse del verapamil.**

1. Vida media del verapamil es de 7 horas.
2. Se metaboliza en el hígado. Tomar precauciones en insuficientes hepáticos.
3. En pacientes sin insuficiencia cardíaca o enfermedad del nodo sinusal o del nodo AV, se administra un bolo inicial de 5 mg. en 2 a 5 minutos, para las **taquicardias supraventriculares**. Pocos minutos después otro bolo puede administrarse.
4. Luego puede administrarse IV en dosis de 5 a 10 mg. cada 4 a 6 horas.
5. También puede usarse una infusión constante de 0.4 µg/kg/minuto.
6. Dosis oral efectiva: 120-600 mg. en tres o cuatro dosis/día.

#### **46. Enumerará las indicaciones farmacológicas del verapamil.**

1. Taquicardia supraventricular reentrante.
2. Disminuyen la respuesta en flutter y fibrilación ventricular.
3. Puede convertir la fibrilación y el flutter auricular a un ritmo normal.
4. Moderadamente efectivo en arritmias ventriculares.

#### **47. Explicará las características básicas y clínicas de otros antiarrítmicos.**

1. Estos fármacos no se encuentran en la clasificación convencional, pero son efectivos en cierto tipo de arritmias.
2. En este grupo vemos a la **adenosina, el magnesio, potasio y la digital**.

#### **48. Explicará las características farmacológicas más importantes de la adenosina.**

1. La adenosina es un nucleósido que se encuentra en el organismo.
2. Vida media: menos de 10 segundos.
3. Mecanismo de acción: Incluye una mejoría de la conducción de **potasio** y la inhibición del flujo de **calcio** inducido por **AMPc**.
4. Un bolo de adenosina produce:
  - Inhibición de la conducción del nodo AV.**
  - Incremento del periodo refractario del nodo AV.**
  - Efectos leves en la función del nodo sinusal.**

5. Es el fármaco de elección para el manejo de la **taquicardia supraventricular paroxística**, debido a su alta efectividad y duración muy corta de acción.
6. Dosis: En bolo IV de 6 mg., puede seguirle otro bolo de 12 mg.
7. Puede ser efectiva en algunos pacientes con taquicardia ventricular.
8. Efectos adversos: produce enrojecimiento en 20% de los pacientes, sensación de quemazón en el pecho, cefalea, hipotensión, náusea y parestesias. Puede inducir en forma breve a un bloqueo AV.

**49. Explicará las características antiarrítmicas más importantes del magnesio.**

1. Se usó originalmente para pacientes con arritmias inducidas por digital, que tenían hipomagnesemia.
2. Sin embargo, una infusión de magnesio en pacientes aún con magnesemia **normal**, tienen efectos **antiarrítmicos**.
3. El magnesio influye en la Na, K ATPasa de los canales de sodio, ciertos canales de potasio y en los canales de calcio.
4. **Sus indicaciones son:**
  - Pacientes con arritmias inducidas por digital y que están hipomagnesémicos.
  - En algunos pacientes con infarto agudo de miocardio o con el síndrome de QT largo.

**50. Explicará las características antiarrítmicas más importantes del potasio.**

1. La **hipokalemia** incrementa el riesgo de la actividad de marcapasos **ectópicos**, especialmente si se está usando la **digital**.
2. La hiperkalemia se caracteriza por la **depresión** de los marcapasos ectópicos y enlentece la conducción.
3. Tanto la hiper como la hipokalemia son **arritmogénicas**, de ahí que la terapia con potasio está dirigida a **normalizar** los gradientes y depósitos de este ion en el organismo.

**51. Esquematizará las acciones de los antiarrítmicos sobre la membrana de la célula cardíaca**

**52. Esquematizará las propiedades farmacológicas clínicas de los antiarrítmicos.**

## Tema 18: Farmacología del Sistema Cardiovascular

### Subtema: Fármacos para el tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca

#### Objetivos de aprendizaje

#### 1. Definir los siguientes términos usados frecuentemente en insuficiencia cardíaca.

##### 1. Insuficiencia cardíaca

Es la **incapacidad** del corazón para cubrir las demandas **metabólicas** de nuestro cuerpo (especialmente distribución de oxígeno), ya sea por una **falla primaria** en la bomba cardíaca produciendo un gasto cardíaco bajo o por un **aumento** de las **demandas** metabólicas de nuestro organismo, que no pueden ser satisfechas por el corazón, aunque el gasto cardíaco sea alto.

Una medida que nos permite expresar el grado de insuficiencia cardíaca es la que se relaciona con las **presiones intraauriculares**, cuando estas presiones pasan los 12 mmHg. para la aurícula izquierda y 6 mmHg. para la derecha, hablamos de insuficiencia cardíaca izquierda o derecha respectivamente.

##### 2. Insuficiencia cardíaca congestiva

Es un estado **sindrómico**, que traduce un hecho fisiopatológico y se manifiesta como consecuencia directa de un **gasto cardíaco bajo**, por falla de la bomba cardíaca izquierda y derecha. Reconocible por varios signos y síntomas: taquicardia, disnea por disminución de la tolerancia al ejercicio, cianosis, ortopnea, ingurgitación yugular, edema pulmonar, congestión periférica, cardiomegalia, hepatomegalia dolorosa, oliguria, rápida fatiga muscular.

##### 3. Insuficiencia cardíaca de gasto bajo

Se debe a la **disminución** de la capacidad del corazón de **expulsar** la suficiente cantidad de sangre al sistema vascular, para cumplir con los requerimientos **energéticos** que nuestro organismo demanda, esta en relación con la presión telediastólica ventricular o auricular.

Puede deberse al aumento de la post carga, disminución o restricción de la contractibilidad, insuficiencia válvula o comunicación intracardiaca.

##### 4. Insuficiencia cardíaca de gasto alto

Se debe al **aumento** importante de las **necesidades energéticas** de nuestro cuerpo, las que **no** pueden ser suplidas aun con el aumento marcado del gasto cardíaco.

Se presenta en los aneurismas, cortocircuitos arteriovenosos, beriberi, enfermedad de Paget, hipertiroidismo, anemias, carcinoma de células renales.

##### 5. Factores extrínsecos de compensación de la insuficiencia cardíaca

Existen 2 factores extrínsecos que regulan la actividad cardiocirculatoria:

###### 1. Sistema Nervioso Autónomo

Cualquier alteración en la presión arterial es captada por los barorreceptores, quienes son responsables de su regulación. Actúan a través de las terminaciones nerviosas simpáticas y parasimpáticas, aumentando la resistencia vascular periférica (vasoconstricción) y el gasto cardíaco, por un aumento de la contractibilidad cardíaca (frecuencia) y el aumento del retorno venoso (vasoconstricción de los lechos de capacitancia).

## 2. Sistema Hormonal: Renina-Angiotensina-Aldosterona

La disminución de la capacidad de **bombeo** del corazón, implica la disminución de la presión arterial media, que genera una **señal** hormonal homeostática, captada por los riñones e interpretada como una disminución del **volumen circulante**, por lo que gracias al sistema **renina-angiotensina II** producen un efecto vasomotor (vasoconstricción) de compensación y estimulación de la síntesis de **aldosterona**, lo cual aumenta la reabsorción del sodio renal y el consiguiente aumento del **volumen sanguíneo intravascular**.

## 6. Factores intrínsecos de compensación de la insuficiencia cardíaca

Los factores compensadores extrínsecos agravan la pérdida de fuerza del miocardio, en compensación se desencadenan mecanismos intrínsecos, donde primero se produce el aumento de la **frecuencia** cardíaca, luego el constante y mayor ejercicio del corazón hace que el miocardio se **hipertrofie**, después si no mejora la insuficiencia, sus cavidades se **dilatan**, hasta que la pérdida de fuerza del miocardio es **mayor** y se produce un círculo vicioso que perpetua la insuficiencia cardíaca, hasta convertirla en insuficiencia cardíaca congestiva.

## 7. Precarga cardíaca

Es la cantidad de sangre que llega al corazón y produce una **presión intraauricular**, que distiende la fibra miocárdica y desencadena su contracción, bajo el principio de la ley de Frank - Starling (mayor distensión, mayor fuerza de contracción).

Cuando la sangre no fluye adecuadamente hacia los ventrículos, porque estos han perdido su capacidad de expulsión sanguínea (curva de función ventricular izquierda), **augmenta** la presión de llenado auricular (20 a 25 mmHg.) y produce **congestión** pulmonar, el incremento de la **precarga** (volumen sanguíneo y el retorno venoso) por factores compensadores extrínsecos **augmentan** la insuficiencia cardíaca.

## 8. Postcarga cardíaca

Es la resistencia que el corazón debe **vencer** para bombear la sangre al torrente circulatorio, esta relacionada con la impedancia aórtica y la resistencia vascular periférica. Al reducirse el gasto en la insuficiencia cardíaca los factores compensadores extrínsecos producen aumento de la **postcarga** lo que a su vez **empeora** la insuficiencia.

## 9. Contractibilidad / Inotropismo cardíaco

Es la **fuerza** con que se contrae el músculo cardíaco y permite al corazón eyectar la sangre con la fuerza suficiente para vencer la resistencia vascular y llegar a perfundir normalmente los tejidos. Depende de la actividad de las fibras de **actina** y **miosina**, mediada por la acción inhibitoria del **calcio** sobre la **troponina** e implica el acto de **despolarización** de la fibra muscular cardíaca, esta en relación con la ley de Frank-Starling.

## 10. Frecuencia cardíaca

Es la cantidad de **veces** que se contrae el corazón en un minuto, es uno de los factores que **regulan** el gasto cardíaco, esta mediado por la estimulación de los adrenoreceptores beta y el reflejo vagal inhibitorio, este es el **primer** mecanismo compensatorio para mantener un gasto cardíaco adecuado.

## 11. Gasto cardíaco

Es el **cantidad** de sangre que sale del corazón en una unidad de **tiempo**, esta dada por el volumen sistólico ventricular multiplicado por la frecuencia cardiaca en un minuto.

## 12. Posdespolarizaciones oscilatorias

Son causadas por **sobre carga** del calcio intracelular que producen aumento de la **autenticidad** anormal del corazón y son responsables de la mayor parte de las **arritmias** producidas por los digitálicos.

### 2. Indicará cuales son los objetivos del tratamiento de una insuficiencia cardiaca.

1. Mejorar la fuerza de contracción del miocardio (Inotrópico +)
2. Disminuir la post carga por:
  - Disminución de volumen sanguíneo
  - Disminución del tono vascular
3. Disminuir la precarga
4. Disminuir el trabajo cardiaco

### 3. Enumerará los grupos de fármacos que pueden mejorar la insuficiencia cardiaca congestiva.

1. Inotrópicos positivos
  - a) Digitálicos
  - b) Estimulantes de los beta receptores adrenérgicos
  - c) Biperidinas
2. Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina. (ECA)
3. Vasodilatadores periféricos
4. Diuréticos

### 4. Clasificará los fármacos que actúan en la insuficiencia cardiaca de acuerdo a su naturaleza de acción.

#### A. Inotrópicos positivos

##### 1. Digitálicos

Digoxina  
Digitoxina  
Ouabaína  
Beta metildigoxina  
Deslanósido

##### 2. Estimulantes Beta 1

Dobutamina  
Prenalterol

##### 3. Estimulantes Beta 2

Albuterol  
Pirbuterol

##### 4. Biperidinas

Amrinona  
Nilrinona

#### B. Inhibidores ECA

Captopril  
Enalapril  
Lisinopril

#### C. Vasodilatadores

Nitroprusiato  
Hidralacina  
Nitroglicerina  
Minoxidil

#### D. Diuréticos

Hidroclorotiazida

Furosemida

#### 5. Describirá la relación entre su estructura química y sus propiedades farmacológicas de los digitálicos.

1. El **anillo de lactona** y el **núcleo esteroide** son esenciales para mejorar la fuerza de contracción de la fibra miocárdica, en esta actividad todos los Digitálicos aparentan ser iguales.
2. Las moléculas de **azúcares** en posición 3 influyen sobre su absorción, vida media y metabolismo de cada uno de los digitálicos por separado.

#### 6. Describirá la farmacocinética de los digitálicos.

Los digitálicos solo difieren en sus variables **farmacocinéticas**.

1. La **digoxina** y **digitoxina** se absorben bien por **vía oral**.
2. Pequeñas variaciones en su biodisponibilidad pueden causar una intoxicación grave o pérdida de su efecto.
3. Se distribuyen **ampliamente** en los tejidos, concentrándose en corazón, riñones e hígado.
4. La **digoxina** es poco metabolizada por lo que se excreta casi sin cambios por vía renal.
5. La **digitoxina** es metabolizada en el hígado y eliminada por la bilis, entra en la circulación enterohepática que alarga su vida media, el resto se elimina por las heces.
6. La **ouabaina** se administra por **vía parenteral**, es poco metabolizada y se excreta por vía renal.

#### 7. Describirá las principales características del mecanismo de acción de los digitálicos.

##### A. Incrementan la actividad inotrópica al aumentar el calcio intracelular al:

1. Inhibir la enzima **Na, K, ATPasa** por lo tanto la bomba de sodio se produce:
  - a) Incremento del **sodio** intracelular.
  - b) Aumento del **calcio** intracelular al evitar el intercambio del calcio con el Na y disminuir su salida.
2. Facilitar el ingreso del calcio **permeabilizando** los conductos de calcio.
3. Aumentar la **liberación** del calcio del retículo sarcoplásmico hacia el citoplasma.

##### B. Incrementan la actividad badmotrópica al disminuir el potasio intracelular al:

1. Inhibir la bomba de sodio e incrementar el calcio intracelular producen un aumento de la **salida** del potasio intracelular, lo que hace a la célula cardiaca se vuelva más **excitable**.

**8. Realizará un esquema de la célula miocárdica con los sitios propuestos de acción de la digital.**

**9. Explicará los efectos farmacológicos de los digitálicos.**

Los digitálicos **no difieren** en su índice terapéutico, ni eficacia máxima, todos tienen los siguientes efectos farmacológicos:

**A. Efectos cardiacos**

1. Efectos mecánicos

Aumento de la intensidad de interacción entre la actina y miosina debido al incremento marcado del calcio intracelular, que aumenta la fuerza de contracción de las miofibrillas miocárdica, pero no modifica la duración de la respuesta contráctil del corazón, ni la tensión máxima.

2. Efectos eléctricos

A. Directos

Prolongación inicial y breve del potencial de acción.

Acortamiento posterior del potencial de acción que:

Acorta el periodo refractario

Disminuye la velocidad de conducción

Aumenta el automatismo anormal del corazón

B. Indirectos

Efectos **parasimpáticos** (vagal) principales e iniciales:

Disminuye la frecuencia sinoauricular

Disminuye la velocidad de conducción aurículoventricular.

Efectos **simpáticos** (principalmente tóxico):

Aumenta frecuencia sinoauricular

Produce extrasístoles aurículoventriculares

Aumenta el automatismo anormal del corazón

**B. Efectos sobre otros órganos**

Por bloqueo de la **Na, K ATPasa** se aumenta la actividad de las células neuronales y del músculo liso, además de la actividad sobre el tubo digestivo, ojo, sistema endócrino y riñones, que se manifiestan por diferentes efectos colaterales y tóxicos.

**10. Esquematizará los efectos de los digitálicos sobre la función eléctrica del corazón.**

**11. Explicará los efectos farmacológicos sobre el electrocardiograma de los digitálicos.**

1. Aplanamiento hasta la inversión de la **onda T**
2. Cambios morfológicos del **segmento ST** (cubeta digitálica)
3. Prolongación del **intervalo PR**
4. Disminución del **intervalo QT**

**12. Explicará el porqué de los efectos colaterales o tóxicos de los digitálicos.**

1. Al ser **badmotrópico** positivo puede producir virtualmente cualquier tipo de arritmias, las más frecuentes son:
  - a) Extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular.
  - b) Bloqueo auriculoventricular parcial y completo.
  - c) Taquicardia de unión.
2. Por estimulación directa del tubo **digestivo** y quimiorreceptores del SNC: Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal.

3. Por estimulación sobre del **SNC** (vago y quimiorreceptores): Confusión, insomnio, fatiga, neuralgias, delirium, alucinaciones.
4. Disturbios **visuales** por estimulación directa: Visión borrosa o doble, fotopsias, cromopsias y xantopsias
5. **Endócrinos** donde no se conoce la causa: Ginecomastia
6. Por ligera disminución de la reabsorción de Na **renal**: Aumento ligero de la diuresis que no tiene significación clínica.

**13. Enumerará los factores desencadenantes de los efectos tóxicos de los digitálicos.**

1. Hipokalemia
2. Hiponatremia
3. Hipercalcemia
4. Hipomagnesemia
5. Alcalosis
6. Hipotiroidismo
7. Hipoxia

**14. Describirá que se debe hacer en el tratamiento de un intoxicado por digitálicos.**

1. **Descontinuar** su administración inmediatamente.
2. Si hay hipokalemia dar suplemento de **potasio**.
3. Controlar las taquiarritmias con **fenitoina, lidocaina o procainamida**.
4. Controlar las bradiarritmias con **atropina**.
5. En intoxicaciones severas, administrar **inmumoglobulinas** de antidigoxina.
6. A veces se puede llegar a la **cardioversión** en la fibrilación ventricular.

**15. Enumerará las indicaciones terapéuticas de los digitálicos.**

1. **Insuficiencia cardiaca congestiva**
2. **Arritmias auriculares y supraventriculares**
  - Aleteo auricular**
  - Fibrilación auricular**
  - Taquicardia paroxística auricular y auriculo ventricular**

**16. Enumerará las contraindicaciones del uso de digitálicos.**

1. Fibrilación ventricular
2. Bradicardias severas
3. Síndrome de Wolf-Parkinson-White
4. Reacciones alérgicas a los digitálicos

**17. Describirá las interacciones que tienen los digitálicos con otros fármacos.**

1. Digoxina
  - a) Aumento de sus efectos con: Verapamil, nifedipina, amiodarona, quinidina, tetraciclina, eritromicina, diazepam.
  - b) Disminuye sus efectos con: Antiácidos, prednisona, rifampicina.
2. Digitoxina
  - a) Aumentan su metabolismo el: Fenobarbital, rifampicina, fenilbutazona.

**18. Clasificará las biperidinas que se usan como inotrópicos positivos en la insuficiencia cardiaca congestiva.**

1. Amrinona
2. Milrinona

**19. Describirá las características farmacológicas más importantes de la amrinona y milrinona.**

1. Solo hay de uso **parenteral**.
2. Vida media de 2 a 3 horas, se excretan por orina.
3. Mecanismo de acción:  
Aumentan la contractibilidad del miocardio **sin** inhibir la Na, K ATPasa o activar los receptores adrenérgicos, aparentemente por:
  1. Aumento del flujo al interior de la célula del **calcio**.
  2. Producir una **vasodilatación** importante.Esta su acción mediada por la inhibición de la **fosfodiesterasa isozima III**, que produce un aumento de **AMPc** que favorece la contractibilidad y la vasodilatación.
4. Efecto cardiovascular:  
Producen a corto plazo un **aumento** del gasto cardiaco, **reducen** la presión capilar pulmonar y la resistencia vascular periférica, que mejora la insuficiencia cardiaca, no mantienen estos efectos a largo plazo.
5. Efectos colaterales de **amrinona**  
Nauseas, vómitos, trombocitopenia, cambios en enzimas hepáticas.  
**No producen arritmias, ni efectos tóxicos.**

**20. Clasificará los estimulantes beta selectivos adrenérgicos que se usan como inotrópicos positivos en la insuficiencia cardiaca congestiva.**

**A. Estimulantes Beta 1**

Dobutamina  
Prenalterol

**B. Estimulantes Beta 2**

Albuterol  
Pirbuterol

**21. Explicará porqué los estimulantes beta selectivos adrenérgicos se usan en la insuficiencia cardiaca congestiva.**

1. La **dobutamina** y el prenalterol estimulan los receptores **beta 1**, producen efecto **inotrópico positivo** con aumento de gasto cardiaco y disminución en la presión del llenado ventricular, a veces taquicardia y aumento del consumo de oxígeno, deben usarse cuidado en pacientes con isquemia miocárdica.
2. El **albuterol** y pirbuterol estimulan los receptores **beta 2**, producen relajación del músculo liso vascular (**vasodilatación**) que mejora el gasto cardiaco y reduce la presión esfenoidal pulmonar.

**22. Enumerará los pasos que se requieren en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica.**

1. Reducir la carga de **trabajo** del corazón  
Limitando el nivel de **actividad**  
Reduciendo el **peso** corporal  
Control de la **hipertensión**
2. Restricción de **sodio** en la dieta
3. Restricción agua en la dieta (raro)
4. Administración de **diuréticos**
5. Administración de **digitálicos**
6. Administración de **vasodilatadores**
7. Administración de nuevos agentes **inotrópicos**

**23. Esquematizará la forma de manejo terapéutico en la presentación de la insuficiencia cardiaca aguda por infarto de miocardio.**

PRESENTACION	TERAPEUTICA
1. Hipovolemia	Reducción del volumen
2. Congestión pulmonar	Diuréticos
3. Vasodilatación periférica	Ninguna o solo vasoactivos
4. Falta de potencia	Vasodilatadores e inotrópicos
5. Choque grave	Vasoactivos, inotrópicos, vasodilatadores
6. Infarto de ventrículo derecho	Restituir volumen, inotrópicos, nunca diuréticos
7. Regurgitación mitral	Vasodilatadores, inotrópicos, cirugía

## Tema 18: Farmacología del Sistema Cardiovascular

### Subtema: Fármacos para el tratamiento de la Hipertensión Arterial

#### Objetivos de aprendizaje

#### 1. Definirá los siguientes términos usados frecuentemente en hipertensión arterial.

##### 1. Hipertensión arterial

Existe cuando hay un aumento crónico y sostenido de la tensión arterial por encima de los valores límites de **160 mmHg.** para la presión sistólica y **90 mmHg.** para la presión diastólica.

Los valores de la presión arterial en todos los individuos por diferentes factores varían constantemente durante el día, por lo que el diagnóstico de hipertensión arterial solo puede ser establecido si se han realizado **3** controles de la presión arterial en **diferentes ocasiones** y estos estaban por **encima** de los límites normales, la presión arterial va aumentando con la edad. **La hipertensión arterial dura para toda la vida y no se cura espontáneamente.**

##### 2. Grados de hipertensión arterial.

Se dice que la hipertensión arterial es:

**Leve** si la presión diastólica es de **90 a 104 mmHg.**

**Moderada** si la presión diastólica es de **104 a 114 mmHg.**

**Grave** si la presión diastólica es de **114 a 120 mmHg.**

**Severa** si la presión diastólica es mayor de **120 mmHg.**

El valor de la **presión diastólica**, expresa la severidad de la hipertensión y sirve de guía para el enfoque terapéutico.

##### 3.- Tipos de hipertensión arterial.

**A. Primaria.-** Llamada también como hipertensión **esencial** o **idiopática** debido a que **no** tiene una causa conocida, representa el **90%** de todos los diagnósticos de HTA. En su patogenia intervienen diferentes factores como ser: genéticos, ambientales, dietéticos (tabaquismo, alcoholismo, obesidad). También esta íntimamente relacionada con el aumento de las concentraciones de **sodio** y **calcio** en nuestro organismo.

**B. Secundaria.-** Tiene una causa conocida, representan del **5 al 10%** de los diagnósticos de hipertensión arterial (HTA)

Puede ser producida por alteraciones:

**Renales:** Estenosis de la arteria renal.

**Endócrinas:** Hiperaldosteronismo, feocromocitoma.

**Vasculares:** Coartación de la aorta.

**Neurógenas:** Alteraciones del sistema autonómico.

**Exógenas:** Anticonceptivos, glucocorticoides, antiinflamatorios.

**Embarazo:** Eclampsia

##### 4. Crisis Hipertensiva / Hipertensión maligna

Cuando la presión arterial diastólica esta por encima de **130 mmHg.**, produce manifestaciones clínicas e importante compromiso de los órganos blanco (ojos, cerebro, riñones), siendo su manejo terapéutico una **emergencia** .

##### 5. Mecanismos fisiológicos reguladores de la presión arterial.

La presión arterial (PA) es mantenida por variaciones en el **continente** (espacio cardiovascular) y el **contenido** (líquido intravascular) del aparato cardiocirculatorio, esta regulada por el sistema hormonal renal y sensores neuronales a través de reflejos vasomotores, que

actúan principalmente aumentando o disminuyendo el espacio vascular y reteniendo o eliminando el líquido intravascular, influye directamente sobre el **débito cardíaco** (DC) y la **resistencia vascular periférica** (RVP), se puede representar matemáticamente como  $PA = DC \times RVP$

## 6. Sitios anatómicos reguladores de la presión arterial

La presión arterial se mantiene gracias a la regulación del débito cardíaco y de la resistencia vascular periférica a nivel de los siguientes sitios anatómicos:

- |               |                          |
|---------------|--------------------------|
| 1. Arteriolas | 3. Vénulas postcapilares |
| 2. Corazón    | 4. Riñón                 |

## 7. Arco reflejo baroreceptor

Cualquier cambio en la presión arterial es controlado a través de un **arco reflejo** que nace en la información generada en las **paredes** de los vasos sanguíneos.

1. El **estiramiento** de la pared interna de los vasos por aumento de la presión arterial, estimula los baroreceptores carotídeos e **inhiben** la descarga simpática central.

2. La **reducción del estiramiento** de la pared arterial al bajar la presión arterial, disminuye el disparo de los baroreceptores y **desinhiben** la descarga simpática central.

Los elementos que componen un arco reflejo baroreceptor son:

- |                                       |                                   |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| 1. Baroreceptor                       | 4. Nucleo del fascículo solitario |
| 2. Centro vasomotor                   | 5. Ganglio autónomo               |
| 3. Terminaciones nerviosas simpáticas | 6. Receptor alfa o beta           |

Las causas que disparan el arco reflejo por disminución de la presión arterial son:

1. Cambiar a posición erecta.
2. Reducción de la resistencia vascular periférica. (vasodilatadores)
3. Reducción del volumen intravascular (hemorragia, pérdida de agua y sal por el riñón).

## 8. Actividad simpática en el control de la presión arterial

A través de las terminaciones simpáticas se produce:

1. Aumento de la resistencia vascular periférica
2. Aumento del gasto o débito cardíaco por:
  - Acción directa sobre el corazón
  - Aumento del retorno venoso

Cuando un individuo echado se pone de pie la presión arterial sistémica se reduce, inmediatamente los **baroreceptores** reaccionan **desinhibiendo** la descarga **simpática** central y normalizando la presión arterial.

## 2. Enumerará las complicaciones que produce la hipertensión arterial a largo plazo.

La HTA a largo plazo produce **lesión** de los vasos sanguíneos en general, especialmente en los territorios **renal, cardíaco, cerebral**, pudiendo llevar a: insuficiencia renal, hipertrofia ventricular izquierda, coronariopatías, accidentes cerebrovasculares, retinopatías.

La única forma de prevenir estos daños es con un **tratamiento** adecuado que implica la **concientización** del paciente sobre los costos y efectos adversos, recordando que la hipertensión arterial no produce grandes síntomas, pero invalida o mata.

## 3. Describirá la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

El **riñón** es el principal responsable de la regulación a **largo plazo** de la presión arterial.

La disminución de la presión arterial renal produce:

1. **Redistribución** del flujo intrarenal y **mayor absorción** de sodio y agua.

2. Aumento de la actividad neural simpática (beta) con:
- a) Producción de **renina y angiotensina**
  - b) Vasoconstricción
  - c) Estimulación síntesis de **aldosterona** que produce:
    - Aumento de la retención de agua y sodio
    - Aumento del volumen intravascular

**4. Clasificará las diferentes categorías de antihipertensivos.**

**A. Diuréticos**

**1. Tiacidas**

Hidroclorotiazida                      Indapamina

**2. Diréticos de asa**

Furosemida                              Acido etacrínico

**3. Ahorradores de potasio**

Espironolactona                      Triamtereno  
Amilorida

**B. Drogas que actúan sobre el Sistema Nervioso Autónomo**

**1. Simpaticopléjicos centrales**

Metildopa                              Clonidina  
Guanfacina                              Guanabenz

**2. Bloqueadores ganglionares**

Trimetafán                              Hexametonio  
Mecamilamina

**3. Bloqueadores posganglionares**

Guanetidina                              Guanadrel  
Reserpina                              Debrisoquin  
Betanidina                              Pargilina

**4. Antagonistas de los adrenoceptores beta**

Propanolol                              Metoprolol  
Nadalol                                  Atenolol  
Pindolol                                  Labetalol

**5. Bloqueadores de receptores alfa**

Prazocina                              Terazocina  
Fentolamina                              Trimazocina  
Indoramina                              Fenoxibenzamina

**C. Vasodilatadores directos**

**1. Vasodilatadores bucales**

Hidralacina                              Minoxidil (arteriodilatadores)

**2. Vasodilatadores parenterales**

Nitroprusiato de sodio (venodilatador)  
Diazóxido

**3. Bloqueadores de los conductos de calcio**

**Clase I. Fenilalcoilaminas**

Verapamil                              Tiapamil  
Gallopamil

**Clase II. Benzotiazepinas**

Diltiazem

**Clase III. Dehidropiridinas**

Nifepidina	Nisoldipina
Nitrendipina	Isradipina
Nicardipina	Amlodipina
Nimodipina	Felodipina
Lacidipino	

**D. Bloqueadores de producción o acción de angiotensina****1. Inhibidores de la Enzima Conversiva de Angiotensina.**

Captopril	Quinapril
Enalapril	Perindopril
Lisinopril	Benazepril
Fosinopril	Trandolapril
Ramipril	Zofenopril

**2. Inhibidor del receptor de Angiotensina II.**

Saralasin

**5. Indicará el mecanismo general de acción de los diuréticos en la hipertensión arterial.**

Los diuréticos en general reducen la presión arterial al disminuir el **sodio** corporal y evitar la retención de **agua**, **disminuyendo el volumen sanguíneo**.

- 1. Los diuréticos tiazídicos:** Actúan en el túbulo contorneado distal, bloqueando la reabsorción de cloruro de sodio.
- 2. Los diuréticos de asa:** Son más potentes disminuyen la reabsorción de cloruro de sodio en la parte gruesa del asa de Henle (ascendente).
- 3. Los diuréticos ahorradores de potasio:** Actúan en el túbulo colector, antagonizan con la aldosterona inhibiendo la excreción del K.

**6. Describirá las fases de acción del uso de diuréticos en la hipertensión arterial.**

- 1. Primera fase:** Disminuyen el volumen plasmático reduciendo de esa forma la presión arterial. Después de 6 a 8 semanas el volumen plasmático se normaliza.
- 2. Segunda fase:** Disminuyen la resistencia vascular periférica. Los vasos se hacen menos sensibles a los estímulos de las catecolaminas que los contraen, entonces producen vasodilatación.

**7. Explicará la efectividad de los diuréticos en el tratamiento antihipertensivo.**

Los diuréticos generalmente no son efectivos en el tratamiento de la HTA, logran bajar entre 10 a 15 mmHG la presión diastólica, pero actúan muy bien combinados con casi todos los otros antihipertensivos, en especial con vasodilatadores y simpaticopléjicos.

**8. Indicará en que tipo de hipertensión se usan los diferentes grupos de diuréticos.****1. Las tiazidas:**

La **mayoría** de los pacientes hipertensos usan diuréticos tiazídicos o sus análogos. Las tiazidas **no** deberían ser los primeros fármacos en indicarse para el tratamiento de los hipertensos leves o moderados, debería comenzarse por vasodilatadores o bloqueantes de los canales

de calcio, ya que las tiazidas y los beta bloqueadores, **predisponen** a la formación de **lesiones vasculares** a largo plazo.

El efecto antihipertensivo de las tiazidas es prácticamente análogo a los diuréticos de asa.

**2. Los diuréticos de asa, en pacientes con:**

1. Hipertensión maligna
2. Insuficiencia renal crónica (no tiazidas)
3. Edema por retención de líquido. (Insuficiencia cardiaca)
4. Asociación a otros antihipertensivos que retienen líquido. (Minoxidilo)

**3. Los diuréticos ahorradores de potasio, en pacientes que:**

1. Son susceptibles a arritmias cardiacas
2. Que reciben digital
3. Tienen infarto agudo de miocardio
4. Tienen miocardiopatía

**9. Mencionará los efectos secundarios que en general producen los diuréticos.**

1. Disminución del potasio (arritmias cardiacas).
2. Aumento de la glicemia, inhiben la secreción de insulina y pueden desencadenar o agravar la diabetes mellitus.
3. Aumento del ácido úrico, pueden precipitar ataque de Gota.
4. Aumento de las lipoproteínas (LDL y VLDL), favorecen la aterosclerosis, que se pretende evitar con el tratamiento de la HTA.

**10. Indicará el mecanismo general de acción de los simpaticopléjicos en la hipertensión arterial.**

1. Reducen la resistencia vascular periférica
2. Inhiben la función cardiaca
3. Incrementan el estancamiento de sangre en los lechos capilares venosos.

**11. Describirá las características farmacológicas de la alfametildopa como simpaticopléjico central en el tratamiento de la hipertensión arterial.**

**1. Generalidades**

La alfametildopa es una **prodroga** que sufre una descarboxilación y se convierte en **dopamina**, ésta sufre una nueva descarboxilación y se convierte en **alfametildopa**, luego en **alfametildopamina** y ésta en **alfametilnoradrenalina**, que es el metabólico activo.

**2. Farmacocinética y de dosificación**

1. Biodisponibilidad: El 25 al 30%, llega a la circulación.
2. Vida media: 2 hrs, pero su efecto antihipertensivo es máximo entre 4 a 6 horas y persiste hasta 24 horas, por la acumulación de su metabolito.
3. Su excreción: Es predominantemente renal.
4. Dosis: 1 a 2 gramos al día.

**3. Mecanismo y el sitio de acción**

Actúa como **falso neurotransmisor**, se acumula en las vesículas presinápticas y en lugar de almacenar noradrenalina, se almacena **alfametilnoradrenalina**, al llegar el estímulo, la alfametilnoradrenalina se libera pero no actúa a nivel del SNC como transmisor, ni estimula el receptor, pero sí en los receptores **adrenérgicos alfa periféricos**.

**4. Efecto farmacológico**

Tiene un **efecto agonista alfa 2 a nivel central**, esto hace que disminuya la descarga simpática central (simpaticopléjico central).

Debido a que los baroreceptores aórtico y carotídeo no están alterados, **rara vez** produce hipotensión ortostática. Pero si hay depleción de volumen por el uso de diuréticos o pérdidas gastrointestinales, puede producirse **hipotensión ortostática**.

Su efecto es mejor a nivel arteriolar que a nivel venoso. Reduce la resistencia vascular renal.

**5. Indicaciones**

**1. Hipertensión leve o moderada, no en hipertensión grave o maligna.**

**2. Se puede usar en la HTA durante el embarazo.**

**6. Efectos colaterales y tóxicos****1. Por actuar a nivel del SNC:**

Astenia, lasitud.

Alteraciones de la concentración y rendimiento intelectual.

Trastorno del sueño: Somnolencia, insomnio, pesadillas.

Síndrome depresivo con tendencia al suicidio.

**2. Menos frecuentes:**

Síndromes extrapiramidales del **tipo Parkinson** (temblor, rigidez, acinesia).

Galactorrea: Secreción láctea en mujer no lactante o en el varón.

Antigénica: Reacciones de tipo inmunológico con test de Coombs (+)

Anemia hemolítica, fiebre.

Hepatitis tóxica (mortal)

Debe realizarse pruebas de función hepática, al **inicio** del tratamiento con controles periódicos.

**12. Describirá las características farmacológicas de la clonidina y sus análogos como adrenérgicos en el tratamiento de la hipertensión arterial.****1. Generalidades:**

La clonidina pertenece al grupo de los imidazoles.

Sus análogos son: Guanfacina, Guanabenz, Tiamenidina.

**2. Farmacocinética:**

**Buena absorción oral 75%**. Vida media 8 - 12 horas.

El 50% se metaboliza en el hígado el resto se excreta por riñón.

**3. Mecanismo y sitio de acción:**

**Reduce** el tono simpático y **incrementa** el tono parasimpático.

Tiene efecto **agonista alfa 2 intenso y agonista alfa 1 menos intenso**.

Es un **agonista parcial**, ocupa el receptor y no permite la acción del agonista fisiológico y permite una respuesta parcial.

Produce **disminución** de la descarga simpática central.

**4. Efecto farmacológico**

Por su efecto **alfa 1** a dosis **iniciales** puede producir un aumento de la presión arterial, una **sobredosis** también puede producir un aumento de la tensión arterial.

Difiere de la alfa metil dopa, porque produce **bradicardia** más intensa con disminución del **débito cardíaco** y actúa más enérgicamente en el sistema **venoso** que en el sistema arterial. Respeta los reflejos de los baroreceptores, **no produce hipotensión ortostática**.

**5. Indicaciones y dosis**

1. Es útil en la hipertensión **leve a moderada**, pero debe asociarse con diuréticos.

2. Pacientes con hipertensión arterial de **causa renal**.

3. Sirve para el diagnóstico del **feocromocitoma**

Dosis: 0.2 a 1.2 mg dos o tres veces al día.

**13. Indicará los efectos colaterales y tóxicos que produce la clonidina**

**1. Trastornos del SNC:**

Lasitud, somnolencia, depresión, astenia, sequedad de la boca (efecto vagal).

**2. Otros efectos:**

Sobre dosis excesivas: HTA marcada.

Severo síndrome de supresión.

El síndrome de supresión por **clonidina**, se produce por una **descarga simpática**, el paciente presenta: ansiedad, angustia, cefalea, temblor, sudoración e hipertensión arterial severa con taquicardia, que pueden producir la muerte por hemorragias cerebrales, insuficiencia cardiaca y arritmia. **Tratamiento se hace con restitución de clonidina y administración de bloqueantes alfa 1, beta 1 y beta 2.**

La **supresión de una sola dosis** puede producir este síndrome, por lo que se debe suprimir la clonidina **progresivamente**.

**14. Describirá las características farmacológicas del trimetafán como bloqueante ganglionar en el tratamiento de la hipertensión arterial.**

**1. Generalidades**

El camsilato de trimetafán es un derivado del sulfonio cuaternario.

**2. Mecanismo y sitio de acción**

Ocupa los receptores **nicotínicos** a nivel del ganglio simpático y parasimpático.

**3. Efecto farmacológico**

Produce **marcada hipotensión postural** (más cuando está de pie que cuando está de cúbito), porque disminuye el retorno venoso.

**4. Indicaciones**

**1. Crisis hipertensivas**, por vía IV por goteo para el control rápido de la HTA.

**2. Edema agudo de pulmón**

**3. Aneurisma disecante de la aorta**

**4. Hipotensión controlada**, su mayor aplicación en neurocirugías.

**5. Efectos colaterales**

El trimetafán se emplea durante minutos u horas, entonces los efectos secundarios son **mínimos**.

Hipotensión exagerada

Estreñimiento

Impotencia sexual y trastornos de la eyaculación

Trastornos pupilares que pueden agravar el glaucoma.

**15. Describirá las características farmacológicas de la guanetidina como simpaticopléjico postganglionar en el tratamiento de la hipertensión arterial.**

**1. Generalidades**

Tiene un amonio cuaternario, **no pasa la barrera hematoencefálica** y no tiene efectos sobre el SNC.

**2. Mecanismo y sitio de acción**

Actúa en la parte **presináptica** de la hendidura sináptica.

Tiene efecto **inhibidor de la liberación** de la noradrenalina a nivel de las vesículas presinápticas por aparente efecto anestésico.

Cuando llega el estímulo no se libera la guanetidina, de tal manera que va a producir una interrupción de la transmisión simpática tan intensa, que es análoga a la **sección quirúrgica del simpático**.

### 3. Efecto farmacológico

Produce **vasodilatación venosa** al principio del tratamiento e hipotensión ortostática. Si el paciente no toma diuréticos, se pierde el efecto de tipo **venoso** y se mantiene la vasodilatación **arteriolar**.

Disminuye la perfusión renal, disminuye la perfusión esplácnica de tal modo que este fármaco tiene una enorme tendencia a **retener agua y sodio**, por lo que debe **asociarse un diurético**.

### 4. Indicaciones

1. **Es poco usada actualmente como antihipertensivo.**
2. **No hay HTA que no pueda controlarse con guanetidina, es extraordinariamente potente y usualmente se la usa como última posibilidad.**

El efecto simpaticopléjico es muy lento, tiene que desplazar a la noradrenalina de las vesículas presinápticas, el efecto **antihipertensivo** se produce recién a los **15 días** de su administración, cuando se suprime el fármaco, el efecto desaparece lentamente.

Los controles de la presión arterial se realizan cada **10 a 15 días** (no al día siguiente) y la dosis recién se modifica después de ese tiempo.

### 5. Efectos colaterales y tóxicos

**Hipotensión ortostática** (incluye síncope) por cambios bruscos a posición de pie.

**Diarrea** por bloqueo simpático queda libre al parasimpático, dar antimuscarínico.

**Trastornos en la eyaculación** o la eyaculación retrógrada.

**Dolores musculares.**

**Sabor metálico.**

## 16. Describirá las características farmacológicas de la reserpina como simpaticopléjico postganglionar en el tratamiento de la hipertensión arterial.

### 1. Generalidades

La reserpina es un compuesto natural, alcaloide derivado de la Rauwolfia Serpentina.

**Es muy poco usada actualmente como antihipertensivo.**

### 2. Mecanismo y sitio de acción

**Depleta** el organismo de diferentes tipos de **aminas**. Vacía a nivel central y periférico las vesículas presinápticas de la **noradrenalina, serotonina y dopamina**.

A dosis suficientes, la **reserpina depleta totalmente** del organismo de estas aminas.

### 3. Efecto farmacológico

El efecto antihipertensivo de la reserpina es **mixto**:

A nivel central **disminuye** la descarga simpática.

A nivel periférico depleta la noradrenalina, de las vesículas presinápticas.

La reserpina **nunca** produce **hipertensión ortostática**, esto sugiere que la acción más importante está abolida a nivel central.

A parte de su efecto antihipertensivo tiene efecto **antipsicótico, tranquilizante**, análogo a las fenotiazinas.

### 4. Indicaciones

1. Sirve para hipertensiones de **leve a moderada**.

La reserpina **no** va a ser nunca una droga útil en el tratamiento de hipertensiones severas.

Su acción es **lenta**, tiene que depletar el organismo de las aminas y la acción máxima aparece recién entre los **10 a 15 días** y también desaparece lentamente.

### 5. Efectos colaterales y tóxicos

**Somnolencia**, lasitud, alteraciones de la concentración y rendimiento intelectual.

**Trastornos del sueño:** Pesadillas

**Depresión incluso con tendencia suicida**

Problemas digestivos agravamiento de **úlceras pépticas**, aumenta el peristaltismo con **dolor cólico y diarrea**.

**Congestión nasal** con sensación de oclusión.

**17. Enumerará los mecanismos de bloqueantes de los receptores adrenérgicos beta para el tratamiento de la hipertensión arterial.**

Disminuyen la presión arterial por tres mecanismos:

1. **Disminuyen la descarga simpática a nivel del SNC.**
2. **Disminuyen el gasto cardíaco**
3. **Inhibe la producción de renina.**

**18. Describirá las características farmacológicas del propanolol en el tratamiento de la hipertensión arterial.**

1. Por su efecto **bloqueador simpático periférico beta 1 y 2**, es útil para reducir la presión arterial del hipertenso **leve a moderado**.
2. En la hipertensión grave **bloquea** la producción de **taquicardia refleja** producida por los vasodilatadores.
3. Produce **bradicardia** en reposo y reducción de la frecuencia cardíaca en el ejercicio.
4. **No produce hipotensión ortostática.**
5. Se usa por vía oral, pero tiene un **efecto importante de primer paso**.
6. Las dosis antihipertensivas van desde 80 a 480 mg/día repartidas en 1 a 2 tomas.

**19. Describirá las características farmacológicas del labetalol en el tratamiento de la hipertensión arterial.**

1. Tiene acción **mixta**, es un **bloqueador alfa 1** que produce vasodilatación arteriolar e impide la taquicardia refleja por su efecto **bloqueante beta 1 y 2**.
2. **Es muy útil para el tratamiento de las crisis hipertensivas o crisis de hipertensión por feocromocitoma.**
3. El efecto bloqueador beta es **3 veces** más potente que el bloqueador alfa 1.

**20. Explicará el mecanismo de acción de los bloqueantes de los receptores adrenérgicos alfa en el tratamiento de la hipertensión arterial.**

1. Se emplean en el tratamiento del HTA los fármacos con efecto **alfa 1** específico y **no** los que tienen efecto **alfa 1 y alfa 2**, porque producen **taquicardia refleja**.
2. La prazocina, terazocina, doxazocina y trimazocina, por su **bloqueo alfa 1** producen **vasodilatación arteriolar y venosa**, disminuyen tanto la resistencia vascular periférica como el retorno venoso, esto baja la presión arterial y puede producir **hipotensión ortostática**.
3. Activan el sistema **renina-angiotensina-aldosterona** y producen **retención de agua y sodio**, evitando su efecto antihipertensivo, por esto deben asociarse a diuréticos.
4. A pesar de ser **alfa 1 selectivas**, producen **taquicardia refleja**, aunque no tan importante o intensa como los fármacos que no son específicos, por este motivo se los asocia con los beta **bloqueadores**.

**21. Enumerará las indicaciones de los bloqueantes de los receptores adrenérgicos alfa en el tratamiento de la hipertensión arterial.**

1. **Hipertensión arterial leve a moderada**

- 2. Insuficiencia cardiaca congestiva
- 3. Feocromocitoma
- 4. Hipertrofia prostática benigna

## 22. Describirá los efectos colaterales y tóxicos de la prazocina

1. **Síntoma de la primera dosis:** No se conoce bien la causa, pero el paciente se desmaya luego de la primera dosis, ésta debe darse por la noche antes que el paciente se acueste. Se debe empezar con **dosis pequeña** de 1 mg c/ 8 horas, se aumenta progresivamente la cantidad hasta 30 - 40 mg/día, hasta obtener el efecto deseado.
2. **Síncope**, por hipotensión ortostática y disminución de la frecuencia cardiaca.
3. Cefalea pulsátil, taquicardia, palpitaciones, angina de pecho, enrojecimiento facial.
4. Nauseas, vómitos, anticuerpos antinucleares.

## 23. Expresará porque son útiles los vasodilatadores en el tratamiento de la hipertensión arterial.

Son muy útiles porque:

- Producen vasodilatación por acción directa sobre la musculatura vascular.
- Disminuyen la presión arterial
- No afectan al sistema simpático.
- No presenta hipotensión ortostática.
- No hay trastornos sexuales.

## 24. Describirá las características farmacológicas de la hidralazina en el tratamiento de la hipertensión arterial.

### 1. Generalidades

La hidralazina fue abandonada porque produce **tolerancia** en su efecto antihipertensivo, actualmente se la vuelve a usar en algunas combinaciones, por ser muy potente y efectiva.

### 2. Farmacocinética

Su absorción es relativamente mala, alrededor del 25% su metabolismo es por **acetilación**: existen dos grupos poblacionales, los acetiladores "lentos" y acetiladores "rápidos", esto determina una respuesta diferente a una misma dosis en dos individuos. Aparentemente la mayor parte de los **latinos son acetiladores lentos**. Los acetiladores rápidos metabolizan rápidamente los fármacos, entonces necesitan dosis mayores que los acetiladores lentos.

Vida media: 3 - 4 hrs. Su efecto antihipertensivo dura algo más que su vida media.

### 3. Efecto Farmacológico

**No** se conoce muy bien su mecanismo de acción a nivel bioquímico celular.

Produce **vasodilatación arteriolar exclusivamente** y no venosa.

Tiene efecto antihipertensivo en el paciente acostado o de pie.

### 4. Indicaciones

1. **Hipertensión leve a moderada**, asociada a beta bloqueadores y diuréticos.
2. **Insuficiencia cardiaca**, produce vasodilatación arteriolar, disminuye la postcarga y el trabajo cardiaco. Disminuye la resistencia a la sístole del ventrículo izquierdo.

### 5. Efectos colaterales y tóxicos

1. Taquicardia refleja intensa, arritmias, dolor anginoso e incluso **infarto agudo de miocardio**, es por eso se la emplea con **beta bloqueadores**.
2. Retiene **sodio y agua**, por eso se asocia con **diuréticos**.
3. Cefaleas, sofocos, oleadas de calor, enrojecimiento, sudoración.
4. Nauseas y vómitos
5. Dosis mayores a 400 mg puede producir un cuadro análogo al **Lupus Eritematoso Sistémico**, pero a diferencia de éste, no produce lesión renal, se revierte al suspender el fármaco.

## 25. Describirá las características farmacológicas del minoxidil en el tratamiento de la hipertensión arterial.

### 1. Generalidades

Es análogo a la hidralacina pero más potente y puede reemplazarla.

### 2. Farmacocinética y dosis

Activo y muy eficaz por **vía oral**.

Vida media: Más de 4 horas, su efecto dura más de 24 hrs.

Dosis: Inicial de 5 a 10 mg./día hasta 80 mg./día. Debe administrarse en forma progresiva para evitar los efectos secundarios importantes.

### 3. Mecanismos de acción

Produce apertura de los **canales de potasio** y estabiliza la membrana a nivel de su **potencial de reposo** y evita la contracción del músculo liso **arteriolar**.

**Dilata las arteriolas, pero no las venas.**

### 4. Indicaciones

1. **Hipertensión arterial severa y refractaria**, asociar siempre con beta bloqueadores y diuréticos.

### 5. Efectos colaterales o tóxicos

**Hipotensión** por exceso de dosis

Cefalea, mareos, enrojecimiento facial.

**Taquicardia refleja intensa**, por esto se asocia a beta bloqueadores.

Retención de **sodio y agua**, por el mecanismo renina-angiotensina-aldosterona, más potente que la hidralacina, por lo tanto se debe asociar con un **diurético de asa**.

**Hipertrichosis**, su aplicación local estimula el crecimiento de los cabellos es útil en la calvicie.

## 26. Describirá las características farmacológicas del nitroprusiato de sodio en el tratamiento de la hipertensión arterial.

### 1. Generalidades

El nitroprusiato es una molécula grande y compleja que contiene hierro, un resto **nitroso y cianuro**. Administrado el nitroprusiato el glóbulo rojo desprende estas fracciones y deja el cianuro libre. El cianuro es **tóxico** al ser inhibidor del sistema de óxido reducción.

### 2. Mecanismo de acción

Activa la **guanililciclase**, que aumenta la concentración intracelular de **GMPc**, esto relaja el músculo liso vascular y produce **vasodilatación arteriolar y venosa**.

### 3. Efecto farmacológico

Produce **caída de la tensión arterial** por vasodilatación arteriolar y venosa, disminuye la RVP y el retorno venoso.

Es un **vasodilatador mixto**, muy potente, de efecto inmediato y breve.

**4. Indicaciones y dosis****1. Tratamiento de crisis hipertensiva e hipertensión maligna.****2. Insuficiencia cardíaca grave o edema agudo pulmonar.**

3. Esta contraindicada en el tratamiento **crónico** de la hipertensión.

Dosis: Se inicia con 0.5 microgramos/kg/min. por vía IV y se puede aumentar de acuerdo a la respuesta a 10 µg/kg/min. Se administra por bomba de infusión o microgotero.

**5. Efectos colaterales y tóxicos**

A dosis mayores de 10 µg/kg. se produce liberación de **cianuro**, que produce intoxicación caracterizada por: acidosis metabólica, hipotensión severa, arritmias y muerte, en su tratamiento administrar tiosulfato de sodio o hidroxicobalamina, ésta se transforma en **cianocobalamina**, que **no** es tóxica.

Si se usa más de 5 a 7 días, el paciente puede presentar intoxicación por **tiocianato**, que es un enérgico depresor y estimulante del SNC, presentando: confusión, desorientación, cuadros psicóticos, debilidad, parestesias, calambres, movimientos anormales, convulsiones y muerte.

Raro hipotiroidismo y metahemoglobinemia.

**27. Describirá las características farmacológicas del diazóxido en el tratamiento de la hipertensión arterial.****1. Generalidades**

Es una tiazida sin efecto **diurético**.

**2. Farmacocinética**

Efecto inmediato y duradero entre 8 a 12 horas, por vía IV.

**Se une enérgicamente a las proteínas del plasma.**

Vida media de 24 horas.

**3. Mecanismo de acción**

Su mecanismo de acción es por **apertura de los canales de potasio**, la célula se estabiliza a nivel del potencial de reposo y se relaja produciendo la dilatación arterial.

**4. Efecto farmacológico**

Disminuye la tensión arterial por **dilatación arteriolar pura** y no por dilatación venosa.

Produce **taquicardia refleja** y aumento del **gasto cardíaco**.

**Disminuye la secreción de insulina**, se lo ha usado por vía oral para el tratamiento de la hipoglicemia, en casos de **insulinoma**.

**5. Indicaciones y dosis****1. Tratamiento de las crisis hipertensivas.**

Dosis: 150 mg. por dosis cada 5 min. Hay respuesta adecuada entre la 3 y 4 dosis.

2. Se usa en el **tratamiento de insulinomas** por vía oral, se debe asociar a un diurético tiazídico.

**6. Efectos colaterales y tóxicos****Hipotensión importante.**

La hipotensión puede presentarse aun inyectando lentamente en pacientes con **hipoproteinemias**, por insuficiencia renal, al no haber proteínas en las que se fije el fármaco, entonces el efecto es más enérgico. También hay hipotensión si se han usado previamente **beta bloqueadores**.

**Taquicardia refleja intensa** llegando a arritmia, angina e incluso infarto del miocardio.

Aumenta la glicemia.

Retiene agua y sodio, produce **edema** cuando se usa por tiempo prolongado.

**28. Describirá las características farmacológicas de los bloqueadores de los canales de calcio en el tratamiento de la hipertensión arterial.**

### 1. Generalidades

Son los antagonistas del calcio, dilatan las **arteriolas periféricas**, disminuyendo así la presión arterial.

### 2. Clasificación

1. **Nifedipina** y análogos, tienen efecto principal a nivel vascular.
2. **Diltiazem** es del grupo intermedio, comparte acciones de cada grupo.
3. **Verapamilo** tiene efecto principal a nivel cardiaco.

### 3. Lugar y mecanismo de acción

Existen canales de tipo L, T y N

Los **canales L** están en el corazón y en el músculo liso vascular y no vascular.

Los **canales T** y **N** se encuentran en el sistema nervioso y glándulas.

La nifedipina, diltiazem y verapamilo cierran los **canales L** y **no** así los **canales T** y **N** e inhiben el influjo de calcio, sobre el **músculo liso vascular arteriolar** y lo relajan.

### 4. Efecto farmacológico

Disminuyen la tensión arterial por vasodilatación arteriolar, disminuyendo la resistencia periférica total (RPT).

No modifican la presión en el paciente acostado o de pie.

La nifedipina actúa principalmente sobre el lecho vascular, no es depresora del corazón, pero es un **antihipertensivo potente**.

El grupo del verapamilo aparte de su efecto vascular menos intenso que la nifedipina, tienen un efecto **depresor sobre el corazón** por lo que disminuye:

- La frecuencia cardiaca
- La conductividad auriculoventricular
- La excitabilidad
- La contractilidad

### 5. Farmacocinética

La **biodisponibilidad** de verapamilo y del diltiazem es muy **escasa**, debido a un primer paso metabólico muy enérgico, es por eso que las dosis orales son mucho mayores que las inyectables.

La nifedipina tiene una biodisponibilidad mucho mayor.

La vida media es de 3 a 4 horas para la nifedipina y el diltiazem, hasta 6 horas para el verapamilo.

La nifedipina es muy liposoluble y es rápidamente absorbida por **vía sublingual**, produciendo sus efectos en **5 a 10 minutos**.

### 6. Indicaciones

1. En la hipertensión **leve a moderada** especialmente en pacientes con angina o taquiarritmia supraventricular. La mejor la nifedipina
2. En la **crisis hipertensiva** se usa la nifedipina por vía sublingual.
3. Profilaxis de la **migraña**
4. **Fenómeno de Raynaud's**
5. **Espasmo esofágico**
6. La **Amlodipina** es un nuevo antagonista del calcio posee una biodisponibilidad cercana al 65% frente al 20% de los antagonistas clásicos. Actúa de diferente manera a las otras dihidropiridinas, ya que posee un radical aminoferente. Su vida media es la más larga, aparece su efecto lentamente y evita los efectos secundarios típicos que provocan otros calcioantagonistas de efecto rápido. Dosis única diaria de 5 mg, por esto se ha empezado a utilizar como fármaco de primera línea en HTA **leve y moderada**.

**7. Efectos colaterales y tóxicos**

La nifedipina puede producir **taquicardia refleja**.

El verapamilo y diltiazem pueden producir **braquicardia**, al deprimir las funciones del corazón.

La nifedipina produce hipotensión arterial, en pacientes depletados de volumen por uso de diuréticos.

El verapamilo puede precipitar **insuficiencia cardiaca**, por disminución de la frecuencia cardiaca y bloqueo AV.

Todos producen:

Enrojecimiento de la cara

Mareos, náuseas, vómitos, estreñimiento.

Retención de líquidos, por el mecanismo renina-angiotensina-aldosterona, se debe asociar **diuréticos**.

**29. Describirá las generalidades históricas de los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina en el tratamiento de la hipertensión arterial.**

Uno de los avances más importantes que se ha producido en la terapéutica cardiovascular ha sido la introducción de los inhibidores de la ECA. Este proceso se inició en 1981 con la introducción del **captopril**. Aprobado inicialmente para el tratamiento de la hipertensión grave y refractaria, pronto se aceptó para el tratamiento de cualquier hipertensión y también para el de la insuficiencia cardiaca congestiva. Luego se diseñaron nuevos inhibidores de la ECA, el primero de estos compuestos de "segunda generación", el **anapril**, fue seguido de otros muchos como el **lisinopril**, **benazepril**, **ramipril**. Los nuevos fármacos presentan diferentes características farmacocinéticas, pero todos ellos son de acción **prolongada** (una sola dosis al día); además su absorción no está influida por la ingesta simultánea del alimento.

**30. Describirá las características fisiológicas del funcionamiento del sistema renina-angiotensina, aldosterona y bradiquinina.**

La **renina** es una proteasa que cataliza la liberación hidrolítica del decapeptido angiotensina I, a partir del angiotensinógeno, es sintetizada y almacenada en el riñón a nivel del aparato yuxtarglomerular.

La renina actúa sobre el **angiotensinógeno** y éste se convierte en **angiotensina I**, un decapeptido, de **poca** actividad biológica, que gracias a la acción de la **enzima convertidora de angiotensina** (ECA) se convierte en **angiotensina II**, un octapeptido biológicamente **activo**.

Los efectos de la angiotensina II :

1. Produce una potente **vasoconstricción arteriolar**, aumentando la resistencia vascular periférica y regulando la tensión arterial.

2. Actúa sobre la glándula suprarrenal, aumentando la secreción de **aldosterona**, que retiene **sodio y agua**, esto **aumenta** el volumen plasmático, siendo otro mecanismo de regulación de la tensión arterial.

Los efectos de la bradikinina :

Potentísimo **vasodilatador**

Estimula la secreción de **prostaglandinas vasodilatadoras**

La bradikinina es **destruida** por acción de la ECA.

**31. Describirá las características farmacológicas de los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina en el tratamiento de la hipertensión arterial.**

**1. Generalidades**

Los inhibidores de la ECA varían en su farmacocinética, pero tienen los mismos efectos farmacológicos.

**2. Lugar y mecanismo de acción**

Los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) **disminuyen** la conversión de **angiotensina I** a **angiotensina II** a nivel renal y evitan la inactivación de la **bradikinina** por lo tanto:

**Producen importante vasodilatación arteriolar**

**Disminuye la secreción de aldosterona.**

**Modifican poco el gasto y la frecuencia cardiaca**

**3. Farmacocinéticas y de dosificación**

**Captopril:**

Absorción **rápida** con biodisponibilidad de 70 %

Vida media: menos de 3 horas, por lo que se administra 2 ó 3 veces al día.

Se distribuye en todos los tejidos menos en el SNC.

Dosis: 25 mg 2 veces al día

**Enalapril se convierte en enalaprilat**

Vida media de 11 horas

Dosis 10 a 20 mg, 1a 2 veces al día.

**Lisonopril**

Se absorbe lentamente

Vida media de 12 horas.

Dosis de 10 a 80 mg. 1 vez al día.

**4. Indicaciones**

**1. Hipertensión esencial**

**2. Insuficiencia cardiaca congestiva**

**3. Para disminuir a progresión de la insuficiencia renal en diabéticos.**

**5. Efectos colaterales y tóxicos.**

**Hipotensión severa, hipotensión ortostática**

**Insuficiencia renal aguda**

Hiperkalemia, angioedema, **tos seca**

**Depresión** de la médula ósea especialmente con el captopril: neutropenia, pancitopenia.

**Proteinuria**, asociada a nefropatía con cambios mínimos en la membrana basal, efecto del captopril que es generalmente reversible.

Alteraciones del gusto, rash alérgico cutáneo, fiebre medicamentosa.

Estos efectos son menores con el enalapril, el lisinopril y los nuevos inhibidores, aparentemente porque carecen del grupo sulfhidrilo.

**6. Interacciones farmacológicas**

No asociar con:

**1. Diuréticos ahorradores de potasio:** Triamtereno, espironolactona y aliloride, se pueden producir hiperpotasemias severas.

**2. Suplementos de potasio.**

**3. AINES o antiinflamatorios no esteroideos:** aspirina, fenilbutazona, indometacina, naproxen, ibuprofen hacen que disminuye el efecto de los inhibidores de la ECA, por lo que **bloquean la vasodilatación** mediada por las bradikinas, se debe en parte a la acción de las **prostaglandinas**, que son bloqueadas por las drogas AINE.

**32. Esquematizará las pautas generales del tratamiento antihipertensivo.**

La importancia del adecuado tratamiento de la hipertensión arterial radica en que su inadecuado tratamiento, **incrementa la morbilidad y la mortalidad** de origen cardiovascular y disminuye **significativamente** la expectativa de vida del paciente.

Un adecuado manejo terapéutico disminuye la morbimortalidad del hipertenso, esto se logra mediante:

1. La **disminución de las cifras tensionales** con medidas higiénico dietéticas y fármacos.
2. La corrección de otros **factores de riesgo cardiovascular** como:
  - Tabaquismo
  - Hipercolesterolemia
  - Hipertrigliceridemia
  - Hiperinsulinemia
  - Intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes mellitus
  - Obesidad
  - Alcoholismo
  - Vida sedentaria
  - Factores dietéticos inadecuados (en sodio, calcio, potasio, magnesio, fibra)

### 33. Esquematizará las pautas generales del tratamiento antihipertensivo de pacientes ambulatorios.

El tratamiento del paciente hipertenso comienza en una **buena explicación** del problema, ya que la hipertensión esencial no se cura.

El manejo terapéutico de la hipertensión arterial **leve a moderada** comienza en la restricción de **sodio** de la dieta, la disminución de **peso** del paciente obeso y el **ejercicio** regular.

El manejo farmacológico de la hipertensión leve puede ser efectivo con **monoterapia**, generalmente con el uso de un antihipertensivo de los siguientes grupos: Inhibidores de la ECA, bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores alfa 1 selectivos y simpaticopléjicos centrales, no comenzar con diuréticos y beta bloqueadores porque éstos aumentan los riesgos de secuelas vasculares.

Si con la monoterapia no se logra controlar la hipertensión arterial, se añadirá un medicamento que tenga un **diferente mecanismo** de acción y con mínima toxicidad, puede ser un diurético.

En el caso que sean necesarios 3 antihipertensivos para controlar al paciente hipertenso, se preferirá asociar un **diurético** a un **simpaticopléjico** o un **inhibidor de la ECA** y estos con un **vasodilatador directo**.

**Siempre se insistirá en la posibilidad del fracaso del tratamiento por falta de cumplimiento de las órdenes médicas por parte del paciente.**

### 34. Esquematizará las pautas generales del tratamiento antihipertensivo de pacientes con urgencias hipertensivas.

Se presentan en pacientes con **hipertensión grave no bien controlada** o pacientes que **suspenden en forma súbita** su tratamiento antihipertensivo.

Las presentaciones clínicas más frecuentes son:

#### **Alteraciones hemodinámicas**

#### **Arteriopatías progresivas**

#### **Encefalopatía hipertensiva** caracterizada por:

Cefalea intensa, confusión mental, visión borrosa, náuseas, vómitos.

Deficiencias neurológicas focales, convulsiones, estupor, coma, muerte.

Se las trata con antihipertensivos parenterales como el **nitroprusiato de sodio** o el **diazóxido**, pueden ser eficaces el **labetolol**, **trimetafan**, **hidralazina**. Luego se podrá asociar diurético como la **furosemida** y pasar luego a antihipertensivos por vía oral como la **nifedipina** o **captopril**.

**35.- Esquematizar el arco reflejo barorreceptor.**

**36.- Esquematizar los sitios anatómicos del control de la presión arterial.**

## Tema 19: Farmacología del Sistema Cardiovascular

### Subtema: Fármacos para el tratamiento de la Angina de Pecho

#### Objetivos de aprendizaje

#### 1. Definirá los siguientes términos usados frecuentemente en angina de pecho.

##### 1. Angina de pecho

La angina de pecho se define como el dolor **sofocante, opresión o malestar** por a nivel torácico, atribuible a la **isquemia miocárdica**, que es producida por acumulación de metabolitos en el músculo cardiaco, por falta de llegada de **oxígeno**.

##### 2. Tipos de angina de pecho

###### 1. Angina de esfuerzo - estable

La angina de esfuerzo (clásica), es provocada por la **actividad física** o por otras situaciones que implican un aumento de la demanda de oxígeno por el miocardio.

###### 2. Angina de reposo - inestable

Es la **angina de reposo**, se desencadena de manera **espontánea** sin relación aparente con los cambios en el consumo de oxígeno del miocardio, debido a espasmos de las arterias coronarias generalmente **ateroescleróticas**.

Tiene como variedad a la **angina variante**, vasoespástica o de Prinzmetal, que se caracteriza por crisis dolorosas en reposo y elevación del segmento ST durante éstas.

Cuando una **angina de reposo** tiene cambios de: caracter, frecuencia, duración y se produce bajo reposo, recibe el nombre de **angina inestable** y expresa la posibilidad **inminente** de infarto agudo de miocardio.

###### 3. Cardiopatía isquémica

Es producida por un **deficiente** flujo sanguíneo al músculo cardiaco por alteraciones patológicas (**obstrucción ateromatosa**) de sus arterias coronarias, se manifiesta como **angina de pecho o infarto de miocardio**. Es una de las causas mas graves y comunes de morbimortalidad.

##### 3. Canales de calcio

Los canales de calcio de la membrana celular pueden ser divididos, de acuerdo al mecanismo que los activa en:

**Canales dependientes del voltaje.**

**Canales operados por receptores (Ej. receptores alfa 1).**

###### A. Efectos sobre los canales dependientes del voltaje:

Los principales efectos farmacológicos de los BCC resultan del bloqueo de los canales dependientes del voltaje y se subdividen en tres tipos: **L, T y N**.

**L = Lentos o largos** en la conductancia

**T = Transitorios** en la duración

**N = Neuronal** en su distribución

El conducto de calcio **tipo L** predomina en el músculo liso y cardiaco.

Los conductos tipo **T y N** se encuentran en las neuronas y en la mayor parte de las glándulas secretoras.

#### 2. Describirá los acontecimientos fisiopatológicos que producen angina de pecho.

La causa principal de la angina de pecho es un **desequilibrio** entre el oxígeno **requerido** por el miocardio y el oxígeno **suministrado** a través de los vasos coronarios.

En la angina **clásica o aterosclerótica** la causa es la obstrucción de los vasos coronarios por una **placa de ateroma**.

La angina **angiospástica o variante** se produce cuando existe un **espasmo transitorio** en porciones localizadas de los vasos coronarios.

**A. Factores que controlan las demandas miocárdicas de oxígeno**

1. **Esfuerzo o tensión de la pared. A mayor tensión, mayor consumo de O<sub>2</sub>.**
2. **Frecuencia cardíaca. A mayor frecuencia, mayor consumo de O<sub>2</sub>.**
3. **Contractibilidad.**
3. **Metabolismo en reposo.**
4. **Energía de activación.**

El corazón es un órgano aeróbico que depende **totalmente** del aporte continuo de oxígeno para su funcionamiento, por lo tanto la circulación coronaria debe suministrarle constantemente oxígeno. **El miocardio extrae el 75% del oxígeno disponible.**

Durante el ejercicio y las situaciones de stress, existe un aumento de la frecuencia cardíaca, la contractilidad, la tensión parietal y la presión arterial, el miocardio entonces necesita más oxígeno y si existe **coronariopatía obstructiva**, aparecerán los fenómenos de **isquemia coronaria** (angina de pecho).

**B. Factores que regulan el aporte coronario de oxígeno**

1. **Gradiente de perfusión coronaria:** La diferencia entre presión diastólica aórtica y presión telediastólica del ventrículo izquierdo. **Cuanto mayor es la diferencia, mayor será el flujo coronario.**

2. **Duración de la diástole:** El músculo cardíaco comprime los vasos coronarios durante la sístole, por lo que el **flujo coronario efectivo** se realiza durante la **diástole**.

3. **La resistencia vascular coronaria**, regulada por:

**Factores intrínsecos:**

- Tono vegetativo, actividad autónoma.
- Productos metabólicos.

**Factores extrínsecos:**

- Compresión mecánica de los vasos intramiocárdicos, durante la sístole.

**3. Clasificará los diferentes grupos de medicamentos antianginosos.**

**1. Nitratos y Nitritos:**

- Nitroglicerina
- Dinitrato de isosorbide.
- 5-Mononitrato de isosorbide (5-MNIS).
- Nitrito de amilo.
- Tetranitrato de eritribol.
- Tetranitrato de pentaeritribol.

**2. Bloqueadores de los canales de calcio (BCC).**

**A. Fenilalcoilaminas:**

- Verapamil y análogos:
  - Gallopamil
  - Tiapamil

**B. Benzotiazepinas:**

- Diltiazem

**C. Dihidropiridinas:**

- Nifedipidina y análogos.

Nitrendipina	Nimodipina
Nicardipina	Felodipina
Nisoldipina	Isradipina
Amlodipina	

**D. Difenilpiperazinas:**

Cinarizina  
Flunarizina

**E. Otros:**

Prenilamina  
Bepridil  
Perhexilina

**3. Bloqueadores beta adrenérgicos****A. Cardioselectivos**

Atenolol	Esmolol
Acebutolol	Metaprolool

**B. No cardioselectivos**

Propranolol	Nadolol
Betaxolol	Oxprenolol
Bisoprolol	Arteolol
Celiprolol	Pindolol
Timolol	

**4. Indicará el objetivo básico del tratamiento de la angina de pecho.**

Los fármacos utilizados en la angina de pecho **disminuyen** los requerimientos de oxígeno del miocardio al disminuir la resistencia vascular periférica, el gasto cardiaco o ambos.

**5. Esquematizará la farmacocinética básica de los nitratos y nitritos usados en la angina de pecho.**

Parámetro	NTG	DNIS	5-MNIS
Absorción	Pobre	Completa	Completa
Biodisponibilidad			
- Sublingual	30-50%	30-60%	100%
- Oral	20%	25%	100%
- Percutánea	10-20%	10-30%	- - -
Vida media	2-6 min	1,2 hrs	4,5 hrs.
Metabolitos activos	Sí	Sí	No
Excreción	Renal	Renal	Renal

Son derivados del ácido nítrico y nitroso, el nitrito de amilo es un líquido muy volátil, la nitroglicerina es un líquido moderadamente volátil y el DNIS es un compuesto sólido.

La biodisponibilidad esta influenciada por el efecto de primer paso producido por la nitrato reductasa hepática, que inactiva el fármaco.

En cambio la vía sublingual, rápidamente alcanza concentraciones terapéuticas en sangre, siendo la duración de su efecto breve (15-30 min).

Para efectos más prolongados se administran preparaciones orales o cremas transdérmicas, que contienen medicamentos suficientes para mantener valores sanguíneos adecuados del fármaco o de sus metabolitos.

El nitrito de amilo, al ser un líquido muy volátil, se inhala, se absorbe rápidamente y evita el efecto del primer paso hepático.

Los metabolitos parcialmente desnitratados tienen vida media prolongada.

## 6. Explicará la farmacodinamia de los nitratos y nitritos usados en la angina de pecho.

Una vez desnitratada la nitroglicerina, se produce el óxido nítrico que reacciona con el receptor que **activa la guanililciclase e incrementa el GMPc**, éste produce la defosforilación de la cadena ligera de miosina, inhibiendo la contracción del músculo liso vascular y lo relaja, también parece intervenir en la producción de **prostaglandinas**.

### 1. Efectos en el músculo liso vascular:

Se relajan todos los segmentos del sistema vascular.

La relajación de las grandes venas aumenta la capacitancia venosa.

Disminuye la precarga ventricular (puede producir hipotensión y síncope).

El efecto es benéfico en la insuficiencia cardíaca con precarga alta.

### 2. Efectos indirectos o mediados por baroreceptores:

La hipotensión es detectada por los baroreceptores y se produce la **descarga simpática** con:

Aumento la frecuencia cardíaca (taquicardia)

Aumento la contractilidad cardíaca

El nitrito de amilo, por su acción rápida, puede producir **venoconstricción refleja**, como respuesta a la dilatación arterial.

En otros órganos con músculo liso la duración de la acción farmacológica es breve y sus efectos carecen de interés clínico.

### 3. Otros efectos:

Puede producir **metahemoglobinemia**, llevando a seudocianosis, hipoxia tisular y muerte, sin embargo este efecto mismo tóxico es útil en caso de **intoxicación por cianuro**.

## 7. Explicará los efectos colaterales y tóxicos de los nitratos y nitritos usados en la angina de pecho.

1. **Directos:** Hipotensión ortostática y cefalea pulsátil persistente.

2. **Indirecto:** Taquicardia refleja

3. Otros: Rubor, sensación de calor facial, vértigo, nerviosismo, mareos, sudor frío, debilidad, erupciones o dermatitis exfoliativa, náuseas, vómitos.

## 8. Explicará la tolerancia producida con los nitratos y nitritos usados en la angina de pecho.

La exposición continua (industria química, fábrica de explosivos) o la administración repetida de nitratos conduce al cabo de unos días a la aparición de **tolerancia** es decir a una **reducción** del efecto farmacológico que obliga a incrementar la dosis para producir el mismo efecto.

La tolerancia es probablemente secundaria a la depleción de los grupos **sulfhidrilo**.

La tolerancia se puede **evitar o minimizar** administrando los nitratos en forma **intermitente**.

## 9. Indicará las contraindicaciones de los nitratos y nitritos usados en la angina de pecho.

1. Antecedentes de hipersensibilidad a estos fármacos.

2. Hipotensión marcada o shock.

3. Infarto agudo de miocardio con baja presión de llenado ventricular.

4. Primer trimestre del embarazo.

5. Anemia.

6. Hipertensión endocraneal.
7. Estenosis aórtica severa o estenosis mitral.
8. Taponamiento cardiaco.
9. Pericarditis constrictiva.

**10. Esquematizará los efectos benéficos y adversos de los nitratos y nitritos usados en la angina de pecho.**

<b>Efectos benéficos potenciales</b>	<b>Resultado</b>
Volumen ventricular reducido Reducción de la presión arterial Reducción del tiempo de eyección	Reducción en el requerimiento miocárdico de oxígeno
Vasodilatación de las arterias coronarias epicárdicas	Alivio del espasmo de la arteria coronaria
Aumento de la circulación colateral Disminución de la presión diastólica del ventrículo izquierdo	Mejoría del riesgo al miocardio isquémico Mejoría del riesgo subendocárdico
<b>Efectos adversos potenciales</b>	
Taquicardia refleja Aumento del reflejo en la contractilidad	Aumento del requerimiento miocárdico de oxígeno
Disminución del tiempo del riesgo diastólico debido a la taquicardia	Disminución del riesgo miocárdico

**11. Explicará el por que son usados los nitratos y nitritos en las diferentes tipos de angina de pecho.**

**a. Nitratos en la angina de esfuerzo por que:**

- Disminuyen el retorno venoso al corazón
- Reducción del volumen intracardiaco
- Disminuye la presión arterial
- La presión intraventricular disminuye
- Menor tensión parietal (disminuye el volumen ventricular izquierdo).

**Todo lo anterior reduce Irequerimiento de oxígeno por el miocardio.**

Ademas aumentan el calibre de las arterias coronarias epicárdicas. Disminuyen el flujo sanguíneo coronario. Sin embargo, el alivio de la angina de esfuerzo se debe a la **menor** demanda de oxígeno por el miocardio y **no al aumento del flujo** sanguíneo coronario.

**b. Nitratos en la angina variante por que:**

Relajan los músculos lisos de las **arterias coronarias epicárdicas**, por lo tanto hay alivio del **espasmo** arterial coronario.

**c. Nitratos en angina la inestable por que:**

El principal mecanismo de las crisis anginosas de **reposo** es la **oclusión trombótica recurrente** en el sitio de las placas ateroscleróticas, por ello **se debe combinar nitratos con BCC (verapamilo) o beta bloqueadores**. También se puede usar aspirina y/o heparina.

## 12. Explicará las generalidades básicas de los bloqueantes de los canales de calcio usados en la angina de pecho.

Los fármacos más utilizados como bloqueantes de los canales de calcio (BCC) en el tratamiento de la angina de los grupos A, B y C, son: el verapamil, el diltiazem, la nifedipina y sus análogos.

Los bloqueadores de los canales de calcio, constituyen un grupo heterogéneo de fármacos, con importantes diferencias farmacológicas no solamente entre los BCC clasificados en diferentes grupos, sino también entre los fármacos de un mismo grupo, especialmente entre las dihidropiridinas.

Las diferencias en los distintos tipos de BCC esta determinada por su "**selectividad**", ya que cada uno tiene un efecto distinto en cada tejido.

El **verapamilo** tiene un efecto mayor sobre el **corazón** que sobre los vasos y disminuye el débito y la frecuencia cardiaca.

El **diltiazem** "comparte" los efectos del verapamilo que actúa más sobre el **corazón** y de la nifedipina que actúa más sobre los **vasos**.

La **nifedipina** actúa más sobre las **arterias**, muy poco sobre el corazón y las venas, es un vasodilatador arterial.

La **flunarizina** y la **cinarizina** actúan a nivel del sistema nervioso central (conductos semicirculares del laberinto) y son útiles en casos de migraña, vértigo, mareos, etc.

La **amlodipina**, **felodipina**, **nitrendipina** son de **segunda generación**, incluyen nuevos fármacos del grupo de las dihidropiridinas, tienen un mecanismo de acción idéntico, se diferencian por algunas propiedades farmacocinéticas y su perfil farmacodinámico, especialmente su **selectividad tisular**. Entre los BCC de segunda generación el más importante y mejor estudiado es la **amlodipina**, su diferencia estructural primaria con la nifedipina es la presencia de una cadena lateral de un grupo amino en la posición 2 del anillo de dihidropiridina. Aparentemente esta **modificación estructural** es la responsable de su perfil farmacológico y farmacocinético tan exclusivo para la amlodipina, que la diferencia de los calcio antagonistas de primera generación. En forma general, los calcio antagonistas poseen tasas de depuración altas, volúmenes de distribución bajo y vidas medias cortas, sin embargo, la **amlodipina** tiene un **alto volumen** de distribución y una velocidad de eliminación **lenta**, con una vida media de **30 horas** frente a 1 a 2 horas de los BCC de primera generación.

## 13. Explicará la farmacocinetica de los bloqueantes de los canales de calcio usados en la angina de pecho.

Fármaco	Absorción	Inicio de acción	Vida media	Disposición
Diltiazem	40-65%	< 3 minutos después de su administración intravenosa > 30 minutos después de su administración oral.	3-4 horas	Poca fijación a las proteínas plasmáticas pero extensamente desacilado. El medicamento y metabolitos son excretados en las heces.
Nicardipina	35%	20 minutos después de su administración oral.	2-4 horas	Metabolizado en parte en el hígado.
Nifedipina	45-70%	< 1 minutos después de su administración intravenosa, 5-12 minutos después de su administración sublingual u oral.	4 horas	Aproximadamente 90% se fija a las proteínas plasmáticas; metabolizado a un lactato ácido. El fármaco y metabolitos son excretados en 80% en la orina.

Nimodipina	13%	No hay datos disponibles	1-2 horas	Ampliamente metabolizado.
Verapamil las	20-35%	< 1.5 minutos después de su proteínas plasmáticas; 30 minutos después de su administración oral.	6 horas	Cerca del 90% se fija a administración intravenosa, 80% es eliminado en el hígado por el primer paso después de su administración oral. Cerca del 70% es eliminado por los riñones; 15% por las vías gastrointestinales.

#### 14. Explicará los efectos generales de los bloqueantes de los canales de calcio y su relación con sus indicaciones terapéuticas.

##### A. Efectos sobre los canales de calcio

El conducto de calcio **tipo L** contiene varios receptores para fármacos.

La nifedipina y las otras dihidropiridinas se fijan a un sitio receptor, en tanto que el verapamil y el diltiazem se unen a otros sitios receptores, relacionados pero **no idénticos**.

Los conductos de calcio tipo T y N son menos sensibles al bloqueo por los BCC.

Los BCC se fijan a los conductos de las membranas despolarizadas y **disminuyen marcadamente la corriente de calcio** de transmembrana y producen relajación del músculo liso.

##### B. Efectos sobre el músculo liso

Produce relajación intensa y duradera del músculo liso, el músculo liso vascular es más sensible, lo son menos, el músculo liso bronquiolar, gastrointestinal y uterino.

Las **arteriolas** son más relajadas que las venas, por esto la **hipotensión es rara**.

La dilatación arterial, produce disminución de la presión arterial por esto se los usa en el tratamiento de la **hipertensión arterial**.

**Disminuyen** la resistencia vascular periférica, efecto útil en la **angina de pecho**.

Disminuyen el **tono arterial coronario** de utilidad en la **angina variante**.

##### C. Efectos sobre el músculo cardíaco.

**Reducen o bloquean** la generación del impulso en el **nodo sinoauricular** y la conducción en el **nodo AV**, el verapamil y diltiazem son de utilidad en la taquiarritmia supraventricular.

Reducen la contractilidad cardíaca y el gasto cardíaco son útiles en la **angina de pecho**, porque disminuye el requerimiento de oxígeno por el miocardio.

La nifedipina es menos **depresora sobre el corazón** que el verapamil o el diltiazem, no afecta la conducción auriculoventricular.

El verapamil también bloquea los **receptores alfa** que contribuye a la vasodilatación periférica, disminuye la tensión de la pared ventricular, lo cual **reduce** los requerimientos de oxígeno del miocardio.

El verapamil y el diltiazem disminuyen la frecuencia cardíaca, también alivian y previenen el espasmo arterial coronario, **son útiles en la angina variante**.

El **antagonismo simpático inespecífico** es más notable con el **diltiazem** y mucho menos con el verapamil, la nifedipina puede producir **taquicardia refleja** importante en respuesta a la hipotensión.

##### D. Efectos en el músculo esquelético.

Los BCC no tienen **ningun** efecto sobre el músculo esquelético.

##### E. La nimodipina y vasos sanguíneos cerebrales.

La nimodipina es lipofílica y **atraviesa** la barrera hematoencefálica, mejor que otros BCC.

En la hemorragia subaracnoidea se produce **vasoespasm**, la nimodipina por su **efecto vasodilatador cerebral** y por **reducir** las demandas de oxígeno por las neuronas (efecto neuroprotector) está indicada en la **hemorragia subaracnoidea**.

**F. Otros efectos de los BCC.**

El verapamil **inhibe** la liberación de insulina.

Pueden interferir con la **agregación plaquetaria** y el desarrollo de lesiones **ateromatosas**.

El verapamil **bloquea** la glucoproteína transportadora P170.

**15. Indicará los efectos colaterales y tóxicos de los bloqueantes de los canales de calcio usados en la angina de pecho.**

**A. Efectos tóxicos mayores.**

Importante depresión cardíaca y vascular que puede producir:

Paro cardíaco

Braquicardia

Bloqueo auriculoventricular

Insuficiencia cardíaca congestiva

Hipotensión arterial

**Estos efectos son más importantes si el paciente recibe beta bloqueadores.**

**B. Efectos tóxicos menores (no hacen suspender el tratamiento).**

Rubor facial, vértigo, fatiga o desfallecimiento,

Náuseas, estreñimiento, diarrea.

**16. Esquematizará los efectos tóxicos y la dosis de los bloqueantes de los canales de calcio usados en la angina de pecho.**

Medicamento	Dosis y vía	Toxicidad
Diltiazem	75-150 ug/kg, por vía intravenosa; 30-80 mg cada 6 horas por vía oral.	Hipotensión, desfallecimiento, rubor, braquicardia.
Nicardipina	20-40 mg. cada 8 horas por vía oral.	Edema, desfallecimiento, cefalea, rubor.
Nifedipina	3-10 ug/kg, por vía intravenosa; 10-40 mg. cada 8 horas por vía oral.	Hipotensión, desfallecimiento, rubor, náusea, estreñimiento, edema dependiente.
Nimodipina	60 mg. cada 4 horas por vía oral.	Cefalea, diarrea.
Verapamil	75 ug/kg, intravenosa; 80-160 mg cada 8 horas por vía oral.	Hipotensión, depresión miocárdica, insuficiencia cardíaca, edema dependiente.

**17. Enumerará las indicaciones generales de los bloqueantes de los canales de calcio.**

**1. Cardiopatía Isquémica angina de pecho.**

**2. Hipertensión arterial.**

**3. Taquiarritmias supraventriculares (Las dihidropiridinas no son útiles).**

**4. Miocardiopatía hipertrófica**

5. Enfermedad y fenómeno de Raynaud.
6. Accidentes isquémicos cerebrales transitorios.
7. Hemorragia subaracnoidea (nimodipina).
8. Migraña (nimodipina, flunarizinal).
9. Preservación tisular postinfarto.
10. Espasmo esofágico y del diafragma.

18. Explicará porque se usan los beta bloqueadores en la angina de pecho.

1. Disminuyen la frecuencia cardiaca.
2. Disminuyen la presión arterial.
3. Disminuyen la contractilidad cardiaca.

19. Explicará que efectos benéficos y adversos de los beta bloqueadores usados en la angina de pecho.

1. Efectos benéficos:

Disminuyen los requerimientos miocárdicos de oxígeno, tanto en reposo como en ejercicio, **alivian la angina y mejoran la tolerancia al ejercicio.**

Una frecuencia cardiaca más baja implica mayor perfusión diastólica.

2. Efectos adversos:

Aumenta el **volumen final diastólico** por:

Disminución de la **frecuencia cardiaca.**

Aumento en el **tiempo de eyección.**

20. Enumerará las indicaciones generales de los beta bloqueadores.

1. Angina de esfuerzo para el tratamiento crónico y profiláctico.
2. Hipertensión arterial.
3. Taquiarritmias supraventriculares y ventriculares.
4. Infarto agudo del miocardio, disminuyen el riesgo de reinfarto y muerte.
5. Cardiomiopatías hipertróficas.
6. Hipertiroidismo.
7. Estados de ansiedad.
8. Profilaxis de la migraña.
9. Glaucoma (solución oftálmica de Timolol).
10. Emergencias hipertensivas y feocromocitoma.

La combinación de **beta bloqueadores** con **nitratos** es muy útil, por que los beta bloqueadores sirven para **prevenir** la angina **inducida por ejercicio**, pero no para la angina **vasoespástica**.

21. Enumerará los efectos colaterales generales de los beta bloqueadores usados en la angina de pecho.

1. Efectos relacionados al bloqueo beta extravascular:

**Broncoespasmo** estan contraindicados en pacientes con EPOC.

**Hipoglicemia** que se enmascara por la respuesta simpática, estan contraindicados en diabetes mellitus).

El efecto **inotrópico negativo**, pueden exacerbar o precipitar insuficiencia cardiaca congestiva y el bloqueo cardiaco o braquicardia).

2. Náusea, diarrea, constipación.

3. Alucinaciones, pesadillas, depresión, impotencia.
4. **Hipertensión** de rebote o **angina** por supresión brusca.
5. Incrementan los niveles de **triglicéridos** y disminuyen los valores de **HDL**.

## FARMACOLOGIA DEL APARATO RENAL

### 1. Introducción

#### 1. Concepto de diurético

Son drogas que actúan eliminando el contenido de agua intersticial y vascular del organismo, a través de un aumento de la eliminación de orina.

El aumento de la eliminación de orina puede deberse a: Aumento de la eliminación de NaCl, inhibición de la anhidrasa carbónica, acidificación de la orina y acción osmótica.

La potencia farmacológica de los diuréticos está dada por la disponibilidad de agua y electrolitos en el lugar en el que actúan.

### 2. Clasificación de los diuréticos

#### 1. Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica

Acetazolamida  
Diclorofenamida  
Etozizolamida  
Metazolamida

#### 2. Tiacidas

1. Grupo I  
Clorotida  
2. Grupo II  
Hidroclorotida  
Hidroflumetiada  
3. Grupo III  
Benzotida  
Bendroflumetiada  
Triclorometiada  
Metclotida  
4. Grupo IV  
Politiada  
Ciclotida  
5. Congéneres  
Indapamida  
Clortalidona  
Quinetazona  
Metolazona

#### 3. Agentes de Asa

1. Furosemida y análogos  
Furosemida  
Piretanida  
Bumetanida

#### 2. Acido Etacrínico y análogos

Acido Etacrínico  
Indacrinona  
Ticrinafen

#### 4. Ahorradores de Potasio

Espironolactona  
Triamtereno  
Amiloride

#### 5. Osmóticos

Manitol  
Urea

### 3. Fisiología renal

- 1.- Los glomerulos filtran alrededor de 180 lt. de agua al dia.
- 2.- El 80% se reabsorbe en el Túbulo Contorneado Proximal y el Asa de Henle.
- 3.- Poco en el Túbulo Contorneado Distal, Colector debido a la presencia de hormona anti-diurética.
- 4.- El agua difunde pasivamente por gradiente osmótico que lo establece el Sodio y el Cloro que actuan por transporte activo.
- 5.- El 67% del Sodio es filtrado y se reabsorbe en el TCP, excretandose solo 150 meq/dia de los cuales:
  - 1.- 25% es en el Asa de Henle
  - 2.- 5 % en el Túbulo Distal
  - 3.- 3 % en el Túbulo Colector
- 6.- El bicarbonato para ser reabsorvido en el TCP para lo que necesita Anhidrasa Carbónica.
- 7.- Cuando se pierde Sodio es acompañado por Cloro, Potasio y Agua, ademas de bicarbonato.

### 4. Mecanismos de transporte en los túbulos renales

## 5. Inhibidores de la anhidrasa carbónica

### 1. Generalidades

Son los precursores de los diuréticos modernos al estudiar los efectos de las sulfonamidas bacteriostáticas.

Se encuentra en mayor proporción en el tubulo contorneado proximal catalizando las reacciones de hidratación / deshidratación del CO<sub>2</sub> provocando diuresis del bicarbonato de sodio.

### 2. Clasificación

- 1.- Acetazolamida
- 2.- Diclorofenamida
- 3.- Etozizolamida
- 4.- Metazolamida

### 3. Química

La acetazolamida tiene un grupo sulfamilo (-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) que es esencial en su actividad

### 4. Farmacocinética

Se absorben bien por vía oral

Alteran el pH urinario a los 30 min. su máximo es a las 12 horas.

Se secretan por el segmento S<sub>2</sub>.

### 5. Farmacodinamia

Al inhibirse la anhidrasa carbonica se deprime la reabsorción de bicarbonato, produciendo un desequilibrio del pH luminal, el cual puede hacerse ácido.

En otros sitios de la nefrona puede ser reabsorbida la anhidrasa carbonica por un mecanismo que no se conoce, por lo que solo se inhibe el 85% de su acción en el tubulo y el 45% del total del bicarbonato del riñón.

También evita la reabsorción de NaCl y la natruresis resultante es acompañada por bicarbonato y no por cloruro.

La inhibición de la anhidrasa carbónica también se produce en otros sitios como el ojo, pancreas, etc.

### 6. Indicaciones y dosis

#### 1. Glaucoma

El humor acuoso tiene altas concentraciones de ion bicarbonato al ser inhibida la anhidrasa carbonica no se produce el humor, disminuyendo la presión intraocular.

#### 2. Alcalinización de la orina

Al alcalinizarse la orina se mejora la eliminación de los ácidos débiles como la aspirina, en casos de intoxicación.

#### 3. Reducción de reservas de bicarbonato corporal

En casos de alcalosis metabólica crónica puede ser útil asociada a otros diuréticos.

También en la alcalosis metabólica posthipercápica.

#### 4. Mal de montaña agudo

La acetazolamida mejora el rendimiento físico de la altura, la disnea, mareo, náusea, que a veces pueden llegar a edema pulmonar agudo.

#### 5. Otros

En casos de epilepsia

Parálisis periódica por hipopotasemia

Hiperfosfatemia grave

### 7. Toxicidad

#### 1. Acidosis metabólica hiperclorémica

Por pérdida crónica de bicarbonato, que a la vez disminuirá su efecto diurético.

2. Calculos renales  
Por la producción de fosfaturia e hipercalciuria.
3. Desperdicio renal de K  
Se produce una perdida importante de K junto con el bicarbonato.
4. Otros  
Mareos  
Parestesias  
Reacciones de hipersensibilidad.

#### 8. Contraindicaciones

1. Cirrosis hepática  
Por la disminución de la excreción urinaria de NH<sub>4</sub> puede producir encefalopatía hepática.

### 6. Tiacidas

1. Generalidades  
Nacen luego de buscar inhibidores de la anhidrasa carbonica mas potentes, aumentando la excreción de sodio y cloro mas que de bicarbonato.

#### 2. Clasificación

1. Grupo I  
1.- Clorotiacida
2. Grupo II  
1.- Hidroclorotiacida  
2.- Hidroflumetiácida
3. Grupo III  
1.- Benzotiacida  
2.- Bendroflumetiácida  
3.- Triclorometiácida  
4.- Meticlotiacida
4. Grupo IV  
1.- Politiácida  
2.- Ciclotiacida
5. Congéneres  
1.- Indapamida  
2.- Clortalidona  
3.- Quinetazona  
4.- Metolazona

#### 3. Química

Son del grupo de las sulfonamidas, tambien llamadas benzotiacidas.  
Tienen un grupo sulfamilo sin substituir  
Su potencia diurética no se relaciona con la inhibición de la anhidrasa carbónica.  
La substitución por diferentes radicales le dan su potencia farmacológica.

#### 4. Farmacocinética

Son absorbidas por via oral.  
Se metabolizan en forma diferente.  
La indapamida se excreta por el sistema biliar por lo que se la puede usar en la insuficiencia renal.  
La clortalidona se absorbe lentamente y tiene efectos mas duraderos.  
Compien en su secreción con los ácidos orgánicos como el acido úrico.

#### 5. Farmacodinamia

Inhiben la reabsorción del Na Cl en los primeros segmentos del túbulo distal, no se conoce el mecanismo de esta inhibición.

No actúan con el calcio, pero por su acción sobre la paratohormona estimula la reabsorción de calcio.

#### 6. Análogos y variantes

Tienen las mismas características que las tiazidas.

#### 7. Indicaciones clínicas y dosis

1. Hipertensión arterial
2. Insuficiencia cardiaca congestiva
3. Hipercalciuria idiopática
4. Diabetes insípida nefrogénica

#### 8. Toxicidad

1. Debilidad, fatiga, parestesias
2. Depleción de potasio
3. Alcalosis metabólica
4. Hiperglicemia
5. Hiperuricemia e hiperlipidemia
6. Hiponatremia
7. Reacciones alérgicas

#### 9. Contraindicaciones

1. Cirrosis hepática
2. Insuficiencia renal
3. Toxicidad con digital

### 7. Diuréticos de Asa

#### 1. Generalidades

Tienen las mismas propiedades diuréticas que las tiazidas.

Debido a que actúan sobre la rama gruesa ascendente del asa de Henle evitando la reabsorción del NaCl, producen un efecto diurético mayor que cualquier otro grupo.

#### 2. Clasificación

1. Furosemida y análogos
  - 1.- Furosemida
  - 2.- Piretanida
  - 3.- Bumetanida
2. Acido Etacrínico y análogos
  - 1.- Acido Etacrínico
  - 2.- Indacrinona
  - 3.- Ticrinafen

#### 3. Química

La furosemida y sus análogos son derivados de las sulfonamidas.

Tienen un grupo carboxilo con una fracción sulfamilo en la posición meta.

El ácido etacrínico no es una sulfonamida, es un derivado del ácido fenoxiacético, tiene un radical metileno asociado a la cisteína que le da la actividad.

#### 4. Farmacocinética

Son absorbidos rápidamente por vía oral y se filtran en el riñón.

Actúan inmediatamente por vía endovenosa.

Su efecto dura de 2 a 3 horas.

#### 5. Farmacodinamia

Actúan sobre la rama gruesa ascendente del asa de Henle, evitando la reabsorción del NaCl y arrastrando agua hacia el túbulo.

También incrementan la excreción de cationes divalentes como el Mg y Ca, debido a la disminución del potencial positivo.

Además producen un aumento de la circulación sanguínea en varios lechos vasculares debido a vasodilatación arteriolar.

## 6. Indicaciones clínicas y dosis

### 1. Edema pulmonar agudo

Por su efecto rápido en la disminución del volumen plasmático.

Por su efecto vaso dilatador de varios lechos vasculares, por lo que disminuye el retorno venoso.

### 2. Edema refractario

Debido a la potencia del acarreo del agua intersticial, sin comprometer el contenido intravascular.

Preferentemente en pacientes con insuficiencia renal y con sobrecarga de líquidos.

### 3. Hipercalcemia

En el tratamiento de la hipercalcemia aguda, ya que produce una excreción importante de este catión, debe asociarse solución salina al tratamiento para evitar depleción de volumen.

### 4. Hipernatremia e hiperpotasemia

Debido a producir una importante excreción de Na y K.

Debe asociarse con solución salina, para evitarse la pérdida de cloro y depleción de los líquidos extracelulares.

### 5. Insuficiencia renal aguda

Al aumentar el flujo sanguíneo renal y evitar que se produzca la necrosis tubular aguda.

### 6. Hiperuricemia

El ácido etacrínico y sus derivados inhiben la reabsorción tubular de ácido úrico, por lo que son uricosúricos.

## 7. Toxicidad

Deshidratación

Alcalosis metabólica hipopotasémica

Hipomagnesemia

Hipercalcemia

Ototoxicidad

## 8. Contraindicaciones

Tienen reacciones de idiosincrasia y de hipersensibilidad, por lo que debe tomarse en cuenta las reacciones cruzadas con las sulfonamidas.

## 8. Ahorradores de potasio

### 1. Generalidades

Antagonizan en forma directa o indirecta el efecto de la aldosterona en el túbulo colector cortical.

Se usan asociados a los diuréticos que eliminan K para disminuir su excreción.

### 2. Clasificación

1.- Espironolactona

2.- Triamtereno

3.- Amiloride

## 3. Química

Son esteroides sintéticos.

## 4. Farmacocinética

Se absorben por vía oral.

Se metabolizan en el hígado.

El comienzo de su efecto farmacológico es lento y se produce luego de varios días.

## 5. Farmacodinamia

Se unen a los receptores citoplasmáticos de los mineralocorticoides impidiendo la translocación del complejo receptor.

Antagonizan competitivamente a la aldosterona, por lo que evita la excreción de potasio a nivel del tubulo colector.

## 6. Indicaciones clínicas

Asociados a diuréticos naturréticos para evitar la pérdida importante de potasio con la diuresis.

## 7. Toxicidad

Producen hiperpotasemia

Acidosis metabólica hiperclorémica

Ginecomastia

## 8. Contraindicaciones

No administrar conjuntamente con sustancias que tengan potasio.

Paciente con insuficiencia renal crónica.

Con cuidado en los pacientes con insuficiencia hepática.

**9. Osmóticos**

## 1. Generalidades

Son sustancias hipertónicas que se quedan en el lumen del túbulo produciendo un medio hiperosmolar, que para ser compensado arrastra agua hacia el interior del túbulo.

## 2. Clasificación

1.- Manitol

2.- Urea

3.- Glicerol

## 3. Farmacocinética

Al ser mal absorbidos deben ingresar por vía endovenosa.

Por vía oral producen diarrea osmótica.

Su acción es casi inmediata.

## 4. Farmacodinamia

Actúan sobre el túbulo proximal, rama descendente del asa, tubulo colector, que son permeables al agua.

## 5. Indicaciones clínicas

1. Aumentar el volumen urinario

2. Reducir la presión intracraneal e intraocular

## 6. Toxicidad

Hiponatremia dilucional

Cefalea, náuseas, vómitos

## 7. Contraindicaciones

Insuficiencia cardíaca congestiva

Edema pulmonar agudo

## FARMACOLOGIA DEL APARATO RESPIRATORIO

### 1. Introducción

La vida es posible en el ser humano, gracias a la presencia de oxígeno en el aire que respiramos, cuando existe una deficiencia en el aporte del oxígeno se producen alteraciones metabólicas en todos nuestros órganos, que hacen a la anoxia incompatible con la vida. En los casos de anoxia o hipoxia será necesario restituir lo más rápido posible el flujo de oxígeno hacia los tejidos.

Aunque la tos es un mecanismo fisiológico de defensa, frente a la presencia de elementos extraños y secreciones excesivas en el árbol bronquial, existen oportunidades donde la tos es no productiva y por lo tanto produce un círculo vicioso de irritación - tos - irritación, manifestada por una tos persistente no productiva, que se vuelve molesta y perjudicial, para esto podemos usar medicamentos que calman el reflejo de la tos.

Cuando las secreciones de las vías respiratorias son adherentes y escasas, se hace muy difíciles el expectorarlas por medio de la tos, por lo que es necesario mejorar el contenido líquido de las secreciones a través de una hidratación adecuada y posiblemente el uso de expectorantes y mucolíticos.

### 2. Oxigenoterapia

El oxígeno es un agente terapéutico que no puede dissociarse de la mecánica respiratoria, que además requiere un aeroducto adecuado, para el correcto ingreso del oxígeno hacia los pulmones.

#### 1. Farmacodinamia

##### 1. Valores normales

El aire ordinario contiene un 20.9 % de oxígeno con una presión parcial de 159 mmHg.

La presión de oxígeno (PO<sub>2</sub>) en los alveolos es de 100 mmHg.

La presión de oxígeno en la sangre es de 90 mmHg. por lo tanto existe 10 mmHg. de gradiente de presión.

La saturación de la hemoglobina es del 96 %.

#### 2. Técnicas de administración

##### 1. Tienda

Es la colocación del paciente debajo de una tienda de plástico transparente cubriéndole toda la cama, donde ingresa el aire humidificado, atemperizado y con una concentración de oxígeno del 25 al 50 %. permitiéndole movimientos a voluntad en su unidad.

##### 2. Campanas

Es la colocación de una campana plástica transparente a nivel de la cabeza, logrando una concentración de oxígeno del aire inspirado del 50 al 80%, se utiliza generalmente en niños menores.

##### 3. Sonda nasal

Se coloca una sonda o cánula a nivel de las fosas nasales del paciente por donde se le administra oxígeno puro y humidificado, el cual inspirado con el aire del ambiente, logra a una concentración de 40 a 60 % de oxígeno.

##### 4. Mascarilla

A través de una mascarilla que cubre la boca y la nariz se administra oxígeno en una concentración del 80 al 100% en algunas oportunidades a presión a través de respiradores.

##### 5. Sonda endotraqueal

Es la colocación de una sonda a nivel del árbol bronquial del paciente a través de la boca o una traqueostomía lo que permite introducirle oxígeno a concentraciones del 80 al 100% , además a diferentes volúmenes y presiones a través de respiradores o aparatos de anestesia.

##### 6. Oxígeno hiperbárico

El paciente debe estar dentro de una cámara de alta presión, en la que se introduce el oxígeno puro entre 1 a 3 atmosferas de presión.

### 3. Indicaciones clínicas

#### 1. Anoxia Anóxica

1. Ventilación inadecuada  
Por falta de mecánica respiratoria, por lo que hay que aumentar la cantidad de oxígeno inspirado.

Ejemplo traumas torácicos.

2. Interferencia con la difusión  
Alteración en el transporte del oxígeno a través de la membrana alveolocapilar.

Ejemplo neumonias.

#### 3. Anormalidades de ventilación - perfusión

Cuando flujo del oxígeno inspirado o exalado no es adecuado.  
Ejemplo el asma bronquial.

#### 2. Anoxia anémica

Debido a la disminución de la hemoglobina.  
Ejemplo las hemorragias.

#### 3. Anoxia por estancamiento

Por cambios circulatorios locales.  
Ejemplos de choque e infarto.

#### 4. Anoxia histotóxica

Producida por lesión de la célula.  
Ejemplo el envenenamiento por cianuro.

### 4. Reacciones adversas

#### 1. Depresión respiratoria

Debido a que nuestro aparato respiratorio reacciona mas por la concentración de CO<sub>2</sub>, al darle concentraciones elevadas de oxígeno se pierde el estímulo respiratorio y el paciente pierde el reflejo que lo hace respirar.

#### 2. Irritación e las vias aereas

La introducción del oxígeno puro dentro las vias respiratorias las deseca y produce una acción lesiva que lleva a un proceso inflamatorio bronquial por lo que siempre el oxígeno debe administrárselo humedo, haciéndolo burbujear el agua.

#### 3. Fibroplasia retrolenticular

Hace algunos años de produjo ceguera de recién nacidos, al tener en la incubadora un ambiente con elevadas concentraciones de oxígeno, lo que producía fibroplasia retrolenticular en el ojo.

### 5. Preparaciones

#### 1. Balones verdes.

Debido a regulaciones internacionales el oxígeno debe venir en frascos metálicos verdes con un tipo de rosca especial para conectarlos a manómetros reguladores de presión y volumen de la salida del oxígeno.

#### 2. Oxígeno hiperbárico

Por medio de una cámara con 3 atmosferas de presión y oxígeno 100%  
Se usa para: Envenenamientos por CO<sub>2</sub>  
Gangrena gaseosa  
Choque

### 3. Antitusígenos

#### 1. Concepto

Son sustancias que disminuyen el reflejo tusígeno que se origina por irritación de los receptores de las vías respiratorias, este impulso es llevado por el vago y el simpático al centro de la tos, en el bulbo raquídeo, cuya respuesta es la estimulación violenta de los músculos intercostales y diafragmático, produciendo la expulsión violenta de aire de las vías respiratorias y junto con ello elementos extraños al árbol respiratorio.

#### 2. Clasificación

##### 1. Antitusígenos de acción central

##### 1. Derivados opiáceos

1. Codeína
2. Noscapina
3. Dextrometorfán
4. Levopropoxifeno

##### 2. Derivados no opiáceos

1. Clofediamol
2. Caramifeno
3. Oxolamina

##### 2. Antitusígenos de acción periférica

1. Benzonatato
2. Carbetapentano

#### 3. Antitusígenos de acción central

##### 1. Farmacocinética

Se absorben por vía oral  
Se metabolizan en el organismo  
Se excretan por riñón

##### 2. Farmacodinamia

Actúan deprimiendo el centro de la tos a nivel del bulbo, evitando que se produzca el reflejo tusígeno.

La droga patrón en la potencia farmacológica es la codeína.

La noscapina: Además es espasmolítico, broncodilatador, no deprime el centro respiratorio, no es adictivo.

La oxolamina: Además tiene acción antiinflamatoria, espasmolítica intestinal, vasodilatadora e hipotensora, analgésica, antipirética y anestésica periférica.

El clofediamol: Tiene un efecto antihistamínico H<sub>1</sub>.

##### 3. Efectos colaterales

La codeína y dextrometorfano: Broncoconstricción y estreñimiento.

La noscapina: Meteorismo, constipación, insuficiencia cardíaca congestiva.

La oxolamina: Vértigos, mareos, anorexia, náuseas y sequedad de boca.

##### 4. Aplicaciones clínicas

Se las usa en:

- 1.- Tos improductiva.
- 2.- Hemoptisis
- 3.- Insuficiencia cardíaca
- 4.- Broncoscopias, broncografías.

### 4. Expectorantes

#### 1. Concepto

Los expectorantes son medicamentos que aumentan la secreción bronquial y traqueal, especialmente aumentando su contenido líquido, por lo que disminuyen la viscosidad de las secreciones, haciendo mas facil su expectoración.

## 2. Clasificación

1. Expectorantes de acción refleja
  1. Ipecacuana
  2. Polígala
  3. Citratos potasio y sodio
  4. Cloruro de amonio
2. Expectorantes de acción directa
  1. Aceites esenciales
    1. Trementina
    2. Hidrato de terpina
    3. Mentol
    4. Eucaliptol
    5. Anis
  2. Balsamos
    1. Benjui
    2. Tolú

## 3. Expectorantes de acción refleja

### 1. Concepto

Los expectorantes de acción refleja son fármacos que aumentan la producción de secreciones en el arbol bronquial, pero actuando en forma indirecta, ya que estimulan a la mucosa gástrica y duodenal, que a través del sistema nervioso parasimpático tambien estimula las glándulas secretorias del arbol bronquial.

### 2. Clasificación

1. Ipecacuana
2. Polígala
3. Citratos potasio y sodio
4. Cloruro de amonio

### 3. Farmacocinética

Se absorven por via oral

La ipecacuana: tambien por vía subcutanea e intramuscular.

Se excretan por riñon

### 4. Farmacodinamia

Aumentan las secreciones del tracto respiratorio aumentando la fluidificación del moco bronquial y traqueal a través de irritar la mucosa gástrica y duodenal, produciendo una estimulación refleja de las glándulas secretorias del arbol bronquial.

### 5. Efectos colaterales y tóxicos

Anorexia, nauseas, vómitos, diarrea y acidosis.

NO se debe emplearse en pacientes con patología hepática y renal.

### 6. Aplicaciones clínicas

- 1.- Tos poco productiva
- 2.- Secreciones escasas y adherentes.

## 4. Expectorantes de acción directa

### 1. Concepto

Los expectorantes de acción directa son fármacos que actúan en forma directa sobre las glándulas secretoras del árbol respiratorio aumentando sus secreciones. Son más potentes que los de acción refleja.

2. Clasificación

1. Aceites esenciales
  1. Trementina
  2. Hidrato de terpina
  3. Mentol
  4. Eucaliptol
  5. Anís
2. Balsamos
  1. Benjuí
  2. Tolú

3. Farmacocinética

Se absorben por vía oral y parenteral.  
Se excretan por pulmones y riñones.

4. Farmacodinamia

Al entrar en contacto con las células de las glándulas secretoras del árbol bronquial, producen una importante estimulación, aumentando la secreción de moco traqueal y bronquial.

5. Efectos colaterales y tóxicos

Pueden producir:

- 1.- Náuseas, vómitos, diarrea, albuminuria y hematuria.
- 2.- Excitación psíquica, delirio, convulsiones y muerte.
- 3.- Se trata la intoxicación con lavado gástrico y las convulsiones con tiopental sódico.

6. Aplicaciones clínicas

Para tratar por medio de nebulizaciones o vaporizaciones:

- 1.- Traqueobronquitis
- 2.- Bronquitis aguda
- 3.- Laringitis, sinusitis

## 5. Mucolíticos

1. Concepto

Son sustancias que destruyen las estructuras fisicoquímicas de las secreciones bronquiales, produciendo disminución de su viscosidad a través de una disgregación del moco bronquial, que facilita su expulsión.

2. Clasificación

1. Disminuyen tensión superficial
  1. Tiloxapol
2. Destruyen la cohesión intermolecular
  1. Acetilcisteína
3. Liberación de enzimas hidrolíticas
  1. Bromhexina

3. Características particulares

1. Tiloxapol

Actúa disminuyendo la tensión superficial y evitando la conformación de burbujas de aire en las secreciones bronquiales lo que aumenta su desecación y adherencia, por lo que permite la penetración de agua en su composición y hace más fácil su expectoración.

Actualmente es muy poco usado.

2. N-Acetilcisteína

1. Química

Es la L cisteína, N acetil.

## 2. Farmacocinética

La mayor parte de la dosis se consume en su acción farmacológica, el resto se absorbe por el epitelio pulmonar.

Se desacetilada en el hígado a cisteína y luego se metaboliza.  
Actúa inmediatamente introducida al árbol respiratorio.

## 3. Farmacodinamia

La viscosidad de las secreciones respiratorias depende de su contenido de mucoproteínas. La acetilcisteína ejerce una acción mucolítica gracias a que su grupo sulfhidrilo rompe las uniones disulfuro de las mucoproteínas y licuefacta las secreciones, volviéndolas menos viscosas.

## 4. Efectos secundarios

Rinorrea  
Estomatitis  
Hemoptisis  
Reacción asmátiforme en paciente asmáticos.  
Rash cutáneo

## 5. Indicaciones terapéuticas

Secreciones espesas, viscosas y adherentes como en: Neumopatías, bronquiectasias, atelectasias, fibrosis quística, enfisema.

## 6. Forma de uso y dosificación

De 1 a 2 ml de soluciones del 10 ó 20% que debe administrarse con nebulizadores, aerosoles o por instilación endotraqueal directa.

## 3. Bromhexina

Es un derivado sintético que libera a la luz bronquial enzimas hidrolíticas de origen lisosómico y que alteran la trama microfibrilar de las secreciones bronquiales.

Se biotransforma por oxidación y conjugación.

Se administra por vía oral en dosis de 16 mgs. tres veces al día.

Aunque tiene buena tolerancia puede producir molestias gastrointestinales y elevación de transaminasas.

## 6. Farmacoterapia del asmático

### 1. Introducción

La reacción asmática está desencadenada por un incremento en la sensibilidad de la tráquea y los bronquios a diversos estímulos, estos desencadenan un estrechamiento de las vías aéreas por broncoconstricción que dificulta el acto respiratorio y la hematosis.

Se caracteriza por presentar: Accesos de tos episódicos y recurrentes con disnea y sensación de opresión en el pecho y jadeo.

Histopatológicamente encontramos: Contracción del músculo liso no vascular, engrosamiento de la mucosa por edema, infiltración celular (eosinófilos) y espesamiento del moco bronquial.

Los diferentes mecanismos por medio de los que se desencadena un ataque asmático al presente no están muy bien definidos, por lo que solo se puede concluir que el broncoespasmo del asmático es el resultado de la combinación de la liberación de mediadores, reacciones de hipersensibilidad y acciones reflejas parasimpáticas, por lo que existen diferentes formas de tratarse el asma en forma eficaz.

### 2. Modelo inmunológico del asma

Según el modelo inmunológico, la producción del asma está mediada por anticuerpos reagénicos (IgE) que están unidos a las células cebadas de la mucosa de las vías aéreas, al exponerse la mucosa nuevamente a la acción del antígeno se desencadena la liberación de mediadores como la histamina, sustancia de liberación lenta de la anafilaxia (SRL-A), leucotrienos (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>), factor quimiotáctico eosinófilo, factor quimiotáctico neutrófilo y otros, luego de

difundirse en las paredes de las vías respiratorias, producen la contracción de la musculatura lisa bronquial, edema, infiltración celular y aumento de las secreciones mucosas.

Este modelo no responde a todas las formas de inducción etiopatogénica del asma por lo que se postula, que el broncoespasmo asmático es el resultado de la combinación de la acción de mediadores liberados y la hiperesensibilidad refleja del sistema parasimpático.

### 3. Fármacos antiasmáticos

1. Profiláctico del asma
  - 1.- Cromolín sódico
2. Metilxantínicos
  - 1.- Teofilila
  - 2.- Teobromina
  - 3.- Cafeína
  - 4.- Aminofilina
3. Simpaticomiméticos
  - 1.- Acción alfa y beta  
Adrenalina  
Efedrina  
Isoproterenol
  - 2.- Acción Beta 2  
Salbutamol  
Metaproterenol  
Albuterol  
Terbutalina  
Bitolterol
4. Antagonistas muscarínicos
  - 1.- Atropina
  - 2.- Bromuro de ipratropio
5. Glucocorticoides
  - 1.- Prednisona
  - 2.- Beclometazona
  - 3.- Triamcinolona

### 4. Características particulares

#### 1. Cromolín Sódico

1. Química  
Químicamente es el cromoglicolato disódico.  
Es una sal insoluble.
2. Farmacocinética
  - 1.- Se absorbe menos del 1 % en el tubo digestivo.
  - 2.- Cuando se aplica por inhalación solo llega a los pulmones, el 8 al 10% de la dosis, luego pasa fácilmente a la circulación general.
  - 3.- Tiene una vida media de 80 minutos.
  - 4.- Se excreta por vía biliar y renal.
3. Farmacodinamia  
Impide que los antígenos actúen sobre las células cebadas o mastocitos evitando la liberación de los mediadores, esto debido a que impide el influjo transmembranal de calcio provocado por la interacción Antígeno - Anticuerpo en la superficie de las células cebadas específicamente, inhibiendo la liberación de mediadores y el factor quimiotáctico de neutrófilos,

ademas inhibe a la fosfodiesterasa, aumentando el AMPc intracelular que controla el tono muscular del arbol respiratorio.

#### 4. Efectos colaterales

- 1.- Irritación de la faringe, tos.
- 2.- Sequedad de boca.
- 3.- Disnea, sensación de constricción torácica.
- 4.- Dermatitis, miositis, gastroenteritis en el 2% de los pacientes.
- 5.- Infiltración pulmonar eosinófila.
- 6.- Reacción anafiláctica.

#### 5. Indicaciones terapéuticas

1.- Para hacer tratamiento profiláctico del asma, porque evita la reacción inmunológica que desencadena la broncoconstricción, por lo que disminuye la frecuencia de los ataques asmáticos.

- 2.- Rinitis alérgica.
- 3.- Mastocitosis sistémica
- 4.- Alergias del tracto intestinal.
- 5.- Queratoconjuntivitis alérgica.

#### 6. Dosis y vias de administración

Se administra:

- 1.- Como profiláctico del asma bronquial, usar 20 mgs. en inhalación de la cápsula 4 veces al día.
- 2.- Como profiláctico del broncospasmo inducido por alergenos o el ejercicio se da 20 mgs. en dosis única antes de la exposición.
- 3.- Para la rinitis alérgica solución nasal al 4% administrada 6 veces al día.
- 4.- Para la mastocitosis sistémica 100 a 200 mgs. por via oral 4 veces al día.
- 5.- Como antialérgico gastrointestinal 200 mgs. 4 veces al día de 15 a 20 minutos antes de las comidas.
- 6.- Para la queratoconjuntivitis alérgica en solución del 2 al 4% de 4 a 6 veces al día.

## 2. Metilxantínicos

### 1. Química

- 1.- La teofilina es la 1-3 dimetilxantina
- 2.- La teobromina es la 3-7 dimetilxantina
- 3.- La cafeina es la 1-3-7 trimetilxantina
- 4.- La aminofilina es la mezcla de la teofilina mas la etilendiamina.

### 2. Farmacocinética

Se absorben bien por via oral.  
Se metabolizan a nivel hepático.  
Se eliminan por riñon.

### 3. Farmacodinamia

Mecanismo de acción:

1.- Broncodilatador, al relajar directamente el musculo liso bronquial y de los vasos sanguineos pulmonares, debido al aumento del AMPc por inhibición de la fosfodiesterasa que degrada los nucleótidos cíclicos, tambien alteraría la concentración del calcio en el musculo liso, bloquea los receptores de adenosina e inhibe la liberación de histamina y leucotrienos de los mastocitos.

2.- Estimulante respiratorio por estimulación probablemente directa del centro respiratorio a nivel medular, aumentando su sensibilidad al dióxido de carbono.

Acciones farmacológicas:

- 1.- Broncodilatación
- 2.- Estimulación respiratoria
- 3.- Vasodilatador coronario
- 4.- Aumento de la diuresis
- 5.- Estimulación cardiaca (taquicardia sinusal , aumento del gasto cardiaco)
- 6.- Estimulan las secreciones gástricas.
- 7.- Estimulación cerebral cortical (aumento de la agilidad mental) a dosis bajas y convulsiones a dosis altas por estimulación medular.
- 8.- Vasoconstricción de vasos cerebrales, vasodilatación en el resto del organismo.

4. Efectos colaterales

- 1.- Irritación de la mucosa gástrica por aumento de las secreciones gástricas.
- 2.- Reflujo gastroesofágica, pirosis.
- 3.- Diarrea
- 4.- Temblor, nerviosismo, cefalea.
- 5.- Arritmias

5. Indicaciones terapéuticas

- 1.- Pacientes asmáticas
- 2.- Bronquitis
- 3.- Enfisema pulmonar
- 4.- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

6. Dosis y vias de administración

- 1.- La dosificación debe ser individualizada calculándose en base al peso corporal de la masa muscular.
- 2.- En crisis asmática dosis de carga de 5 mgs. por kg. de peso corporal en 30 minutos.
- 3.- Dosis de mantenimiento por vía endovenosa de 0.7 mg/kg/hora
- 4.- Dosis por vía oral 3 a 4 mg/kg cada 6 horas.

### 3. Broncodilatadores adrenérgicos

1. Química

- 1.- La adrenalina y el isoproterenol son derivados del catecol por lo tanto sensibles a la catecol O metiltransferasa.
- 2.- La terbutalina y salbutamol son derivados terciarios del butilo por lo que tiene mayor afinidad por lo receptores beta 2

2. Farmacocinética

- 1.- Adrenalina e isoproterenol son inactivos por via bucal.
- 2.- La terbutalina, salbutamol, albuterol y metaproterenol se absorben por via oral.
- 3.- Se metabolizan hígado.
- 4.- Se excretan por via renal.

3. Farmacodinamia

Mecanismo de acción:

- 1.- Produce estimulación de la adenilciclasa, que cataliza la formación del AMPc, por lo que aumenta el AMPc intracelular.

Acción farmacológica:

- 1.- Estimulan los receptores beta 2 produciendo relajación del músculo liso respiratorio.

- células cebadas.
- 2.- Inhiben la liberación de las sustancias broncoconstrictoras de las
  - 3.- Aumentan la actividad motora de los cilios en el tracto bronquial.
4. Efectos colaterales
    - 1.- Cefaléa, ansiedad, nerviosismo, temblor.
    - 2.- Taquicardia, palpitaciones, arritmias, hipertensión.
    - 3.- Nauseas, vómitos.
  5. Indicaciones terapéuticas
    - 1.- Asma bronquial: Beta 2 estimulantes.
    - 2.- Bronquitis, bronquiectasias, enfisema pulmonar: Beta 2 estimulantes
    - 3.- Reacciones anafilácticas, angioedema: Adrenalina
    - 4.- Parto prematuro: Terbutalina
  6. Dosis y vias de administración
 

Como broncodilatador:

    - 1.- Adrenalina:
      - a) Inhalación oral de solución al 1% según necesidades.
      - b) Inyección subcutánea de 0.5 mg. repetidos a intervalos entre 20 min. y 4 horas, de acuerdo a necesidad.
    - 2.- Efedrina: Por vía oral 25 a 50 mg. cada 3 a 4 horas.
    - 3.- Isoproterenol: Inhalación oral de solución al 0.25% de 6 a 12 oportunidades, no mas de 3 tratamientos.
    - 4.- Salbutamol
      - a) Inhalación oral de de 0.18 mg. 2 inhalaciones, con intervalo de 4 a 6 horas.
      - b) Por vía oral comprimidos de 2 a 6 mg. 3 a 4 veces al día.
    - 5.- Terbutalina
      - a) Inhalación oral de solución de 0.4 mg. 2 inhalaciones con intervalos de 4 a 6 horas.
      - b) Por vía oral comprimidos de 2.5 a 5 mg. cada 6 horas.
    - 6.- Metaproterenol
      - a) Inhalación oral de solución de 0.65 mg. por dosis cada 4 a 6 horas.
      - b) Por vía oral comprimidos de 20 mg. cada 6 horas.

#### 4. Antagonistas muscarínicos

1. Química
 

La atropina (ya estudiada).  
El bromuro de ipratropio se lo extrae de las hojas de *Datura stramonium*, es un derivado del amonio cuaternario.
2. Farmacocinética
 

El bromuro de ipratropio se absorbe deficientemente, su acción puede considerársela como local y no penetra al SNC.
3. Farmacodinamia
 

Mecanismo de acción

  - 1.- Los antagonistas muscarínicos inhiben en forma competitiva el efecto de la acetilcolina sobre la musculatura lisa bronquial.
  - 2.- Puede inhibir la liberación de los mediadores químicos, al bloquear los receptores colinérgicos de los mastocitos.

Efecto farmacológico

  - 1.- Produce broncodilatación y disminuyen las secreciones bronquiales.
4. Efectos colaterales

- 1.- Taquicardia
- 2.- Agitación
- 3.- Retención urinaria
- 4.- Pérdida de la acomodación visual.

5. Indicaciones terapéuticas
  - 1.- Asma extrínseco
  - 2.- Bronquitis crónica
  - 3.- Enfisema pulmonar
  - 4.- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

6. Dosis y vias de administración

Atropina:

- 1.- Inhalación oral de 0.05 a 1 mg/kg en nebulizaciones cada 4 a 6 horas.

Ipratropio:

- 1.- Inhalación oral de 0.018 a 0.04 mg. en 1 ó 2 inhalaciones 3 ó 4 veces al día, con un intervalo de 4 horas entre cada dosis.

## 5. Glucocorticoides

1. Generalidades

Pueden reducir la obstrucción de las vias respiratorias al potenciar los efectos de los agonistas beta 2 adrenérgicos, además modifican la reacción inflamatoria de la mucosa bronquioalveolar, al inhibir la liberación del ácido araquidónico, que es el precursor de la producción de los eicosanoides, por lo tanto de los leucotrienos.

El uso de glucocorticoides en el tratamiento del asma es riesgoso ya que puede llevar a la insuficiencia suprarrenal aguda, por lo que es todavía controvertido, se reserva solo para pacientes que no respondan adecuadamente a otros fármacos.

2. Usos y vias de administración

En comprimidos e inyectable.

- 1.- Por via oral de 30 a 60 mg. de prednisona por día.
- 2.- Por via endovenosa 1 mg/kg. de metilprednisona cada 6 horas, usar solo de 7 a 10 días, luego disminuir la dosis lentamente.

En aerosol:

- 1.- Inhalación oral de beclometasona en dos oportunidades, 4 veces al día, puede usársela por 10 a 12 semanas, luego disminuir la dosis lentamente.

## FARMACOLOGIA DEL APARATO DIGESTIVO

### 1. Introducción

Anualmente se gastan millones de dolares en medicamentos que alivian las molestias y enfermedades del aparato digestivo, estos medicamentos generalmente corrigen el defecto o exceso en la producción de sustancias que regulan y realizan el proceso digestivo, otras veces actuan acelerando o frenando la motilidad del tubo digestivo, en algunos casos es dificil evaluar el verdadero efecto farmacológico de un medicamento, ya que muchas alteraciones patológicas en el aparato digestivo tienen una importante influencia del sistema nervioso y de tipo psicológico, por lo tanto trataremos de estudiar los fármacos cuya aplicación clínica este claramente definida y aceptada.

### 2. Clasificación

1. Antieméticos
  1. Dimenhidramato
  2. Bromhidrato de escopolamina
  3. Difenhidramina
  4. Clorhidrato de Meclizina
  5. Tietilperazina
  
2. Antiulcerosos
  1. Antiácidos
    1. Hidroxido de Aluminio
    2. Hidroxido de Magnesio
    3. Carbonato de Calcio
  2. Bloqueadores H<sub>2</sub>
    1. Cimetidina
    2. Ranitidina
    3. Famotidina
  3. Defensores de mucosa
    1. Sucralfato
    2. Carbenoxolona
    3. Bismuto coloidal
  4. Inhibidor de la bomba de protones
    1. Omeprazol
  
3. Antirreflujo gastro-esofágico
  1. Estimulantes colinérgicos y dopaminérgicos
    1. Metoclorpramida
    2. Domperidona
    3. Cisapride
  2. Espumante
    1. Acido Glicirínico
  
4. Antiflatulentos
  1. Simeticona
  
5. Antidiarreicos
  1. Polvos adsorventes
    1. Carbón activado
    2. Caolin-Pectina
  2. Opiáceos y derivados
    1. Loperamida
    2. Difenoxilato
  
6. Evacuantes y laxantes intestinales
  1. Lubrificantes (suavizantes de las heces)
    1. Glicerina

2. Aceite mineral (vaselina líquida)
3. Docusato (Dioctilsulfosuccinato sódico)
2. Coloides hidrofílicos (evacuantes de masa)
  1. Metilcelulosa, carboximetilcelulosa
  2. Semilla de plántago (Psyllium)
3. Irritantes o estimulantes de la pared intestinal
  1. Cascara sagrada, hojas de sen
  2. Bisacodilo
4. Catárticos hiperosmóticos salinos
  1. Citrato de magnesio
  2. Hidróxido de magnesio

### 3. Antieméticos

#### 1. Dimenhidramato

Es un antihistamínico de acción central, que actúa bloqueando los receptores muscarínicos y histamínicos H1 a nivel del centro del vómito y centros vestibulares.

Se lo usa en:

- 1.- Mareo por movimiento (cinetosis)
- 2.- Vómitos del embarazo
- 3.- Laberintitis. Síndrome de Meniere

Producen generalmente:

- 1.- Somnolencia
- 2.- Sedación

Se administra por vía oral en una dosis de 50 mg. cada 4 a 6 horas.

Bajo sus efectos no se debe conducir o hacer trabajos de precisión, ni tomar alcohol.

#### 2. Bromhidrato de escopolamina

Es un anticolinérgico que actúa deprimiendo la respuesta del centro del vómito a nivel central, su acción es de comienzo rápido y su duración breve (1/2 a 4 hrs.)

Se lo usa en:

- 1.- Mareo de movimiento (cinetosis)
- 2.- Laberintitis. Síndrome de Meniere

Produce generalmente:

- 1.- Vertigo
- 2.- Sequedad de boca
- 3.- Visión borrosa
- 4.- Taquicardia

Se administra por vía oral o subcutánea en una dosis de 0.4 a 1 mg.

#### 3. Difenhidramina

De las mismas características que el dimenhidramato se lo emplea en igual dosis, pero produce más somnolencia.

#### 4. Clorhidrato de Meclizina

Es un anticolinérgico de acción central, que tiene un comienzo de acción lento (luego de 1 hora), siendo su acción prolongada de 24 a 48 horas.

Se lo usa en:

- 1.- Mareo por movimiento
- 2.- Laberintitis. Síndrome de Meniere
- 3.- Vómitos postradiación

Produce generalmente:

- 1.- Somnolencia
- 2.- Sequedad de boca
- 3.- Visión borrosa
- 4.- Fatiga

Se lo administra por vía oral en 25 a 50 mg. una vez al día.

#### 5. Tietilperazina

De las mismas características que los anticolinérgicos, se lo administra por todas las vías, su acción dura 3 a 5 horas.

#### 4. Antiulcerosos

##### 1. Antiácidos

###### 1. Química

Son bases débiles que reaccionan con el ácido clorhídrico formando sal mas agua convirtiéndose en una gel.

###### 2. Farmacocinética

Ingresan por vía oral, se absorven muy poco en el tubo digestivo, se excretan en las heces.

###### 3. Farmacodinamia

Al consumir los hidrogeniones para formar la sal y el agua, reducen la acidez gástrica y disminuyen la actividad de la pepsina, ya que esta no se activa cuando el pH gástrico es mayor que 4.

###### 4. Características particulares

###### 1. Hidroxido de Aluminio

Tiene un grado variable de solubilidad y neutralización del ácido clorhídrico.

Produce estreñimiento y evita la absorción de los medicamentos.

###### 2. Hidroxido de Magnesio

Es insoluble, produciendo un vaciamiento gástrico mas lento, lo que hace su efecto mas prolongado.

Aumenta el peristaltismo intestinal produciendo diarrea.

###### 3. Carbonato de Calcio

No sirve para el uso prolongado por que produce hipercalcemia, que estimula la secreción de ácido clorhídrico, ademas puede producir el sindrome alcalino-lacteo.

###### 4. Asociaciones

La asociación del hidroxido de aluminio (1 parte) con el hidroxido de magnesio (3 partes), logra un equilibrio en sus efectos colaterales por lo que resulta esta asociación la mas utilizada.

###### 5. Efectos colaterales

Debido a su contenido de sodio, debe usárselos con cuidado en pacientes con insuficiencia renal y con insuficiencia cardiaca congestiva.

###### 6. Indicaciones terapéuticas

Son útiles en el tratamiento de:

- 1.- Ulceras duodenales
- 2.- Ulceras gástricas (poco)
- 3.- Reflujo gastroesofágico
- 4.- Esofagitis

Se administran 140 meq. de antiácido en suspensión líquida, una y tres horas después de los alimentos.

##### 2. Bloqueadores H<sub>2</sub>

###### 1. Química

Todas tienen una estructura química parecida al de la histamina.

###### 2. Farmacocinética

Se absorven bien y rápidamente por vía oral, no es afectada por la presencia de alimentos, su unión a las proteínas es baja y se metabolizan en hígado con efecto de primer paso significativo, eliminándose principalmente por vía renal.

### 3. Farmacodinámia

#### 1.- Mecanismo de acción

Debido al bloqueo de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina, a nivel de las células parietales gástricas, producen una disminución de la secreción ácida gástrica basal y nocturna.

#### 2.- Efectos farmacológicos

Reducen la secreción de ácido a nivel gástrico en un 85 a 100%, aliviando los síntomas y signos de la hipersecreción de ácido clorhídrico.

No modifican la motilidad, el vaciamiento, ni la secreción de moco gástrico.

No afectan la liberación de gastrina, ni otras secreciones hepáticas, ni pancreáticas.

### 4. Características particulares

#### 1. Cimetidina

Derivado del imidazol, que inhibe el citocromooxidasa P450 hepático por lo que produce muchas interacciones con medicamentos como ser: Warfarina, teofilina, fenitoina dia-cepan.

Al disminuir la acidez reduce la absorción del ketoconazol.

Antagoniza con la dihidrotestosterona y aumenta las concentraciones de prolactina, viéndose como efecto antiandrogénico: Capacidad sexual disminuida, ginecomastia.

A veces deposiciones sueltas como diarrea.

#### 2. Ranitidina

Derivado del amino-alquilfurano, no tiene grupo imidazol.

Es un inhibidor debil del citocromo P450 a nivel hepático.

Al disminuir la acidez reduce la absorción del ketoconazol.

Tiene poca afinidad por los receptores androgénicos por lo que no produce impotencia sexual, ni ginecomastia.

Se ha descrito hepatitis en algunos casos.

#### 3. Famotidina

Derivado del tiazol con las mismas características que la ranitidina.

### 5. Indicaciones terapéuticas

Son útiles en el tratamiento de:

- 1.- Úlcera duodenal
- 2.- Úlceras gástricas
- 3.- Reflujo gastroesofágico
- 4.- Síndrome de Zollinger Ellison
- 5.- Hemorragia gastrointestinal alta
- 6.- Gastritis agudas hemorrágicas

### 6. Dosis y vías de administración

1.- Cimetidina: Dosis de 300 mg. 4 veces al día y antes de acostarse por vía oral. Dosis de 300 mg. cada 6 a 8 horas por vía endovenosa o intramuscular.

2.- Ranitidina: Dosis de 150 mg. dos veces al día o 300 mg. al acostarse. Dosis de 50 mg. por vía endovenosa o intramuscular a intervalos de 6 a 8 hrs.

3.- Famotidina: Dosis de 20 mg. dos veces al día o 40 mg. al acostarse. Dosis de 50 mg. por vía endovenosa a intervalos de 6 a 8 hrs.

### 3. Protectores de mucosa

1. Sucralfato

Es la sal de aluminio de un disacárido sulfatado.

1.- Mecanismo de acción

Forma un complejo con el exudado de proteínas (albumina, fibrinógeno) de la úlcera, que se adhiere a la superficie de la úlcera péptica evitando el nuevo ataque del ácido.

2.- Efecto farmacológico

Ayuda al proceso de cicatrización de las úlceras pépticas.

Tiene pocos efectos secundarios: Estreñimiento.

Se usa en el tratamiento de úlceras duodenales en una dosis de 1 gramo 4 veces al día, 1 hora antes de las comidas y al acostarse.

No se lo debe administrar junto con antiácidos, ni bloqueantes H<sub>2</sub>.

2. Carbenoxolona

Es un derivado del ácido glicírrico (regaliz)

1.- Mecanismo de acción

Aumenta la viscosidad y producción del moco gástrico, mejorando la protección de la mucosa gastroduodenal y la úlcera, evitando la retrodifusión de los hidrogeniones.

2.- Efectos farmacológicos colaterales

Tiene efectos similares a la aldosterona, produce retención de agua, hipertensión, hipopotasemia.

Se la usa en las úlceras gástricas y duodenales en dosis de 50 mg. 3 veces al día, por vía oral.

3. Bismuto coloidal

Es el bismutato dicitrato tripotasico.

1.- Mecanismo de acción

Recubre la úlcera al combinarse con las proteínas del borde ulceroso e inactiva a pepsina, protegiéndola de su acción enzimática.

Estimula la producción de moco gástrico.

Destruye al helicobacter pilory.

Se la usa por vía oral en 30 cc. media hora antes de los alimentos. Hay que advertir al paciente que colorea las heces de negro.

4. Inhibidor de la bomba de protones

1. Omeprazol

Es un derivado del bencil imidazol

1.- Mecanismo de acción

Actúa selectivamente inhibiendo a la H<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> ATPasa que es la responsable del transporte de hidrogeniones hacia la luz de la célula parietal gástrica e intercambiarla con potasio.

2.- Efectos farmacológicos

Disminuye en forma importante la secreción de ácido clorhídrico.

Puede producir: Náuseas diarrea, dolor cólico abdominal, vértigo, insomnio, cefalea.

Se la usa en el tratamiento de:

1.- Úlceras gástricas y duodenales.

2.- Reflujo gastroesofágico y esofagitis

3.- Síndrome de Zollinger Ellison

La dosificación es de 20 a 60 mg al día por vía oral durante 4 semanas.

## 5. Antirreflujo gastroesofágico

### 1. Bloqueantes dopaminérgicos

#### 1. Farmacocinética

Son de absorción rápida y casi completa a los 30 minutos por vía oral.  
Se biotransforman en el hígado.  
Se eliminan por vía renal.

#### 2. Farmacodinamia

##### 1.- Mecanismo de acción

Producen bloqueo de los receptores dopaminérgicos a nivel de SNC.  
Estimula directamente la musculatura lisa gástrica e intestinal, aumentando el tono y las contracciones.

##### 2.- Efectos farmacológicos

Coadyuva el vaciamiento gástrico e intestinal, estimulando el peristaltismo, relaja la porción proximal del intestino delgado y el esfínter pilórico.  
Aumenta el tono del esfínter esofágico inferior, disminuyendo el reflujo gastroesofágico.

Aumenta el umbral de la zona del gatillo del vómito evitando el vómito.

#### 3. Características particulares

##### 1. Metoclorpramida

Derivado de la benzamida, por lo que ingresa al SNC produce somnolencia importante, sedación, confusión, espasmos musculares, trastornos extrapiramidales.  
También puede producir dolor cólico abdominal, diarrea y galactorrea.

##### 2. Domperidona

Derivado de la butirofenona, por lo que no penetra en el SNC, no teniendo los efectos colaterales de la metoclorpramida sobre el SNC, el resto de sus acciones y efectos son similares.

##### 3. Cisapride

Es derivado de la metoxibenzamida, por lo que penetra muy poco al SNC, teniendo pocos efectos colaterales sobre el SNC, el resto de sus acciones efectos son similares.

#### 4. Indicaciones terapéuticas

Se los usa en:

- 1.- Náuseas y vómitos de cualquier etiología
- 2.- Reflujo gastroesofágico, esofagitis.
- 3.- Coadyuvar el tratamiento de la úlcera péptica
- 4.- Mejorar peristaltismo intestinal.
- 5.- Aumentar la secreción de leche materna.

#### 5. Dosis y vías de administración

##### 1.- Metoclorpramida

Por vía oral, una dosis de 5 a 10 mg. 30 minutos antes de la ingestión de alimentos y al acostarse en caso de reflujo. Por vía endovenosa 10 mg. para postoperados y pacientes con vómitos.

##### 2.- Domperidona

Por vía oral, una dosis de 5 a 10 mg. 30 minutos antes de la ingestión de alimentos y al acostarse en caso de reflujo. Por vía endovenosa 10 mg. para postoperados y pacientes con vómitos.

3.- Cisapride

Por via oral, una dosis de 5 a 10 mg. 30 minutos antes de la ingestión de alimentos y al acostarse en caso de reflujo.

**6. Antiflatulentos**

1. Simeticona

Es el dimetilpolisiloxano

No se absorbe y se elimina integramente en las heces.

Actua reduciendo la tensión superficial de las burbujas de gas y permitiendo la expulsión de los gases intestinales mas facilmente.

No tiene efectos colaterales.

Se lo administra por via oral en una dosis de 50 a 100 mg. despues de las comidas y al acostarse.

## 7. Antidiarreicos

### 1. Concepto

Son medicamentos que disminuyen la frecuencia de las deposiciones y aumentan la consistencia de las heces.

La diarrea a veces es un mecanismo de defenza del intestino, frente a noxas que le producen un proceso irritativo e inflamatorio, otras debido a estímulos de la pared muscular del intestino, ambos aumentan el peristaltismo y producen diarrea, en todos los casos es necesario investigar la causa de la diarrea para descubrirla y tratarla, excepcionalmente es necesario recurrir al uso de antidiarreicos y solo se debe proceder a la rehidratación del paciente en forma adecuada.

### 2. Antidiarreicos protectores de mucosa y adsorbentes

#### 1. Farmacocinética

Ingresan por vía oral.

Son polvos químicamente inertes que no se absorben en el tubo digestivo.

Se eliminan con las heces.

#### 2. Farmacodinamia

Al ingresar en el intestino producen una capa protectora sobre la mucosa irritada, adhiriéndose firmemente y disminuyendo la actividad irritativa motora intestinal, además se adsorben a las sustancias que son irritantes, fijándose a las toxinas y proteínas de la mucosa intestinal.

#### 3. Efectos colaterales y/o tóxicos

El caolin: Se fija a las proteínas llegando a producir desnutrición por uso prolongado.

#### 4. Indicaciones clínicas

1.- Diarreas producidas por toxina alimentaria.

2.- Para envenenamientos, el carbón activado, varias cucharillas en un vaso de agua, luego hacer lavado gástrico.

#### 5. Contraindicaciones

1.- Síndrome diarreico crónico

2.- Pacientes desnutridos

### 3. Antidiarreicos depresores de la motilidad intestinal

#### 1. Farmacocinética

Pueden ingresar por cualquier vía.

Se usa la vía oral.

No se conoce su destino ni lugar de excreción.

#### 2. Farmacodinamia

Debido a su acción depresora musculotrópica, produce un importante disminución del peristaltismo intestinal.

#### 3. Efectos colaterales y/o tóxicos

Constipación con atonía intestinal.

Mareos, debilidad y somnolencia.

Erupciones cutáneas

El difenoxilato puede producir dependencia morfinámica, por lo que se asocia con la atropina, que produce rápidos efectos colaterales a dosis estimulantes para el difenoxilato.

#### 4. Indicaciones clínicas

En casos muy especiales:

1.- Síndrome diarreico agudo

2.- Enterocolitis a toxinas

3.- Colitis ulcerosa

5. Contraindicaciones

- 1.- Suboclusión intestinal
- 2.- Insuficiencia hepática

## 8. Evacuantes y laxantes intestinales

### 1. Concepto

Son medicamentos que producen una disminución en la consistencia, aumento de frecuencia y volumen de las evacuaciones.

Siempre hay que tomar en cuenta, que cada persona tiene una frecuencia y un ritmo de evacuaciones que aunque parezca disminuido sea normal.

Lo importante está en investigar, el porque existe un cambio en el hábito intestinal.

### 2. Evacuantes lubricantes o suavizantes de las heces

#### 1. Farmacocinética

Ingresan por vía oral o rectal.

Se absorbe escasamente el aceite mineral, hacia los ganglios linfáticos.

Se excretan por las heces.

#### 2. Farmacodinamia

Al entrar en contacto con las heces, las ablandan por medio de la emulsificación que en estas produce y lubrican su pasaje por el tubo intestinal grueso.

#### 3. Efectos colaterales y/o tóxicos

La vaselina: En ancianos, inválidos y disfágicos puede producir neumonitis lipídica.

#### 4. Indicaciones clínicas

1.- Profilaxis del estreñimiento.

2.- Hemorroides, fístulas, fisuras, estenosis anales

3.- Aneurismas, hernias abdominales o diafragmáticas.

4.- Impactación fecal.

5.- Los supositorios de glicerol en niños y para pacientes dependientes de laxantes.

#### 5. Contraindicaciones

En pacientes que tienen dificultad en la deglución como ancianos o niños menores de 6 años.

### 3. Evacuantes hidrofílicos o evacuantes productores de volumen

#### 1. Farmacocinética

Ingresan por vía oral

No se absorben en la mucosa digestiva

Se excretan con las heces

#### 2. Farmacodinamia

Los coloides hidrofílicos retienen el agua en la luz intestinal y aumentan su volumen en varias veces, produciendo el aumento del volumen total de las heces y disminuyendo su consistencia, lo que estimula el peristaltismo, haciendo que el paciente tenga evacuaciones normales cada 24 hrs.

#### 3. Efectos colaterales y/o tóxicos

No tienen

#### 4. Indicaciones clínicas

1.- Profilaxis del estreñimiento

2.- Hemorroides, fístulas, fisuras, estenosis anales

3.- Aneurismas, hernias abdominales o diafragmáticas.

4.- Hipertensión grave, arterioesclerosis, angina de pecho.

5.- Post infarto agudo de miocardio.

6.- Estreñimiento del embarazo y en el postparto.

7.- Consumo frecuente de dieta sin residuos.

5. Contraindicaciones

Los evacuantes hidrofílicos no deben asociarse a aceites minerales, por aumentar la absorción de estos, pueden administrárselos con un intervalo de 2 horas.

4. Laxantes irritantes o estimulantes de la pared intestinal

1. Farmacocinética

Ingresan por vía oral.  
El bisacodilo: Se absorbe poco.  
Se eliminan por riñón.

2. Farmacodinamia

No se conoce, producirían estimulación de la musculatura lisa del intestino grueso, lo que produce un aumento de su peristaltismo y disminuyen la absorción del agua y electrolitos a nivel intestinal, la evacuación se presenta luego de 6 a 8 hrs.

3. Efectos colaterales y/o tóxicos

Diarrea profusa.  
Dolor tipo cólico intestinal.  
Cambios de coloración de la orina.  
Si pierde la cubierta entérica, irritación gástrica.  
Confusión, cansancio, debilidad.

4. Indicaciones clínicas

1.- Preparaciones para estudios del intestino grueso y renal.  
2.- Evacuación de heces ya emulsionadas.  
3.- Estreñimiento de tipo atónico.

5. Contraindicaciones

1.- Mestrucación, embarazo  
2.- Dermatitis alérgica  
3.- Colitis ulcerativa  
4.- Obstrucción intestinal.  
5.- Niños menores de 6 años.

5. Catárticos hiperosmóticos salinos

1. Farmacocinética

Ingresan por vía oral.  
Se absorben en un 30 %  
Se excretan por riñón

2. Farmacodinamia

Aumentan la retención de agua a nivel intestinal y como osmóticos sacan el agua del nivel plasmático, lo que aumenta la masa fecal y la actividad motora intestinal, produciendo heces líquidas.

3. Efectos colaterales y/o tóxicos

Los compuestos de magnesio producen disminución de las actividades del sistema nervioso central.

4. Indicaciones clínicas

1.- Preparaciones para estudios del intestino grueso y renal.  
2.- Complementar evacuación de impactación fecal.  
3.- Coadyuvante en el tratamiento de parasitosis intestinal (nematodos, helmintos).  
4.- Coadyuvante en el tratamiento de intoxicación por sustancias venenosas.

5. Contraindicaciones
  - 1.- Insuficiencia renal