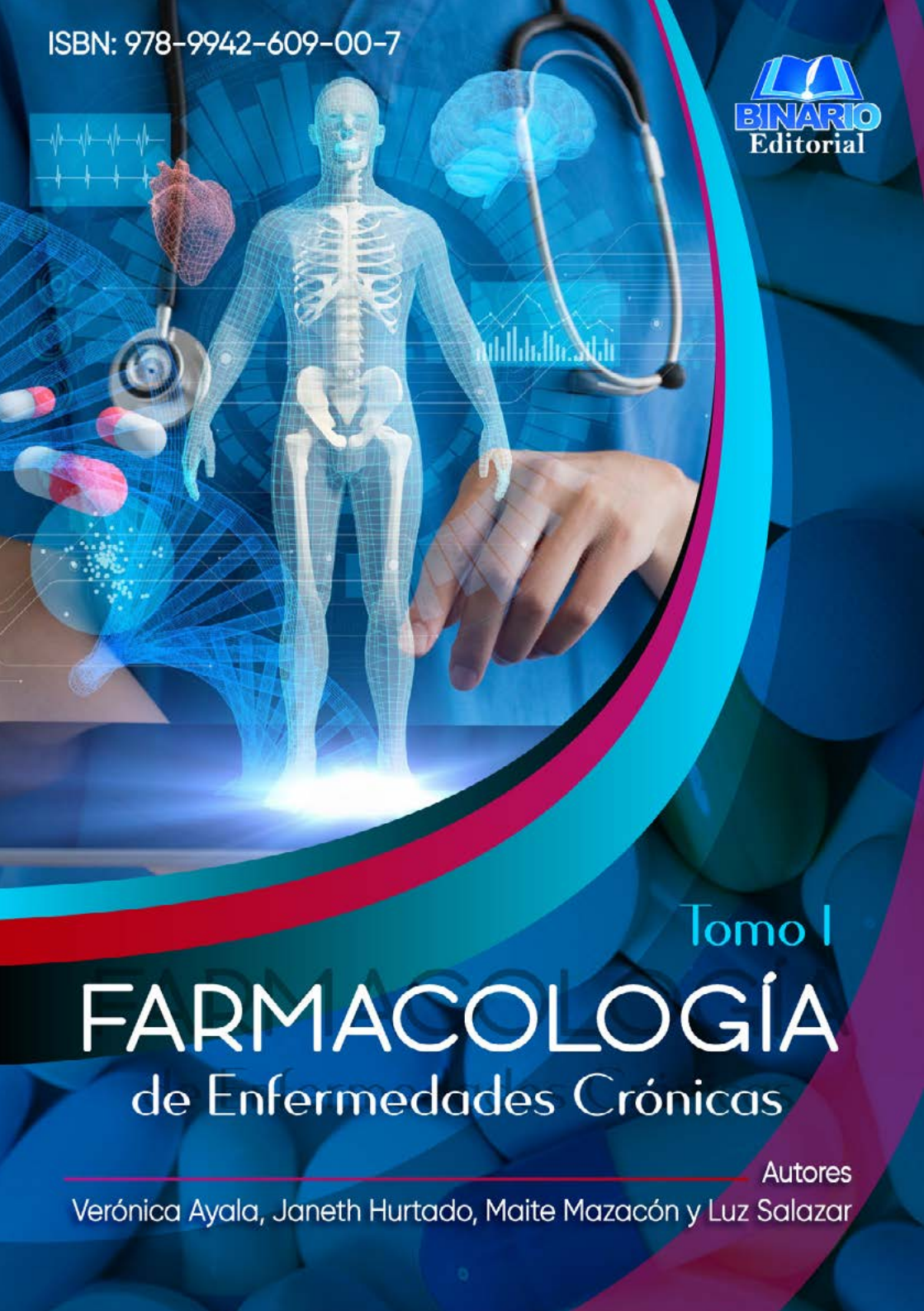


ISBN: 978-9942-609-00-7

 **BINARIO**
Editorial



Tomo I

FARMACOLOGÍA

de Enfermedades Crónicas

Autores

Verónica Ayala, Janeth Hurtado, Maite Mazacón y Luz Salazar

Instituto de Investigaciones Transdisciplinarias Ecuador
BINARIO

Tomo I
FARMACOLOGÍA
de Enfermedades Crónicas

AUTORES

Verónica Alexandra Ayala Esparza, Janeth Reina Hurtado Astudillo,
Maite Cecilia Mazacón Mora y Luz Angélica Salazar Carranza

La revisión técnica de los documentos correspondió a especialistas expertos en el área.

ISBN: 978-9942-609-00-7

1era Edición Marzo 2022

Edición con fines educativos no lucrativos

Hecho en Ecuador

Diseño y Tipografía: Greguis Reolón Ríos

Reservados todos los derechos. Está prohibido, bajo las sanciones penales y el resarcimiento civil previstos en las leyes, reproducir, registrar o transmitir esta publicación, integra o parcialmente, por cualquier sistema de recuperación y por cualquier medio, sea mecánico, electrónico, magnético, electroóptico, por fotocopia o por cualquier otro, sin la autorización previa por escrito a la Universidad Estatal Península de Santa Elena (UPSE) y al Instituto de Investigaciones Transdisciplinarias Ecuador (BINARIO).



Instituto de Investigaciones Transdisciplinarias Ecuador - BINARIO
Cel.: +593 96 766 4864

<http://www.binario.com.ec>

Editorial Binario

Mgs. María Gabriela Mancero Arias

Directora Ejecutiva

Lcdo. Wilfrido Rosero Chávez

Gerente Operaciones Generales

Dra. Sherline Chirinos

Directora de Publicaciones y Revistas

Lcda. Greguis Reolón Ríos

Directora de Marketing y RRSS



AUTORES

VERÓNICA ALEXANDRA AYALA ESPARZA

Docente

Doctora en Medicina y Cirugía

Facultad de Ciencias de la Salud

Universidad Técnica de Babahoyo

vayala@utb.edu.ec

JANETH REINA HURTADO ASTUDILLO

Docente

Química y Farmacéutica

Facultad de Ciencias de la Salud

Universidad Técnica de Babahoyo

jhurtado@utb.edu.ec

MAITE CECILIA MAZACÓN MORA

Docente

Química y Farmacéutica

Facultad de Ciencias de la Salud

Universidad Técnica de Babahoyo

mmazaconm@utb.edu.ec

LUZ ANGÉLICA SALAZAR CARRANZA

Docente

Química y Farmacéutica

Facultad de Ciencias de la Salud

Universidad Técnica de Babahoyo

lsalazar@utb.edu.ec

ÍNDICE

Índice de Tablas	11
Índice de Figuras	12
Prólogo	13
Introducción	15
Capítulo I. Farmacología clínica y terapéutica en cuidado críticos	
1.1. Fundamentos de la farmacología en cuidado intensivo	21
1.2. Efecto de la enfermedad crítica en la farmacocinética y farmacodinámica	33
1.3. Reacciones adversas e interacciones farmacológicas en la Unidad de Cuidados Intensivos	39
1.4. Gestión de calidad y seguridad en la prescripción y uso de medicamentos en cuidados intensivos	53
1.5. Análisis, graduación y aplicación de la evidencia como base para la recomendación farmacoterapéutica en cuidados intensivos	55
Capítulo II. Enfermedades renales crónicas, las consecuen- cias secundarias y el tratamiento farmacológico	
2.1. Farmacoterapia en disfunción renal y hepática: meta- bolismo, eliminación y ajuste de dosificación	59
2.2. Tratamientos farmacológicos en enfermedad mineral	

ósea e ERC	71
2.3 Enfermedades subyacentes y sus tratamientos: Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial	77
2.4 Trastornos Endocrino-Metabólicos y sus respectivos tratamientos	87
Capítulo III. Tratamiento farmacológico de la enfermedad pulmonar obstructiva	
3.1 Definición de la patología y sus tratamientos	97
3.2 Broncodilatadores	106
3.2.1 Agonistas β_2 adrenérgicos	108
3.2.1.1 Agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta (SABA)	109
3.2.1.2 Agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA)	111
3.2.2 Anticolinérgicos o antimuscarínicos	114
3.2.3 Combinación de β_2 agonistas y anticolinérgicos	118
3.3 Corticoides o corticosteroides inhalados	122
3.4 Corticoides inhalados en combinación con β_2 agonistas	127
3.5 El futuro de la enfermedad hasta ahora irreversible: los antiinflamatorios y sus posibles combinaciones	130
Capítulo IV. Esclerosis Múltiple: Tratamientos Farmacológicos	
4.1 Definición de la patología, tratamiento y manejo	137
4.2 Terapias para modificar y paliar la enfermedad	147
4.3 Tratamiento rehabilitador	164
4.4 Tratamiento ante los brotes	165
4.5 Las investigaciones y los nuevos tratamientos	166
Trabajos citados	171

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Fármacos y profármacos con sus metabolitos correspondientes	24
Tabla 2. Composición de los tejidos y flujo sanguíneo	31
Tabla 3. Tabla de categorización para jerarquizar la atención de los pacientes de las UCI	41
Tabla 4. Interacciones relevantes clínicamente y recomendaciones para la validación y monitoreo	42
Tabla 5. Clasificación de los errores de medicación según la American Society of Health System Pharmacists	54
Tabla 6. Ejemplos de ajustes en posología (administración) de fármacos para insuficiencia renal	62
Tabla 7. Recomendaciones en caso de falla hepática	68
Tabla 8. Comparación de quelantes de fósforo disponibles actualmente	75
Tabla 9. Ventajas y desventajas de la administración de insulina	85
Tabla 10. Cambios hormonales con el envejecimiento	92
Tabla 11. Medicamentos	93
Tabla 12. Fármacos inhalados agonistas B2 adremérgicos para el tratamiento de la EPOC	112
Tabla 13. Fármacos inhalados anticolinérgico para el trata-	

miento de la EPOC	115
Tabla 14. Fármacos inhalados combinados agonistas B2 adrenérgicos/anticolinérgicos para el tratamiento de la EPOC	122
Tabla 15. Corticosteoides inhalados	123
Tabla 16. Fármacos inhalados combinados agonistas B2 adrenérgicos con glucocorticoides para el tratamiento de la EPOC	128
Tabla 17. Fármacos inhalados triple combinación para el tratamiento de la EPOC	133
Tabla 18. Fármacos empleados en el tratamiento de la esclerosis múltiple, aprobados por la Asociación Europea de Medicamentos (EMA)	168

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Bases y ácidos de los principales principios	23
Figura 2. Factores que influyen en el curso temporal de los niveles plasmáticos y los efectos de los fármacos	27
Figura 3. Pasos en la atención del paciente con diabetes miellitus 2	83

PRÓLOGO

La farmacología como disciplina descende de la química y estudia las sustancias químicas activas, contenidas en los fármacos y medicamentos, su farmacocinética y farmacodinámica con sus propiedades fisicoquímicas. La farmacología se subdivide en la farmacovigilancia, farmacognosia, cronofarmacología, farmaeconomía, farmacogenética, farmacogenómica, toxicología, farmacología clínica y preclínica. Entonces, la farmacología clínica es un área específica de la farmacología.

Los procesos fundamentales que estudia la farmacología son, a saber, la farmacocinética y la farmacodinámica. Los procesos farmacocinéticos se refieren a los que le hace el organismo al fármaco cuando lo recibe en su interior. Así, el fármaco en el cuerpo es liberado, absorbido, distribuido, metabolizado y finalmente eliminado. Por otra parte, la farmacodinámica se focaliza en lo que el fármaco le hace al organismo. La acción farmacológica se realiza en los sitios de unión mediante la afinidad y la especificidad o selectividad del organismo, a través de sus receptores, las enzimas o los canales. La reacción farmacológica se refiere a la eficacia o actividad intrínseca y la intensidad del efecto o respuesta orgánica.

Estos conceptos muy generales de la farmacología son necesarios para introducirse en el mundo de la farmacología clínica, que especifica aún más el campo de estudio, orientado a la atención de las enfermedades y, como tal, a cómo afrontar un tratamiento, las sustancias que se requieren o son más convenientes, las maneras de administrarlas, y los efectos esperables que ellas producen en el organismo, así como sus riesgos.

El presente libro trata de estos aspectos con la intención de servir de introducción y guía hacia un complejo ámbito del conocimiento y la práctica profesional de médicos y enfermeros, así como farmaceutas y demás integrantes de los equipos de salud.

Se trata de una contribución a la sistematización de estos conocimientos profesionales, muy pertinente cuando el mundo se enfrenta a nuevos retos a la salud mundial, especialmente a raíz de la pandemia de la COVID 19 que ha constituido un verdadero desafío para el desarrollo de nuevos fármacos y sustancias para la inmunización de las grandes masas.

INTRODUCCIÓN

Las investigaciones científicas en el campo de la farmacología y los desarrollos de nuevos fármacos siguen avanzando a ritmo acelerado en todo el mundo, empujados por las grandes compañías farmacéuticas, pero también por las exigencias que, a la comunidad internacional, a los gobiernos y a las organizaciones multilaterales y especializadas, como la Organización Mundial de la Salud, hacen los habitantes de todo el planeta ante los nuevos problemas de salud que aparecen. Esto es palpable especialmente a raíz de la pandemia de la COVID 19, que ha exigido, en tiempo récord, el desarrollo de las vacunas y la propuesta de tratamientos que se adecúen a las nuevas variantes del coronavirus que se han detectado.

Esto convierte a la farmacología clínica en un ámbito de conocimiento de relevancia estratégica. Como se sabe, la farmacología es una rama de la ciencia química que se diversifica en la farmacovigilancia, la farmacognosia, la cronofarmacología, la farmaeconomía, la farmacogenética, la farmacogenómica, la toxicología, la farmacología clínica y preclínica. De tal manera pues que, la farmacología clínica, materia del presente texto, es un área específica de la farmacología.

Los objetos de estudio específicos de la farmacología clínica y preclínica son dos tipos de procesos denominados farmacodinámica y farmacocinética. De una parte, lo que el organismo hace con los fármacos que se introducen en él frente a la amenaza de una dolencia específica. Por otra parte, lo que el fármaco hace en el organismo, su acción farmacológica.

Cuando hablamos de la farmacocinética, nos referimos a procesos tales como la liberación del medicamento, la absorción por parte

del organismo, la distribución en los diferentes tejidos del cuerpo, el metabolismo con el cual los diferentes órganos lo asimilan y, finalmente, los procesos de eliminación de sus residuos. Por otra parte, la farmacodinamia, al centrarse en lo que el fármaco hace en el cuerpo, examina tanto la propia acción en su especificidad, como la reacción farmacológica, su eficacia y actividad intrínseca. Los fármacos actúan mediante mecanismos específicos, tales como los receptores, las enzimas y los canales.

Es asunto de la farmacología estudiar los principios activos, tanto del propio fármaco como del profármaco, si es activo o no, el desarrollo de genéricos; igualmente, le toca profundizar en la diferenciación entre los tóxicos y las drogas, analizar y evaluar sus efectos farmacológicos y terapéuticos; si sirven para la estimulación, para la inhibición, agonismo o antagonismo, si son placebos, sus posibles efectos adversos, y determinar las dosis para cada situación. Otros aspectos que aborda la farmacología clínica son las formas farmacéuticas (sólidas, semisólidas, líquidas, gaseosas y parches), controlar la absorción por el organismo, favorecer la conservación de los principios activos en el cuerpo, asegurar los niveles plasmáticos adecuados al principio activo, determinar las vías de administración y asegurar el efecto deseado tomando en cuenta los riesgos.

Muchos factores inciden en la eficacia de los fármacos en el organismo. Entre ellos se cuentan variables como la edad, el género, los ritmos circadianos y estacionales, al igual que la presencia de ciertos hábitos y situaciones con que se encuentra el cuerpo, tales como el tabaquismo, alcoholismo, el estrés, así como alteraciones de la fisiología (embarazo), patologías (cardiovascular, hepática, renal, gastrointestinal, etc.) y condiciones de vida (hábitos y condiciones ocupacionales).

En los tiempos actuales se han intensificado las amenazas a la salud de la población, por lo que un especial enfoque requiere la difusión y formación del profesional encargado de la atención de los pacientes y el combate contra la enfermedad. Por ello, especial cuidado se ha dado a la atención crítica e intensiva, correspondiente al trabajo de las UCI, así como la atención de determinadas enfermedades, en cuyo combate las armas más importantes, con que cuenta la medicina actual, son los fármacos.

Es en este contexto, que el presente libro, el primer tomo, ha organizado sus contenidos atendiendo a una aproximación de los temas indispensables para que el profesional de la salud en formación logre un manejo adecuado del conocimiento necesario para la farmacología clínica.

Así, en el primer capítulo, titulado Farmacología clínica y terapéutica en cuidado críticos, se hará una explicación, en primer término, de los Fundamentos de la farmacología en cuidado intensivo, tomando en cuenta los efectos de la enfermedad crítica en la farmacocinética y farmacodinámica, así como las reacciones adversas e interacciones farmacológicas en la unidad de cuidado intensivos. Igualmente, se abordará los lineamientos generales para lograr una gestión de calidad y seguridad en la prescripción y uso de medicamentos en cuidados intensivos, y seguidamente, el análisis, graduación y aplicación de la evidencia como base para la recomendación farmacoterapéutica en cuidados intensivos.

En el segundo capítulo, el texto se concentra en exponer las características y las formas de ataque farmacológico que exigen las enfermedades renales crónicas, con las consecuencias secundarias y el tratamiento farmacológico correspondiente, así como la farmacoterapia en disfunción renal y hepática: metabolismo, eliminación y ajuste

de dosificación, los tratamientos farmacológicos en enfermedad mineral ósea e IRC, las enfermedades subyacentes y sus tratamientos: Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial, los trastornos Endocrino-Metabólicos y sus respectivos tratamientos.

El siguiente capítulo III hará un acercamiento al tratamiento farmacológico de la enfermedad pulmonar obstructiva **crónica**, iniciando la exposición con la definición de la patología y sus tratamientos, el estudio de las características, uso y pertinencia de los broncodilatadores, los corticoides inhalados, los corticoides inhalados en combinación con beta-2-agonistas, el futuro de una enfermedad hasta ahora irreversible y los antiinflamatorios y sus posibles combinaciones.

La Esclerosis Múltiple: Tratamientos Farmacológicos es el título del capítulo IV, el cual se iniciará con la definición de esta importante patología, para posteriormente explicar el tratamiento y manejo, así como las terapias para modificar y paliar la enfermedad, la farmacología clínica empleada en el tratamiento rehabilitador, el tratamiento ante los brotes y abordar las perspectivas y nuevos horizontes de las investigaciones y los nuevos tratamientos.

Esperamos que este primer tomo de este texto sobre farmacología clínica cumpla con las expectativas del profesional de la salud en formación y, sobre todo, que sea un aporte real en el mejoramiento permanente de la atención de la salud de la población y el adecuado uso y administración de los fármacos desarrollados para esos fines.

CAPÍTULO I

A decorative graphic on the left side of the page consisting of three concentric, curved lines. The innermost line is red, the middle line is magenta, and the outermost line is cyan. They all curve from the bottom left towards the top right.

Farmacología clínica y
terapéutica en cuidado críticos

CAPÍTULO I

Farmacología clínica y terapéutica en cuidado críticos

1.1 Fundamentos de la farmacología en cuidado intensivo

La farmacología tiene varios campos de estudio con sus correspondientes objetos de investigación y cuerpo de conceptos y explicaciones: la farmacovigilancia, la farmacognosia, la cronofarmacología, la farmacoeconomía, la farmacogenética, la farmacogenómica, la toxicología, la farmacología clínica y la farmacología preclínica. Específicamente, la farmacología clínica es la especialidad médica que se ocupa de la evaluación de los efectos de los medicamentos en las personas y de promover su correcta utilización, tanto en la población general como en los pacientes concretos.

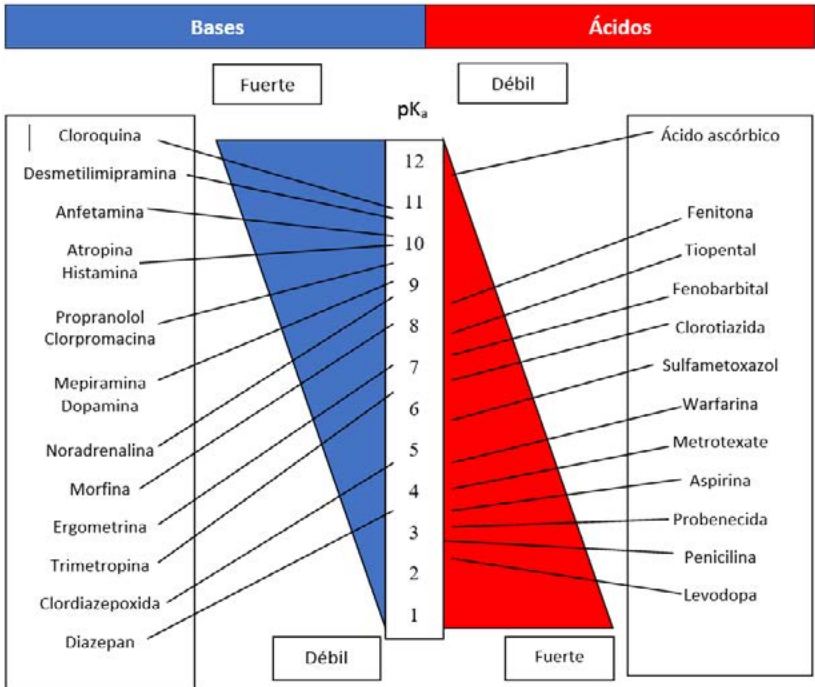
Esta área de conocimiento es de interés a varios profesionales de la salud, desde los médicos, los odontólogos, las enfermeras y, por supuesto, los farmacéuticos (1). Los objetos de estudio de esta disciplina abarcan los principios activos de los fármacos, el profármaco, los medicamentos patentados y genéricos, las toxinas, las drogas y los venenos. Pero, además, esta ciencia estudia los procesos denominados farmacocinética y farmacodinamia que tienen que ver con las interacciones entre los fármacos y el cuerpo humano. El primer término se refiere a todo aquello que el organismo le hace al fármaco; mientras que el segundo concepto apunta a todo lo que el fármaco le puede hacer al cuerpo.

Más específicamente, la farmacocinética puede definirse como la relación que existe entre la dosis administrada y la concentración plasmática del tejido orgánico, lo cual implica el estudio de los diferentes procesos de absorción, distribución y biotransformación, en definitiva; “que el organismo hace con el fármaco”. La farmacocinética deter-

mina la concentración de los fármacos en el receptor y por lo tanto contribuye a la intensidad de la respuesta observada. Modificaciones en la farmacocinética ayudan a explicar respuestas diferentes entre las personas, ya que pueden existir distintas situaciones fisiopatológicas: edades extremas, fracaso orgánico (renal, hepático) situaciones de hipo-hipervolemia (2).

De modo que los procesos farmacocinéticos comprenden todas las transformaciones que le ocurren al fármaco al ser introducidos en el cuerpo, desde la liberación del principio activo, al ser consumido el fármaco, su absorción, la distribución por todo el cuerpo a través del torrente sanguíneo, el metabolismo (el cual incluye las biotransformaciones de las sustancias y su incorporación a la bioquímica del organismo) y la eliminación de los fármacos en el cuerpo. El primer proceso es la liberación del principio activo del medicamento. Igualmente, la farmacocinética abarca fases tales como la desintegración de la presentación farmacéutica, la transformación en gránulos, su disolución en los líquidos del cuerpo, su desagregación y penetración a través de los diferentes tejidos hasta llegar al torrente sanguíneo. También se estudia la absorción, por la cual el medicamento pasa desde el lugar de aplicación a la corriente sanguínea. En este paso intervienen aspectos fisiológicos, el tiempo de contacto, el tipo de epitelio, a través del cual se introduce el fármaco en el organismo, y las posibles consecuencias patológicas que produciría esa absorción. Hay que conocer las propiedades químicas de los fármacos, cuando se administran, atendiendo a los procesos de la liberación y a la absorción, es el pH tanto de la sustancia introducida como del organismo. Se debe considerar que la mayoría de los medicamentos son bases o ácidos débiles, con su pH cercano a 7. En la siguiente gráfica se muestra el nivel de pH de diversos fármacos:

Figura 1. Bases y ácidos de los principales principios



Fuente (2)

La siguiente etapa de los procesos farmacocinéticos es la metabolización. Algunos fármacos son metabolizados por el hígado a partir de la circulación por la vena porta que proviene del intestino delgado. De modo que, por ejemplo, una pastilla de un medicamento, entra por la boca (donde se disuelve por la saliva y demás segregaciones del tracto digestivo), su principio es absorbido por el intestino y, de allí, es trasladado por la vena porta al hígado, donde entra en su sistema circulatorio específico a través de la arteria y la vena hepática. En ese transporte, el principio activo es transformado químicamente mediante su funcionalización por reacciones de fase 1, es decir, oxidaciones, reducciones e hidrólisis.

Posteriormente, el principio activo entra en una segunda fase de reacciones en la cual se conjugan, en relaciones diversas de complementación y compensación, con sustancias activas e inactivas, profármacos, los posibles tóxicos, etc. En la mayoría de los casos, cuando se metaboliza un medicamento, se inactiva (metabolito inactivo), pero en algunos casos los metabolitos, es decir, las sustancias producidas por el organismo por la biotransformación de un medicamento, se vuelven farmacológicamente activos y ejercen un efecto en el organismo. En interacción con el organismo, por biotransformación del medicamento, el fármaco produce un metabolito activo, que tiene efectos en el organismo. De hecho, el metabolito activo de algunos medicamentos es el responsable de la acción principal del fármaco. En la siguiente tabla se presenta algunos fármacos con sus correspondientes metabolitos producidos por el organismo en su presencia.

Tabla 1. Fármacos y profármacos con sus metabolitos correspondientes

FÁRMACO	METABOLITO ACTIVO
Alopurinol	Oxipurinol
Diazepan	Desmetildiazepan
Imipramina	Desmetilimipramina

PROFÁRMACO	METABOLITO ACTIVO
Codeína	Morfina
Prednisona	Prednisolona
Sulindaco	Sulfuro de sulindaco

Fuente (2)

Hay diferentes factores que modifican la biotransformación de los fármacos en metabolitos en el cuerpo. Así, existen factores farmacológicos, químicos, fisiológicos (edad, sexo, nutrición, gestación y la

presencia de las hormonas) y genéticos. Entre los principales factores farmacológicos se encuentran los inductores enzimáticos, los inhibidores enzimáticos, las dosis del fármaco, las vías de administración y la unión a proteínas plasmáticas.

También influyen otros factores en la farmacocinética, aisladamente o en combinación; habría que considerar el peso de los pacientes. En los adultos con un contenido graso normal, el H₂O corporal total y el contenido extracelular se corresponden directamente con el peso corporal: existe una relación entre el Vd y el peso. En este sentido, si bien hay una tendencia a dosificar según el peso ideal, hay trabajos recientes que señalan que la FC del propofol no se modifica con la obesidad, indicando la idoneidad del “índice de masa corporal” para el cálculo de la dosis de inducción, y la de mantenimiento, según el peso real, ya que tiende a depositarse en el tejido graso.

El siguiente factor que hay que tomar en cuenta es la edad. En los niños se produce un incremento en el Vd, por aumento del H₂O corporal total, lo cual se refleja en la clínica por una necesidad mayor de dosis. Contrariamente, en los ancianos por su contenido menor en masa muscular y tejido adiposo, además del “agotamiento” fisiológico de los procesos de biotransformación, se requieren dosis menores. También, antes de dosificar y administrar hay que analizar los estados patológicos. Se ha constatado ampliamente, por ejemplo, la modificación de la farmacocinética en la insuficiencia hepática renal, o en situaciones carenciales.

Finalmente, el médico ha de considerar siempre las variaciones interindividuales. Existe evidencia de que las variaciones en la genética, como en el caso de la profiria, modifica la FC: acetiladores rápidos versus lentos. Las interacciones medicamentosas también producen cambios en la farmacocinética.

Al llegar a la fase de la distribución, la farmacocinética incluye el paso del medicamento a través del torrente sanguíneo y su paso a los tejidos corporales. Luego de que el principio activo hubiera atravesado las anteriores fases de la liberación, absorción, distribución, para atravesar el espacio intersticial y llegar al nivel intracelular, al cual solo llega en promedio el 40% del principio activo.

La capacidad de los tejidos de “captar” fármaco depende de las propiedades del tejido que influyen de una manera importante. Se ha comprobado que la captación del principio activo depende de la concentración plasmática. Esta disminuye en el compartimento central, calculado de acuerdo con modelos compartimentales matemáticos, mientras que aumenta en los tejidos periféricos (óseo, sanguíneo y linfático), pero cuando se produce una disminución en la concentración plasmática, bien porque se suspende la administración, o bien por efecto de los procesos de biotransformación, se observa un paso inverso. Es por ello que los tejidos periféricos pueden actuar como “reservorios” de fármacos e incrementar su concentración plasmática aún después de la suspensión de su administración y producir efectos no deseados como las remorfinizaciones y recurarizaciones, en el caso de las anestesia. Un fármaco que se distribuya poco en la masa muscular, en un enfermo con un importante desarrollo muscular, resulta ampliamente distribuido, precisamente por la gran extensión de la musculatura ya que esta ocupa aproximadamente el 50% de la masa corporal.

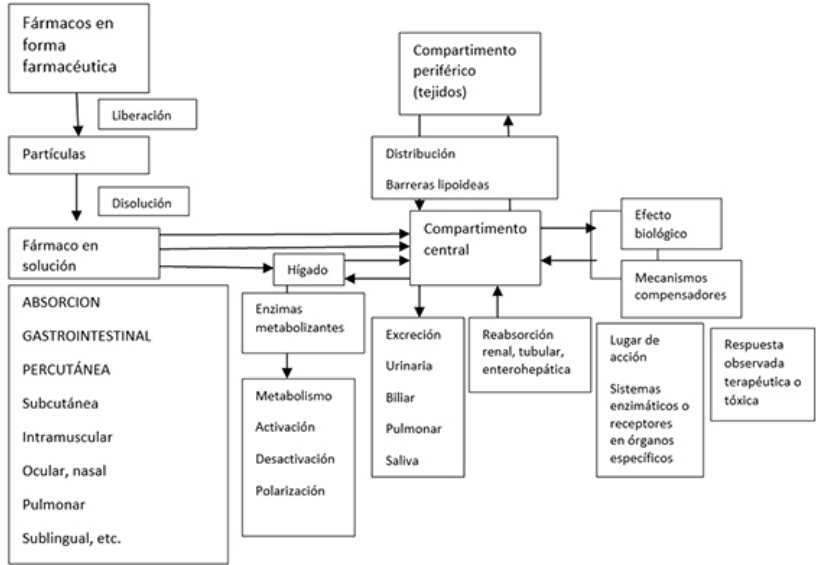
El efecto de los fármacos desaparece por dos mecanismos:

1º.- Distribución hacia los tejidos periféricos donde se almacenan y pueden causar múltiples efectos,

2º.- Biotransformación por los órganos de metabolización-eliminación (2).

El curso temporal de las concentraciones plasmáticas y el inicio, duración e intensidad de los efectos de los fármacos, dependen de una gran cantidad de factores, que tienen que ver con cada fase de la farmacocinética: desde la absorción, pasando por el metabolismo, la excreción, la reabsorción, el lugar de la acción y la respuesta observada. Véase el siguiente gráfico.

Figura 2. Factores que influyen en el curso temporal de los niveles plasmáticos y los efectos de los fármacos



Fuente (3)

La naturaleza y evolución en el tiempo del efecto de un fármaco son procesos complejos, y para poder identificar los factores que caracterizan el comportamiento del fármaco se necesita su simplificación. La representación se realiza mediante modelos que son herramientas (basadas en ecuaciones que contienen variables y parámetros), que permiten describir y predecir las relaciones concentración-efecto a

partir de una información limitada como son las observaciones clínicas. El objetivo de su diseño es el de intentar simplificar la farmacocinética de los fármacos. Para ello se considera al organismo dividido en una serie de compartimentos que representan espacios teóricos con unos volúmenes calculados pero que no se ajustan a ningún espacio anatómico exclusivo, sino que pueden englobar más de uno. Hay modelos monocompartimentales, bicompartimentales (la mayoría) y los tricompartmentales.

Los modelos monocompartimentales son los más sencillos. La farmacocinética se representa como si, tras la administración, el fármaco se “disolviera” en un único compartimento semejante a un recipiente. Su diámetro sería el volumen de distribución, la altura la concentración plasmática, y la salida la velocidad de eliminación. Así, cuanto mayor sea el diámetro (mayor Volumen de Distribución), menor altura y, por lo tanto, la velocidad de eliminación será menor: se conoce que cuando más se distribuye un fármaco de menor concentración plasmática y, por lo tanto, menor velocidad, se prolonga el $t_{1/2}$. El aclaramiento, o capacidad del organismo de eliminar o aclarar un fármaco del plasma, permanece constante puesto que es la relación entre la velocidad y la Concentración Plasmática, a diferencia el $t_{1/2}$ se prolonga cuando aumenta el Volumen de Distribución.

En los modelos bi y tricompartmentales (los últimos utilizados para fines de la aplicación de anestesia), se representan dos o tres recipientes, entre los cuales se coloca un compartimento central Integrado por el plasma y los tejidos mejor irrigados: corazón, cerebro, riñones, pulmones e hígado, este compartimento recibe el 75% del gasto cardíaco y representa exclusivamente el 10% de toda la masa corporal, y es donde inicialmente se distribuye el fármaco para hacerlo posteriormente a los otros compartimentos. Es precisamente en el comparti-

mento central donde tiene lugar exclusivamente el aclaramiento del fármaco, que puede dividirse en dos tipos:

1º.- Aclaramiento metabólico, ya comentado, dependiente de los diferentes organismos y reacciones de metabolización así como de la eliminación.

2º.- Aclaramiento intercompartimental por el paso del fármaco desde el compartimiento central a los otros compartimentos.

Los compartimentos periféricos pueden ser rápidos o lentos. El Compartimento Periférico rápido (V2) es el compartimento donde el fármaco se difunde con rapidez desde el central. Está constituido por territorios peor irrigados, como por ejemplo, la masa muscular. En cambio, el compartimento periférico lento (V3) está constituido por los tejidos pobremente perfundidos (piel o grasa). Se trata del compartimento donde el fármaco se difunde con lentitud mayor desde el central. Este volumen tiene gran importancia ya que puede “captar” a los fármacos muy liposolubles como el sufentanil, incluso después de suspender su infusión, pudiendo actuar como “reservorio”. La suma de los tres compartimentos o volúmenes es lo que se conoce como el “volumen en el estado estacionario o de equilibrio”. La evolución temporal de las concentraciones plasmáticas, se describe mediante una ecuación tirexponencial.

Ya presentados algunos conceptos fundamentales de la farmacocinética, hay que pasar a exponer los elementos centrales de la farmacodinámica. La farmacodinámica se define como la relación que existe entre la concentración plasmática y el efecto del fármaco, dicho con más sencillez; lo que el fármaco hace en el organismo. Uno de los asuntos que deben resolverse es la dificultad de evaluar las concentraciones plasmáticas en los sitios donde se da el bioefecto, dadas las

localizaciones anatómicas y el método analítico utilizado. Esta dificultad se ha superado mediante modelos matemáticos y simulaciones. De hecho, el efecto está en relación directamente proporcional con el número de receptores ocupados, alcanzando el efecto máximo (E_{max}) cuando todos los receptores están ocupados, y por mucho que se incremente la concentración del fármaco la respuesta no va a ser mayor (sí en cambio pueden aparecer los efectos adversos). Sobre la base de lo antes expuesto, se define el efecto de un fármaco mediante la siguiente fórmula:

$$E = CEmax/CE 50 + C$$

Donde la C es concentración, $CE 50$ es la concentración que produce el 50% de la máxima respuesta, y $CE max$ es la concentración que produce el máximo efecto.

Así como en la farmacocinética, en la farmacodinámica actúan ciertos factores en la efectividad de los fármacos que son administrados al paciente. Entre estos factores se cuentan la edad, el sexo, las enfermedades específicas que se presentan y son diagnosticadas, las interacciones farmacológicas entre distintos fármacos, que pueden neutralizar, acelerar o profundizar los efectos de cada una de los principios activos, así mismo las variaciones de cada individuo, las cuales tienen que ver con elementos genéticos.

Conocer la farmacocinética y la farmacodinámica permite explicar el comportamiento de los fármacos, sus consecuencias clínicas, entre ellas las adversas, el inicio y el final de sus efectos. Respecto al comienzo, la velocidad e intensidad del efecto está controlada por la dosis y ke_0 , una dosis pequeña da lugar a un inicio más lento que otra mayor, en definitiva, y conociendo que la relación entre la dosis-efecto es una curva sigmoidea, con dosis mayores se pueden obtener

efectos mayores pero también incremento en la aparición de efectos adversos. El cese del efecto regula la fase de educación, desaparición de la analgesia, o la recuperación del bloqueo neuromuscular. El desarrollo de nuevas pautas de dosificación, así como de nuevos sistemas de infusión con diferentes programas informáticos (que incluyan la evaluación respuesta, así como otros parámetros poblacionales; altura, masa corporal) constituirían uno de las grandes avances en la farmacología clínica.

Uno de los factores que se deben considerar es la composición de los tejidos y del flujo sanguíneo, como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 2. Composición de los tejidos y flujo sanguíneo

	Porcentaje de la masa corporal	Porcentaje del gasto cardiaco
Tejidos bien irrigados: Corazón, cerebro, riñones, pulmones, hígado (Compartimento central V1)	10	75
Tejidos bien irrigados: Masa muscular (compartimento periférico “rápido” V2)	50	19
Tejidos pobremente irrigados Grasa (Compartimentos periféricos “Lento” V3)	20	6

Fuente (2)

El conocimiento de las alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en los pacientes críticos es fundamental para fijar metas apropiadas e individualizar los esquemas de farmacoterapia. Las modificaciones fisiológicas, que resultan de la enfermedad aguda, cambian no solo los efectos del fármaco, sino también los objetivos de monito-

reo. La evaluación del paciente y la individualización farmacoterapéutica se convierten en procesos muy dinámicos y necesarios.

En el camino de la optimización de la terapéutica en el paciente crítico han aparecido varias contribuciones; se consideran entre las más destacadas el monitoreo farmacológico terapéutico (MFT) y los servicios farmacéuticos en la terapia intensiva. La toma de decisiones, en buena parte de los casos, se realiza a través de métodos intuitivos y mediante conversaciones más o menos profundas del equipo médico alrededor de una mesa de trabajo o frente al paciente. Estas son perfectamente válidas para la toma de decisiones habituales, pero muy riesgosas en el caso de decisiones cruciales.

Esto trae como consecuencia, en primer lugar, que a las decisiones se llega por procesos empíricos altamente dependientes de “personas claves”. A pesar de que, en el campo de las decisiones, los fenómenos empíricos y cualitativos tienen mucha importancia, es posible disminuir la incertidumbre y estructurarlas, de forma que sean más comprensibles para los que toman las decisiones y menos dependientes de procesos arbitrarios que ocurren en la mente de los expertos.

En el estudio y análisis de los procesos de toma de decisiones surgen los Sistemas de Apoyo a las Decisiones (DSS por sus siglas en inglés), sustentados en el enfoque multicriterio; lo que se puede definir como un sistema interactivo, apoyado por computadores que ayuda a los que toman decisiones a utilizar datos y modelos para resolver problemas estructurados o no estructurados.

Como se observa en esta definición, los DSS no suplantán el criterio humano en la toma de decisiones; solamente constituyen una herramienta, que permite organizar los datos existentes y utilizar modelos conocidos para establecer conclusiones que siguen estando en ma-

nos del que decide o del experto. Generalmente, el árbol de decisiones se estructura en tres ramas fundamentales: las enfermedades y procedimientos terapéuticos que afectaban la farmacocinética, la reserva fisiológica y los tratamientos, todos en su relación probable con la farmacocinética y la farmacodinámica. Los estados patológicos y procedimientos de soporte vital, así como las reservas fisiológicas que afectan la farmacocinética y la farmacodinámica tienen mayor peso en el modelo de decisión, que los factores relacionados con las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los grupos farmacológicos de mayor riesgo (4).

1.2. Efecto de la enfermedad crítica en la farmacocinética y farmacodinámica

Las enfermedades son uno de los factores que alteran de muchas maneras los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Esto es especialmente notable cuando el paciente llega a un estado crítico. Situación que exige la máxima atención en las Unidades de Cuidados Intensivos, en la medicación y en la administración de los fármacos.

La correcta administración de medicamentos en el paciente crítico constituye un desafío permanente para los equipos de cuidados intensivos. Esto está determinado por factores propios del paciente, como lo son sus profundos cambios metabólicos y fisiopatológicos, los que alteran la farmacodinamia y farmacocinética de los fármacos; y por la complejidad de la unidad de cuidados intensivos, determinada por la multiplicidad de drogas que recibe el paciente y su extrema fragilidad, que lo exponen a una alta probabilidad de error.

Es por ello que deben cumplirse en las UCI las rutinas básicas, que incluyen:

- 1) *La valoración de la situación actual del paciente*
 1. Revisión de los comentarios de la historia clínica.
 2. Exploración física.
 3. Comentarios de enfermería.
 4. Informes de exploraciones complementarias.
- 2) *Revisión de los signos vitales*
- 3) *Revisión de los registros de tratamiento* (especial atención a las perfusiones)
 1. Duración y dosis.
 2. Cambios en dosis y/o ritmos.
 3. Cambios en la vía de administración.
 4. Interacciones o incompatibilidades terapéuticas.
- 4) *Correlación de cambios en las constantes con la administración de medicamentos y otros cambios terapéuticos*
- 5) *Revisar* (si existen)
 1. Hoja de evolución de parámetros del respirador y tratamiento fisioterápico.
 2. Registro de valores hemodinámicos.
 3. Registro de valores de laboratorio.
 4. Registros continuos y hojas de tendencia. Establecer un orden lógico en la descripción de hallazgos y posibles interpretaciones.
- 6) *Hacer una interpretación global de las acciones*
- 7) *Revisar la lista de problemas cerrando, modificando o añadiendo los cambios*
- 8) *Actualizar la hoja de control de procedimientos*
- 9) *Revisar de forma periódica los beneficios y riesgos de la permanencia en la UCI*
- 10) *Valoración física* (5)

Es fundamental, en cuidados críticos, utilizar estrategias que permi-

tan controlar el efecto del fármaco y disminuir el error. Entre estas estrategias se encuentra el uso del conocimiento acerca de los niveles plasmáticos, el cumplimiento de las metas clínicas y la monitorización permanente de la aparición de reacciones adversas posibles frente a los fármacos que se administran. En concreto, los parámetros farmacocinéticos, como la biodisponibilidad, la unión a proteínas plasmáticas, el volumen de distribución (Vd), el metabolismo, el tiempo de vida media de eliminación ($T_{1/2}$), la concentración máxima (Cmax), y la aclaramiento o *clearance* (Cl), se ven en general alterados en el escenario del paciente crítico (6).

La absorción va a determinar la **Biodisponibilidad (BD)** de un fármaco que se entrega por una vía diferente a la endovenosa. Corresponde al porcentaje de la dosis del fármaco administrado que alcanza la circulación sanguínea luego de absorberse. En los pacientes críticos la BD enteral puede alterarse debido a cambios en la motilidad gastrointestinal (por ejemplo, uso de opioides, anticolinérgicos, postoperatorios, etc.) o a la reducción de la superficie de contacto de las mucosas (por ejemplo, ayuno, alteraciones de perfusión, desnutrición, entre otros).

Por otro lado, la BD de fármacos que se administran por vía intramuscular, subcutánea, entre otros, puede alterarse por la redistribución de flujos propio de los pacientes graves. Estos en condiciones de hipoperfusión o hipotensión redistribuyen su flujo sanguíneo hacia el cerebro, corazón y pulmones, en detrimentos de territorios como la piel, músculos, así como hígado o riñón.

El **Volumen de distribución (Vd)** es el volumen en el cual se distribuye el fármaco entregado. A una misma cantidad de fármaco en-

tregado, un mayor volumen de distribución generará una menor concentración del fármaco.

Cada fármaco, según sus características fisicoquímicas (pKa, tamaño molecular, lipofilicidad/hidrofiliicidad, porcentaje de unión a proteínas plasmáticas) determina su Vd. Sin embargo, en condiciones propias del paciente crítico; presencia de grandes acumulaciones de líquido intersticial (edema), pleural o intra-abdominal (tercer espacio), disminución de la concentración de albúmina plasmática, entre otros; determinan un considerable aumento del volumen de distribución de muchos fármacos. La expansión del volumen corporal total afecta particularmente aquellos fármacos con propiedades hidrofílicas (por ejemplo, antibióticos como los lactámicos, glicopéptidos y aminoglicósidos).

El **metabolismo hepático** de fármacos activos, predominantemente liposolubles, permite transformarlos en metabolitos hidrosolubles, mediante procesos de oxidación y conjugación. En el paciente crítico las deficiencias nutricionales, el estrés, la interacción con otros fármacos, y la respuesta inflamatoria, propia de estos pacientes, determinan una reducción en la eficiencia de estos procesos (7).

El **clearance o aclaramiento** corresponde al proceso de remoción y eliminación del fármaco del organismo. La función renal es el principal indicador del **clearance o aclaramiento** total. En los pacientes de cuidados intensivos es muy difícil estimar la intensidad real de aclaramiento. Esto debido a que la estimación de la función renal tradicional, a través de la creatinina, es poco precisa y depende de factores como nutrición, estrés, deshidratación, reserva funcional, entre otros. Por otro lado, pacientes jóvenes, hipermetabólicos, grandes quema-

dos, etapas iniciales de la respuesta de fase aguda, se asocian a un aumento de la tasa de filtración glomerular (hiperfiltradores).

Por lo antes descrito, los pacientes críticos están expuestos tanto a sobredosificación como subdosificación de acuerdo con su realidad clínica, particularmente para medicamentos o metabolitos activos altamente hidrosolubles (8).

Pacientes que están expuestos a terapias de soporte renal, particularmente aquellas de alto flujo, o bien a terapias de soporte vital extracorpóreo, presentan un **clearance** adicional de fármaco que debe ser considerado.

En resumen, en el paciente crítico es extremadamente difícil predecir el comportamiento farmacocinético de un fármaco de acuerdo con sus propiedades intrínsecas, debido a los grandes cambios fisiopatológicos que experimenta el paciente. Por lo anterior, en cuidados críticos es fundamental utilizar otras estrategias que permitan controlar el efecto del fármaco. Entre estas estrategias están el uso de niveles plasmáticos cuando es posible, el uso de metas clínicas de acuerdo con la actividad del fármaco y la monitorización permanente de la aparición de reacciones adversas posibles frente a los fármacos que se administran (6).

La administración correcta de medicamentos es un desafío permanente en la UCI, cada paciente debe ser considerado según sus alteraciones fisiopatológicas para determinar las dosis correctas y las interacciones posibles. Del mismo modo, debe existir un adecuado plan de fármaco vigilancia para detectar las complicaciones asociadas a la administración de cada uno de los fármacos. Es fundamental contar con protocolos que permitan asegurar el cumplimiento de aquellos procesos que la literatura muestra como críticos, con la finalidad de permitir una mejor sobrevida de los pacientes.

Entre estas necesidades se destacan la protocolización de la sedación y analgesia, manejo de la glicemia y de otros procesos asociados a la administración de fármacos, que también deben considerarse, como el uso adecuado de antibióticos, en cuanto a dosis, frecuencia y niveles, el correcto uso de bloqueo neuromuscular en pacientes en falla respiratoria grave, el empleo de fármacos anticonvulsivantes endovenosos en pacientes críticos con estatus epiléptico, entre otros (6).

El perfil farmacoterapéutico (PF) es la herramienta más accesible de que dispone el farmacéutico para colaborar apropiadamente en la reducción de los problemas relacionados con medicamentos (PRM), detección de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y para aumentar la eficacia terapéutica. Hay diversos modelos de PF, uno de los más recomendados es el modelo americano, que tiene incluidos los diez pasos para disponer de información completa y necesaria para hacer monitoreo (9).

Para la Asociación Farmacéutica Americana (ASPH), la definición es la siguiente: “El Perfil Farmacoterapéutico es un registro de información relativa a la terapia medicamentosa del paciente” (9). Este PF contribuye a mejorar el cuidado de la salud con la colaboración del farmacéutico en el desempeño de sus deberes profesionales.

El Segundo Consenso de Granada ha categorizado los elementos del monitoreo del paciente en seis categorías únicas y excluyentes a saber.

NECESIDAD

PRM 1: El paciente sufre un problema de salud a consecuencia de no recibir una medicación que necesita (problema de omisión).

PRM 2: El paciente sufre un problema de salud como consecuencia de recibir un medicamento que no necesita (problema de comisión).

INEFECTIVIDAD

PRM 3: El paciente sufre un problema de salud a consecuencia de una ineffectividad no cuantitativa o cualitativa de la medicación.

PRM 4: El paciente sufre un problema de salud como consecuencia de una ineffectividad cuantitativa de la medicación.

SEGURIDAD

PRM 5: El paciente sufre un problema de salud a consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.

PRM 6: El paciente tiene un problema de salud como consecuencia de una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Las plantillas para trabajar con PF son muy diversas, existen varios modelos, según los protocolos de cada país y hasta de cada centro asistencial (10).

1.3. Reacciones adversas e interacciones farmacológicas en la Unidad de Cuidados Intensivos

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define las reacciones adversas a medicamentos (RAM) como todo efecto perjudicial y no deseado que se presenta después de la administración de un agente farmacológico a las dosis normalmente utilizadas en los humanos para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad, o con objeto de modificar una función biológica (11). Las RAM son un problema de gran trascendencia sanitaria y económica.

Las RAM son frecuentes y generan costos para el sistema sanitario, por lo que se requieren medidas enfocadas a su detección y prevención para mejorar la seguridad del paciente y reducir los costos. Los estudios publicados, que han analizado los costos de las RAM, han sido

heterogéneos, se han realizado en el ámbito hospitalario y presentan limitaciones metodológicas. Sus resultados sugieren que las RAM generan una importante carga económica (12).

En las Unidades de Cuidados Intensivos se clasifican los pacientes de acuerdo con los criterios de la complejidad farmacoterapéutica. Los sistemas de clasificación de pacientes permiten estimar las necesidades reales de atención, teniendo en cuenta características clínicas y funcionales de los mismos, permitiendo, además, una adecuada utilización de los recursos, incluidos los recursos humanos, convirtiendo esta herramienta en una ventaja competitiva para los sistemas de salud. Para realizar esta clasificación en alta, mediana y baja complejidad de los pacientes, se toman en cuenta las siguientes variables:

- Número de medicamentos que recibe el paciente y/o medicamentos de alto riesgo
- Función renal
- Valores de bilirrubina total y RIN
- Peso corporal
- Días y/o evento de hospitalización
- Score Apache II

El score APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*, por sus siglas en inglés) es una escala que mide (de acuerdo con 34 variables fisiológicas, entre las cuales destaca la presión arterial la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y la oxigenación) la intensidad o gravedad de una enfermedad. La *Score Apache II* describe la morbilidad de un paciente cuando se compara los resultados con otros pacientes. Las mortalidades estimadas son promediadas para grupos de pacientes a

fin de obtener la morbilidad de grupo. Comparando los datos obtenidos de las variables analizadas en la historia clínica con los valores de la tabla de referencia, es que posible priorizar a los pacientes según su complejidad, para su posterior seguimiento y evolución.

Tabla 3. Tabla de categorización para jerarquizar la atención de los pacientes de las UCI

	VARIABLES	1	2	3
1	Cantidad de medicamentos	Menor o igual a 9	Entre 10 y 15	Mayor o igual a 16, o fármacos de alta complejidad
2	Función renal	ClCr mayor a 50	30≤ClCr≤50	ClCr<30 o Terapia de Soporte Renal
3	Peso corporal	50≤peso≤100Kg	100≤peso≤120	>120 o <50
		18≤IMC≤30	31≤IMC≤30	IMC>50 o IMC<18
4	Días o eventos de hospitalización	Entre 1 y 14 días	Entre 15 y 18 días	Más de 18 días y/o evento adverso grave
5	Metabolismo	BT≤2,0 y/o RIN≤1,8	BT: 2,1-2,9 y/o RIN: 1,8-2,3	BT>3,0 y/o RIN>2,3
6	Score APACHE II	0 a 14	15 a 29	>30

Fuente (10)

En la prescripción médica no deben desconocerse las interacciones medicamento-medicamento, medicamento-alimento, y las de tipo cinética o dinámicas y por tanto tampoco en la validación.

Las interacciones farmacológicas son un problema habitual en pacientes polimedicados y son causa relevante de producción de reacciones adversas a medicamentos (RAM).

Aunque se han descrito numerosas interacciones, la mayoría de ellas tienen escaso interés clínico. Las interacciones poseen mecanismos complejos de naturaleza farmacocinética y farmacodinámica, que suelen aparecer con un grupo reducido de fármacos, y su incidencia es muy variable. Hay disparidad en los estudios destinados a analizar la relevancia de las interacciones, y los rangos están entre el 0,4 y el 39% de pacientes medicados, pero solo se detectan en el 0,3-8% del total de prescripciones. Las interacciones que originan generalmente una RAM de pronóstico grave estarían en el 14-25% de los casos (4,7), y son causa de hospitalización en el 1,6% del total de ingresos.

La polimedicación y la edad avanzada es un factor asociado a la aparición de una RAM grave (9,10). Por la importancia clínica del tema y la disparidad de resultados es importante conocer las interacciones clínicamente relevantes y disponer de recomendaciones que guíen al farmacéutico para actuar idóneamente.

Tabla 4. Interacciones relevantes clínicamente y recomendaciones para la validación y monitoreo

DROGA	INTERACCIÓN CON	EFEECTO POTENCIAL	TIEMPO	RECOMENDACIONES COMENTARIOS
Acenocumarol	Ciprofloxacina, Clarithromicina, Eritromicina, Metronidazol, Trimetoprima - Sulfametoxazol	Aumento del efecto de la warfarina	Generalmente luego de una semana	Seleccionar un antibiótico alternativo
	Paracetamol	Aumento del sangrado, aumento del RIN	En cualquier momento	Usar dosis bajas de paracetamol y monitorizar RIN
	Ácido acetilsalicílico	Aumento del sangrado, aumento del RIN	En cualquier momento	Limitar la dosis de aspirina a 100mg / día y monitorizar RIN

	Fluconazol	En pacientes con tratamiento a largo plazo con warfarina, el tiempo de protrombina (PT) puede prolongarse aún con una única dosis de fluconazol	Aún con una única dosis de fluconazol (Ej. Candidiasis vaginal)	Evitar uso concomitante.
	Agentes tiroideos	Aumento del sangrado, aumento del RIN	En cualquier momento	Evitar uso concomitante

Warfarina	Ciprofloxacina, Claritromicina, Eritromicina, Metronidazol, Trimetoprima - Sulfametoxazol	Aumento del efecto de la warfarina	Generalmente luego de una semana	Seleccionar un Antibiótico alternativo
	Paracetamol	Aumento del sangrado, aumento del RIN	En cualquier Momento	Usar dosis bajas de paracetamol y monitorizar RIN
	Ácido acetilsalicílico	Aumento del sangrado, aumento del RIN	En cualquier momento	Limitar la dosis de aspirina a 100mg / día y monitorizar RIN
	Fluconazol	En pacientes con tratamiento a largo plazo con warfarina, el tiempo de protrombina (PT) puede prolongarse aún con una única dosis de fluconazol	Aún con una única dosis de fluconazol (Ej. Candidiasis vaginal)	Evitar uso concomitante.

	AINES	Aumento del sangrado, aumento del RIN	En cualquier momento	Separar la administración de 2 - 4hs
	Omeprazol	Alteración de los niveles / efecto de warfarina, por metabolismo a través de CYP1A2 y CYP2C9/10.	En cualquier momento	Interacción significativa, monitorizar
Quinolonas	Sucralfato	Disminución de la absorción de la fluoroquinolona	En cualquier momento	Separar la administración de 2 - 4hs
Carbamazepina	Cimetidina, Eritromicina, Claritromicina, Fluconazol	Aumento de los niveles plasmáticos de carbamazepina	Generalmente luego de una semana	Monitorizar los niveles de carbamazepina
	Rifampicina	Disminución de los niveles de carbamazepina	Generalmente luego de una semana	La significancia clínica no ha sido establecida / Monitorizar los niveles de carbamazepina
	Inhibidores enzimáticos	Aumento de los niveles de carbamazepina	En cualquier Momento	Monitorizar los niveles de carbamazepina
	IMAO	La carbamazepina tiene una estructura similar a la de los ADT, por lo cual se aconseja evitar el uso concomitante	En cualquier momento	La significancia clínica no ha sido establecida; Evitar el uso Concomitante

Fenitoína	Cimetidina, Eritromicina, Claritromicina, Fluconazol	Aumento de los niveles de fenitoína	Generalmente luego de una semana	Monitorizar los niveles de fenitoína
	Rifampicina	Disminución de los niveles de fenitoína	Generalmente luego de una semana	La significancia clínica no ha sido establecida / Monitorizar los niveles de fenitoína
	Inhibidores enzimáticos	Aumento de la Cp. de fenitoína, posible toxicidad	En cualquier momento	Evitar uso concomitante. En caso de ser necesario, monitorizar Cp. fenitoína y vigilar signos de toxicidad
Fenobarbital	Cimetidina, Eritromicina, Claritromicina, Fluconazol	Aumento de los niveles de fenobarbital	Generalmente luego de una semana	La significancia clínica no ha sido establecida / Monitorizar los niveles de fenobarbital
	Rifampicina	Disminución de los niveles de fenobarbital	Generalmente luego de una semana	Monitorizar los niveles de fenobarbital
	Ácido valproico	Aumento de la respuesta al fenobarbital y posible intoxi- cación	En cualquier momento	Puede ser neces- ario reducir la dosis de fenobarbital al menos un 50%
Litio	AINES	Aumento de los niveles de litio (diarrea, vómitos, ataxia, somnolencia, debilidad muscular)	En cualquier momento	Disminuir la dosis de litio un 50% y monitorizar los niveles plasmáticos

	Diuréticos tiazídicos	Aumento de los niveles de litio (diarrea, vómitos, ataxia, somnolencia, debilidad muscular)	En cualquier momento	Disminuir la dosis de litio un 50% y monitorizar los niveles plasmáticos
	Amiodarona	Riesgo de desencadenar hipotiroidismo	En cualquier momento	CONTRA-INDICACION ABSOLUTA
Sildenafil	Cimetidina, Eritromicina, Itraconazol, Ketoconazol	Aumento de los niveles de sildenafil	En cualquier momento	Iniciar sildenafil a 25mg/dosis
Estatinas	Gemfibrozil, Eritromicina, Itraconazol	Riesgo de rabdomiolisis	En cualquier momento	Evitar el uso concomitante; de no ser posible, monitorizar toxicidad
ISRS	ADT (antidepresivos tricíclicos)	Aumento de los niveles del antidepresivo tricíclico	En cualquier momento	Monitorizar; riesgo de síndrome serotoninérgico. Disminuir la dosis del antidepresivo tricíclico
	Tramadol	Aumento del riesgo de convulsiones; síndrome serotoninérgico	En cualquier momento	Monitorizar al paciente para detectar signos y síntomas de síndrome serotoninérgico
	IMAO	Crisis hipertensiva	Inmediatamente	EVITAR EL USO CONCOMITANTE

	Sumatriptan	Síndrome serotoninérgico	Posiblemente luego de la primera dosis	Evitar el uso concomitante; de no ser posible, monitorizar al paciente para detectar signos y síntomas de síndrome serotoninérgico
Ácido Valproico	Carbapenems	Disminución de la Cp. de valproato, aumento del riesgo de convulsiones.	Inmediatamente	Monitorización de los niveles de valproico; rotar a carbamazepina o fenitoina
Heparinas	AINES	Aumento del riesgo de sangrado; principalmente por administración concomitante de ketorolac	En cualquier momento	Evitar el uso concomitante; de no ser posible, administrar y monitorizar al paciente. EL ketorolac está contraindicado.
Digoxinas	Bloqueantes de canales de calcio	Aumento de la Cp. de digoxina. Riesgo de toxicidad	En cualquier momento	Monitorizar Cp. Digoxina
ADT	IMAO (Inhibidores de la monoaminoxidasa)	Riesgo de síndrome serotoninérgico, potencialmente mortal.	En cualquier momento	CONTRAINDICACIÓN ABSOLUTA

Azólicos	Carbamazepina	Disminución de la Cp. de itraconazol, fracaso del tratamiento. Es posible que ocurra lo mismo con el voriconazol y el posaconazol	En cualquier momento	CONTRA-INDICACIÓN ABSOLUTA
	Fenitoína	Disminución de la Cp. de itraconazol (un 90%), posaconazol (50%) y voriconazol (49%) fracaso del tratamiento. A su vez, el voriconazol disminuye la Cp. de fenitoina un 67%.	En cualquier momento	CONTRA-INDICACIÓN ABSOLUTA
	Fenobarbital	Disminución de la Cp. de itraconazol, fracaso del tratamiento. Es posible que ocurra lo mismo con el voriconazol y el posaconazol	En cualquier momento	CONTRA-INDICACION ABSOLUTA
	Inhibidores de la calcineurina (Sirolimus, Tacrolimus)	Aumento de los niveles del inhibidor de la calcineurina	En cualquier momento	CONTRA-INDICACION ABSOLUTA

	Rifampicina	Marcada reducción de las concentraciones séricas de itraconazol y voriconazol. Es previsible que el posaconazol interaccione de manera similar	En cualquier momento	Evitar el uso del concomitante
BZD	Rifampicina	Marcado aumento del metabolismo del diazepam, midazolam, etc.	En cualquier momento	Buscar una alternativa
	IBPS	Inhibición del metabolismo de las BDZ, aumento de la Cp.	En cualquier momento	Buscar una alternativa
Inhibidores de Calcineurina	Azólicos	Aumento de los niveles del inhibidor de la calcineurina	En cualquier momento	CONTRA-INDICACION ABSOLUTA
	Fenitoína	Disminución de los niveles de tacrolimus, sirolimus	En cualquier momento	Monitorizar Cp. del Inmunosupresor
	Inductores enzimáticos	Reducción del efecto inmunosupresor	En cualquier momento	Monitorizar Cp. del Inmunosupresor
Carbapenems	Ganciclovir	Riesgo de convulsiones generalizadas	En cualquier momento	Buscar una alternativa

Hipoglucemiantes	Betabloqueantes	Prolongación del efecto hipoglucemiante posible HTA y bradicardia	En cualquier momento	Evitar el uso concomitante; de no ser posible, indicar un B bloqueante cardiosselectivo a dosis bajas
Clonidina	ADT	Inhibición de la acción antihipertensiva	En cualquier momento	Evitar el uso concomitante
Diuréticos Ahorradores De K	IECAs	Hiperpotasemia y posibles alteraciones cardíacas	En cualquier momento	Monitorizar las concentraciones séricas de potasio
	Potasio	Hiperpotasemia y posibles alteraciones cardíacas	En cualquier momento	Monitorizar las concentraciones séricas de potasio
Levodopa	IMAOs	Hipertensión, rubor, arritmia, temblor, akinesia	En cualquier momento	Se recomienda usar un inhibidor de la dopadecarboxilasa si está previsto el uso de un IMAO
IMAOs	Meperidina	Hipertensión o hipotensión, sudores, agitación, rigidez, coma	Inmediatamente	CONTRA-INDICACIÓN ABSOLUTA
	Simpaticomiméticos	Hipertensión, bradicardia, Jaqueca, hipertermia, hemorragia cerebral, arritmia, vómitos, convulsiones, muerte	Inmediatamente	Evitar el uso concomitante; de no ser posible, administrar adrenalina ya que produce menos reacciones agudas si se administra con precaución
Metotrexate	AINES	Aumento de los niveles de metotrexate, incremento de sus efectos adversos	En cualquier momento	Se recomienda especial precaución en pacientes con fallo renal previo

Anti-retrovirales	Ergotamina	Vasoconstricción periférica; síntomas: ausencia de pulso, frialdad, parestesias, dolor intenso en MMII y/o manos. Riesgo de amputación (hay un caso reportado mundialmente sobre una dosis de ergotamina con antirretrovirales y posterior amputación del pie)	En cualquier momento	CONTRA-INDICACIÓN ABSOLUTA: RITONAVIRERGOTAMINA. Se desaconseja el uso prolongado de ergotamina o asociado a antirretrovirales.
	Antiepilépticos	Se recomienda no administrar concomitantemente con carbamacepina, fenitoina o fenobarbital.	En cualquier momento	Se recomienda buscar una alternativa terapéutica: levetiracetam, gabapentina, vigabatrina
	IBPs	Disminución de la DP del antirretroviral	En cualquier momento	CONTRA-INDICACIÓN ABSOLUTA: Atazanavir y Nelfinavir + Inhibidores de la bomba de protones, ya que disminuye drásticamente la Cp. del antirretroviral
LINEZOLID	IMAOs	Riesgo de síndrome serotoninérgico	En cualquier momento	Evitar el uso concomitante

	Opioides	La administración concomitante puede producir reacciones potencialmente mortales (excitación psicomotriz, rigidez muscular, rubefacción, sudoración, pérdida del conocimiento, depresión respiratoria, hipotensión)	En cualquier momento	Evitar el uso del concomitante
Omeprazol	Clopidogrel	Disminución de la eficacia del clopidogrel, por inhibición de su metabolismo a su metabolito activo a través del CYP2C19.	En cualquier momento	Evitar el uso concomitante
Aines	Sulfonilureas	Aumento del efecto terapéutico de las sulfonilureas, riesgo de hipoglucemia	En cualquier momento	Evitar el uso concomitante
Haloperidol	Fluoxetina	Riesgo de extrapiramidismo y prolongación del QT	En cualquier momento	Evitar el uso concomitante

Fuente (10)

1.4. Gestión de calidad y seguridad en la prescripción y uso de medicamentos en cuidados intensivos

En las unidades de cuidado intensivo el riesgo aumenta debido a la complejidad del servicio, la gravedad del paciente, la realización de procedimientos y actividades más complejas, las barreras de comunicación y la información que se maneja.

Es difícil garantizar que no se produzcan eventos adversos cuando se brinda al paciente un cuidado de calidad en salud, pues el simple hecho de dar un cuidado directo, genera riesgos potenciales que afectan la seguridad del paciente. Por ello, se busca dentro del sistema de salud y el proceso asistencial implementar medidas y estrategias primordiales que promuevan el uso seguro de medicamentos sin generar reacciones o lesiones.

Además del riesgo intrínseco que poseen los medicamentos de producir reacciones adversas, generan también numerosos eventos adversos dentro del ámbito hospitalario. Estos errores de medicación se presentan en cualquier etapa del uso de medicamentos, ubicándose su mayor incidencia en la fase de administración de medicamentos, responsabilidad directa del profesional de enfermería que debe velar por la seguridad del paciente y minimizar los riesgos.

Los profesionales de enfermería son los encargados de realizar la notificación y reporte de errores de medicación que se presentan en el día a día, ya que son los profesionales quienes tienen el conocimiento, el poder y la actitud para buscar alternativas que mejoren la seguridad del paciente, disminuir los costos derivados de los mismos e influir en los demás colaboradores para motivar el reporte y la identificación de otras situaciones relacionadas con medicamentos que permitiría prevenirlas y detectarlas a tiempo. Se debe trabajar en la formación,

capacitación, motivación y constancia del profesional para su notificación. Es responsabilidad del profesional de enfermería garantizar la seguridad del paciente en la administración segura de medicamentos, lo cual significa un tema fundamental cuando se piensa en una atención de calidad y libre de riesgos (13).

La medicación ha de estar prescrita en el tratamiento, salvo la que se administre en caso de urgencia y en un primer momento. Antes de la administración, se ha de identificar al paciente, comprobar el fármaco indicado, dosis, vía, horario y asentar inmediatamente la dosis administrada. Sin olvidar el trabajo en adherencia terapéutica para la autogestión del paciente (14).

Tabla 5. Clasificación de los errores de medicación según la *American Society of Health System Pharmacists*

TIPO DE ERROR	DESCRIPCIÓN
Error de prescripción	Selección incorrecta del medicamento prescrito (según indicaciones, contraindicaciones, alergias conocidas, tratamiento farmacológico ya existente y otros factores), dosis, forma farmacéutica, cantidad, vía de administración, concentración, frecuencia de administración o instrucciones de uso; prescripciones ilegibles o prescripciones que induzcan a errores que puedan alcanzar al paciente.
Error por omisión	No administrar una dosis prescrita a un paciente antes de la segunda dosis programada, si la hubiese.
Hora de administración errónea	Administración de la medicación fuera del periodo de tiempo preestablecido en el horario programado de administración (el horario debe estar establecido por cada institución).
Medicamento no prescrito	Administración al paciente de un medicamento no prescrito
Error de dosificación	Administración al paciente de una dosis mayor o menor que la prescrita, o administración de dosis duplicadas al paciente, por ejemplo, una o más unidades de dosificación demás de las prescritas.

Forma farmacéutica errónea	Administración al paciente de un medicamento en una forma farmacéutica diferente a la prescrita
Preparación errónea del medicamento	Medicamento incorrectamente formulado o manipulado antes de su administración.
Error en la técnica de administración	Procedimiento o técnica inapropiados en la administración de un medicamento.
Medicamento deteriorado	Administración de un medicamento caducado o del que la integridad física o química ha sido alterada.
Error de monitorización	No haber revisado el tratamiento prescrito para verificar su idoneidad y detectar posibles problemas, o no haber utilizado los datos clínicos o analíticos pertinentes para evaluar adecuadamente la respuesta del paciente a la terapia prescrita.
Incumplimiento del paciente	Cumplimiento inapropiado del paciente del tratamiento prescrito.
Otros errores	Otros errores de medicación no incluidos en las categorías anteriormente descritas

Fuente (6)

1.5. Análisis, graduación y aplicación de la evidencia como base para la recomendación farmacoterapéutica en cuidados intensivos

La evidencia disponible de experiencias, en centros asistenciales en todo el mundo, indica que la seguridad y la calidad de la atención pueden ser mejoradas si se ejercen adecuados planes y políticas en ese sentido. Esas experiencias han demostrado que la seguridad y la calidad de la atención son atributos estrechamente interrelacionados en los sistemas de salud. La calidad es una característica básica del sistema de atención de salud; y, para mejorarla, se necesita una adecuada reorganización del trabajo en equipo. Para ello, se han perfeccionado métodos y escalas de medición para precisar dónde se producen los eventos de riesgo y cómo evitarlos o superarlos. El objetivo de las mediciones de calidad es evaluar permanentemente si el proceso completo de atención de salud alcanza los objetivos de-

seados, al mismo tiempo que evita los procesos que predisponen al daño del paciente.

Los enfermos críticos se encuentran en condiciones vulnerables frente a errores clínicos, y pueden experimentar efectos adversos prevenibles, frecuentemente asociados a medicamentos, a ventilación mecánica y a dispositivos intravasculares.

La ciencia de la seguridad y la calidad en Medicina Intensiva se encuentran en evolución; sin embargo, en esta primera etapa de su desarrollo ya ha generado algunos resultados alentadores. Monitorizar y medir la cultura de la seguridad con instrumentos validados e implementar medidas que mejoren el clima de trabajo en equipo en las UCI son elementos fundamentales para mejorar la calidad de la atención y la seguridad de los pacientes críticos. La evidencia disponible indica que es posible alcanzar este objetivo.

Algo importante de enfatizar es que, muchas de las intervenciones que han demostrado generar un impacto significativo en la reducción de errores clínicos y en disminuir la tasa de infecciones intrahospitalarias no requieren de grandes inversiones de dinero ni de tecnología sofisticada, sino de un cambio de mentalidad y una reorganización del trabajo en equipo que permita el desarrollo y el fortalecimiento de una cultura de la seguridad en las UCI. Mejorar la calidad de la atención en la UCI y promover la seguridad de los pacientes será un imperativo ético, científico, social y económico para los próximos años (15).

CAPÍTULO II



Enfermedades renales crónicas,
las consecuencias secundarias y
el tratamiento farmacológico

CAPÍTULO II

Enfermedades renales crónicas, las consecuencias secundarias y el tratamiento farmacológico

2.1. Farmacoterapia en disfunción renal y hepática: metabolismo, eliminación y ajuste de dosificación

Los riñones y el hígado son órganos que poseen un papel determinante en la farmacocinética y la farmacodinámica de los medicamentos y drogas en general, específicamente en los procesos de absorción, aclaramiento, metabolismo y eliminación de los principios activos de los fármacos. El conocimiento de la función que desempeñan los riñones y el hígado sobre la farmacocinética y la farmacodinámica es indispensable para la adecuada prescripción de medicamentos, si en el paciente se presenta una disfunción renal o alguna de las patologías hepáticas. A continuación, se centrará la exposición en la disfunción renal, para posteriormente presentar las disfunciones hepáticas.

Los riñones desempeñan importantes funciones: filtran, depuran y equilibran la sangre, mientras eliminan, a través de la orina, las sustancias de desecho. También estos órganos producen hormonas, como la eritropoyetina, que estimula la fabricación de glóbulos rojos, así como la Vitamina D activa, que aumenta la absorción del calcio en el intestino y favorece la mineralización ósea. Los riñones mantienen el equilibrio hidrosalino normal, la regulación del equilibrio ácido-base y la eliminación de las sustancias endógenas y exógenas, como los fármacos y sus metabolitos, que en su mayoría son eliminados a través de los riñones.

Es por ello que las enfermedades renales son uno de los principales

factores que alteran el complejo proceso de aclaramiento de los fármacos en el organismo. Cuando esas afecciones causan una disminución importante de la capacidad renal para eliminar los fármacos se hace imperativo variar los esquemas usuales de dosificación, con el fin de proporcionar las cantidades óptimas del medicamento, que signifiquen una respuesta terapéutica apropiada al mismo tiempo que se evita aumentar el riesgo de toxicidad, por acumulación del principio activo o de sus metabolitos. Los médicos utilizan para ello, frecuentemente, métodos como el cálculo del aclaramiento de creatinina, que pueden simplificarse mediante el sistema DREM (dosificación en renopatía por multiplicadores de uso sencillo) (16).

Los fármacos llegan a los riñones solamente después de que han sido distribuidos por la circulación general en su sitio de acción. En ese momento, la función más notable de esos órganos es la excreción del principio activo o de sus metabolitos hidrosolubles, activos o inactivos, productos de los procesos farmacocinéticos que tienen lugar en el hígado. Hay que tomar en cuenta que la participación renal en el metabolismo es poca, relativamente.

La eficiencia de las nefronas, unidades mínimas a lo interno del riñón, en el proceso de eliminación de los fármacos, está determinada, a su vez, por dos procesos: la filtración glomerular y la secreción tubular, en contraposición con el proceso que tiende a retener sustancias; la reabsorción tubular.

El agua, los electrolitos y aquellas sustancias con un peso molecular pequeño, son filtradas por los glomérulos del riñón, gracias a sus poros de apenas unos 20 Å (Armstrongs), mediante un proceso de difusión pasiva. Esto al mismo tiempo depende del número y de la capacidad funcional de los glomérulos existentes, así como

de la cantidad del fármaco que llegue a ellos, lo cual a su vez está determinado por el flujo plasmático renal y la concentración sanguínea. Bajo condiciones normales, un 20% del gasto cardíaco llega al riñón, y entre 120 y 130mL/min se filtra por los glomérulos. Otro factor importante, en este proceso de filtrado, es el grado de unión a las proteínas plasmáticas, pues el fármaco ligado no podrá filtrarse y permanecerá en la sangre.

Así, pueden distinguirse tres procesos relacionados con el riñón y que inciden en la farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos: la secreción tubular, la reabsorción tubular y el aclaramiento renal, el cual puede determinarse sumando la filtración glomerular y la secreción tubular, y restando el volumen de la reabsorción tubular. Los riñones tienen también algún grado de capacidad metabólica, para fármacos como el acetaminofén, la insulina y algunos cumarínicos, por ejemplo.

Si una droga no sufre secreción ni reabsorción tubular ni está ligada a las proteínas, su aclaramiento será equivalente a la tasa de la filtración glomerular (TFG). Si la droga no se secreta ni se reabsorbe, pero está ligada a las proteínas, el aclaramiento renal de la droga total será menor que la tasa de filtración glomerular, aunque el aclaramiento de la droga libre sí será similar a la TFG.

Es un concepto bien difundido, en la práctica clínica, la necesidad de ajustar las dosis de los fármacos administradas en los casos de nefropatías, debido a las muchas variaciones que ocurren en la farmacocinética y en la farmacodinamia. El objetivo de esos ajustes es conseguir determinar las dosis justas para obtener la respuesta farmacológica deseada, sin exponer al paciente al riesgo de efectos secundarios y de toxicidad por niveles sanguíneos y concentración tisular elevados

del fármaco. Algunos de los métodos usados, para ajustar las dosis en esos pacientes, son la determinación de la creatinina sérica, la individualización de acuerdo con variables farmacocinéticas y ajustes según monogramas basados en el aclaramiento de la creatinina.

Tabla 6. Ejemplos de ajustes en posología (administración) de fármacos para insuficiencia renal

Fármaco	Pauta posológica habitual	Ajuste posológico (% dosis)				HD
		ClCr mayor a 50 ml/min	ClCr: 30-50 ml/min	ClCr: 10-30 ml/min	ClCr: menor de 10 ml/min	
Aciclovir	VO 500-800 mg 5 veces al día IV 5-12 mg/Kg /8 h	100%	VO 200-800mg / 6 h. IV 5-12 mg/ 12 h.	VO 200-800mg /6 h. IV 5-12 mg/ 12 h.	VO 200-800 mg/ 12 h. IV 2,5-6 mg/g /24 h.	D, E
Alopirunol	100/300 mg / 24 horas	100%	50%	50%	10-25%	MD
Amoxicilina -clavulánico (dosis de amoxicilina)	VO 250-1000 mg/ 6-8 h. IV 1-2 g /6-8 h.	100%	100%	VO 500 mg /12 h. IV 500 mg /12 h.	VO 500 mg /24 h. IV 500mg /24 h.	D,E
Ampicilina	1-2 gr /4-6 h.	100%	1-2 g /6 h.	1-2 g /8 h.	1 g /12 h.	MD,E
Atenolol	50-100 mg /24 h.	100%	100%	50%	25-50%	MD
Captopril	6,25-50 mg	≤150 mg /24 h.	≤100 mg /24 h.	≤75mg /24 h.	≤37,5 mg/ 24 h.	MD
Cefazolina	1-2 g /8 h.	100%	0,5-1 g /8-12 h.	0,5-1 g /8-12 h.	0,5-1,5 g /24 h.	MD,E
Cefotaxima	1-2 g /6-8 h.	100%	1-2 g /8 h.	1-2 g /8 h.	1-2 g /12 h.	MD,E
Cefuroxima	VO 250-500 mg /8-12 h. IV 750-1500 mg /8 h.	100%	100%	VO 100% IV 750 mg /12 h.	VO 500 mg /24 h. IV 750 mg /24 h.	MD,E

Ciprofloxacino	VO 500-750 mg /12 h. IV 400 mg /8-12 h.	100%	VO 500 mg /12 h. IV 400 mg /12 h.	VO 500 mg /24 h. IV 200 mg /12 h.	VO 500 mg /24 h. IV 200 mg /12 h.	LD
Enalapril	5-20 mg /12 h.	100%	75-100%	75%	50%	MD
Fluconazol	100-800 mg	100%	50%	50%	25%	MD,E
Imipenem	0,5-1 g /6-8 h.	250-500 mg /6-8 h.	250 mg /6-12 h.	250 mg /8-12 h.	125-250 mg /12 h.	D,E
Levofloxacino	500-700 mg /24 h.	100%	250-500 mg /24 h.	250 mg /24 h.	250 mg /48 h.	ND,NE
Piperacilina/ tazobactam	4/0,5 g /6-8 h.	2/0,25g /6 h.	2/0,25 g /6 h.	2/0,25g /8 h.	2/0,25 g/ 48 h.	MD,E
Ranitidina	150 mg /12 h.	100%	75%	75%	50%	LD
Sulfatome- toxazol/ Trimetoprim	800/160mg /8 h.	100%	100%	800/160 mg /24 h.	Evitar	Evitar

Fuente (17)

Los cambios en el esquema de dosificación se ajustan entonces de acuerdo con el aclaramiento calculado de creatinina, en los siguientes rangos:

a. cuando el aclaramiento es mayor de 50ml/min no es necesario modificar las dosis usuales;

b. cuando el aclaramiento se encuentra entre 10 y 50mL/min debe modificarse moderadamente la administración del fármaco;

c. deben hacerse modificaciones substanciales cuando el aclaramiento sea menor de 10mL/min (16)

Cuando se manifiesta y progresa la enfermedad renal crónica se eleva la presión arterial evidenciándose una hipertensión arterial. Esto incrementa el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Otro síntoma que puede presentarse es anemia, la cual obliga al corazón a bom-

bear con mayor fuerza para poder llevar a los tejidos del cuerpo la cantidad adecuada de nutrientes y oxígeno, lo cual causa a su vez una hipertrofia ventricular (engrosamiento de las paredes ventriculares de manera anormal) (18).

La dolencia renal crónica también se manifiesta en el aumento del fósforo en el torrente sanguíneo, al mismo tiempo que descienden las cantidades de calcio y baja el pH de la sangre. Además se producen edemas debidos a la retención de líquidos. Estos síntomas son acompañados de la pérdida del equilibrio bioquímico del cuerpo humano, lo cual tiene serias repercusiones en todo el organismo.

En las fases iniciales de la enfermedad renal crónica, la respuesta terapéutica adecuada es realizar importantes cambios en la alimentación, de acuerdo con la perspectiva de disminuir la cantidad de proteínas, sal, líquidos, potasio, fósforo. Además, el médico puede indicar medicamentos para ayudar al riñón en sus funciones y corregir los trastornos que se producen. Si no se logra detener el avance de la enfermedad, la insuficiencia renal llega a ser completa, lo cual haría necesarias la diálisis, la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

Es importante realizar una labor de educación del paciente con relación a su condición patológica, para ganar su colaboración en el tratamiento de estas dolencias, explicando la necesidad de administrar oportunamente determinados medicamentos. Hay que evitar, mediante aclaraciones oportunas y lo más completas posibles, que los pacientes se confundan y atribuyan a los fármacos presuntos efectos secundarios o atribuyan a la forma o a un color característico de los mismos esas perturbaciones, cuando en realidad los nuevos síntomas pueden estar ocasionados por el aumento de determinadas sustancias (potasio, calcio, fósforo, etc.) relacionadas con la insuficiencia renal.

En general, las enfermedades causadas por una insuficiencia renal crónica son diversas y comprenden la anemia, varias enfermedades cardiovasculares, enfermedades digestivas, óseas y respiratorias.

La anemia se caracteriza por un déficit en la producción de los glóbulos rojos o hemoglobina en la sangre. Sus síntomas más evidente son una sensación persistente de cansancio, debilidad muscular, palidez de piel y mucosas, problemas de sueño, cefalea y aumento de la frecuencia cardíaca. La etiología de esta dolencia no siempre tiene que ver con la desnutrición, sino con la falta de la hormona eritropoyetina, producida por los riñones, la cual facilita la síntesis del hierro en el organismo, además de promover la producción de hemoglobina, junto al ácido fólico, la vitamina B12 y el hierro.

Además, la insuficiencia renal puede ser la causa de enfermedades cardiovasculares, tales como la arteriosclerosis y las calcificaciones vasculares. Junto con la anemia y el aumento del volumen de los líquidos, por la retención de los mismos, la enfermedad renal puede ocasionar una serie de lesiones cardíacas, como la hipertrofia del ventrículo, la cardiopatía isquémica y las arritmias cardíacas. Todas estas enfermedades tienen que ver con factores de riesgo, tales como el tabaquismo, la hipertensión arterial, los trastornos lipídicos y la edad avanzada.

Los pacientes con insuficiencia renal sufren de un incremento de la sintomatología gastrointestinal, y las náuseas y los vómitos se vuelven frecuentes, así como la dispepsia y el estreñimiento. A su vez, con la alteración de las funciones del sistema digestivo aparece otra variedad de enfermedades. Así, si la motilidad esofágica no es adecuada, parte del contenido digestivo puede refluir produciendo daño a la mucosa esofágica, en lo que se denomina reflujo gastroe-

sofágico. Al perderse el equilibrio entre la producción de ácido estomacal y las sustancias protectoras (moco y bicarbonato), se inflama la pared gástrica y ocasiona gastritis o lesiones en la pared duodenal (duodenitis), lo cual puede progresar en úlceras. Si las alteraciones motoras ocurren a nivel gástrico, se produce una gastroparesia, y si es el intestino el afectado, las manifestaciones clínicas pueden ser diarrea o estreñimiento.

La enfermedad renal crónica también ocasiona un déficit en la producción de la vitamina D, conocida con el nombre de calcitriol, que es fundamental para que el calcio que llevan los alimentos se absorba en el intestino, pasando a la sangre para depositarse en los huesos con el fin de calcificarlos y fortalecerlos. Al producirse la alteración de este proceso, los huesos se descalcifican y debilitan. Para compensar esta situación, la medicación se dirige a estimular la producción de la PTH (parathormona), una hormona que se fabrica en las glándulas paratiroides, que remueve el calcio de los huesos. Una producción constante y elevada daría lugar a un hiperparatiroidismo.

De igual manera, puede presentarse otra complicación de la insuficiencia renal, la cual consiste en la acumulación de fósforo en la sangre, al tiempo que bajan los niveles de calcio. Si las cifras de fósforo en sangre son muy altas, se unen al calcio (producto calcio fósforo > 50) y se depositan en la piel, músculos, vasos sanguíneos, ocasionando picores en todo el cuerpo y calcificación de las pequeñas arterias.

En los enfermos renales crónicos suele presentarse una dolencia respiratoria; el edema agudo de pulmón, causa fundamental de disnea, debida a la acumulación de líquido en el parénquima pulmonar. Otra enfermedad que también es consecuencia de una insuficiencia renal crónica es la hiperpotasemia, que es un exceso de

potasio en la sangre, debido a que los riñones no son capaces de eliminar el potasio que ingerimos. Esto puede producir trastornos neuro-musculares importantes, sobre todo en el corazón, con la posibilidad de sufrir un paro. También puede presentarse acidosis, por cuanto los riñones son los órganos que se encargan de mantener el equilibrio ácido en el organismo.

A la lista de dolencias importantes, relacionadas con la insuficiencia renal, habría que agregar la diabetes mellitus. Para el control de la glucemia en pacientes con insuficiencia renal, generalmente, se utiliza insulina subcutánea de acción intermedia (Insulina NPH), aunque algunos pacientes pueden controlarse con fármacos orales (hipoglucemiantes).

Por su parte, el hígado es clave en la óptima culminación de los procesos farmacocinéticos, porque es el principal órgano metabolizador del organismo, por lo que determina la biodisponibilidad de un gran número de fármacos. Por ello, las dolencias hepáticas afectan la fase del metabolismo, pero también altera la farmacodinámica de algunos principios medicinales. La manera específica en que se afecta la farmacocinética de los fármacos es muy compleja, porque los tipos de enfermedad hepática son diferentes en su fisiología. Las dimensiones de la afectación del hígado varían con cada patología y con cada caso o paciente. Una de las posibilidades es que se afecte la masa hepática, las funciones biosintéticas y biotransformadoras, el flujo sanguíneo hepático y las concentraciones de albúmina y bilirrubina, todo lo cual influye en la farmacocinética y farmacodinámica de los principios activos de los medicamentos.

Al afectarse el hígado, se afecta también la primera barrera detoxificante que tiene el cuerpo. Por ello, se incrementa la biodisponibili-

dad, especialmente de fármacos tales como la lidocaína, meperidina, propranolol, labetalol o verapamilo. Los procesos de biotransformación más afectados son los de fase I: estos son la oxidación, la reducción y la hidrólisis.

Otro efecto de las disfunciones hepáticas es el aumento del volumen de distribución de los fármacos muy unidos a proteínas. Además, aumenta la sensibilidad a los opioides, barbitúricos, benzodiazepinas, antidepresivos e inhibidores de la MAO, anticoagulantes orales. También, otros fármacos pueden producir eventos adversos y complicaciones en la enfermedad y causar fallo hepatorenal en el caso de AINES e IECA o hepatotoxicidad por paracetamol a dosis relativamente bajas.

Para realizar ajustes de la posología, en caso de afección hepática, hay que tomar en cuenta los estudios clínicos y cinéticos que evalúan el impacto en el fármaco de cada enfermedad y su gravedad, mientras que debe precisarse el fallo hepático: si consiste en un fallo hepático consolidado, o si es una reducción del flujo o de la existencia de la derivación portosistémica. La siguiente tabla ilustra estos ajustes.

Tabla 7. Recomendaciones en caso de falla hepática

Fármaco	Ajuste	Fármaco	Ajuste	Fármaco	Ajuste	Fármaco	Ajuste
AAS	ECS	Clorpromacina	E	Isoniacida	RDCS	Petidina	RD
Acenocumarol	RD, MT	Clorpropamida	RD	Labetalol	RD	Primidona	RD, MN
Acetazolamida	ECS	Clortalidona	ECS	Lidocaína	RD	Procainamida	RDCS

Alfametildopa	E en cirrosis activa	Colchicina	ECS	Metadona	ECS	Propranolol	RD
Amiloride	RD	Diazepan	RD-50%	Metoprolol	RD	Quinidina	RDCS
Amiodarona	RD	Difenilhidantoina	MN	Metronidazol	RD	Rifampicina	RD
Amitriptilina	MN	Digitoxina	RDCS	Mexiletina	RD	Sotalol	RD
Carbamacepina	MN	Dexorubicina	RD (25-50%)	Mitomicina	RD 50%	Teofilina	RD,MN
Cefoperazona	RDCS	Fenilbutazona	ECS	Morfina	ECS	Tetraciclina	RD
Cefotaxima	RDCS	Fenobarbital	ECS	Naproxeno	RD	Timolol	RD
Ciclofosfámido	RDCS 25%	Flecainida	RD	Nifedipino	RDCS	Tolbutamida	RD
Ciclosporina	RD, MN	Flurazepan	ECS	Nitrazepam	RD	Triamterene	CDB
Cimetidina	RDCS	Fluoxitina	RD	Nitroprusiano sódico	RDCS	Triazolam	NO menos 0,125g
Clometiazol	RD-50%	Glibenclamida	ECS	Oxacepan	ADI	Ácido Valproico	RD, MN
Cloranfenicol	E	Heparina	MT	Pancuronio	A veces RD	Vancomicina	RD,MN
Clordiazepóxido	E	Ibuprofeno	ECS	Pentazocina	RD o E	Verapamilo	ADI

ADI: ajuste de dosis individualizado, Bil: bilirrubina, CDB: comenzar con dosis bajas. E: evitar, ECS: evitar en casos severos, MN: monitorizar niveles. MT: monitorizar tiempos. Pl: prolongar el intervalo. RD: reducir dosis. RDCS: reducir dosis en casos severos.

Fuente (17)

Algunos medicamentos pueden causar lesiones al hígado o ser hepatotóxicos. La mayoría de los fármacos lipofílicos podrían causar hepatotoxicidad, los antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y anticonvulsivantes son los grupos farmacológicos con una mayor probabilidad. Los fármacos antibióticos y antineoplásicos son

los grupos más asociados con toxicidad hepática. En los estudios realizados se han identificado más de 180 medicamentos asociados con hepatotoxicidad, de los cuales 6 tienen una probabilidad definida; mientras que en su mayoría la probabilidad es variable. Se aprecia que más del 50% de los medicamentos encontrados se asocian con hepatotoxicidad de tipo idiosincrásico y el sexo femenino, con un amplio rango de edad, como principal factor de riesgo. Parte de los síntomas que más se presentan por efectos de estos fármacos son la elevación de las enzimas hepáticas, la ictericia y la fiebre, y hasta lesiones de tipo hepatocelular, seguidas de necrosis hepática. En tales casos hay que identificar rápidamente el agente causante y suspender la administración. La consolidación de la información sobre hepatotoxicidad demostró que diversos grupos de medicamentos tienen mayor evidencia de ser sustancias causantes de toxicidad hepática, aunque para algunos sea escasa la información precisa del mecanismo que explica el desarrollo y aparición del evento (19).

La hepatopatía puede ejercer efectos complejos sobre la depuración, la biotransformación y la farmacocinética en general de los principios activos de los medicamentos. Los factores patogénicos abarcan alteraciones en la absorción intestinal, la unión de las proteínas plasmáticas, el índice de extracción hepática, el flujo sanguíneo hepático, la derivación portosistémica, la excreción biliar, la circulación enterohepática y la depuración renal. Algunos de estos trastornos aumentan las concentraciones biodisponibles de los fármacos y determinan que dosis normales provoquen efectos tóxicos. No obstante, las concentraciones y los efectos de cada fármaco en particular, son impredecibles, y no se correlacionan demasiado con el tipo de lesión hepática, su gravedad o resultados del hepatograma. Por lo tanto, no pueden establecerse reglas generales para modificar la dosificación de los fármacos en los pacientes con hepatopatía.

Los efectos clínicos pueden variar en forma independiente de la biodisponibilidad del fármaco, en especial en pacientes con hepatopatía crónica. Por ejemplo, la sensibilidad cerebral de los opioides y los sedantes suele aumentar en pacientes con hepatopatía crónica. En consecuencia, dosis de estos fármacos, en apariencia pequeñas, administradas a pacientes cirróticos podrían desencadenar una encefalopatía. El mecanismo que ocasiona este efecto podría comprometer alteraciones en los receptores cerebrales de los fármacos.

Las reacciones adversas a los fármacos no parecen más frecuentes en pacientes con hepatopatía avanzada, aunque estos pacientes podrían tolerar menos los efectos adversos hepáticos de los fármacos (20).

2.2. Tratamientos farmacológicos en enfermedad mineral ósea e ERC

Se ha registrado el aumento en la morbilidad, mortalidad y deterioro de la calidad de vida en los enfermos que sufren de Enfermedad Renal Crónica (ERC). Además, ellos presentan alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociadas a la dolencia, además de otro conjunto de anormalidades.

Las alteraciones de los metabolismos minerales y óseos asociados a la enfermedad renal crónica (ERC), son trastornos generalizados que se manifiestan como una o la combinación de los siguientes: trastornos del metabolismo del calcio, fósforo, PTH o vitamina D; trastornos del remodelado, de la mineralización y volumen óseo y/o calcificaciones vasculares o calcificaciones de tejido blando (21).

Los trastornos del metabolismo mineral y óseo, asociados a la enfermedad renal crónica (TMO-ERC), incluyen:

- a. alteraciones bioquímicas (calcio, fósforo, hormona paratiroidea [PTH] y vitamina D);

- b. alteraciones del recambio, mineralización, volumen, crecimiento lineal y resistencia óseas; y
- c. presencia de calcificaciones vasculares y de tejidos blandos (22).

El término osteodistrofia renal debe emplearse para definir las alteraciones de la histología ósea que ocurren en pacientes con ERC. A medida que progresa la ERC, disminuye la excreción renal de fósforo, lo cual lleva a su retención en el organismo. Sin embargo, bajo condiciones clínicas la carga de fósforo estimula la producción del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) por los osteocitos, lo cual a su vez inhibe al cotransportador Na/P del túbulo contorneado proximal y resulta en un aumento de la excreción renal de fósforo. El FGF-23 inhibe la 1- α -hidroxilasa, lo cual reduce la producción de calcitriol por el riñón y consecuentemente eleva la producción de PTH. El hiperparatiroidismo resultante incrementa la excreción renal de fósforo. Aunque el FGF-23 actúa en las paratiroides suprimiendo la producción de PTH, la elevación de esta última, a pesar de niveles altos de FGF-23 en pacientes con uremia, sugiere resistencia de las paratiroides al efecto supresor de PTH por parte del FGF-23.

Existe una relación directa entre la concentración de fósforo sérico y el aumento de la producción de FGF-23. Las evidencias recientes indican que este factor se eleva en etapas tempranas de la ERC, cuando aún no se ha producido la hiperfosfatemia. De hecho, la hiperfosfatemia es infrecuente con una filtración glomerular por encima de 20ml/min. Los mecanismos de la elevación del FGF-23 en estas etapas no están claros. En un estudio reciente en niños se demuestra la presencia de FGF-23 en osteocitos de pacientes con ERC estadios 2-49. La expresión de FGF-23 en osteocitos no mostró diferencias entre pacientes con ERC en etapas tempranas y pacientes en diálisis. Sin embargo, los niveles séricos fueron menores en los

pacientes con ERC sin diálisis, probablemente como consecuencia del aclaramiento renal de FGF-23.

En fases más avanzadas de la ERC, los niveles séricos de calcitriol disminuyen aún más, lo cual lleva a una disminución en la absorción de calcio, constituyendo así un estímulo adicional para la síntesis de PTH. La disminución del calcitriol es también el resultado de la reducción del número de nefronas funcionantes y el efecto directo de la sobrecarga de fósforo en el túbulo proximal. Otros mecanismos adicionales, que contribuyen a la producción excesiva de PTH, incluyen una reducción del número de receptores de vitamina D y del receptor sensor de calcio en las paratiroides y una mayor resistencia al efecto de PTH en el hueso, debido a la disminución de sus receptores.

El hiperparatiroidismo secundario tiende a mantener la calcemia al estimular la reabsorción subperióstica, la producción renal de dihidroxicolecalciferol y la reabsorción tubular de calcio. Aunque este mecanismo de compensación puede llegar a normalizar temporalmente la calcemia y la fosfatemia, puede también inducir alteraciones del recambio óseo.

Otra posible complicación es la calcificación inadecuada de los huesos (osteomalacia) a consecuencia de la deficiencia de calcitriol.

La biopsia ósea permite distinguir entre los distintos tipos de osteodistrofia renal. El término osteodistrofia renal se refiere al conjunto de lesiones histológicas óseas que resultan de las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC, y que incluyen:

- a. hiperparatiroidismo secundario,
- b. osteomalacia,

- c. enfermedad ósea adinámica y
- d. enfermedad mixta.

Aunque la osteodistrofia renal puede estar presente en la mayoría de los pacientes con ERC avanzada, muy pocos tienen síntomas antes de empezar a recibir tratamiento con diálisis. La osteodistrofia renal se puede prevenir o atenuar con un control adecuado del calcio, fósforo y PTH desde etapas tempranas de la ERC.

La evidencia muestra que pocos pacientes con ERC presentan, en etapas tempranas de la enfermedad, concentraciones elevadas de fósforo en sangre. La sobrecarga de fósforo ha sido asociada al desarrollo y progresión del hiperparatiroidismo secundario, niveles séricos reducidos de calcitriol, anomalías en el remodelado óseo y calcificación de tejidos blandos y arterias. También en pacientes con ERC, los niveles de fósforo sérico en el límite alto de lo normal han sido asociados a un mayor riesgo de mortalidad.

Una recomendación al médico tratante es mantener las concentraciones séricas dentro de valores normales, aunque no existen ensayos clínicos aleatorizados que demuestren el impacto de la disminución de la sobrecarga de fósforo. Las medidas sugeridas para dicho control incluyen restricción de fósforo en la dieta (asegurando una ingesta proteica adecuada) y posiblemente el uso de quelantes de fósforo. La elección del quelante debe ser de acuerdo con cada caso y tomando en cuenta el perfil de efectos adversos de cada quelante.

En la tabla siguiente se resume la información esencial de los principales quelantes de fósforo actualmente en uso.

Tabla 8. Comparación de quelantes de fósforo disponibles actualmente

QUELANTE	PRESENTACIÓN	CONTENIDO MINERAL	EFFECTIVIDAD Y VENTAJAS	DESVENTAJAS
Carbonato de aluminio	Cápsulas	Aluminio	Alta capacidad quelante del fósforo	Potencialmente tóxico: trastornos óseos (enfermedad adinámica, osteomalacia), anemia microcítica, demencia, efectos gastrointestinales
Hidróxido de aluminio	Suspensión Tabletas Cápsulas	100 mg a 200 mg por tableta	Muy efectivo como quelante de fósforo	Potencialmente tóxico: trastornos óseos (enfermedad adinámica, osteomalacia) anemia microcítica, demencia, efectos gastrointestinales
Acetato de calcio	Cápsulas Tabletas	25% de calcio elemental (200 mg de calcio elemental por tableta de 667 mg)	Efectivo como quelante de fósforo Mayor capacidad como quelante y menor absorción intestinal que el carbonato de calcio.	Causa potencial de hipercalcemia, riesgo de calcificaciones extraóseas y supresión de PTH, efectos adversos gastrointestinales Mayor costo que el carbonato de calcio
Carbonato de calcio	Suspensión Tabletas Cápsulas masticables	40% de calcio elemental. (200 mg de calcio elemental por tableta de 500 mg)	Efectivo como quelante. Bajo costo, Disponible fácilmente	Causa potencial de hipercalcemia, riesgo de calcificaciones extraóseas y supresión de PTH, efectos adversos gastrointestinales

Citrato de calcio	Suspensión Tabletas	22% de calcio elemental	No recomendable en ERC	Aumenta la absorción intestinal del aluminio
Carbonato de calcio/ magnesio	Tabletas	Aproximadamente 28% de magnesio elemental (85 mg de magnesio) y 25% de calcio elemental	Efectivo como quelante de fósforo. Potencialmente menor carga de calcio que las sales de calcio puras	Efectos adversos gastrointestinales, potencialmente inductor de hipermagnesemia
Hidrocloruro de sevelamer	Tabletas Cápsulas	No contiene	Efectivo como quelante de fósforo. No contiene calcio elemental. No absorbible. Disminuye LDL en plasma. Puede inducir acidosis.	Alto costo. Puede disminuir niveles de bicarbonato. Puede requerir suplementos de calcio cuando hay hipocalcemia. Efectos adversos gastrointestinales.
Carbonato de sevelamer	Tabletas Polvo	No contiene	Similar al hidrocloruro de sevelamer. Potencialmente mejora el equilibrio ácido-base comparado con hidrocloruro de sevelamer	Alto costo. Puede disminuir niveles de bicarbonato. Puede requerir suplementos de calcio cuando hay hipocalcemia. Efectos adversos gastrointestinales.

Carbonato de lantano	Tabletas Polvo	Contiene 250 o 500 mg de Lantano elemental por tableta	Efectivo como quelante de fósforo. Masticable.	Alto costo. Riesgo potencial de acumulación de lantano por su absorción intestinal. Efectos adversos gastrointestinales
----------------------	-------------------	--	--	---

Fuente (22)

2.3 Enfermedades subyacentes y sus tratamientos: Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial

Frente a la diabetes mellitus se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico al mismo tiempo de producido el diagnóstico, y acompañado con un plan de modificaciones en el estilo de vida del paciente. Incluso, en aquellas situaciones donde se disponga de un programa estructurado, intensivo y validado para lograr cambios efectivos del estilo de vida a corto plazo, se podría aplazar la monoterapia hasta la siguiente medición de la A1c (máximo a los tres meses), iniciándola solo en aquellos pacientes que no logran alcanzar la meta en ese momento o la pierden posteriormente.

También puede iniciarse el tratamiento con fármacos antiobesidad para facilitar la reducción de peso cuando el IMC $> 27 \text{ kg/m}^2$, individualizando la prescripción y la dosificación para así evitar efectos adversos. Es preferible la liraglutida 3mg/día para disminuir peso y control de la glucemia. Varios medicamentos, o combinación de ellos, han demostrado su eficacia en generar pérdida de peso de $\geq 5\%$ del peso basal. Estos se indican en pacientes con diabetes con un IMC $\geq 27 \text{ kg/m}^2$. En Canadá actualmente está aprobados orlistat y liraglutida para el manejo crónico del peso. En Europa están aprobados liraglutida,

orlistat y la combinación de naltrexona-bupropión. En Estados Unidos está aprobado fentermina a corto plazo (durante máximo 12 semanas), y a largo plazo orlistat, lorcaserina, fentermina/topiramato, naltrexona/bupropión y liraglutida.

Estas terapias coadyuvan en los cambios en el estilo de vida para el manejo crónico del peso. Los distintos estudios han demostrado que estos medicamentos mejoran el control glucémico y reducen las dosis de los fármacos hipoglucemiantes que pueden generar aumento de peso.

Existen pacientes respondedores y no respondedores a estos fármacos. Si no se logra una pérdida de peso de $\geq 5\%$ ($>3\%$ según la guía Europea en los pacientes con diabetes) en los primeros 3 meses, o hay eventos adversos importantes durante su administración, el fármaco debe discontinuarse e intentar con otro.

Se debe iniciar monoterapia con metformina, mientras el paciente no esté inestable (con hiperglucemia extrema, cetosis o pérdida rápida de peso). Los principales efectos adversos de metformina son de tipo gastrointestinal. Por ello se debe administrar en dosis ascendentes partiendo de 500mg/día en general, hasta llegar a 2000mg/día; con el fin de mejorar la tolerancia al medicamento.

Otro efecto adverso a vigilar en pacientes que reciben metformina es la deficiencia de vitamina B12. La metformina de liberación extendida (XR) puede mejorar la tolerancia gastrointestinal. En caso de que la metformina no se pueda tolerar, o esté contraindicada, se puede iniciar el manejo con otro antidiabético oral (ADO). Un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) es la mejor alternativa porque no aumenta el peso y tiene poco riesgo de hipoglucemia. La dosis de los iDPP-4 debe ajustarse cuando la tasa de filtración glomerular es menor o igual a 50ml/min, con excepción de la linagliptina que se elimina por vía biliar.

Los agonistas de GLP-1 son una opción para reemplazar la metformina. Tienen una eficacia superior a los ADOs y producen pérdida moderada de peso. El costo es más elevado y un número considerable de pacientes presentan náuseas y vómitos que pueden ceder con el tiempo. La dosis debe escalarse progresivamente para mejorar la tolerancia.

Se recomienda no utilizar inhibidores de DPP-4 o agonistas del receptor de GLP-1 en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Esto como precaución frente a una posible pancreatitis, porque no existe todavía evidencia suficiente que confirme una correlación entre el uso de medicamentos que actúan por vía de las incretinas y el riesgo de desarrollar esa enfermedad.

Los inhibidores del transportador renal de glucosa SGLT-2 reducen la A1c, de forma similar a otros antidiabéticos orales, por reducción del umbral de glucosuria solo si existe hiperglucemia, por lo cual no causan hipoglucemia. Producen también una pérdida de peso por la eliminación urinaria de calorías, pero aumentan la frecuencia de infecciones bacterianas o micóticas en especial en las mujeres. Se han evaluado principalmente en combinación con otros antidiabéticos.

En los pacientes con DM2 recién diagnosticada y niveles de HbA1c > 8%, se recomienda utilizar terapia combinada desde el inicio con metformina y otro antidiabético oral. Se aconseja que la selección del segundo antidiabético oral tenga en cuenta beneficios, efectos adversos y costos.

La meta de A1c debe alcanzarse en los primeros 3 a 6 meses de tratamiento y mantenerse en forma permanente para evitar las complicaciones crónicas de la diabetes.

Cuando la A1c inicial está al menos en un punto porcentual por encima de la meta, es probable que esta no se pueda alcanzar con monoterapia y debe considerarse la posibilidad de iniciar el manejo con una terapia combinada de ADO. Si la meta de A1c establecida para el paciente es menor a 7%, esta posibilidad debe considerarse cuando la A1c inicial está por encima de 8%.

La combinación de metformina con cualquiera de los otros ADOs es igualmente efectiva para bajar la A1c hasta 2 puntos porcentuales, pero es preferible la combinación de metformina con iDPP-4 porque ofrece el mejor balance riesgo-beneficio.

La dosis de iDPP-4 es fija desde el comienzo, pero la de metformina debe administrarse en dosis ascendentes, partiendo de 500mg/día hasta llegar a 2000mg/día para optimizar la tolerancia al medicamento.

Una vez definida la dosis de metformina, se debe preferir la combinación fija de metformina con iDPP-4 en una sola tableta para mejorar la adherencia.

Se debe agregar un segundo antidiabético cuando no se alcanza la meta después de 3 a 6 meses de tratamiento con monoterapia y pérdida significativa de peso, o cuando la meta se pierde posteriormente.

Todos los antidiabéticos tienen una efectividad similar cuando se agregan a metformina pero la combinación de metformina + iDPP-4 ofrece el mejor balance riesgo-beneficio porque no aumenta el peso y tiene poco riesgo de hipoglucemia.

Se recomienda adicionar un segundo antidiabético oral en los pacientes con DT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina como monoterapia ($HbA1c < 7\%$). Las diferentes combinaciones reducen de manera efectiva la HbA1c, pero la combinación de met-

formina más inhibidores de la DPP4 y metformina más SGLT-2 presentan menores tasas de hipoglicemia.

Se pueden usar otras combinaciones para cada uno de los antidiabéticos orales, ya que aplican de igual forma para su combinación con metformina. Así mismo, se recomienda utilizar insulina basal (NPH, glargina, detemir o degludec) nocturna en pacientes clínicamente inestables, caracterizados por pérdida severa de peso, síntomas de descompensación persistente y/o cetonuria en cualquier etapa de la enfermedad. Estos pacientes suelen tener una A1c > 9%.

La insulino terapia basal puede iniciarse en pacientes con A1c fuera de meta a pesar de tratamiento optimizado con cambio terapéutico en el estilo de vida y uno o más antidiabéticos por vía oral.

Para la insulinización basal se puede emplear insulina NPH o análogos de acción prolongada. Estos últimos dan los mismos beneficios metabólicos que la insulina NPH con menor riesgo de hipoglucemia severa o nocturna. Es posible que la insulina detemir se asocie con una menor ganancia de peso que otras insulinas de acción prolongada.

Cualquier insulina basal asociada a fármacos orales, se debe iniciar con una sola dosis al día. La dosis inicial para insulinización basal debe ser 10 Unidades/día o 0.2 Unidades/kg de peso/día, y debe titularse de acuerdo con la cifra de glucemia de ayuno. La frecuencia de contacto con el paciente debe ser alta, pues es un importante determinante del éxito de la terapia.

Debe evitarse la inercia clínica en la transición a insulinización basal en DM2, dados los beneficios demostrados por la insulinización opor-

tuna. Si, de entrada, el paciente presenta una A1c > 9%, se puede instaurar insulinización basal simultáneamente al cambio terapéutico en el estilo de vida.

El empleo combinado de un agonista GLP-1 con insulina glargina resulta en una mejoría leve del control glucémico, sin causar aumento de peso. Sus limitantes mayores son la náusea y un mayor costo.

No se debe emplear bomba de infusión continua de insulina para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Las insulinas premezcladas son una herramienta terapéutica eficaz, que se debe considerar en algunos pacientes.

Al emplear esquemas de insulinoterapia basados en insulinas premezcladas, debe tenerse en consideración el riesgo de hipoglucemia, particularmente en adultos mayores.

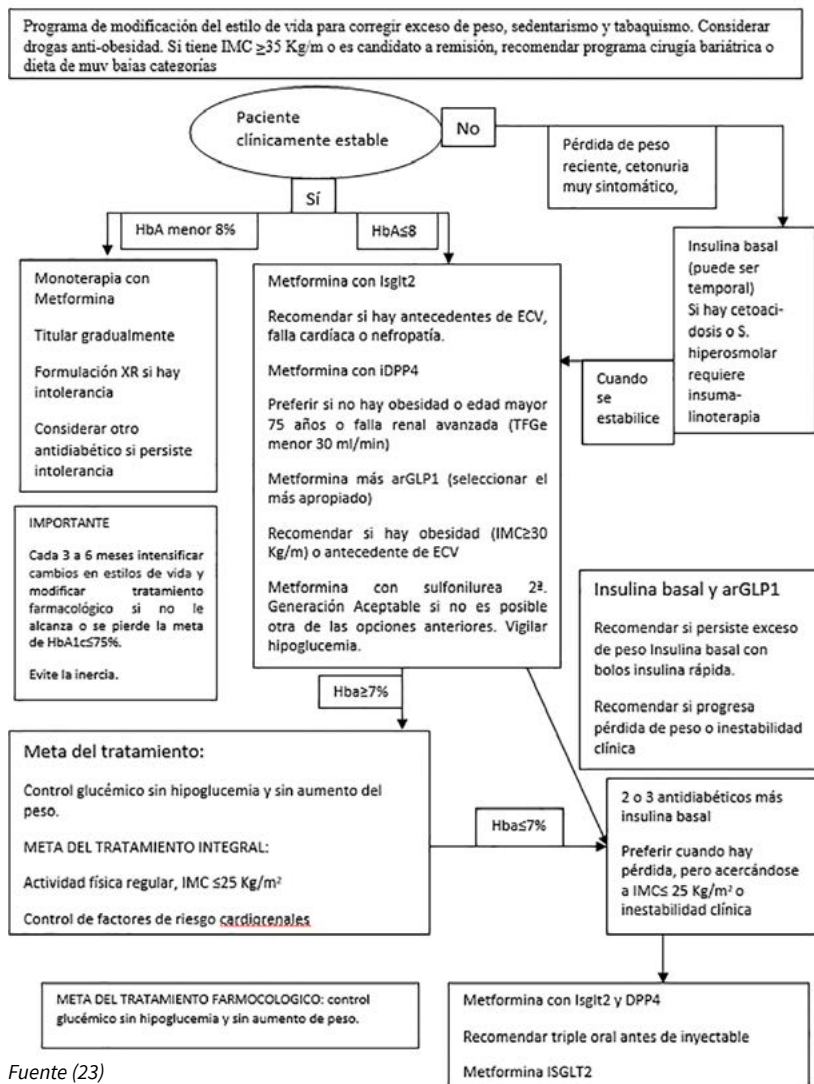
Si existen los recursos para hacerlo, debe brindarse al paciente la opción de aplicar la insulina con dispositivos tipo pluma y con agujas de 4, 5 u 8mm.

Si se emplean agujas de 12mm, debe indicarse al paciente que forme un pliegue al hacer la aplicación de insulina, y en pacientes muy delgados se debe indicar la inyección a un ángulo de 45 grados, para minimizar el riesgo de aplicación intramuscular o intracutánea.

Es recomendable rotar periódicamente el sitio de aplicación de la insulina, pero no el área de aplicación (por ejemplo abdomen, muslo, brazo).

Es recomendable no repetir el uso de las jeringuillas de insulina o agujas para la pluma de aplicación de insulina.

Figura 3. Pasos en la atención del paciente con diabetes mellitus 2



El médico tiene a su disposición la capacidad de recomendar, de acuerdo con la situación del paciente, diversos medicamentos que

son antidiabéticos insulínicos. En primer lugar, puede indicar la insulina que es originalmente una hormona producida por las células β de los islotes del páncreas, estimulando la captación, utilización y almacenaje de glucógeno, grasa y proteína. Por supuesto, la insulina utilizada en la clínica es de origen humano, obtenida de forma sintética en el laboratorio. La Insulina absorbida se metaboliza e inactiva en el hígado y riñón, pero no puede administrarse por vía oral, por degradarse con la acidez del aparato digestivo.

La absorción de la insulina depende de varios factores, entre los cuales se cuenta:

- la forma farmacéutica (el preparado), pero también del lugar de inyección, la absorción de más rápida a más lenta va desde la pared abdominal (++++), el brazo (+++), nalga (++) y pierna (+).
- La profundidad de la inyección, es más rápida la absorción en el músculo que en el tejido subcutáneo.
- El volumen y concentración administrados.
- El flujo de sangre reducido, descanso y reposo muscular, y tabaquismo reducen la absorción.
- El tipo de mezclas de insulina, la insulina ultra lenta mezclada con la regular, modifica esta última y reduce su actividad.

Entre los riesgos asociados a la administración de la insulina se encuentran la posible aparición de la hipoglucemia, la cual puede causar daño cerebral. También el tratante debe prever y tomar precauciones ante la hipoglucemia de la madrugada, causada por dosis altas de insulina por la noche. Una respuesta farmacológica inadecuada puede provocar una hiperglicemia de rebote a la mañana siguiente, debido a la hormona contrarreguladora, el glucagón.

Igualmente, hay que tener cuidado con la lipohipertrofia o lipoatrofia local, en el punto de inyección, por lo que es recomendable rotar los puntos de administración de insulina. Así mismo, tomar medidas de prevención ante las posibles alergias y la resistencia por formación de anticuerpos son efectos adversos muy raros.

A continuación, la tabla muestra las ventajas y desventajas del uso de la insulina farmacéutica.

Tabla 9. Ventajas y desventajas de la administración de insulina

Ventajas	Desventajas
• Muy efectivas (Δ HbA1c sin límite) • Eficacia ilimitada en el tiempo • Larga experiencia en su uso	• Hipoglicemia (a veces severa) • Aumento de peso • Vía de administración
Tipos INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA	INSULINA DE ACCIÓN PROLONGADA
La insulina rápida, regular o cristalina y transparente, es la insulina de tiempo de acción corto, pueden administrarse: • Vía subcutánea e intramuscular • Vía IV: diluida con 500 ml de suero fisiológico al 0'9%, en perfusión continua	La insulina de acción prolongada se utiliza para cubrir necesidades de insulina basal o preprandial, pueden administrarse por: • Por vía subcutánea Inconvenientes: • Se ha de completar el tratamiento con otros fármacos • Se producen puntas de insulinemia

Fuente (20)

Entre las complicaciones agudas que pueden presentarse tenemos: la hipoglucemia, la cetoacidosis diabética y el coma hiperosmolar. Así mismo, la ERC puede causar hipertensión Arterial. Cuando hay tensión arterial normal, cuando las cifras de la medición de la presión

que le da el bombeo cardiaco al torrente sanguíneo arrojan mediciones por debajo de 140mmHg para la máxima y de 90mmHg para la mínima. Se considera hipertensión arterial, cuando las cifras de presión arterial están persistentemente elevadas. Cuando la hipertensión arterial se sostiene, con el tiempo, produce daño en las arterias (arteriosclerosis) y en una serie de órganos, como el propio riñón (nefroangioesclerosis), el corazón (hipertrofia ventricular, endurecimiento de las paredes, arritmias, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, etc.) y el cerebro (hasta llegar a un ACV). A consecuencia de ello, se puede desencadenar angina de pecho o infarto de miocardio. Todas estas alteraciones son las responsables del fallo de corazón, hemorragias o trombosis (accidentes cerebrovasculares)

Ante esta dolencia, el objetivo del tratamiento farmacológico es normalizar las cifras de la presión arterial y corregir los factores de riesgo cardiovascular que existan. Las medidas fundamentales incluyen la reducción de la sal de las comidas, evitar los alimentos ricos en sodio, y disminuir el peso en caso de obesidad. Así mismo, puede indicarse un tratamiento farmacológico que incluya inhibidores del enzima de conversión (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), inhibidores de la renina, calcioantagonistas, alfabloqueantes y betabloqueantes.

El tratamiento suele comenzar con un fármaco de cualquiera de los tres primeros grupos, a la dosis mínima, que se irá aumentando en relación a las cifras de tensión arterial. Muy frecuentemente es imprescindible asociar dos o tres medicinas. Es fundamental tomarse las pastillas con arreglo al horario prescrito por el médico, sobre todo si se toman varias del mismo tipo (17).

2.4 Trastornos Endocrino-Metabólicos y sus respectivos tratamientos

El sistema endocrino coordina el funcionamiento de los diferentes órganos, aparatos y sistemas mediante las hormonas, que son compuestos químicos que se secretan a la circulación sanguínea desde tipos específicos de células ubicadas dentro de glándulas endocrinas (carentes de conductos). Una vez en la circulación sanguínea, las hormonas afectan la función de tejidos diana, que van, desde la misma glándula endocrinológica, hasta un órgano terminal. Algunas ejercen un efecto en las células del órgano que las secretó (efecto paracrino), mientras que otras incluso actúan sobre el mismo tipo celular (efecto autocrino).

Las hormonas pueden ser péptidos de varios tamaños, esteroides (derivados del colesterol), derivados de aminoácidos. Se unen selectivamente a receptores localizados dentro o en la superficie de las células objetivo. Los receptores intracelulares interactúan con hormonas que regulan la función de genes (p.ej.: corticoides, vitamina D, hormona tiroidea). Los receptores ubicados sobre la superficie celular se unen con hormonas que regulan la actividad de enzimas o afectan canales iónicos (por ejemplo: la hormona del crecimiento, hormona liberadora de tirotropina).

Los trastornos endocrinológicos son el resultado del compromiso de las glándulas endocrinas y/o sus tejidos diana.

Las funciones de los órganos endocrinos periféricos son controladas en mayor o menor medida por hormonas hipofisarias. Algunas funciones están sujetas a control mínimo mientras que otras (por ejemplo, secreción de hormonas tiroideas o gonadales) lo están a un mayor control. La secreción de hormonas hipofisarias está controlada por

el hipotálamo. La interacción entre el hipotálamo y la hipófisis, denominada eje hipotálamo-hipofisario, es un sistema de control por retroalimentación.

Las glándulas endocrinas están formadas por grupos de células secretoras rodeados por tejido conectivo o conjuntivo de sostén que les proporciona vasos sanguíneos, capilares linfáticos y nervios. La parte secretora de la glándula está constituida por epitelio especializado que ha sido modificado para producir secreciones y los productos secretados (las hormonas) pasan al espacio extracelular situado alrededor de las células secretoras. Las glándulas endocrinas del cuerpo humano incluyen: la hipófisis o glándula pituitaria, la glándula tiroidea, las glándulas paratiroides, las glándulas suprarrenales y la glándula pineal. Además, varios órganos contienen tejido endocrino que, aunque no constituye una glándula endocrina por sí mismo, forma parte de la estructura del órgano en cuestión. Así sucede con el hipotálamo, el timo, el corazón, el páncreas, el estómago, el hígado, el intestino delgado, los riñones, los ovarios, los testículos, la placenta, o en células del tejido adiposo o de la sangre como los linfocitos. Las glándulas endocrinas y el tejido endocrino constituyen el Sistema Endocrino. Una hormona es una sustancia química secretada por una célula o grupo de células, que ejerce efectos fisiológicos sobre otras células del organismo.

Las funciones del cuerpo humano están reguladas por 2 sistemas principales de control: el Sistema Nervioso y el Sistema Endocrino. El sistema nervioso controla la homeostasia (mantenimiento de un medio interno estable) a través de impulsos nerviosos (potenciales de acción) conducidos a lo largo de los axones de las neuronas. Por su parte, el sistema endocrino libera hormonas que, a su vez, pueden promover o inhibir la generación de impulsos nerviosos. También

puede suceder que varias moléculas actúen como hormonas en algunas localizaciones y como neurotransmisores en otras, como sucede con la adrenalina, por ejemplo. Las hormonas controlan, sobre todo, las diversas funciones metabólicas del organismo, regulando la velocidad de las reacciones químicas en las células, el transporte de sustancias a través de las membranas celulares y otros aspectos del metabolismo celular como el crecimiento y el desarrollo. Ambos sistemas, el nervioso y el endocrino, están coordinados entre sí como un supersistema de control llamado Sistema Neuroendocrino.

Desde el punto de vista químico, las hormonas pertenecen a 4 tipos básicos:

- a. Hormonas Esteroides. Poseen una estructura química similar a la del colesterol pues son derivadas del mismo y son sintetizadas en el retículo endoplasmático liso de las células endocrinas. La estructura molecular de cada hormona esteroide es diferente debido a los grupos químicos colaterales. Estas pequeñas diferencias de los grupos colaterales permiten una sorprendente diversidad de funciones. Las hormonas esteroides son secretadas por la corteza suprarrenal: son la aldosterona y el cortisol; los ovarios: son los estrógenos y la progesterona, los testículos: es la testosterona.
- b. Las aminas Biógenas. Son las moléculas hormonales más simples. Algunas derivan del aminoácido tirosina como las secretadas por la glándula tiroides: son la tiroxina y la triyodotironina, la médula suprarrenal: son la adrenalina y la noradrenalina, la glándula pineal: es la melatonina. Otras aminas son la histamina que deriva del aminoácido histidina y es secretada por los mastocitos y las plaquetas y la serotonina derivada del aminoácido triptófano y secretada por los basófilos y las plaquetas.

- c. Proteínas o péptidos. Consisten en cadenas de aminoácidos y son sintetizadas en el retículo endoplasmático rugoso de las células endocrinas. Si tienen grupos carbohidrato añadidos, se llaman glicoproteínas. Estas hormonas son secretadas por el hipotálamo, son todas las hormonas liberadoras e inhibidoras que actúan sobre la secreción de la adenohipófisis, estimulándola o inhibiéndola, respectivamente; la hipófisis anterior o adenohipófisis, son la tirotropina, la corticotropina, las gonadotropinas, la hormona del crecimiento y la prolactina; la hipófisis posterior o neurohipófisis, son la hormona antidiurética y la oxitocina, la glándula tiroides, es la calcitonina; el páncreas endocrino, son la insulina, el glucagón y la somatostatina; las glándulas paratiroides, es la paratohormona; el sistema digestivo, son las hormonas digestivas como la gastrina y la secretina y otras Eicosanoides. Derivan del ácido araquidónico que es un ácido graso de 20 carbonos. Los dos tipos principales de eicosanoides son las prostaglandinas y los leucotrienos que son secretados por todas las células con excepción de los eritrocitos. Diferentes células producen diferentes eicosanoides (24).

El médico puede pedir varias pruebas para verificar los niveles hormonales del paciente, si sospechara de algún un trastorno de las hormonas hipofisiarias, y necesitara conocer la causa. Estos exámenes van desde un análisis de sangre, pruebas dinámicas o de estimulación, diagnóstico por imágenes del cerebro, hasta pruebas de visión con el fin de verificar la existencia de un tumor hipofisario en crecimiento.

El primer paso del tratamiento de la insuficiencia hipofisaria, es la medicación, que se indica con el objetivo de regresar los niveles hormonales a la normalidad, lo cual se denomina reemplazo hormonal,

pues las dosis se establecen en coincidencia con las cantidades que produciría el cuerpo si no tuviera el problema. Una característica de este tipo de medicación es que puede ser necesario para el resto de la vida. Entre los medicamentos de reemplazo hormonal se encuentran:

- Corticoesteroides: que reemplazan (igual que la hidrocortisona y la prednisona, las hormonas suprarrenales que no se producen debido a una insuficiencia de hormona adrenocorticotrófica (ACTH). Se toma por vía oral.
- Levotiroxina que eleva los niveles de hormona tiroidea que una deficiencia de hormona estimulante de la tiroides puede causar.
- Hormonas sexuales, testosterona para los hombres, o estrógeno para las mujeres.
- Somatropina u hormona del crecimiento que se administra mediante una inyección subcutánea.
- Hormonas de fertilidad o gonadotropinas, que se administran mediante inyección con el fin de estimular la ovulación en las mujeres y la producción de esperma en los hombres.

La aparición de patologías pueden verse estimuladas por factores ambientales, como la nutrición, la falta de actividad física o el tabaquismo. Ese puede ser el caso de la aparición de diabetes mellitus tipo 2, el hipotiroidismo y el hipogonadismo que, además de alterar la función del organismo, tienen una repercusión importante en la calidad de vida de las personas.

La gran prevalencia de estas enfermedades, en especial en el adulto mayor, hace necesario revisar el manejo farmacológico de la diabetes, la oportuna identificación del hipotiroidismo, el conocimiento del hipotiroidismo subclínico así como cuando debe tratarse el hipogona-

dismo masculino, a pesar de los riesgos inherentes al uso de testosterona en edades avanzadas (25).

En la siguiente tabla se revisan los cambios hormonales durante el envejecimiento.

Tabla 10. Cambios hormonales con el envejecimiento

Hormonas que disminuyen	Hormonas que aumentan	Hormonas que no suelen modificarse
Aldosterona Calcitonina De crecimiento Renina Estrógenos Prolactina Testosterona	Folículoestimulante Luteinizante Norepinefrina Paratiroidea	Cortizol Epinefrina Tiroideas (T3 y T4)

Fuente (25)

Los trastornos endocrinos relacionados con el páncreas y la tiroides son muy frecuentes entre los adultos mayores. Entre ellos se cuenta la osteoporosis. El resto de los trastornos hormonales no suelen ser específicos del grupo de edad avanzada. Las enfermedades crónicas acumulan el daño a lo largo de la vida por lo que incrementan el deterioro de los órganos que se produce con el envejecimiento.

Así, puede contarse entre estos trastornos, la disminución de la síntesis proteica, la pérdida de masa muscular con la consecuente disminución de la fuerza y la alteración de sus funciones, la disminución de la densidad ósea, la esclerosis de arterias y tejido conectivo que pueden llevar al deterioro del estado de salud y limitan una vida activa y autónoma. La fragilidad que se asocia con debilidad y que puede llevar a la inmovilidad, altera el balance y marcha de los órganos, y conlleva un estado reducido de reserva fisiológica que redundan en

una mayor vulnerabilidad y otras enfermedades, que constituyen la antesala del final de la vida.

Algunos de los medicamentos más utilizados para el adulto mayor, son las que se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 11. Medicamentos

Fármaco	Hipoglicemia	Ganancia de peso	Alteraciones gastrointestinales	Otros efectos secundarios	Indicación en comorbilidades	Precauciones y contraindicaciones
Metformina	No	Sí	Sí	Acidosis láctica	EVC	Insuficiencia renal, enf. hepática avanzada, alcoholismo
Sulfonilureas	Sí	Sí	No	Interacciones medicamento-sas náusea, mareo, sensación de plenitud	Cuidado	Hipoglicemia
Inhibidores de las alfa glucosidasa	No	No	Sí	Meteorismo y diarrea	EVC, HTA, IRC	Íleo paralítico
Glitazonas	No	Sí	No	Edema, fracturas, cáncer de vejiga, cefalea, dolores musculares	EVC	Insuficiencia cardíaca IRC
DDP-4	No	No	No	Pancreatitis, cefalea, síntomas gripales	Sitagliptina no requiere ajuste en IRC, EVC	IRC
GLP-1	No	No	Sí	Pancreatitis	EVC	IRC
I-SGLT-2	No	No	No	Candidiasis, infección urinaria, poliuria, cetoacidosis	EVC	IRC

Fuente (25)

CAPÍTULO III

Tratamiento farmacológico
de la enfermedad
pulmonar obstructiva

CAPÍTULO III

Tratamiento farmacológico de la enfermedad pulmonar obstructiva

3.1 Definición de la patología y sus tratamientos

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EPOC por sus siglas, es considerada una causa importante de morbilidad, alcanzando elevadas cifras a nivel mundial, con una prevalencia del 5 a 10%, se presentaba más en hombres que en las mujeres, aunque hoy en día es muy similar, posiblemente por el incremento del número de mujeres fumadoras. Según estadísticas de la OMS, es la tercera causa de muerte en el mundo, en el 2019 causó 3.23 millones de defunciones, de las cuales el 80% ocurrieron en países de ingresos medianos y bajos (26,27).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica ha sido definida en términos muy negativos. La estrategia global para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la EPOC, de la GOLD por sus siglas en inglés *Global Obstructive Lung Disease*, la define como una enfermedad caracterizada por la limitación del flujo del aire no totalmente reversible, resultante de una respuesta inflamatoria anormal a la inhalación de partículas, como humo de cigarrillo, de biomásas o carbón vegetal (28).

En un escenario más optimista, sobre la enfermedad pulmonar obstructiva, algunos autores la definen como una enfermedad caracterizada por limitación del flujo aéreo, la cual es parcialmente reversible y ocurre como consecuencia de un proceso inflamatorio anormal a la exposición de partículas inhaladas (29). Por su parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la define como una enfermedad crónica

común prevenible y tratable que afecta a hombres y mujeres de todo el mundo (27).

En la EPOC los bronquios sufren daños y se restringe el intercambio de gases, se produce estrechamiento de las vías respiratorias y puede haber destrucción de parte de los pulmones, obstrucción de las vías respiratorias a causas de las secreciones e inflamación del epitelio pulmonar (26). Es prevenible evitando el principal factor de riesgo que es el humo del tabaco y es tratable gracias al potencial terapéutico del que se dispone en la actualidad, que coadyuva a mejorar los síntomas, la calidad de vida y el pronóstico de los enfermos.

La importancia de esta enfermedad no solo radica en su elevada prevalencia, sino que hay que añadir el gran consumo de recursos, las repercusiones laborales, la morbilidad asociada y el grave deterioro de la calidad de vida de quienes la padecen (28). La EPOC es una enfermedad con una alta prevalencia, subdiagnosticada, diagnosticada tardíamente o, peor aún, nunca diagnosticada. A pesar de ser un problema sociosanitario, de gran magnitud, no recibe siempre la atención que merece. El infradiagnóstico es aún un hecho demasiado habitual, el tratamiento es generalmente insuficiente y con frecuencia no sigue las normativas internacionales, siendo los costos y repercusiones sociales elevados, especialmente en las formas graves, evidenciándose un progresivo aumento (28,30).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una de las enfermedades incluidas en el Plan de Acción Mundial de la OMS para la Prevención y Control de Enfermedades no Transmisibles (ENT) y la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas, con el propósito de adoptar medidas para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad y crear módulos de asesoramiento

sobre hábitos saludables, como el abandono del consumo tabáquico y los cuidados personales. Otra iniciativa es el enfoque estratégico **Rehabilitación 2030**, donde se contempla la rehabilitación pulmonar para la EPOC (26).

La etiología y patogénesis de la EPOC se ha relacionado estrechamente al consumo de tabaco, aunque existen otros factores que influyen, como son la edad superior a 60 años, el sexo, el nivel educativo, sufrir de bronquitis crónica y otras enfermedades torácicas, contaminación ambiental (humo de combustión de leña), la hipótesis de la proteasa-antiproteasa, contaminación de interiores, infecciones y factores genéticos (31,32).

La EPOC es una enfermedad que afecta en grado variable y a distintos niveles al árbol traqueobronquial, al tejido alveolar, a la musculatura respiratoria y a diversos órganos extrapulmonares, produciendo inflamación sistémica, alteraciones nutricionales y pérdida de peso, disfunción muscular esquelética, alteraciones cardiovasculares, del sistema nervioso central y periférico, efectos sobre el metabolismo óseo y anemia (30). La limitación crónica del flujo aéreo que caracteriza a la EPOC es el resultado de una enfermedad de las pequeñas vías aéreas (bronquiolitis obstructiva) y de la destrucción del parénquima pulmonar (enfisema), cuya importancia relativa varía según cada persona (32).

La infección crónica provoca alteraciones estructurales, estrechamiento de las pequeñas vías aéreas y destrucción del parénquima pulmonar. La desaparición de las pequeñas vías aéreas contribuye a la limitación del flujo aéreo y a la disfunción mucociliar, un rasgo característico de la enfermedad (33). La limitación crónica y poco reversible del flujo aéreo respiratorio es la anomalía funcional que define

la enfermedad, fisiológicamente es debida a alteraciones del parénquima alveolar que produce la disminución de la retracción elástica pulmonar y con ello de la presión necesaria para la generación del flujo aéreo, y la alteración de las vías aéreas, especialmente las de pequeño calibre que aumentan la resistencia al flujo aéreo por distintos mecanismos como la disminución de la luz bronquial por engrosamiento de la pared, contracción de la musculatura lisa bronquial o pérdida del soporte elástico proporcionado en condiciones normales por el parénquima alveolar (34).

La EPOC evoluciona gradualmente y produce manifestaciones clínicas importantes en el paciente como disnea funcional o con el ejercicio, tos crónica a menudo con expectoración, sibilancias, opresión torácica y cansancio, en su estadio más grave pérdida de peso y anorexia. La frecuencia respiratoria aumenta al igual que la falta de aire a medida que la enfermedad empeora, produciendo incapacidad en el paciente para realizar sus actividades cotidianas. En los estadios avanzados se puede presentar deformidad torácica por el atrapamiento aéreo, respiración con labios fruncidos, uso de los músculos accesorios, timpanismo en la percusión, roncus y sibilancias e hipoventilación (30).

En lo que se refiere a los efectos sistémicos de la EPOC, algunos estudios describen la desnutrición que no solo refleja una pérdida de peso, sino también la pérdida de masa corporal, con predilección sobre la masa muscular, el diagnóstico se puede realizar clínicamente midiendo la talla y el peso y el índice de masa muscular (IMC). Valores del IMC por debajo de 21 indican desnutrición importante. Las causas de la desnutrición pueden ser múltiples, pero la más aceptada es la presencia de inflamación sistémica como lo sugieren las altas concentraciones séricas de TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa) (29).

La pérdida de peso también puede estar condicionada por mecanismos menos complejos como la propia disnea causada por el simple hecho de comer. Otra consecuencia sistémica de la enfermedad se relaciona con la disminución de la capacidad para ejecutar actividad física y el desarrollo de miopatía.

En la GesEPOC 2021 se señala que, para establecer un diagnóstico de EPOC es necesario cumplir con tres criterios: exposición previa a factores de riesgo, síntomas respiratorios y obstrucción en la espirometría posbroncodilatación. El diagnóstico se inicia con la sospecha ante un adulto fumador o exfumador o que ha tenido una exposición crónica a tóxicos inhalados, que presenta síntomas respiratorios como disnea, tos crónica con o sin expectoración (35). El diagnóstico confirmatorio de la EPOC, requiere de la medición objetiva del flujo aéreo, por lo que se debe realizar una espirometría. Las más recientes guías estipulan que para el diagnóstico de limitación de flujo de aire se define por un valor menor de 0,7 con relación al FEV_1/CVF . Es necesario hacer la prueba con broncodilatadores inhalados para descartar el diagnóstico de asma y utilizar el resultado como instrumento pronóstico (29,33).

Además de la espirometría, debe realizarse al paciente una radiología de tórax para descartar otras enfermedades como el cáncer, la insuficiencia cardíaca u otra y valorar los cambios vasculares y el grado de insuflación pulmonar. En la EPOC de moderada a grave puede existir alteración del intercambio de gases y aunque la pulsioximetría puede ser orientativa se debe efectuar una gasometría arterial para descartar insuficiencia respiratoria. A pesar de la falta de consenso de si la prueba de ejercicio debe incorporarse en la evaluación diagnóstica, en caso de optar por ella, se recomienda la prueba de la marcha de 6 minutos (PM6) por su sencillez, estandarización, reproductividad y bajo costo cardiopulmonar, como la prueba de elección (30).

Para la valoración del grado de enfisema y la realización de una buena correlación del grado de disnea con la capacidad de ejercicio, la determinación de los volúmenes pulmonares estáticos (TLC, FRC y RV) es de gran utilidad y sirven de referencia como predictores de la mortalidad del paciente con EPOC (30).

Una vez realizado el diagnóstico, entre las medidas generales consideradas en la Guía Española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC 2021) se enumeran: abandono del tabaco, nutrición equilibrada, actividad física regular adaptada a la edad y a las condiciones físicas del paciente, así como evaluación y el tratamiento de las comorbilidades. Otro aspecto señalado en la GesEPOC 2021 es la evaluación del nivel de riesgo, es decir las posibilidades de que el paciente presente agudizaciones, progresión de la enfermedad, futuras complicaciones, mayor consumo de recursos sanitarios o mayor mortalidad (35).

De igual manera, en la GesEPOC 2021 se señala que la atención sanitaria del paciente con EPOC debe abarcar intervenciones en hábitos de vida saludables, la adhesión a tratamientos complejos, desarrollo de capacidades para reconocer los signos y síntomas de la exacerbación, saber cómo hacer para prevenirlos y tratarlos enmarcados en un plan de automanejo. Los cuidados paliativos juegan un papel fundamental en el tratamiento integral del paciente, con lo que se busca prevenir o tratar los síntomas de la enfermedad, los efectos secundarios del tratamiento y los problemas físicos, psicológicos y sociales de los pacientes y sus cuidadores, es decir, mejorar su calidad de vida (36).

El abordaje terapéutico, en vista de que se trata de un proceso crónico, debe ir acompañado de educación sanitaria, mediante la cual se informe al paciente y a sus familiares sobre la enfermedad, sus

características, síntomas de alarma, reconocimiento precoz de las agudizaciones, de manera que permita un grado de autocontrol. Adicionalmente, se deben explicar las técnicas inhalatorias, controles periódicos e importancia de la adherencia al tratamiento. Con la terapia inicial se intenta revertir en forma parcial o total la clínica y el trastorno funcional. Con el tratamiento de mantenimiento se busca mantener la mayor estabilidad clínica y funcional con el menor número de efectos secundarios (30).

Para el control de la EPOC y para mejorar la salud del paciente se pueden tomar las siguientes medidas generales:

- La supresión del consumo de tabaco constituye la principal medida para evitar la progresión de la EPOC. En algunos pacientes, con un moderado o alto grado de dependencia nicotínica, puede precisarse el tratamiento de la dependencia como una enfermedad crónica.
- Hacer ejercicio físico de manera rutinaria y con regularidad. La actividad física regular debe estar ajustada a la edad y a las condiciones físicas del paciente. Los programas de entrenamiento físico pueden mejorar la tolerancia al ejercicio, la disnea y la fatiga.
- La administración de las vacunas contra la influenza, neumonía (antineumocócica) y COVID-19, reduce el número de hospitalizaciones durante los períodos epidémicos, por lo que debe recomendarse en todos los pacientes con EPOC.

En cuanto al tratamiento farmacológico, existen distintas alternativas que se administran de manera inhalatoria para reducir los síntomas y evitar las crisis agudas. Existen inhaladores que contienen uno, dos o tres fármacos con distintos mecanismos de acción que se describirán más adelante. Los objetivos del tratamiento de la EPOC son reducir

los síntomas de la enfermedad, disminuir la frecuencia e intensidad de las exacerbaciones, mejorar el estado de salud, la tolerancia al ejercicio físico, la calidad de vida y la supervivencia (28,33).

La GOLD establece que hay que individualizar cada pauta de tratamiento farmacológico y basarla en la gravedad de los síntomas, el riesgo de exacerbaciones, sus efectos secundarios, las enfermedades concomitantes, la disponibilidad y el costo de la medicación, y la respuesta, preferencia y capacidad del paciente en el uso de los dispositivos de administración de fármacos (33). Por su parte en la GesEPOC 2021 se propone un tratamiento basado en la administración de fármacos inhalados, acorde con los síntomas en pacientes de bajo riesgo, en los que no está indicado el tratamiento oral antiinflamatorio. El tratamiento farmacológico se basa en la prescripción de broncodilatadores de larga duración y en algunos casos con obstrucción leve y con escasos síntomas intermitentes puede estar indicada la administración de broncodilatadores de corta duración a demanda (35).

El abordaje terapéutico no farmacológico de la EPOC ofrece diversas opciones que deben ser consideradas de acuerdo con las características individuales de cada paciente, entre ellas: rehabilitación, oxigenoterapia, ventilación no invasiva crónica y tratamiento quirúrgico como el trasplante pulmonar. Como es bien sabido, que la disnea de esfuerzo es el principal signo característico de la EPOC, los pacientes adoptan un estilo de vida sedentario, que conlleva a una adaptación del sistema cardiovascular al esfuerzo y a una pérdida de la masa muscular, creándose un círculo vicioso que empeora la capacidad para realizar actividad física, por lo que se recomienda rehabilitación, realizada por fisioterapeuta para romper ese círculo vicioso. La rehabilitación debe incluir el entrenamiento muscular de las extremidades que por lo general ayuda a mejorar los síntomas, la capacidad de ejercicio, la

percepción del estado de salud y la calidad de vida. La rehabilitación dirigida específicamente a los músculos respiratorios no es más útil que la actividad física regular (34,28).

La oxigenoterapia domiciliaria continua a largo plazo, durante al menos 12 horas al día, está recomendada en los pacientes con insuficiencia respiratoria con hipoxemia crónica y ha demostrado que aumenta la supervivencia. Por su parte la ventilación no invasiva domiciliaria crónica se sugiere en pacientes con hipercapnia persistente. El tratamiento quirúrgico y endoscópico está potencialmente indicado en pacientes con enfisema o EPOC grave y ayuda a mejorar la supervivencia, la calidad de vida y la capacidad de ejercicio.

La cirugía de reducción de volumen, consiste en la resección de las zonas pulmonares con mayor grado de destrucción parenquimatosa, de distribución heterogénea y con predominio en los lóbulos superiores, en quienes persista escasa tolerancia al esfuerzo después de un programa de rehabilitación. El trasplante de pulmón, cuya supervivencia media oscila en torno a los 7 años, está indicado en casos de EPOC muy grave, en pacientes menores de 65 años y proporciona mejoría clínica y funcional significativa (34).

Las exacerbaciones o agudizaciones, en algunos casos pueden ser tratadas en el domicilio con aumento de la dosis de broncodilatadores y corticoides sistémicos con el propósito de disminuir el tiempo de remisión de los síntomas y ayudar a restaurar la función pulmonar. Otros casos con EPOC grave, con falta de respuestas al tratamiento o con comorbilidades, requerirán tratamiento hospitalario y a veces ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), cuando sean casos muy graves, presenten alteraciones neurológicas o acidosis. El tratamiento hospitalario, además de la administración de broncodilatado-

res y corticoides, incluirá oxigenoterapia, monitoreo del balance de líquidos y gases, tratamiento de las condiciones asociadas, como las arritmias, insuficiencia cardíaca u otra y la consideración de la ventilación mecánica no invasiva (28).

Las exacerbaciones moderadas pueden ser tratadas de forma ambulatoria con broncodilatadores de acción corta cada 6 horas, preferentemente mediante la combinación en un mismo inhalador de Beta-2 adrenérgico y un antimuscarínico o a través de nebulizaciones, indicación de prednisona oral y antibióticos, si existe fiebre o purulencia del esputo y control médico de la evolución entre las 48 y 72 horas. Los pacientes que no evolucionan favorablemente o que presentan criterios clínicos de gravedad (uso de la musculatura respiratoria accesorio, movimientos paradójicos de la caja torácica, cianosis central, edema periférico, inestabilidad hemodinámica y/o deterioro del estado mental), deben ser tratados hospitalariamente, con un tratamiento similar al indicado para el paciente ambulatorio, pero con control clínico más estricto (34).

En cuanto al pronóstico del EPOC se sabe que depende de la intensidad de la limitación del flujo aéreo, del abandono del hábito de fumar, del número y gravedad de las exacerbaciones y de la coexistencia de comorbilidades. Además, el uso de la ventilación mecánica no invasiva en casos de insuficiencia aguda superpuesta a la crónica ha resultado en una disminución de la tasa de intubación, la estancia intrahospitalaria y la mortalidad (29,34).

3.2 Broncodilatadores

Los broncodilatadores son fármacos que relajan el músculo liso de las vías respiratorias, desempeñan un papel central en el tratamiento sintomático de la EPOC y se pueden administrar a demanda o pautados.

Ellos aumentan FEV_1 , reducen la hiperinsuflación dinámica en reposo y durante el esfuerzo físico. A pesar de que no son eficaces para retardar la caída anual del FEV_1 o la evolución natural de la enfermedad, mejoran la función pulmonar, la disnea, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida (28).

Cada broncodilatador es diferente, según la composición química, la rapidez con la que actúe y la duración de sus efectos. Los broncodilatadores son recomendados en los pacientes con EPOC por vía inhalatoria, puesto que se consigue una broncodilatación superior y más rápida a otras vías, con una dosis más baja y por lo tanto con menos efectos secundarios (37).

El tipo de broncodilatador inhalado que se prescriba debe individualizarse. El uso de broncodilatadores combinados mejora la respuesta en relación con el uso de broncodilatadores separados. De igual manera los broncodilatadores de acción prolongada (tabla 12) son más eficaces para tratar los síntomas como para prevenirlos, que los broncodilatadores de acción corta (tabla 12). En pacientes con síntomas permanentes, los broncodilatadores de acción prolongada permiten un mayor control de los síntomas y mejoran tanto la calidad de vida como la función pulmonar. Además, pueden reducir el número de exacerbaciones (38).

En pacientes que requieren tratamiento broncodilatador crónico para aliviar su disnea habitual, se recomienda utilizar broncodilatadores de acción prolongada que, además de mejorar la disnea, pueden aumentar el FEV_1 hasta 100-150mL, disminuir el grado de atrapamiento aéreo, mejorar la tolerancia al esfuerzo y el nivel de salud, al mismo tiempo que reduce el riesgo de exacerbación (34).

Las alteraciones estructurales fundamentales en la EPOC son los

cambios inflamatorios y el remodelado final de la vía aérea, así como la destrucción de los septos alveolares, hay también hiperplasia de músculo liso en las vías aéreas pequeñas, así como un incremento del tono colinérgico basal, alteraciones estas que justifican la utilización de los broncodilatadores, tanto los agonistas β_2 como los anticolinérgicos (39).

3.2.1 Agonistas β_2 adrenérgicos

Los agonistas β_2 adrenérgicos actúan relajando el músculo liso de las vías aéreas. Son fármacos de primera elección para el tratamiento del broncoespasmo agudo, por su gran eficacia y escasos efectos secundarios a dosis habituales. Producen broncodilatación por su acción sobre los receptores β_2 del árbol bronquial activando la adenilciclasa, cuya acción da lugar a la conversión de adenosín trifosfato (ATP) en adenosín monofosfato (AMP), lo que produce relajación de la musculatura lisa bronquial. También se ha observado que impiden la liberación de mediadores por parte de los mastocitos y otras células proinflamatorias de la mucosa bronquial (37).

La EPOC, además de la obstrucción al flujo aéreo, se caracteriza por la presencia de hiperinsuflación pulmonar y atrapamiento aéreo, situación que se agrava durante la actividad física. Se ha puesto de manifiesto que la administración de agonistas β_2 adrenérgico se asocia a un incremento de la capacidad inspiratoria, lo que traduce una reducción de la hiperinsuflación (39).

La vía de elección de los agonistas β_2 adrenérgicos es la inhalatoria, por tener igual efectividad que otras vías y producir menos efectos secundarios. Pueden utilizarse en el tratamiento de síntomas respiratorios agudos, tratamiento de rescate o tratamiento a largo plazo

o crónico, para evitar la reaparición de sintomatología bronquial. Aunque el uso de agonistas β_2 adrenérgicos mejora el funcionalismo respiratorio y que algunos estudios han encontrado un enlentecimiento en el descenso progresivo anual del FEV₁, no hay evidencias de que su uso regular y temprano pueda alterar la progresión de la EPOC y la supervivencia de los pacientes que la padecen (37,39).

Los agonistas β_2 adrenérgicos se clasifican, según la rapidez y la duración de la acción en agonistas de acción corta o SABA por sus siglas en inglés Short-Acting Beta Agonists y agonistas de acción prolongada o LABA del inglés Long-Acting Beta Agonists. Los β_2 se encuentran disponibles en el mercado farmacéutico en cartuchos presurizados (MDI), en polvo (DPI) y en solución para nebulizar.

3.2.1.1 Agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta (SABA)

Los broncodilatadores agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta (tabla 12), se utilizan desde hace mucho tiempo y se caracterizan por tener un efecto dilatador inmediato (2 a 5 minutos después de su administración por vía inhalada). Su efecto desaparece en pocas horas. Los SABA pueden emplearse como medicación de rescate a demanda, para tratar de forma rápida la broncoconstricción o contribuir a su prevención.

El tratamiento con broncodilatadores de acción corta, en pacientes con síntomas ocasionales, ayuda a reducir los síntomas y mejora la tolerancia al esfuerzo físico. Los adrenérgicos β_2 de acción corta se recomiendan en pacientes con enfermedad leve, poco sintomáticos (39). Los broncodilatadores de acción corta también pueden utilizarse con fines diagnósticos durante la “prueba broncodilatadora”, que consiste en la administración de un SABA, luego de realizar una

prueba de función respiratoria (espirometría) para comprobar si hay cambios significativos de la misma luego de su administración, lo que ayuda a realizar un diagnóstico diferencial entre el EPOC y el asma.

- Salbutamol (albuterol): es un broncodilatador adrenérgico que actúa estimulando los receptores β_2 adrenérgicos en los pulmones para relajar el músculo liso bronquial, aliviando de este modo el broncoespasmo, aumentando la capacidad vital, disminuyendo el volumen residual y reduciendo la resistencia de las vías aéreas. Proporciona una rápida broncodilatación en pocos minutos y persiste durante 4 a 6 horas. Está indicado para tratar dificultad respiratoria causada por asma y por enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluyendo la bronquitis crónica y el enfisema, para lo cual se debe emplear principalmente para tratar los síntomas y no como tratamiento principal. La dosis recomendada es de 1 a 2 inhalaciones tres o cuatro veces al día. El uso a demanda no debe superar las cuatro inhalaciones diarias. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a salbutamol. Las reacciones adversas son dosis dependientes y son debidos al mecanismo de acción de los β_2 agonistas, los más comunes son temblor leve, cefalea, mareos, nerviosismo, taquicardia, hipotensión, náuseas, urticarias, calambres musculares transitorios, irritación bucal y faríngea (40,41).
- Terbutalina: está indicado para tratar el broncoespasmo reversible en pacientes con bronquitis y enfisema. Actúa al estimular los receptores β_2 adrenérgicos provocando la relajación del músculo liso bronquial, inhibe la liberación de espasmógenos endógenos y el edema, aumenta el aclaramiento mucociliar. La dosis habitual es de 1 inhalación según demanda. En caso necesario, puede aumentarse la dosis hasta 3 inhalaciones en una sola toma. La dosis total no debe exceder las 12 inhalaciones en 24 horas. Habitualmente no se producen efectos adversos durante su uso, en

caso de que se produzcan son leves y desaparecen por sí solos, al cabo de una o dos semanas de tratamiento, los más comunes son cefalea, temblor, taquicardia, hipopotasemia, calambres musculares, náuseas, arritmias cardíacas, inquietud, agitación, dificultad para dormir, reacciones alérgicas, erupción y prurito (40,41).

3.2.1.2 Agonistas β 2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA)

En la última década la introducción de los broncodilatadores agonistas β 2 de acción prolongada ha significado un importante avance en el manejo de la EPOC, mejorando tanto los resultados como el cumplimiento del tratamiento (39). En pacientes con síntomas permanentes, los broncodilatadores de acción prolongada (LABA) permiten controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida y la función pulmonar. También pueden contribuir a reducir el número de agudizaciones y tolerancia al ejercicio, aunque no se han evidenciado cambios en el progreso de la enfermedad (42,30,39). Los broncodilatadores agonistas β 2 adrenérgicos de acción prolongada se utilizan en la llamada terapia combinada con corticoides inhalados, se pueden emplear como terapia de rescate o como mantenimiento (43).

Los broncodilatadores agonistas β 2 de acción prolongada mejoran la calidad de vida, disminuyen los síntomas, la disnea en reposo y tras el ejercicio y la función pulmonar de los pacientes con EPOC. Se asocian a una reducción de las exacerbaciones y a un incremento de la tolerancia al ejercicio (37,39).

El efecto broncodilatador de los LABA se produce por estimulación del sistema adrenérgico, lo que en ocasiones puede provocar efectos secundarios cardiovasculares y sobre la musculatura esquelética. La incidencia de efectos adversos con el uso de agonistas β 2 adrenérgicos

por vía inhalatoria es escasa. Los efectos secundarios más referidos son temblor y taquicardia, también se pueden presentar, con menor incidencia, calambres musculares en las manos, piernas y pies, vasodilatación periférica, cefaleas, hipertensión arterial, hiperglucemia, hipercalemia, irritación orofaríngea y dispepsia (44). Estos efectos secundarios pueden durar unos minutos después de la inhalación y desaparecer por completo después de unos días de uso regular. Se recomienda emplear con precaución en pacientes con cardiopatía isquémica (arritmias ventriculares), hipertensión, tirotoxicosis y diabetes (cetoacidosis).

Tabla 12. Fármacos inhalados agonistas B2 adremérgicos para el tratamiento de la EPOC

Tipo de fármaco	Nombre genérico	Presentación	Duración de la acción
Agonistas β_2 adrenérgicos de corta duración (SABA)	Salbutamol	Solución para nebulizar Inhalador presurizado Inhalador de polvo seco	3 a 6 horas
	Terbutalina	Inhalador de polvo seco	3 a 6 horas
Agonistas β_2 adrenérgicos de larga duración (LABA)	Formoterol	Inhalador de polvo seco	12 horas
	Indacaterol	Inhalador de polvo seco (DPI)	24 horas
	Olodaterol	Solución para nebulizer	24 horas
	Salmeterol	Inhalador en aerosol Inhalador de polvo seco	12 horas

Fuente: Elaboración propia con base a la cita (43,34)

- Formoterol: Es un agonista selectivo de receptores β_2 adrenérgicos, inhibe la liberación de histamina y leucotrienos del pulmón sensibilizado pasivamente, en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias, ejerce un efecto broncodilatador de rápida instauración (1-3 minutos) que perdura de forma significa-

tiva a las 12 horas de la inhalación. Solo debe ser prescrito como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La dosis deberá individualizarse a las necesidades del paciente y deberá ser la dosis más baja posible para cumplir el objetivo terapéutico. No deberá superar la dosis máxima recomendada de 12 a 24 microgramos dos veces al día. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia como temblor, cefalea, sequedad de la boca, palpitaciones y taquicardia tienden a ser leves y desaparecen a los pocos días del tratamiento (40,41,45).

- Indacaterol: agonista β_2 adrenérgico de larga duración, estimula la adenil ciclase intracelular por lo que aumenta el AMP cíclico, relajando el músculo liso bronquial. Indicado en inhalación oral para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento de pacientes con EPOC. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al fármaco o sus componentes, insuficiencia coronaria, hipertensión arterial, arritmia cardíaca, trastorno convulsivo, diabetes. La dosis recomendada consiste en la inhalación del contenido de una cápsula de 150 microgramos una vez al día, la dosis máxima es de 300 microgramos una vez al día. Se pueden presentar reacciones adversas, tales como: rinofaringitis, infección de vías respiratorias altas, sinusitis, diabetes, hiperglucemia, cefalea, mareo, isquemia coronaria, palpitaciones, tos, dolor orofaríngeo, irritación de garganta, rinorrea, prurito, erupción cutánea, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, dolor torácico y edema periférico (40,45).
- Olodaterol: es un β_2 agonistas selectivo de los receptores β_2 adrenérgico, de acción prolongada, se usa para tratar las sibilancias, dificultad para respirar, tos y opresión en el pecho causados

por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento en pacientes con EPOC. Su efecto es de inicio rápido y una duración de 24 horas. La dosis recomendada es de 2 pulsaciones inhaladas una vez al día. Se pueden presentar las siguientes reacciones adversas: nasofaringitis, mareos, hipertensión arterial, erupción, artralgia. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al olodaterol (46,47).

- Salmeterol: es un agonista de los receptores adrenérgicos β_2 de acción prolongada empleado para la prevención de las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Actúa mediante la estimulación del adrenoceptor β_2 , lo que provoca la relajación del músculo liso bronquial, broncodilatación y aumento del flujo de aire. En el tratamiento de las condiciones asociadas con EPOC se ha demostrado que mejora los síntomas, la función pulmonar y la calidad de vida. Su vida media es de 5,5 horas y 12 horas de duración de la acción. La dosis recomendada es de 2 inhalaciones dos veces al día. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al salmeterol. Las reacciones adversas son poco frecuentes y pueden incluir erupción, picor y enrojecimiento, hipopotasemia, hiperglucemia, nerviosismo, insomnio, cefalea, temblor, mareo, palpitaciones, taquicardia, arritmia cardíaca, irritación bucofaríngea, broncoespasmos paradójico, calambres musculares, náuseas y artralgia (40,41).

3.2.2 Anticolinérgicos o antimuscarínicos

La introducción de compuestos cuaternarios (bromuro de ipratropio) ha permitido utilizar la vía inhalatoria y obtener broncodilatación con escasos efectos adversos. Los fármacos anticolinérgicos actúan al

bloquear selectivamente el receptor M_3 con una breve incidencia en el receptor M_2 , lo que produce una mayor potencia broncodilatadora y menor tasa de reacciones adversas (48).

Según la rapidez con la que actúan, pueden ser de acción corta (tabla 13) y de acción prolongada (tabla 13). Los de acción corta surten efecto en aproximadamente 15 minutos y su acción dura de 6 a 8 horas, mientras que los de acción prolongada tardan unos 20 minutos en comenzar a surtir efecto y su acción dura de 12 a 24 horas. El anticolinérgico de acción corta, SAMA por sus siglas en inglés *Short-Acting Muscarinic Antagonist* actúa bloqueando los receptores M_2 y M_3 . Mientras que los anticolinérgicos de acción larga, LAMA del inglés *Long-Acting Muscarinic Antagonist*, producen broncodilatación, al bloquear los receptores colinérgicos muscarínicos M_1 y M_3 de la musculatura lisa bronquial e inhibir el tono vagal de las vías aéreas.

Tabla 13. Fármacos inhalados anticolinérgico para el tratamiento de la EPOC

Tipo de fármaco	Nombre genérico	Presentación	Duración de la acción
Anticolinérgico de corta duración (SAMA)	Bromuro de ipratropio	Inhalador presurizado Solución para nebulizar	3 a 4 horas
Anticolinérgico de larga duración (LAMA)	Bromuro de aclidinio	Inhalador en aerosol Inhalador de polvo seco	12 horas
	Bromuro de glicopirronio	Inhalador de polvo seco	12-24 horas
	Tiotropio	Inhalador de polvo seco Solución para nebulizar	24 horas
	Umeclidinio	Inhalador de polvo seco	24 horas

Fuente: Elaboración propia con base en la cita (43,34)

Los anticolinérgicos de acción corta se usan asociados a un β_2 adrenér-

gico para conseguir un mayor efecto broncodilatador. También están recomendados en pacientes que presentan reacción secundaria a los β_2 adrenérgicos de acción corta. Los broncodilatadores anticolinérgicos de larga duración han demostrado una notable efectividad en el control sintomático, en el control funcional y en la disminución de las exacerbaciones (30,29).

- Bromuro de ipratropio: broncodilatador anticolinérgico de acción corta, es un derivado sintético de la atropina que se administra por inhalación oral. Su acción es debida a que antagoniza los efectos de la acetilcolina al bloquear los receptores muscarínicos colinérgicos. Este bloqueo ocasiona una reducción en la síntesis de la guanosina monofosfato cíclica (cGMP), sustancia que en las vías aéreas reduce la contractilidad de los músculos lisos, probablemente por sus efectos sobre el calcio intracelular. El ipratropio no es selectivo para los diferentes subtipos de receptores muscarínicos, de manera que ejerce acciones farmacológicas parecidas a las de la atropina sobre los músculos lisos bronquiales. Se emplea en el tratamiento del broncoespasmo colinérgico asociado a las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas. La dosis recomendada es de 250-500 microgramos (1-2ml de solución) de 3 a 4 veces al día. Los posibles efectos secundarios incluyen dolor de cabeza, tos, irritación de boca y nariz, sequedad de la boca, náuseas, vómito, diarrea o estreñimiento, erupción cutánea, prurito, visión borrosa, taquicardia y ritmo cardíaco irregular (40,45,49).
- Bromuro de aclidinio: es un anticolinérgico con una elevada especificidad hacia los receptores muscarínicos. Se utiliza en el tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sus efectos farmacológicos se dan mediante la inhibición

del receptor M_3 en el músculo liso, lo que conduce a la broncodilatación. La dosis recomendada es 1 inhalación dos veces al día. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al bromuro de aclidinio, a la atropina o sus derivados, incluidos el ipratropio, el oxitropio o el tiotropio, o alguno de los componentes de la formulación. Las reacciones adversas que pueden presentarse son sinusitis, nasofaringitis, angioedema, cefalea, visión borrosa, taquicardia, tos, disfonía, diarrea, sequedad de la boca, erupción cutánea y prurito (49,40).

- Bromuro de glicopirronio: actúa bloqueando la acción broncoconstrictora de la acetilcolina en las células del músculo liso de las vías respiratorias, produciendo la dilatación de las mismas. Está indicado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La dosis recomendada es 1 inhalación del contenido de una cápsula una vez al día. Las reacciones adversas más comunes son sequedad bucal, signos de retención urinaria, dispepsia, irritación de garganta, cefalea, insomnio, palpitaciones rinofaringitis, rinitis y sinusitis (40,47).
- Tiotropio: Anticolinérgico de acción prolongada que, administrado por vía inhalatoria, tiene propiedades broncodilatadoras y antisecretoras que dependen de su capacidad de bloquear los receptores muscarínicos M_1 y M_3 de las vías respiratorias. En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica mejora en forma significativa la función pulmonar, aumenta el volumen espiratorio forzado y la capacidad vital forzada, al tiempo que disminuye la disnea, las exacerbaciones y el número de hospitalizaciones. Su efecto broncodilatador inicia en los primeros 30 min, es máximo en 1.5 a 3 horas, y persiste de 24 a 48 horas. Contraindicado en

casos de hipersensibilidad al tiotropio o a sus derivados (atropina o ipratropio). Entre sus reacciones adversas se encuentran; sequedad de la boca, infección de vías urinarias, faringitis, sinusitis, náusea, dolor abdominal, diarrea, vómito, estreñimiento, cefalea, erupciones cutáneas, reflujo gastroesofágico, mialgias, epistaxis, cefalea, somnolencia, taquicardia y dificultad para orinar (50).

- Umeclidinio: está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Es un derivado de la quinuclidina, ejerce su actividad broncodilatadora inhibiendo competitivamente la unión de acetilcolina a los receptores muscarínicos colinérgicos del músculo liso bronquial. La dosis recomendada es una inhalación una vez al día. Las reacciones adversas inducidas son nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, erupción cutánea, urticaria, prurito, cefalea, taquicardia, arritmias cardíacas, tos, estreñimiento y sequedad de la boca (49,40,45).

3.2.3 Combinación de β_2 agonistas y anticolinérgicos

Los agonistas β_2 y anticolinérgicos son diferentes clases de fármacos con distintos mecanismos de acción por lo que pueden presentar efectos aditivos y complementarios cuando se utilizan en forma conjunta. En la tabla 14 se muestran las principales combinaciones de fármacos en un solo dispositivo disponibles en el mercado para tratar la EPOC. Por ejemplo, la utilización de bromuro de ipratropio y salbutamol en un mismo dosificador puede simplificar el tratamiento y favorecer su cumplimentación (37).

A continuación se describen los fármacos en combinaciones

adrenérgicos con anticolinérgicos empleados para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica:

- Ipratropio/salbutamol: es una solución para inhalación por nebulizador indicada para el tratamiento del broncoespasmo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que requieren tratamiento sintomático. El tratamiento debe iniciarse y administrarse bajo supervisión médica, preferiblemente en el ámbito hospitalario. La dosis recomendada es el contenido de una ampolla por vía inhalatoria tres o cuatro veces al día, cada administración debe estar espaciada por un mínimo de 6 horas, la dosis diaria no debe exceder las 4 ampollas. Está contraindicado en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva o taquiarritmia y en hipersensibilidad a salbutamol, bromuro de ipratropio, atropina o sus derivados. Entre las reacciones adversas se enumeran síntomas de irritación local, angioedema facial, lingual y labial, nerviosismo, cefalea, temblor, vértigo, sudoración, palpitaciones, taquicardia, arritmias, tos, disfonía, náuseas, sequedad de la boca, reacciones cutáneas y retención urinaria (40,45).
- Formoterol/aclidinio: la combinación de estos principios activos con diferentes mecanismos de acción (agonista β_2 adrenérgico/anticolinérgico) se traduce en una eficacia aditiva, en comparación con la lograda con cada uno de estos componentes por sí solos. La dosis recomendada es una inhalación dos veces al día. Contraindicado en caso de hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. Las reacciones adversas asociadas son similares a las de sus componentes individuales, las mayormente reportadas son la nasofaringitis y la cefalea (40,45).
- Formoterol/glicopirronio: es un agente adrenérgicos de acción

prolongada en combinación con anticolinérgicos de acción prolongada, está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La combinación de estas sustancias con diferentes mecanismos de acción da como resultado una eficacia aditiva comparada con el uso de cualquiera de los componentes en monoterapia. Está contraindicado en hipersensibilidad a los principios activos. La dosis recomendada es de 2 inhalaciones dos veces al día. Se pueden presentar reacciones adversas como erupción, prurito, ansiedad, agitación, inquietud, insomnio, cefalea, mareos, temblores, taquicardia, palpitaciones, arritmias cardíacas, náuseas, sequedad de la boca, espasmos musculares (40,46).

- Indacaterol/glicopirronio: está indicado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La combinación de un agonista β_2 adrenérgico y de un antagonista muscarínico puede resultar beneficiosa para obtener una broncodilatación tanto en las vías respiratorias periféricas como en las vías centrales del pulmón. La dosis recomendada es 1 inhalación del contenido de una cápsula una vez al día. Contraindicado en hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. Las reacciones adversas son similares a las de los componentes individuales, entre las más frecuentes nasofaringitis, infección del tracto urinario, sinusitis, rinitis, hiperglucemia y diabetes mellitus, insomnio, mareo, cefalea, tos, dolor orofaríngeo, irritación de garganta, broncoespasmo paradójico, dispepsia, caries dental, retención urinaria, dolor torácico y pirexia (40,45).

- Olodaterol/tiotropio: Es una combinación de un antagonista del receptor muscarínico de acción prolongada y un agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada, indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes con EPOC. Dado que los receptores muscarínicos parecen ser más prominentes en las vías respiratorias centrales y los receptores adrenérgicos β_2 tienen un nivel de expresión mayor en las vías respiratorias periféricas, la combinación de estos dos fármacos proporciona una broncodilatación óptima en todas las regiones de los pulmones. La dosis recomendada es de 5 microgramos de tiotropio y 5 microgramos de olodaterol administrados en dos pulsaciones mediante el inhalador. Está contraindicado en caso de hipersensibilidad a los componentes y en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a atropina o sus derivados (ipratropio u oxitropio). Las reacciones adversas son nasofaringitis, deshidratación, mareos, cefalea, insomnio, visión borrosa, taquicardia, tos y disfonía (40,47,45).
- Vilanterol/umeclidinio: es una combinación inhalada de un antagonista de receptores muscarínicos de acción prolongada y un agonista β_2 adrenérgicos de acción prolongada. Su indicación terapéutica es en el tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de EPOC. Se pueden presentar alguna de las siguientes reacciones adversas: infección del tracto urinario y del tracto respiratorio superior, sinusitis, nasofaringitis, faringitis, cefalea, tos, dolor orofaríngeo, estreñimiento, sequedad de la boca, glaucoma; retención urinaria, obstrucción de la vejiga y disuria (40,45).

Tabla 14. Fármacos inhalados combinados agonistas B2 adrenérgicos/ anticolinérgicos para el tratamiento de la EPOC

Tipo de fármaco	Nombre genérico	Presentación	Duración de la acción
Combinación de acción corta en un solo dispositivo	Ipratropio /salbutamol	Solución para nebulizador	4 a 6 horas
Combinación de acción prolongada LABA/LAMA en un solo dispositivo	Formoterol/aclidinio	Inhalador de polvo seco	12 horas
	Formoterol/glicopirronio	Inhalador en aerosol	12 horas
	Indacaterol/glicopirronio	Inhalador de polvo seco	12-24 horas
	Olodaterol/tiotropio	Solución para nebulizar	24 horas
	Vilanterol/umeclidinio	Inhalador de polvo seco	24 horas

Fuente: Elaboración propia con base a la cita (43,34,51)

3.3 Corticoides o corticosteroides inhalados

Son hormonas naturales que previenen o suprimen las respuestas inmunes e inflamatorias cuando se administran en dosis farmacológicas. Son fármacos utilizados para reducir la inflamación de las vías respiratorias, no actúan de manera inmediata, son recomendados en pacientes con exacerbaciones frecuentes de la EPOC. La creciente evidencia de la presencia de inflamación sistémica en la EPOC aboga también a favor del uso de corticoides en el tratamiento de la enfermedad (39).

Están disponibles en presentación de cartuchos presurizados y en polvo (Tabla 15). Su mecanismo de acción no es bien conocido, pero se sugiere que su efecto antiinflamatorio se desarrolla al impedir la

liberación de los mediadores de los macrófagos y eosinófilos, reduciendo el filtrado microvascular, inhibiendo el quimiotactismo de células inflamatorias hacia el pulmón, interfiriendo en el metabolismo del ácido araquidónico y en la síntesis de leucotrienos y aumentando la sensibilidad de los receptores β del músculo bronquial (37).

Tabla 15. Corticosteoides inhalados

Nombre genérico	Presentación	Duración de la acción
Beclometasona	Inhalador presurizado	12 horas
Fluticasona	Inhalador Solución para nebulizar	12 horas
Ciclesonida	Inhalador	24 horas
Mometasona	Inhalador	24 horas
Budesonida	Inhalador Solución para nebulizar	12 horas
Flunisolida	Inhalador presurizado	12 horas
Triamcinolona	Inhalador	12 horas

Fuente: Elaboración propia con base a la cita (43,34,48)

Es frecuente la utilización de corticoides inhalados en el tratamiento de la EPOC a pesar de que su beneficio sigue siendo controvertido. En pacientes con EPOC moderada y grave reduce el número de agudizaciones, incrementa la FEV₁ y mejora la calidad de vida. Los glucocorticoides inhalados (GCI) no están recomendados como tratamiento de mantenimiento aislado o monoterapia, por lo general siempre se utilizan en combinación con uno o dos broncodilatadores. El objetivo terapéutico fundamental de los GCI en los pacientes con EPOC es reducir el riesgo de exacerbaciones. Están indicados en enfermos que, a pesar de recibir un tratamiento broncodilatador de acción prolongada adecuado con un LAMA o LABA o con una combinación LABA/LAMA, siguen presentando episodios de agudización (34).

Las guías GOLD recomiendan el uso de corticosteroides inhalados a largo plazo en dos circunstancias: la primera cuando se demuestra que el paciente con EPOC tiene hiperreactividad o mejoría del FEV₁ basal 12% o más; la segunda es en el paciente con EPOC grave y muy grave, y que presentan más de una exacerbación al año. También recomiendan administrar por un tiempo de 6 semanas a 3 meses para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento prolongado con este tipo de medicamentos. GOLD menciona que se debe usar el criterio de reversibilidad con un incremento del FEV₁ de 200 mL y/o del 15% en comparación con el basal, para indicar que hay una respuesta al broncodilatador, y por lo tanto, un beneficio del uso de corticosteroides inhalados (51).

A continuación se describen los corticosteroides inhalados más utilizados para el tratamiento de la EPOC:

- Beclometasona: es un glucocorticoide sintético halogenado activo por inhalación. Después de la inhalación oral, el fármaco es rápidamente absorbido por los pulmones y el tracto digestivo, pasando parte de la dosis a la circulación sistémica. La acción del fármaco tiene lugar al cabo de unos pocos días, pero en ocasiones puede llegar a tardar hasta 3 semanas. La dosis recomendada es de 2 inhalaciones orales 3 o 4 veces al día. Los efectos adversos que se pueden presentar son crecimiento localizado de candida en la boca, ronquera y sequedad de la boca (50).
- Fluticasona: es un corticosteroide inhalado, su efecto terapéutico se manifiesta entre los 4 y 7 días. Su administración a las dosis recomendadas (100 a 1.000 microgramos dos veces al día) produce una acción antiinflamatoria potente en los pulmones, lo que se traduce en una disminución de los síntomas y una incidencia e intensidad menores de las reacciones adversas que las observa-

das cuando se administran corticosteroides sistémicos. La dosis se debe adecuar a cada paciente y a la gravedad de la enfermedad. Contraindicado en caso de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Se pueden presentar reacciones adversas tales como candidiasis en boca y garganta, neumonía, reacciones de hipersensibilidad cutánea, angioedema, disnea y broncoespasmo paradójico, ansiedad, trastornos del sueño, visión borrosa, ronquera, epistaxis y agresividad (40,45,41).

- Ciclesonida: Es un corticosteroide inhalatorio. La dosis recomendada es 160 microgramos diarios en una única dosis. Los síntomas empiezan a mejorar a las 24 horas de tratamiento. En caso de hipersensibilidad a la ciclesonida o a alguno de los excipientes, está contraindicado su uso. Algunas de las reacciones adversas que se pueden presentar son náuseas, vómitos, mal sabor y sequedad en la boca, infecciones fungicidas orales, cefalea, palpitaciones, dolor abdominal, dispepsias, angioedema e hipersensibilidad, disfonía, tos, broncoespasmo paradójico, exantema e hipertensión (40,46,45).
- Budesonida: es un glucocorticoide no halogenado con potente actividad glucocorticoide y débil actividad mineralocorticoide. Su eficacia antiinflamatoria se debe a que se une a receptores citoplasmáticos para formar un complejo que se transfiere al núcleo, donde se une a la cromatina (DNA) y aumenta o inhibe la regulación de genes que son inducidos específicamente por corticosteroides, modulando la síntesis de proteínas como la macrocortina (lipocortina). Esta enzima inhibe a la fosfolipasa A2, lo que a su vez inhibe la liberación del ácido araquidónico de los fosfolípidos membranales y, consecuentemente, la síntesis de algunos mediadores de la inflamación como prostaglandinas, tromboxanos

y leucotrienos. También inhibe la migración de los neutrófilos a las áreas de inflamación, disminuye la permeabilidad capilar, el edema y la acumulación de mastocitos en sitios de inflamación. Su vida media es de 2 a 3 horas. Se pueden presentar algunas reacciones adversas como diarrea, náusea, artralgia, cefalea, epistaxis, irritación nasal, riesgo de infección en el tracto respiratorio y sinusitis (49,50).

- Flunisolida: es un corticoide fluorado que administrado por vía inhalatoria desarrolla una notable actividad antialérgica y antiinflamatoria, por su mayor afinidad por el receptor corticoideo intracelular y su más prolongado efecto local. Está indicado en asma bronquial, patologías obstructivas alérgicas respiratorias, EPOC, insuficiencia respiratoria y bronquitis asmática. En algunos pacientes pueden presentarse como efectos adversos fenómenos irritativos, ronquera o tos (52).
- Triamcinolona: es un glucocorticoide sintético utilizado como antiinflamatorio e inmunosupresor. Las dosis terapéuticas de los glucocorticoides reducen la inflamación al inhibir la liberación de las hidrolasas de los leucocitos, prevenir la acumulación de macrófagos en los lugares de la infección interfiriendo con la adhesión de los leucocitos a la pared de los capilares y reducir la permeabilidad de la membrana de los capilares reduciendo el edema. Cuando se inhala, la triamcinolona se deposita en la boca y garganta, una parte en la tráquea y el resto en las porciones hiliares del pulmón. La dosis inicial es de dos inhalaciones de 200 µg 3 o 4 veces al día. Los posibles efectos adversos de tipo nasofaríngeo incluyen los sofocos, boca seca, rash, tos, disfonía, irritación de la boca y de la lengua y disgeusia, infecciones orales por candida debido a su efecto inmunosupresor (49,46).

3.4 Corticoides inhalados en combinación con $\beta 2$ agonistas

Los corticoides como los $\beta 2$ agonistas atenúan diferentes, pero complementarios componentes de la cascada de inflamación relacionada a la EPOC y por lo tanto, reducen la inflamación sistémica (51). Existe una actividad sinérgica entre los corticoides inhalados y los $\beta 2$ agonistas explicados por diferentes mecanismos de acción (39):

1. Algunos estudios realizados en fibroblastos y células de músculo liso vascular, señalan que los $\beta 2$ agonistas inducen una translocación nuclear de los receptores de corticoides.
2. Existe la posibilidad de que los $\beta 2$ agonistas promuevan una inhibición del factor de transcripción nuclear kappa, favoreciendo así la acción antiinflamatoria de los corticoides.
3. La adición combinada de agonistas $\beta 2$ y corticoides se asocia a una notable disminución de la producción de interleucina-8 inducida por el factor de necrosis tumoral alfa.

La combinación de broncodilatadores diversos y corticoides (tabla 16) contribuye a un mejor control de los síntomas y de las alteraciones funcionales. La aparición de fármacos que asocian los $\beta 2$ de acción prolongada con corticoides ha supuesto un gran avance, facilitando el tratamiento de la EPOC. En el tratamiento con broncodilatadores/corticoides se consigue variaciones significativas en los volúmenes estáticos, con reducción del volumen residual y o retardo en la hiperinsuflación dinámica, con posible mejoría de la capacidad inspiratoria, que conlleva una mejoría en la sensación de disnea y en la tolerancia al ejercicio (30).

Los corticoides inhalados, asociados a los agonistas $\beta 2$ de acción prolongada, tienen un efecto clínico aún mayor sobre la función pulmonar, los síntomas y las exacerbaciones, además de un efecto favorable

sobre la supervivencia (42). El uso de corticoides inhalados en asociación con broncodilatadores tipo LABA mejora la función pulmonar, la calidad de vida, los síntomas respiratorios y disminuye el número de agudizaciones o exacerbaciones y de los requerimientos de medicación de rescate en pacientes con EPOC moderado a muy grave. Está indicado fundamentalmente en pacientes agudizadores frecuentes a pesar de un adecuado tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada (44,39,51).

Además, la combinación agonista β_2 con corticoides tiene un efecto benéfico disminuyendo la hiperinflación en reposo y durante ejercicio, logrando con esto un incremento en el tiempo de resistencia al ejercicio. Algunos estudios demuestran una reducción de la mortalidad, lo que sugiere que el uso combinado de agonista β_2 con corticoides puede ser una alternativa para en el tratamiento del paciente con EPOC, para impactar en la sobrevida (51).

Tabla 16. Fármacos inhalados combinados agonistas B2 adrenérgicos con glucocorticoides para el tratamiento de la EPOC

Tipo de fármaco	Nombre genérico	Presentación	Duración de la acción
Combinación LABA/corticoides (CI) en un solo dispositivo	Formoterol/beclometasona	Inhalador de polvo seco	12 horas
	Formoterol/budesonide	Inhalador en aerosol Inhalador de polvo seco	12 horas
	Formoterol/mometasona	Inhalador de polvo seco	12 horas
	Salmeterol/fluticasone	Inhalador de polvo seco	12 horas
	Vilanterol/furoato de fluticasona	Inhalador de polvo seco	24 horas

Fuente: Elaboración propia con base a la cita (43,51,34)

- Formoterol/beclometasona: combinación de un corticosteroide

y un agonista β_2 de acción prolongada por vía inhalatoria. Indicados en el tratamiento de las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias. La dosis debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad, se recomienda dos inhalaciones dos veces al día con una dosis máxima diaria de 4 inhalaciones al día. La reacción adversa más frecuente es el temblor, también se pueden presentar nasofaringitis, candidiasis oral, hipertrigliceridemia, hiperactividad psicomotora, alteraciones del sueño, ansiedad, depresión, agresividad, cefalea y taquicardia (40,46).

- Formoterol/budesonida: Es una combinación de un corticoide inhalado y un agonista β_2 adrenérgico de acción larga, en presentación de polvo para inhalación. Está indicado para el tratamiento sintomático de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con un volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁) < 70 % del normal previsto (post-broncodilatador) y un historial de exacerbaciones a pesar del tratamiento habitual con broncodilatadores. La dosis debe ser individualizada y ajustada a la gravedad de la enfermedad, tanto en el inicio del tratamiento como en el mantenimiento. La dosis recomendada es 2 inhalaciones dos veces al día. Las reacciones adversas que se le asocian son candidiasis orofaríngea, neumonía, agresividad, hiperactividad psicomotora, ansiedad, alteraciones del sueño, cefalea, temblor, mareo y visión borrosa (40,45,46).
- Formoterol/mometasona: indicado en el tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se recomienda una cápsula (12 microgramos de formoterol) inhalada dos veces al día. En casos más graves pueden administrarse 2 cápsulas inhaladas dos veces al día. Las reacciones adversas notificadas

con mayor frecuencia son cefalea, temblor, mareo, palpitaciones, taquicardia, tos, sequedad de la boca, espasmos musculares, migraña, erupción cutánea e hipertensión. (40,46,45).

- Salmeterol/fluticasona: está recomendado cuando la administración de una combinación, un agonista β_2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria, sea apropiada. La dosis recomendada es de 2 inhalaciones dos veces al día. Los efectos adversos asociados son candidiasis en la boca y garganta, neumonía, bronquitis, reacciones de hipersensibilidad cutánea, hipocalcemia, hiperglucemia, ansiedad, trastornos del sueño, cefalea, temblor, palpitaciones y taquicardia (40,46,41).
- Vilanterol/furoato de fluticasona: es un β_2 adrenérgico en combinación con un corticosteroide. Está indicado para el tratamiento sintomático de adultos con EPOC, con un $FEV_1 < 70\%$ del normal (post-broncodilatador) y una historia clínica de exacerbaciones a pesar del uso regular de una terapia broncodilatadora. La dosis recomendada es 1 inhalación una vez al día. Las reacciones adversas más frecuentes son las infecciones del tracto respiratorio superior, neumonía, bronquitis, candidiasis en boca y garganta, cefalea, temblor, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, sinusitis, faringitis, rinitis, tos, disfonía, dolor abdominal, artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares y pirexia (40,46,45).

3.5 El futuro de la enfermedad hasta ahora irreversible: los anti-inflamatorios y sus posibles combinaciones

La incorporación de dos nuevos paradigmas sobre la EPOC como lo es en primer lugar, que es prevenible y tratable y, en segundo lugar, que está asociada a importantes efectos sistémicos, ofrece una visión más optimista sobre la enfermedad y abren nuevas posibilidades te-

rapéuticas. De igual manera, la recomendación actual de la iniciativa *Global Initiative for Chronic Obstructive Disease* (GOLD) de no categorizar a los pacientes solo con base en la gravedad de la función pulmonar, sino en el riesgo de exacerbación y en la sintomatología, ayuda a superar una visión unidimensional y obsoleta de la EPOC como una enfermedad vinculada exclusivamente con la limitación fija del flujo de aire, para adoptar el concepto de un padecimiento con distintos fenotipos, que requieren opciones terapéuticas dirigidas de manera más precisa (53).

Entender el problema clínico es un componente central del manejo personalizado de cualquier padecimiento. El manejo terapéutico de la EPOC debe estar centrado en dos objetivos primordiales:

a.- El control sintomático basado en la disminución de los síntomas, en la mejoría de la tolerancia a la actividad física y ejercicio y en el mantenimiento de la calidad de vida. b.- En la reducción del riesgo futuro establecido por la disminución de la frecuencia y gravedad de las agudizaciones o exacerbaciones, mejoría del pronóstico a largo plazo y modificación de la pérdida de la función respiratoria.

Hoy en día el tratamiento farmacológico admite la combinación de hasta tres diferentes fármacos inhalados (tabla 17) para lograr aumentar su eficacia clínica y cumplir con algún objetivo de los planteados anteriormente, sin incrementar los efectos secundarios. La triple terapia en la EPOC combinada, asocia un agonista β_2 adrenérgico de larga duración (LABA) con un antagonista muscarínico de larga duración (LAMA) y un glucocorticoide inhalado (GCI).

Las guías de práctica clínica nacionales (GesEPOC) y las recomendaciones internacionales (GOLD) aconsejan el empleo de la triple terapia en aquellos pacientes que presentan exacerbaciones frecuentes a

pesar de tratamiento con dos broncodilatadores (54). La triple terapia en un único dispositivo se administra una vez al día, es un tratamiento más eficiente que las terapias duales.

Según López-Campo, las triples terapias en un solo dispositivo de inhalación permite que sea más sencillo para el paciente cumplir con el tratamiento y les asegura a los profesionales sanitarios que el paciente no cometerá errores al usar el inhalador, con lo que el cumplimiento terapéutico tiene mayor probabilidad de ser más exitoso. La triple terapia va a mejorar la calidad de vida, porque se conseguirá mayor control de la enfermedad así como las agudizaciones, tomando en cuenta que quienes tienen muchos eventos agudos tienen peor progresión de la enfermedad, mayor impacto en su calidad de vida, mayores tasas de mortalidad y la pérdida de la función pulmonar se acelera. (55).

El estudio Cazzola 2018 comparó la triple terapia con (LABA/LAMA/GCI) con la doble terapia (LABA/LAMA y LABA/GCI) en pacientes con EPOC y demostró que la triple terapia reduce significativamente las tasas de exacerbaciones moderadas o graves y el tiempo hasta su nueva aparición. Se encontraron mejoras en la función pulmonar (FEV_1 y el puntaje del cuestionario del comportamiento de la calidad de vida o SGRQ). Sin embargo, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas para la mortalidad por todas las causas. Mientras que el estudio Zayed 2019, señaló que entre los pacientes con EPOC moderada a grave, el tratamiento con la triple terapia se asoció con una reducción global de las exacerbaciones, mejoró la función pulmonar y mejoró la calidad de vida en comparación con el tratamiento con doble terapia, pero con un mayor riesgo de neumonía (56).

Tabla 17. Fármacos inhalados triple combinación para el tratamiento de la EPOC

Tipo de fármaco	Nombre genérico	Presentación	Duración de la acción
Triple combinación LABA/LAMA/GCI en un solo dispositivo	Formoterol/beclometasona/glicopirronio	Inhalador en aerosol	12 horas
	Vilanterol/furoato de fluticasona/umeclidinio	Inhalador de polvo seco	24 horas
	Budesonida/formoterol/Glicopirronio		24 horas

Fuente: Elaboración propia con base a la cita (43,34,54)

En el marco del Congreso Internacional de la Sociedad Respiratoria Europea (ERS), se mostraron los resultados del ensayo clínico IMPACT, donde se evidenció la eficacia de la triple terapia con fluticasona/umeclidinio/vilanterol en el tratamiento de pacientes con EPOC. Según Izquierdo, los hallazgos reflejan que, en pacientes con dos o más exacerbaciones moderadas o una o más exacerbaciones graves en el año anterior, la triple terapia produjo más años de vida ajustados por calidad a un bajo coste incremental frente a la terapia dual (57).

La triple terapia supone un cambio de paradigma en el abordaje de la EPOC porque la triple combinación de formoterol-fumarato/glicopirronio/budesonida ha demostrado un beneficio en la reducción de la tasa de exacerbaciones moderadas o graves de esta enfermedad progresiva, en comparación con las terapias de doble combinación. Esta combinación de fármacos está recomendada para el tratamiento de mantenimiento en pacientes EPOC moderada a grave, que no responden adecuadamente al tratamiento con una combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista β_2 de acción prolongada, o una combinación de un LABA y un antagonista muscarínico de ac-

ción prolongada (LAMA) tal como se ha demostrado el ensayo clínico positivo fase III ETHOS KRONOS, que forman parte del programa de ensayos clínicos ATHENA de AstraZeneca (58).

La triple terapia con formoterol/beclometasona/glicopirronio en un mismo dispositivo es una combinación a dosis fija, es una alternativa como tratamiento de mantenimiento en pacientes con EPOC de moderada a grave que no están adecuadamente controlados con la combinación de un esteroide y un β_2 adrenérgicos de acción prolongada. Se presenta como una solución para inhalación en envase a presión con una dosis recomendada de dos inhalaciones dos veces al día.

CAPÍTULO IV



Esclerosis Múltiple: Tratamientos Farmacológicos

CAPÍTULO IV

Esclerosis Múltiple: Tratamientos Farmacológicos

4.1 Definición de la patología, tratamiento y manejo

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica no prevenible que afecta el sistema nervioso central (SNC), cerebro, tronco del encéfalo, cerebelo, médula espinal, los cuales controlan todas las funciones corporales. El SNC es el encargado de receptar y procesar la información del entorno, desde la visión, la audición y el olfato, hasta sensaciones como el dolor o la temperatura. Además, es el que envía las órdenes al resto del organismo para estimular acciones como los movimientos o el lenguaje. El SNC está constituido por billones de neuronas interconectadas entre sí que crean fibras nerviosas rodeadas y protegidas por la mielina; una sustancia compuesta por proteínas y grasas, que facilita la transmisión de los impulsos eléctricos (59).

En la esclerosis múltiple la mielina se deteriora dejando placas de desmielinización que se distribuyen en diversas áreas y desencadena la aparición de los síntomas, al impedir una adecuada transmisión de los impulsos eléctricos. Se denomina esclerosis porque en ciertas áreas del SNC la mielina se rompe y es sustituida por un tejido (escleroso y endurecido), similar a una cicatriz, y múltiple porque diversas zonas del SNC se ven alteradas. Por lo general, las funciones más afectadas son la motora, desencadenando la paresia y espasticidad, si la vía piramidal se ve comprometida, el equilibrio y la coordinación, si el cerebelo es afectado, la sensitiva (hipoestesia, parestesia, disestesia) y la visual. Además pueden verse afectadas las funciones de los pares craneales (la diplopía es el síntoma característico), el control de los esfínteres y las funciones intelectuales.

Estas alteraciones no se desencadenan de manera aislada, sino que se pueden presentar en cada paciente en diferentes grados, por lo que se considera que no hay un EM típica. La esclerosis múltiple deteriora la mielina (vainas que protegen los nervios). La mielina actúa como un revestimiento que aísla los nervios, por lo que la desmielinización o pérdida de mielina cursa junto con la alteración de la capacidad de los nervios de conducir los impulsos eléctricos hacia y desde el cerebro. La esclerosis múltiple provoca una serie de síntomas derivados de la afección del SNC, entre ellos; visión borrosa, debilidad en las extremidades, sensación de hormigueo, mareos y fatiga. La afección es muy variable en su clínica, es decir, los síntomas suelen variar, no son comunes a todas las personas afectadas, pueden ser severos o leves, y presentarse o desaparecer de forma indeterminada. No obstante, hay una serie de síntomas que suelen aparecer con mayor frecuencia (60):

- a. Fatiga: Cansancio no acorde con el nivel de actividad ejecutado
- b. Afecciones visuales: Visión doble o borrosa, dificultades para fijar la vista, movimiento incontrolable de los ojos, neuritis óptica.
- c. Debilidad muscular, debilidad que afecta la marcha.
- d. Trastornos del habla: Dificultades para sostener una conversación, alteraciones en el ritmo del lenguaje, disartria y afasia.
- e. Aumento de tono: Tensión muscular, rigidez, espasticidad, pesadez, contracciones musculares involuntarias, espasmos.
- f. Dolor muscular
- g. Pérdida de la fuerza
- h. Alteraciones de la sensibilidad: Cosquilleos, entumecimiento, sensación de quemazón, sensibilidad al calor.

- i. Inestabilidad: Ausencia de coordinación en los movimientos (ataxia), desequilibrio y falta de coordinación, dificultades para caminar con normalidad, presencia de temblores.
- j. Vértigos, mareos
- k. Pérdida del control de esfínteres, estreñimiento, polaquiuria, infecciones de vejiga.
- l. Déficit cognitivo: Déficit de atención, falta de concentración, pérdida de la memoria a corto plazo, dificultades para procesar información o para encontrar las palabras adecuadas.
- m. Fluctuaciones emocionales: Euforia, depresión, ansiedad.

En algunos pacientes la esclerosis múltiple cursa con períodos de recaída y remisión, mientras que en otros se presenta un patrón progresivo. Esta afección crónica, común en muchos países, es la principal causa de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes. Esto tiene consecuencias significativas en el deterioro de la calidad de vida de las personas enfermas, sus familiares y entorno cercano, en cuanto al costo para la sociedad, si la afección no se maneja adecuadamente (61).

De acuerdo con las cifras de la Federación Internacional de Esclerosis Múltiple, (MSIF), por sus siglas en inglés, hay 2,8 millones de personas con esclerosis múltiple en todo el mundo (61). Con una gran proporción de niños, jóvenes menores de 18 años y mujeres que viven con esta enfermedad. Según la información de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia promedio estimada de esclerosis múltiple en el mundo es de 33 casos por 100.000 habitantes. La mayor prevalencia se encuentra en América del Norte (140 casos por 100.000) y 108 en Europa, mientras que es de 2.1 en la región subsahariana de África y de 2.2 en el este de Asia (62). La situación de la esclerosis múltiple en el mundo requiere atención en materia de investigación

médica, en el incremento de la atención sanitaria y en el desarrollo de políticas públicas enfocadas en mejorar la calidad de vida de las personas que viven con la afección.

La esclerosis múltiple es una enfermedad de etiología desconocida. Sin embargo, se considera que la EM se desarrolla en personas genéticamente susceptibles, en quienes la exposición a factores desencadenantes (ambientales, antigénicos) origina una respuesta inmunitaria descontrolada contra algunas de las partes del SNC (mielina, axones, neuronas, oligodendroglía). Como resultado aparecen los infiltrados inflamatorios, de desmielinización y de lesión axonal en el cerebro, en el cerebelo, en el tronco encefálico, en los nervios ópticos y en la médula espinal. Las manifestaciones clínicas incluyen déficits neurológicos focales, discapacidad física y deterioro cognitivo (63). En resumen, la predisposición genética, las alteraciones inmunológicas, los problemas infecciosos y otros factores ambientales contribuyen a desencadenar la enfermedad. De esta manera, se han identificado ciertos factores de riesgo vinculados con la esclerosis múltiple, entre los que se encuentran: infección viral, presencia del alelo DRB1*15 que confiere un OR de 2,7 de esclerosis múltiple (64), deficiencia de vitamina D, obesidad, detección de anticuerpos anti-EBNA1. Asimismo, la combinación de tres factores de riesgo, HLADRB1*15, exposición viral y concentraciones bajas de vitamina D se asocian con riesgo de esclerosis múltiple pediátrica. Diversas investigaciones han demostrado que la prevalencia de la EM se relaciona con la latitud, en virtud de que las personas que viven en países más cercanos al ecuador tienen menor riesgo de EM, mientras que las que viven en países con latitudes más altas (más cercanas a los polos norte y sur) presentan mayor riesgo (65). Según los hallazgos, las personas que viven en latitudes geográficas más altas pueden estar expuestas a niveles inferiores de

luz solar y, por lo tanto, tener escasos niveles de vitamina D, lo que pudiera explicar la relación de la latitud.

Por otra parte, las estadísticas refieren, al menos, el doble de mujeres (69%) con esclerosis múltiple, con relación a la proporción de hombres afectados (31%). Esta tendencia hacia las mujeres se verifica, inclusive, en las regiones del Pacífico Occidental y del Sudeste Asiático, donde la cantidad de mujeres triplica el número de hombres. Aunque dentro de las regiones varía la proporción de género: 2 mujeres por cada hombre en la región del Mediterráneo Oriental, por ejemplo. Sin embargo, las mujeres con esclerosis múltiple superan en número a los hombres, en proporciones de 3 o incluso 4 a 1, en diversos países (61), como es el caso de Egipto, Irán, la Autoridad Nacional Palestina y Sudán. Las razones de la diferencia de riesgo entre hombres y mujeres aún son desconocidas, aunque se considera que están asociadas a un conjunto de factores como, las diferencias hormonales y genéticas, diferencias en las exposiciones sociales, ambientales y de estilo de vida entre los sexos (66) (67).

Dado el sesgo de la esclerosis múltiple hacia las mujeres, es fundamental continuar investigando para comprender la incidencia de la genética, el medio ambiente y demás factores en los riesgos de que una mujer desarrolle la enfermedad. Además, se podrían obtener nuevas formas de tratar o incluso prevenir la esclerosis múltiple. Es importante que los sistemas sanitarios nacionales, los centros de estadísticas, los investigadores y las organizaciones de esclerosis múltiple recojan y compilen datos por género, como contribución para mostrar evidencias sobre estas diferencias entre sexos. Asimismo, es fundamental que, de existir desigualdades de género y dificultades en el acceso a la atención médica dentro de los países, se revisen estas

brechas a objeto de garantizar que las mujeres puedan recibir un diagnóstico y tratamiento oportuno y asequible (61).

La esclerosis múltiple puede aparecer a cualquier edad, sin embargo, la edad promedio del diagnóstico, a nivel mundial, está entre los 30 y 33 años de edad. Esta edad promedio de diagnóstico es relativamente constante en todas las regiones del mundo, lo que significa que las personas padecen la afección durante muchas décadas, en virtud de que no existe cura para la enfermedad. La esclerosis múltiple está considerada como la causa neurológica más común de discapacidad entre los adultos jóvenes, supone un gran impacto emocional, una carga financiera y tiene repercusiones vitales. Dado que se trata de una etapa vital donde la mayoría de las personas se establecen; forman un hogar, procrean, tienen hijos y desarrollan una carrera, es importante disponer de mecanismos de asistencia (financiera, social, legislativa) para que las personas con esclerosis múltiple puedan disponer de calidad de vida. De allí la importancia tanto de diseñar políticas públicas de asistencia como de diagnosticar y tratar la enfermedad precozmente con la finalidad de evitar recaídas y prevenir la progresión de la discapacidad, junto con la disposición de mecanismos legales que amparen a las personas que padecen la enfermedad y les ofrezcan tratamiento asequible y la estabilidad laboral (61).

Cabe destacar que, la enfermedad también afecta a la infancia. Por lo menos 30.000 niños y adolescentes menores de 18 años viven con esclerosis múltiple. Esto es, según datos de la Federación Internacional de Esclerosis Múltiple, 1,5% del número total de personas con EM en los países que presentaron datos sobre prevalencia pediátrica. No obstante, en vista de que una gran proporción de países no están en condiciones de presentar estadísticas, es posible que los datos estén subestimados (61). El diagnóstico de esclerosis múltiple infantil suele

ser más complicado con relación al de los adultos, debido a la frecuencia de otros trastornos infantiles con síntomas y características similares. También es posible que los pediatras no conozcan muy bien la enfermedad porque no esperan encontrarla en niños.

La evolución de la esclerosis múltiple no es previsible, algunos pacientes son afectados levemente y en otros avanza de forma acelerada hasta la incapacidad total, aunque la mayor proporción se ubica entre ambos extremos. A pesar de la combinación disímil de síntomas, se han identificado cuatro modalidades de la esclerosis múltiple (68):

- a. Esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR): En esta forma de la afección (la más frecuente y que afecta al 85% de las personas) se combinan períodos de recaída (brotes) seguidos de períodos de estabilización de duración fluctuante (días, meses). Las recaídas están caracterizadas por la presencia de síntomas neurológicos originados por una nueva lesión en el SNC. Después del brote podría producirse una remisión parcial de los síntomas o la recuperación completa. La enfermedad es susceptible de permanecer inactiva a lo largo de meses o años.
- b. Esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMPS): Algunos pacientes diagnosticados con EMRR desarrollan posteriormente una incapacidad progresiva en el curso de la afección, usualmente con recaídas solapadas y períodos concretos de remisión. En promedio, entre el 30 y el 50% de los pacientes que padecen la EMRR desarrollan la EMPS.
- c. Esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP): Esta modalidad de la esclerosis múltiple está caracterizada por la ausencia de brotes definidos, un inicio lento y un empeoramiento constante de los síntomas y de la incapacidad. En promedio, el 10% de los pacientes son diagnosticados con EMPP.

- d. Esclerosis múltiple progresiva recidivante (EMPR): Esta modalidad es la menos frecuente, solo se observa en un 5% de los casos. Está caracterizada por la progresión constante y sin remisión desde el inicio, con una marcada superposición de brotes con o sin recuperación total.

En términos generales, el 85% de los pacientes con esclerosis múltiple a nivel mundial es diagnosticado inicialmente con EM con recaídas y remisiones, el 12% con EM progresiva y el 3% son diagnosticados con una enfermedad desconocida. Aunque se ha incrementado el número de países en condiciones de aportar estadísticas epidemiológicas, todavía hay escasa información con respecto a la incidencia, los datos pediátricos y de los países de bajos ingresos. Es importante considerar que los datos epidemiológicos sólidos constituyen la evidencia primordial para sustentar las decisiones con respecto a las políticas públicas, especialmente las sanitarias y las de intervención médica asistencial, para satisfacer mejor las necesidades de las personas con EM. Asimismo, son fundamentales para evaluar y hacer seguimiento a esas intervenciones; como el seguimiento de los efectos de los nuevos tratamientos modificadores en la progresión de la enfermedad (61).

Desde 2013, se ha verificado una mejora sostenida en los protocolos de diagnóstico, lo que ha permitido la detección precoz de la esclerosis múltiple en muchos países. El diagnóstico temprano ofrece la posibilidad de efectuar una intervención temprana y eficaz, con tratamientos modificadores de la enfermedad y permite ralentizar y posponer la acumulación de la discapacidad (61). Aunque en la actualidad se intenta desarrollar pruebas que permitan identificar biomarcadores vinculados a la EM, no existen pruebas específicas para esta enfermedad. El diagnóstico es diferencial, es decir, se establece después de descartar otras enfermedades que cursan con signos

y síntomas semejantes. El diagnóstico comienza con la valoración médica; el examen físico y la revisión exhaustiva de los antecedentes médicos del paciente (69). A efectos de confirmar el diagnóstico, el médico deberá realizar un análisis meticuloso de la historia clínica, un exhaustivo examen neurológico y ordenará pruebas complementarias de imagen, que permitirán asegurar el diagnóstico diferencial. Entre los exámenes médicos más frecuentes están la resonancia magnética, el análisis de sangre, la punción lumbar y el estudio de potenciales evocados o provocados.

- e. Hematografía completa: Permite descartar otras enfermedades con síntomas semejantes.
- f. Punción lumbar: Las pequeñas muestras de líquido cefalorraquídeo extraído puede mostrar anomalías en los anticuerpos relacionadas con la EM, contribuye a descartar infecciones y otras enfermedades con síntomas parecidos.
- g. Resonancia magnética: Muestra las áreas de lesiones por EM en el cerebro y la médula espinal. Es la técnica que ha representado un mayor avance en el diagnóstico de la enfermedad, porque no utiliza radiaciones y permite obtener imágenes del sistema nervioso a través de un campo magnético y de un computador. Resulta una prueba de gran utilidad porque permite detectar las áreas donde la EM está activa y muestra unas zonas oscuras o localizaciones de lesiones permanentes en los nervio. De allí, la importancia del uso de la resonancia magnética en el seguimiento, vigilancia y control adecuado de la enfermedad.
- h. Pruebas de potenciales evocados o provocados: Permiten registrar las señales eléctricas generadas por el sistema nervioso en respuesta a estímulos visuales o eléctricos. Se aplican

impulsos eléctricos a los nervios de las piernas o brazos y se mide la velocidad con la que se transmite la información por los canales nerviosos.

El diagnóstico suele ser bastante simple en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente, y se basa en establecer un patrón de síntomas consistentes y confirmarlos a través del diagnóstico por resonancias magnéticas. En pacientes con síntomas poco usuales o con enfermedad progresiva el diagnóstico se vuelve más difícil y amerita de pruebas como el análisis del líquido cefalorraquídeo, imágenes adicionales y potenciales evocados o provocados. En la EM el tiempo es clave en el pronóstico de la enfermedad y, dada la complejidad del diagnóstico, es fundamental que los pacientes consulten al médico ante la aparición de los síntomas iniciales. De esta forma el especialista estará en capacidad de ofrecer un diagnóstico precoz y prescribir las terapias adecuadas para garantizar el bienestar y la calidad de vida del paciente.

Con relación a los tratamientos farmacológicos, estos tienen por finalidad disminuir la actividad inflamatoria de la enfermedad y ralentizar la aparición de la fase progresiva, es decir, el objetivo es modificar el curso natural de la enfermedad. El tratamiento de la esclerosis múltiple implica el trabajo de un equipo médico, no solo del neurólogo, sino también de psicólogos, oftalmólogos, fisioterapeutas y psiquiatras. Los tratamientos pueden ubicarse en tres categorías:

- a. Tratamiento en evento agudo
- b. Terapias modificadoras de la enfermedad
- c. Tratamiento sintomático

Con respecto a los niños con esclerosis múltiple, en ellos son frecuentes las recaídas, especialmente en el primer año del diagnóstico,

alta carga lesional y un severo componente inflamatorio, lo que justifica la administración de terapias modificadoras de la enfermedad, incluso en los menores de 12 años de edad (62).

Dado que la EM es una enfermedad crónica, cuyo curso cambia a lo largo de la vida, desde la aparición de los primeros síntomas, es fundamental que, cada cierto tiempo, el neurólogo reevalúe la condición del paciente para afinar el tratamiento, de ser necesario, y ajustarlo a los requerimientos específicos de cada caso, ralentizar o detener el avance de la enfermedad y disminuir el impacto de sus síntomas en la vida diaria.

4.2 Terapias para modificar y paliar la enfermedad

Como se ha indicado, no se dispone de un tratamiento que cure la esclerosis múltiple, aunque la aprobación de nuevos fármacos ha supuesto un cambio importante en el manejo de la enfermedad. En términos generales, el tratamiento se enfoca en modificar la evolución de la patología, estimular la recuperación con posterioridad a los brotes, ralentizar el avance de la discapacidad y paliar los síntomas.

Se dispone de diversas terapias modificadoras de la enfermedad, que incluyen fármacos de infusión, inyectables y orales fabricados para reducir la severidad y frecuencia de los brotes, reducir las lesiones cerebrales y retrasar las discapacidades. Estos fármacos modifican la evolución de la enfermedad, no actúan sobre los síntomas, es decir, controlan la neuroinflamación en las etapas tempranas de la esclerosis múltiple, y esto incide en la neurodegeneración a largo plazo. Sin embargo, no suelen ser eficaces en pacientes con esclerosis múltiple progresiva primaria. Para esta última solo se cuenta con el ocrelizumab (Ocrevus) (70).

La eficacia de los medicamentos modificadores de la esclerosis múltiple está relacionada con el empleo temprano de los mismos; una vez obtenido el diagnóstico y antes de que la esclerosis múltiple haya producido daños significativos. Asimismo, estos fármacos son susceptibles de generar efectos adversos, por lo que, junto a la selección de alguno de ellos, deben considerarse las condiciones de cada paciente.

Por lo general, el tratamiento comienza con la administración de fármacos de primera línea, como el interferón beta y acetato de glatirámico, que disminuyen los índices de brotes y de nuevas lesiones. Estos fármacos actúan sobre diversos mecanismos del sistema inmunitario sin producir inmunosupresión, por lo que se consideran significativamente seguros. Si la respuesta no es la esperada, se prescriben los fármacos de segunda línea, como natalizumab y fingolimod, que tienen tanto mayor eficacia como mayor propensión a producir efectos adversos.

Entre las infusiones se encuentran:

- a. Ocrelizumab (Ocrevus): Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-CD20 producido en células de ovario de hámster chino por tecnología recombinante del ADN, es decir, es un fármaco a base de anticuerpos monoclonales humanizados. Cada vial contiene 300mg de ocrelizumab en 10ml, a una concentración de 30mg/ml. La concentración final del medicamento, después de la dilución, es de aproximadamente 1,2mg/ml. El fármaco está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMRR), con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen, pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP)

temprana, en referencia a la duración de la enfermedad y al nivel de discapacidad, y que presenten actividad inflamatoria en las pruebas de imagen. Es la única terapia modificadora de la enfermedad aprobada por la FDA tanto para la forma primaria progresiva como para la remitente-recaída de la esclerosis múltiple. Reduce el índice de recaídas y ralentiza el avance de la discapacidad. El tratamiento con Ocrelizumab debe ser administrado y supervisado por un médico especialista con experticia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas y con acceso a soporte médico adecuado para el manejo de reacciones graves, como las reacciones graves relacionadas con la perfusión (RRP). Se deben administrar las siguientes dos premedicaciones antes de cada perfusión para reducir la frecuencia y la gravedad de las RRP: 100mg de metilprednisolona intravenosa (o equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de cada perfusión de Ocrevus; antihistamínico aproximadamente 30-60 minutos antes de cada perfusión, adicionalmente, se puede considerar utilizar premedicación con un antipirético, como paracetamol, aproximadamente 30-60 minutos antes de cada perfusión de Ocrevus. La dosis inicial es de 600mg y se administra en dos perfusiones intravenosas separadas; en primer lugar una perfusión de 300mg seguida de una segunda perfusión de 300mg dos semanas más tarde. Las siguientes dosis de Ocrevus se administran en dosis únicas de 600mg en perfusión intravenosa, cada 6 meses. La dosis siguiente de 600mg debe administrarse 6 meses después de la primera perfusión de la dosis inicial. Se debe mantener un intervalo mínimo de 5 meses entre cada dosis de Ocrevus. Si los pacientes no experimentan reacciones graves, relacionadas

con la perfusión (RRP), con ninguna perfusión previa de Ocrevus, se puede administrar una perfusión más corta (2 horas) en dosis posteriores. Si durante la perfusión hay signos de una RRP potencialmente mortal o incapacitante, como por ejemplo hipersensibilidad aguda o síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, se debe finalizar la perfusión inmediatamente y administrar al paciente el tratamiento adecuado. Se debe suspender Ocrevus permanentemente en esos pacientes. Si el paciente experimenta una RRP grave (como por ejemplo disnea) o una combinación de síntomas como rubor, fiebre o dolor de garganta, se debe finalizar la perfusión inmediatamente y administrar al paciente el tratamiento sintomático. Solo se debe reiniciar la perfusión una vez que se hayan resuelto todos los síntomas. La perfusión se debe reiniciar a la mitad de la velocidad de perfusión en el momento en el que se produjo la reacción. No es necesario realizar un ajuste de la perfusión en las perfusiones posteriores, a menos que el paciente experimente una RRP mortal o incapacitante. Si el paciente experimenta una RRP de leve a moderada, como dolor de cabeza, la velocidad de la perfusión se debe reducir a la mitad de la velocidad en el momento en el que se produjo el efecto. Esta velocidad reducida se debe mantener durante al menos 30 minutos. Si se tolera la velocidad de la perfusión, se puede aumentar conforme a la velocidad inicial de perfusión del paciente. No es necesario realizar un ajuste de la perfusión en las perfusiones posteriores, a menos que el paciente experimente una RRP grave. Se asocia Ocrevus con RRP, las cuales pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos. Los síntomas de RRP pueden ocurrir durante

cualquier perfusión, sin embargo, se han notificado con mayor frecuencia durante la primera perfusión. Las RRP pueden ocurrir dentro de las 24 horas posteriores a la perfusión. Estas reacciones pueden presentarse como prurito, erupción cutánea, urticaria, eritema, irritación de garganta, dolor orofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, enrojecimiento, hipotensión, pirexia, cansancio, dolor de cabeza, mareos, náuseas, taquicardia y anafilaxia. Ocrevus está contraindicado en casos de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del fármaco, en infección activa presente, en pacientes en un estado inmunocomprometido grave y en pacientes con neoplasias malignas activas conocidas (71).

- b. Natalizumab (Tysabri 300mg concentrado para solución para perfusión): El natalizumab es un anticuerpo humanizado recombinante anti- α 4-integrina producido en una línea celular murina mediante tecnología de ADN recombinante. Cada vial contiene 2,3mmol (o 52mg) de sodio. Cuando se diluye en 100ml de cloruro sódico 9mg/ml (0,9 %), el medicamento contiene 17,7mmol (o 406mg) de sodio. Tysabri está indicado como tratamiento modificador de la enfermedad, en monoterapia, en adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante muy activa, para los siguientes grupos de pacientes: pacientes con enfermedad muy activa, a pesar de haber recibido un tratamiento completo y adecuado con al menos un tratamiento modificador de la enfermedad. Pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante grave de evolución rápida, definida por 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realzadas con gadolinio en la RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2, en compa-

ración con una RM anterior reciente. Es un fármaco pensado para bloquear el movimiento de las células inmunitarias potencialmente nocivas desde la corriente sanguínea hasta el cerebro y la médula espinal. El tratamiento con Tysabri deberá ser administrado y supervisado por un médico especialista, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas, en instalaciones con acceso a un servicio de resonancia magnética (RM) y con los recursos necesarios para manejar las reacciones de hipersensibilidad. El fármaco se administra por perfusión intravenosa una vez cada 4 semanas. Se debe reconsiderar detenidamente la continuación del tratamiento en pacientes que no muestren signos de beneficio terapéutico después de 6 meses. Se han obtenido datos sobre la seguridad y la eficacia de natalizumab a los 2 años, mediante ensayos doble ciego controlados. Posterior a 2 años, la continuación del tratamiento debe considerarse solo después de reevaluar los posibles beneficios y riesgos. Los pacientes deben ser reinformados sobre los factores de riesgo de LMP, como la duración del tratamiento, el uso de inmunosupresores antes de recibir Tysabri y la presencia de anticuerpos frente al virus de John Cunningham (VJC). El fármaco está contraindicado en los casos de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, en pacientes con leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunodeprimidos (como los que están recibiendo tratamientos inmunosupresores o los que presentan inmunodepresión por tratamientos previos; en combinación con otros tratamientos modificadores de la enfermedad y en personas con neoplasias

malignas activas conocidas, excepto en pacientes con carcinoma basocelular de la piel. Entre los efectos adversos del medicamento se encuentra el riesgo de contraer leucoencefalopatía multifocal progresiva (infección potencialmente grave del cerebro) en los pacientes que poseen los anticuerpos para el agente causante del virus JC de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Los beneficios y riesgos del tratamiento con Tysabri deben ser reconsiderados en cada caso por el médico especialista y el paciente. Es importante monitorear a los pacientes a intervalos regulares durante todo el tratamiento y estos deben recibir instrucciones junto con sus cuidadores sobre los signos y síntomas tempranos de la LMP. El virus JC causa también neuronopatía de células granulares (NCG) por VJC que se ha notificado en pacientes tratados con Tysabri. Los síntomas de la NCG por VJC son similares a los síntomas de la LMP (es decir, síndrome cerebeloso). Los factores de riesgo, citados a continuación, se asocian a un aumento del riesgo de LMP: presencia de anticuerpos anti-VJC, duración del tratamiento, especialmente, a partir de 2 años (después de dos años de tratamiento, todos los pacientes deben ser informados de nuevo sobre el riesgo de LMP con Tysabri), el uso de inmunosupresores antes del tratamiento con Tysabri (72).

- c. Alemtuzumab (Lemtrada 12mg): Cada vial contiene 12mg de alemtuzumab en 1,2ml (10mg/ml). Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal, que se produce mediante tecnología de ADN recombinante en un cultivo en suspensión de células de mamíferos (ovario de hámster chino), en un medio nutriente. Está indicado como tratamiento modificador de la enfermedad, único en adultos con esclerosis múltiple remitente re-

corriente (EMRR) muy activa para los siguientes grupos de pacientes: pacientes con enfermedad muy activa, pese a haber recibido un ciclo completo y adecuado de tratamiento con al menos un tratamiento modificador de la enfermedad (TME) o pacientes que evolucionan rápidamente a esclerosis múltiple remitente recurrente grave definida por 2 o más brotes incapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realzadas con gadolinio en la RM cerebral o un aumento significativo de la carga de lesiones en T2, en comparación con una RM reciente. La dosis recomendada es de 12mg/día, administrados por perfusión intravenosa en 2 ciclos de tratamiento inicial, con hasta 2 ciclos adicionales de tratamiento, de considerarse necesario. El tratamiento debe ser estrictamente administrado y supervisado por un neurólogo con experiencia en el manejo de la EM, en un centro hospitalario con disponibilidad de unidad de terapia intensiva y con recursos disponibles para atender los casos de síndrome de liberación de citoquinas, hipersensibilidad y/o reacciones anafilácticas. El fármaco está contraindicado en los siguientes casos: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pacientes con infección activa grave hasta su completa resolución. Pacientes con hipertensión no controlada. Pacientes con antecedentes de disección arterial cervicocéfálica. Pacientes con antecedentes de ictus. Pacientes con antecedentes de angina de pecho o infarto de miocardio, pacientes con coagulopatía conocida, en tratamiento antiagregante o anticoagulante, pacientes con otras enfermedades autoinmunes concomitantes (además de EM). El tratamiento con Lemtrada puede generar la formación

de autoanticuerpos e incrementar el riesgo de enfermedades de origen autoinmune que pueden ser graves y potencialmente mortales. Entre las enfermedades autoinmunes notificadas se destacan: trastornos de tiroides, púrpura trombocitopénica inmune (PTI), nefropatías, como la enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular, hepatitis autoinmune (HAI), hemofilia A adquirida y púrpura trombocitopénica trombótica. En el contexto de la postcomercialización se han presentado casos de pacientes con trastornos autoinmunes múltiples posterior al tratamiento con Lemtrada. Es recomendable evaluar a los pacientes que desarrollan autoinmunidad para otras enfermedades de origen autoinmune. Se debe informar a los pacientes de la posible aparición de formas tardías de trastornos autoinmunes después del período de control de 48 meses (73). En junio de 2019 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) inició la revisión del balance beneficio-riesgo de Lemtrada, debido a la aparición de casos graves de reacciones adversas cardiovasculares y de mecanismo inmunológico vinculados al empleo de alemtuzumab. Por este motivo se restringió la indicación del fármaco a nivel de Europa y se recomendó a los médicos el monitoreo antes y durante la perfusión del medicamento y durante la totalidad del tratamiento (74).

Entre los fármacos inyectables están:

- a. Fármacos de interferón beta (IFN β): El IFN- β actúa a través de distintas proteínas, como enzimas o citoquinas, cuya expresión induce. De allí que el IFN β es un fármaco cuyas concentraciones plasmáticas se relacionan con el efecto producido de manera menos marcada que fármacos más convencionales, que actúan directamente sobre la célula diana. Los diversos fár-

macos registrados (Avonex, Rebif, Bataferón, Extavia, Plegridy) han demostrado en ensayos clínicos, un efecto beneficioso en distintos aspectos de la enfermedad; reducen la discapacidad de los pacientes, la frecuencia de recaídas, la aparición de nuevas lesiones y mejoran determinados parámetros de resonancia magnética (RM). Algunos hallazgos han mostrado, además, una mejoría de la atrofia cerebral. Asimismo, el IFN β ha demostrado ser beneficioso tras el primer evento desmielinizante en pacientes cuya RMN indica desmielinización subclínica, reduciendo el riesgo de progresión de la EM, tanto clínica como por técnicas de RM (75). La mayoría de los fármacos interferón beta se administran por vía subcutánea, excepto Avonex, que se administra por vía intravenosa. Los efectos secundarios incluyen el daño hepático, síntomas similares a los de la constipación y reacciones en el área de la inyección. El empleo de este tipo de fármacos amerita de análisis de sangre para vigilar el posible daño hepático. El uso prolongado de estos medicamentos puede desarrollar anticuerpos que limiten la eficacia de los mismos.

- b. Acetato de glatiramero (Copaxone 20 mg/ml): Solución inyectable en jeringa precargada. Cada jeringa precargada (1ml de solución inyectable) contiene 20 mg de acetato de glatiramero, equivalentes a 18mg de glatiramero. El acetato de glatiramero es el acetato de polipéptidos sintéticos que contiene cuatro aminoácidos obtenidos de forma natural: ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina, en rangos de fracción molar de 0,129-0,153; 0,392-0,462; 0,086-0,100 y 0,300-0,374, respectivamente. El peso molecular medio del acetato de glatiramero se encuentra en el rango de 5.000–9.000 daltons. Debido a su com-

plejidad en la composición, no se pueden caracterizar completamente los polipéptidos específicos incluso respecto a la secuencia de aminoácidos, aunque la composición del acetato de glatiramero final no es completamente aleatoria. Copaxone está indicado para el tratamiento de las formas recurrentes de esclerosis múltiple y no está indicado en la EM progresiva primaria o secundaria. El inicio del tratamiento con Copaxone debe estar supervisado por un neurólogo o un médico con experiencia en el tratamiento de la EM. La dosis recomendada en adultos es de 20mg de acetato de glatiramero (1 jeringa precargada), administrada como inyección subcutánea, una vez al día. Actualmente se desconoce el tiempo que el paciente debe permanecer bajo tratamiento. El médico que trata al paciente es quien debe decidir en cada caso si el paciente debe tratarse a largo plazo. Copaxone está contraindicado en los siguientes casos: hipersensibilidad conocida al principio activo (acetato de glatiramero) o a alguno de los excipientes de la fórmula. Entre los efectos adversos, se encuentran los siguientes síntomas, que pueden desencadenarse a los pocos minutos de una inyección: vasodilatación (rubefacción), dolor torácico, disnea, palpitaciones o taquicardia. La mayoría de estos síntomas son de corta duración y remiten espontáneamente sin secuelas. Si apareciera un efecto adverso grave, el paciente debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Copaxone y contactar urgentemente con un médico. Según criterio clínico podría instaurarse tratamiento sintomático (76).

Entre los fármacos de administración oral, se encuentran los siguientes:

- a. Fingolimod (Gilenya 0,25mg cápsulas duras y Gilenya 0,5mg cápsulas duras): Cada cápsula de 0,25mg contiene 0,25mg de

fingolimod (en forma de hidrocloreuro) y cada cápsula de 0,5mg contiene 0,5mg de fingolimod (en forma de hidrocloreuro). Gilenya está indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa, para los siguientes grupos de pacientes adultos, y pacientes pediátricos a partir de los 10 años: pacientes con enfermedad muy activa, a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con al menos una terapia modificadora de la enfermedad, pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente grave de evolución rápida definida por 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2, en comparación con una RM anterior reciente. El tratamiento debe ser supervisado por un médico experimentado en esclerosis múltiple. En adultos, la dosis recomendada de fingolimod es una cápsula de 0,5mg por vía oral una vez al día. En pacientes pediátricos (a partir de 10 años de edad), la dosis recomendada depende del peso corporal: pacientes pediátricos con peso corporal ≤ 40 kg: una cápsula de 0,25mg vía oral una vez al día. Pacientes pediátricos con peso corporal >40 kg: una cápsula de 0,5mg vía oral una vez al día. Cabe destacar que la **Food and Drugs Administration** (FDA), agencia de medicamentos de los Estados Unidos, aprobó el uso de fingolimod en pacientes mayores de 10 años de edad, por lo que es la primera terapia modificadora de la enfermedad aprobada en pacientes pediátricos (70). El fármaco está contraindicado en los siguientes casos: Síndrome de inmunodeficiencia, pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocom-

prometidos (incluso aquellos que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor o aquellos que están inmunocomprometidos por tratamientos previos). Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis), procesos cancerígenos activos, insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). Pacientes que en los 6 meses previos hayan tenido infarto de miocardio (IM), angina de pecho inestable, infarto/accidente isquémico transitorio (TIA, por sus siglas en inglés), insuficiencia cardíaca descompensada (que requiere tratamiento hospitalario del paciente), o insuficiencia cardíaca clase III/IV según la **New York Heart Association** (NYHA). Pacientes con arritmias cardíacas graves que requieren tratamiento antiarrítmico con medicamentos antiarrítmicos de clase I o clase III. Pacientes con un bloqueo atrioventricular (AV) de segundo grado Mobitz tipo II o bloqueo AV de tercer grado, o síndrome del seno enfermo, si no llevan un marcapasos. Pacientes con un intervalo QTc basal ≥ 500 mseg. Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la fórmula. Fingolimod posee un efecto inmunosupresor que predispone a los pacientes a un riesgo de infección, incluyendo infecciones oportunistas que pueden ser mortales y aumentos del riesgo de desarrollar linfomas y otros procesos cancerígenos, sobre todo de la piel. Los médicos deben hacer un seguimiento cuidadoso de los pacientes, especialmente aquellos con afecciones concomitantes o factores de riesgo conocidos, tales como los que han sido sometidos a un tratamiento inmunosupresor previo. Si se sospecha de este riesgo, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento (77).

- b. Dimetilfumarato (Tecfidera cápsulas duras 120mg y Tecfidera cápsulas duras 240mg gastroresistentes): Cada cápsula contiene 120mg y 240mg de dimetilfumarato, respectivamente. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente. La dosis inicial es de 120mg dos veces al día. Después de 7 días, se aumenta la dosis a 240mg dos veces al día. En el plazo de 1 mes se reanuda la dosis recomendada de 240mg dos veces al día. El fármaco debe ser administrado bajo la supervisión de un médico especialista en la enfermedad y está contraindicado en casos de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la fórmula. El tratamiento con Tecfidera puede causar daño hepático, incluido un incremento de las enzimas hepáticas (≥ 3 veces el límite superior de normalidad LSN) y un aumento de los niveles de bilirrubina total (≥ 2 veces el LSN). Estos efectos adversos remiten tras la suspensión del tratamiento. Los pacientes tratados con Tecfidera pueden desarrollar linfopenia prolongada grave. Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar un hemograma completo, que incluya linfocitos (78).
- c. Diroximel fumarato (Vumerity): Presentación en cápsula de liberación prolongada para administrarse por vía oral en dos tomas al día. El medicamento es liberado en el intestino para evitar que los ácidos estomacales lo desintegren. Se emplea en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente, para la secundaria progresiva y para los episodios aislados (síntomas neurológicos con duración aproximada de unas 24 horas). El fármaco forma parte de los activadores nrf2 y actúa al reducir los procesos inflamatorios y prevenir el deterioro neurológico de la EM. Aunque es un fármaco semejante al

dimetilfumarato, produce menos efectos secundarios. Entre estos últimos se citan: calor y rubor de la piel, ardor, picazón, dolor y acidez estomacal, náuseas, vómitos, diarrea. Entre los efectos adversos de gravedad, que requieren atención médica inmediata, se encuentran: dificultad para respirar o deglutir, urticaria, sarpullido, inflamación del rostro, mucosa orofaríngea, ojos y extremidades, debilidad corporal, ictericia en piel y ojos, entre otros (79). El medicamento está contraindicado en la hipersensibilidad a los componentes de la fórmula o sus excipientes.

- d. Teriflunomida (Aubagio 14mg comprimidos recubiertos con película): Cada comprimido recubierto contiene 14 mg de teriflunomida. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente. La dosis recomendada de teriflunomida es de 14mg una vez al día y debe iniciarse y ser supervisada por un médico especialista en el manejo de la enfermedad. El fármaco está contraindicado en los siguientes casos: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la fórmula, pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). Mujeres embarazadas o en edad fértil, que no estén utilizando un método anticonceptivo confiable durante el tratamiento con teriflunomida (se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento). Mujeres en periodo de lactancia. Pacientes con estados de inmunodeficiencia graves, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Pacientes con un significativo deterioro de la función de la médula ósea o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia significativas. Pacientes con una infección activa grave, hasta que esta se re-

suelva. Pacientes con insuficiencia renal grave en tratamiento con diálisis. Pacientes con hipoproteinemia grave, como el síndrome nefrótico (80).

- e. Siponimod (Mayzent 0,25mg y Mayzent 2mg comprimidos recubiertos con película): Cada comprimido recubierto con película contiene siponimod, ácido fumárico, equivalente a 0,25mg y 2mg de siponimod, respectivamente. El fármaco está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMPS) con enfermedad activa definida por brotes o por características de imagen típicas de actividad inflamatoria. Debe ser administrado y supervisado por un médico especialista en la enfermedad. El tratamiento se inicia con 0,25mg una vez al día los días 1 y 2, seguido de dosis de 0,5mg el día 3, 0,75mg el día 4, y 1,25mg el día 5, administrados una vez al día, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de siponimod, recetada al paciente, que se inicia el día 6. Mayzent está contraindicado en los casos de hipersensibilidad al principio activo, al maní, a la soya o a alguno de los excipientes de la fórmula. En el síndrome de inmunodeficiencia., antecedentes de leucoencefalopatía multifocal progresiva o de meningitis criptocócica. Procesos cancerígenos activos, insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). Pacientes con historial de infarto de miocardio (IM) en los 6 meses previos, angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada (con tratamiento hospitalario del paciente), o insuficiencia cardíaca clase III/IV según la **New York Heart Association** (NYHA). Pacientes con antecedentes de bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado Mobitz tipo II, bloqueo

AV de tercer grado, bloqueo cardíaco sinoauricular o síndrome del seno enfermo (sin marcapaso). Pacientes homocigóticos para el genotipo CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (metabolizador pobre). Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan un método anticonceptivo confiable (81).

- f. Cladribina (Mavenclad): La cladribina (2-cloro-desoxiadenosina) es un análogo sintético de la desoxiadenosina, incluido en el grupo de los agentes quimioterapéuticos inmunosupresores conocidos como antimetabolitos. En condiciones normales, la desoxiadenosina depende de tres enzimas intracelulares: la desoxicitidina-quinasa (DCK), la 5-nucleotidasa y la adenosina diaminasa (ADA). La función de estas enzimas es evitar el acúmulo tóxico de formas fosforiladas. La cladribina es un profármaco que ingresa a las células y se transforma en su forma activa e induce la apoptosis de los linfocitos T (principalmente de los linfocitos CD4+ y CD8+), de los linfocitos B y de las células dendríticas. El fármaco genera una depleción linfocitaria prolongada que dura hasta un año después de la última dosis y tiene un efecto leve y transitorio sobre la inmunidad innata (63). Se indica como tratamiento de segunda línea en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente y esclerosis múltiple progresiva secundaria. Se administra en tratamientos de dos series distribuidos en dos semanas, en el lapso de dos años. Entre los efectos secundarios están: infecciones de las vías respiratorias superiores, cefalea, tumores, infecciones graves y disminución del conteo de glóbulos blancos. El medicamento está contraindicado para pacientes con infecciones crónicas o con cáncer, mujeres embarazadas o en período de lactancia.

4.3 Tratamiento rehabilitador:

El manejo de la esclerosis múltiple incluye tratamientos complementarios de la farmacoterapia, como la fisioterapia, ya que los ejercicios de fortalecimiento y estiramiento, llevados a cabo mediante el acompañamiento de un terapeuta físico u ocupacional capacitado, puede contribuir a facilitar las tareas y actividades cotidianas. Hay un conjunto de tratamientos complementarios o multidisciplinarios en el afrontamiento de la esclerosis múltiple para ayudar a controlar síntomas como el dolor muscular y la fatiga. Estimulación cognitiva, ejercicios, yoga, acupuntura, meditación, masajes y nutrición adecuada contribuyen a mejorar el bienestar físico y mental, pese a no haber investigaciones que sustenten su eficacia en el control de la esclerosis múltiple. El tratamiento rehabilitador de la esclerosis múltiple está pensado para conservar la funcionalidad en la vida diaria, lo que significa mejorar la calidad de vida de los pacientes con esclerosis múltiple. Aunque se trata de una terapia complementaria es tan importante como los tratamientos modificadores, en virtud de que controlan el curso de los episodios agudos y el abordaje de los signos y síntomas. Estos últimos suelen ser muy variados, de allí la importancia de la consulta neurológica frente a un nuevo síntoma. Entre los fármacos recomendados para el tratamiento sintomático se encuentran los siguientes (69):

- a. Relajantes musculares: Estos fármacos, como el baclofen, la tizanidina y la ciclobenzaprina coadyuvan en el manejo de la rigidez y de los espasmos musculares dolorosos o incontrolables, especialmente en los miembros inferiores, mientras que la onabotulinumtoxina es una alternativa para la espasticidad.
- b. Fármacos contra la fatiga: La fatiga relacionada con la esclerosis múltiple puede afrontarse con fármacos como la aman-

tadina, el modafinilo y el metilfenidato. Además, es posible emplear algunos fármacos utilizados en el tratamiento de la depresión. Entre ellos; los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

- c. Medicamentos para la actividad motora de miembros inferiores: La velocidad al caminar puede verse favorecida con el empleo de la dalfampridina, aunque su uso está contraindicado en pacientes con historia clínica de convulsiones o falla renal.
- d. Vitamina D3: Se recomienda la ingesta de 2000-5000 unidades al día en pacientes con esclerosis múltiple.

Por otra parte, de acuerdo con la Academia Estadounidense de Neurología, los hallazgos de investigaciones señalan que el extracto oral del cannabis reduce los síntomas de espasticidad y dolores musculares (69).

4.4 Tratamiento ante los brotes

En los casos en que los pacientes afectados por la esclerosis múltiple presenten brotes, con afectación severa, se prescriben tratamientos con corticoides, antiinflamatorios que pueden disminuir la gravedad y duración del brote. La administración más frecuente es por vía endovenosa en un promedio de entre 3 a 5 días.

- a. Corticoesteroides: Prednisona oral, metilprednisolona endovenosa para disminuir la inflamación de los nervios. En exacerbaciones agudas se aconseja el siguiente régimen: MTP IV 20-30 mg/kg/día (máximo 1g/día) durante 3 a 5 días, seguido de prednisona oral 1 a 2mg/kg/ día durante una o dos semanas y reducción en un periodo de dos a seis semanas. Debe combinarse con vitamina D, calcio y un neuroprotector gástri-

co. Entre los efectos adversos se encuentran trastornos del humor, insomnio, hipertensión, disgeusia, pirosis, úlcera péptica, sangrado gastrointestinal, intolerancia a la glucosa, retención de sodio y líquidos, edema, exantema, aumento de presión intraocular, ansiedad y su administración prolongada causa retardo en el crecimiento y osteoporosis (62).

- b. Inmunoglobulina intravenosa: En los casos en que no hay respuesta al esteroide puede prescribirse IgG IV a dosis de 0.4mg/kg/día durante 5 días o 1g/kg/día durante dos días. Los efectos adversos incluyen cefalea, dolor precordial, mialgias, náuseas, fatiga, trombosis venosa o arterial, anafilaxia, que es mayor si hay atopia o deficiencia hereditaria de IgA (62).
- c. Plasmaféresis (intercambio de plasma): Se emplea cuando los síntomas son agudos, novedosos o no remiten con el empleo de esteroides. El plasma es separado de las células sanguíneas y estas últimas se mezclan con albúmina (solución de proteína) y se reintroducen en el cuerpo. El propósito es extraer los anticuerpos y citocinas inflamatorias circulantes. Se recomienda en pacientes con recaídas severas, recaídas consecutivas en un periodo de dos a tres semanas, o en caso de respuestas terapéuticas incompletas (69).

4.5 Las investigaciones y los nuevos tratamientos

Las investigaciones sobre la esclerosis múltiple están enfocadas en el control de la sintomatología clínica, a la par de la reducción de los efectos adversos y contraindicaciones de los fármacos, así como la mejora en la calidad de vida de los pacientes, a través de la indicación de tratamientos individualizados de acuerdo con las condiciones clínicas de cada caso en particular. Además, las investigaciones están

enfocadas en obtener fármacos confiables o continuar con las pruebas de los fármacos ya existentes con la finalidad de extender su uso a poblaciones vulnerables, como la infantil, para la cual no se dispone de una gran opción de medicamentos. De igual manera, las agencias de medicamentos continúan haciéndole seguimiento a los fármacos comercializados en la actualidad y a los fármacos de uso convencional, con relación a los riesgos vinculados a su uso, con la finalidad de garantizar la seguridad de los pacientes. Se han introducido algunos nuevos fármacos para el tratamiento de la esclerosis múltiple, que contribuyen al cambio en el manejo de la enfermedad. Entre los fármacos de más reciente data se encuentran:

- a. Cladribina (Mavenclad): La cladribina es un análogo de la desoxiadenosina, que es fosforilada a trifosfato de 2-clorodesoxiadenosina, un compuesto selectivamente citotóxico para los linfocitos humanos. La cladribina es activa como un fármaco inyectable o como un profármaco por vía oral. La efectividad de la cladribina oral ha sido especialmente analizada en el estudio CLARITY (*CLAdRibine tablets Treating multiple sclerosis orally*), estudio clínico de fase III, cuyos hallazgos evidenciaron que la cladribina inhibía la aparición de nuevas lesiones en la RMN, las recaídas de la enfermedad y la progresión de la discapacidad. La eficacia del fármaco fue demostrada especialmente en los pacientes con EM recurrente remitente (EMRR) (82). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) concedió, en 2017, licencia para la comercialización del fármaco. La cladribina oral, en las 2 dosis utilizadas en el estudio CLARITY (3.5 mg/kg y 5.25 mg/kg), mejoró significativamente la calidad de vida de los pacientes, con el empleo de una herramienta de medición de amplia aceptación (el puntaje EQ-5D). Los hallazgos demostra-

ron beneficios significativos en el dominio del autocuidado, el dominio movilidad y en el dominio ansiedad. Los resultados también determinaron que las recaídas tiene un impacto negativo significativo en la calidad de vida de los pacientes (63).

- b. Diroximel fumarato (Vumerity): Es un fumarato oral de última generación con una eficacia y seguridad probadas en los estudios realizados, como el EVOLVE-MS-22 de fase 3, donde se ha encontrado un bajo índice de discontinuaciones debido a tolerabilidad gastrointestinal. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), integrante de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha emitido una opinión favorable, por lo que recomienda la autorización para comercializar el diroximelfurato en la Unión Europea (UE), después de su aprobación. El fármaco está pensado para el tratamiento de adultos con EMRR. De acuerdo con Faissner, profesor adjunto del Departamento de Neurología de la Ruhr University Bonchum, hallar la alternativa terapéutica idónea para la EM implica tratar los aspectos clínicos de la enfermedad, así como adaptar el tratamiento a la individualidad de cada paciente (83).

Tabla 18. Fármacos empleados en el tratamiento de la esclerosis múltiple, aprobados por la Asociación Europea de Medicamentos (EMA)

Principio activo	Nombre comercial	Año de aprobación (EMA)	Modo de administración
Acetato de glatirámero	Copaxone®	2004 y 2005	Subcutáneo
	Glatiramero Mylan®	2016 y 2017	Subcutáneo
Alemtuzumab	Lemtrada®	2013	Intravenoso
Cladribina	Mavenclad®	2017	Oral
Dimetilfumarato	Tecfidera®	2014	Oral

Fingolimod	Gilenya®	2011	Oral
Interferón Beta 1 ^a	Avonex®	1997	Intravenoso
	Rebif®	1998	Subcutáneo
Interferón Beta 1 ^b	Betaferon®	1995	Subcutáneo
	Extavia®	2008	Subcutáneo
Interferón Beta 1 ^b pegliado	Plegridy®	2014	Subcutáneo
Mitoxantrona	Novantrone®	1998	Intravenoso
Natalizumab	Tysabri®	2006	Intravenoso
Ocrelizumab	Ocrevus®	2018	Intravenoso
Teriflunomida	Aubagio®	2013	Oral

Fuente (70)

TRABAJOS CITADOS

1. Bach Silva E. Farmacocinética y farmacodinamia Lima: Universidad Inca Garcilaso de la Vega; 2017.
2. Aguilera L. Conceptos básicos de farmacocinética y farmacodinámica Madrid: Academia; 2006.
3. EPTS. [epts.washington.edu/rfpk/teamrfpk/index.html](https://www.epts.washington.edu/rfpk/teamrfpk/index.html). [Online].; 2012 [cited 2021 octubre 28. Available from: <https://www.epts.washington.edu/rfpk/teamrfpk/index.html>.
4. Díaz Ortiz A. Modelo de análisis jerárquico para la atención farmacológica en los cuidados intensivos. Revista de Hospital general. 2005; 23(6).
5. Abizanda Campos R. Guía del residente de la UCI Barcelona: EDIKAMED; 2005.
6. Regueira T. Consideraciones farmacológicas generales y particulares en Cuidados Intensivos. Revista Médica Clínica CONDES. 2016; 27(5).
7. Park G. Molecular mechanics of drug metabolism in the critically ill. Bulletin Anaesthesia. 1996; 77(4).
8. Regueria T, Andersen M, Mercado M, Downey P. Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda durante la sepsis. Medicina de cuidado intensivo. 2011; 35(7).
9. American Society of Health System Pharmacists. ASHP guidelines on a standardized method for pharmaceutical care New Jersey: American Society of Health System Pharmacists; 2000.

10. Divo Mea. Manual del farmaceuta clínico de UCI. Hospital Universitario Austral Buenos Aires: Sociedad Argentina de terapia intensiva; 2010.
11. World Health Organization. Collaborating Center for international drug monitoring. Definitions as adopted by national centers participating in the WHO international drug monitoring program. Acuerdo internacional. Ginebra: Wordl Health Organization; 1992.
12. Vallano ferraz A, Agustí Escasany A, Pedros Xolvi C, Arnau J. Revisión sistemática de los estudios de evaliacoón de coste de las reacciones adversas a medicamentos. Gaceta Sanitaria. 2012; 26(3).
13. Arcila Rodríguez L, Naranjo Restrepo L. Adminsitración de medicamentos en las UCI adultos: un cuidado de enfermería no delegable Antioquía: Universidad de Antioquía; 2018.
14. De Andrés Gimeno B, Salazar de la Guerra R, Ferrer Arnedo C, Revuelta Mea. Una aproximación al benchmarking de indicadores de cuidados. Revista de Calidad Asistencial. 2014; 29(4).
15. Romero C. Seguridad y calidad en medicina itnensiva. Medicina Intensiva. 2010; 33(7).
16. Arguedas Quesada J. El riñón y la cinética de los fármacos. acta Médica costarricense. 2009; 21(27).
17. Sola Morena M, Pagan Núñez F, García Martínez Eea. Fármacos en insuficiencia renal y hepática. Boletín farmacoterapéutico. 2011; 12(1).

18. García F, Gutiérrez E, Quintanilla N, Ríos F. Los medicamentos en la insuficiencia renal Madrid: Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Madrid; 2011.
19. Cano A, Cifuentes L, Amariles P. Toxicidad hepática causada por medicamentos. Revisión estructurada. Asociación colombiana de gastroenterología. 2017; 40(6).
20. MSD. Efectos de la hepatopatía sobre el metabolismo de los fármacos y trastornos hepáticos biliares. [Online].; 2019 [cited 2021 octubre 28. Available from: <https://www.msmanuals.co.es/es/professional/trastornos-hepaticos/html>.
21. Trujillo Cuellar H, Sierra Lara O, Osorio Solís L. Alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociadas a la enfermedad renal crónica (ERC). Revista Médica MD. 2015; 6(2).
22. Bellorin Font E, Ambrosini P, Carlini P, Aluizio B, Correa Rotens Rea. Guías de práctica clínica de rpevencción, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) en adultos. Revista de Nefrología. 2013 Febrero; 33(28).
23. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guía ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes miellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia México: ALAD; 2019.
24. Colegio oficial de enfermería de Barcelona. El sistema endocrino Barcelona: colegio oficial de Enfermería de Barcelona; 2010.

25. D´Hyver de las Deses C. Patologías endocrinas más frecuentes en el adulto. Revista de la facultad de medicina de la UNAM. 2017 julio; 60(4).
26. OMS. Organización Mundial de la Salud. [Online].; 2021 [cited 2021 octubre 26. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).
27. OMS. Estadísticas Sanitarias Mundiales. Monitoreando la Salud para los ODS. Organización Mundial de la Salud; 2020.
28. Llauger Rosselló M, Naberan T. GOLD: estrategia mundial para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Elsevier. 2003 septiembre; 32(5): p. 306-310.
29. Celli B, Agustí À. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Barcelona: Elsevier; 2005.
30. Bardagi Fons S, Solans Cardus M. Rehabilitación integral en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. In Pleguezuelos Cobo E, Miranda Calderín G, Gómez González A, Capellas Sans L. Rehabilitación integral en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. España: Médica Panamericana; 2008. p. 22-41.
31. Weinberger , Mandel. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In Weinberger S, Cockrill A, Mandel. Principles of Pulmonary Medicine.: Elsevier; 2019. p. 93-112.
32. Dixon A. Chronic obstructive pulmonary disease. In Parsons , Wiener-Kronish. Critical Care Secrets. 5th ed. Boston: Elsevier; 2013. p. 151-156.

33. Vogelmeier F, Criner J, Martínez J, Anzueto A, Barnes J, Bourbeau J, et al. Informe 2017 de la Iniciativa Global para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Resumen Ejecutivo de GOLD. Archivos de Neumonología. 2017 marzo; 53(3): p. 128-149.
34. Rozman C, Cardellach F, Nicolás J, Cervera R. Medicina interna España: Elsevier; 2020.
35. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. Archivo de Bronconeumonología. 2021 Mayo.
36. Lopez Campo JL, Almagro P, Gómez JT, Chiner E, Palacios L, Hernández C, et al. Actualización de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC): comorbilidades, automanejo y cuidados paliativos. Archivos de Bronconeumonología. 2021.
37. Bernadich O, Torres A. Tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Elsevier. 2001 septiembre; 38(5): p. 200-2007.
38. Barba Peces G, Barberà A, Agustí À, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía Clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Archivos de Bronconeumonología. 2008; 44(5).
39. De Lucas Ramos , Ferreiro A, Rodríguez González JM. Agonistas adrenérgicos β_2 y corticoides. Archivos de Bronconeumonología. 2007 Diciembre; 43(S4): p. 11-17.

40. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Online].; 2021 [cited 2021 noviembre 03]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65850/FT_65850.html.
41. DrugBank. DrugBank. [Online].; 2021 [cited 2021 noviembre 3]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01001>.
42. Peces Barba G, Barbera JA, Agustí À, Casanova C, Casas A, Izquierdo L, et al. Guía Clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Archivos de Bronconeumología. 2008; 44(5).
43. Fundación BBVA. El libro de la enfermedades alérgicas Zubeldia M, Baeza ML, Chivato T, Jáuregui I, Senent CJ, editors. España: Fundación BBVA/Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC); 2021.
44. Arnedillo Muñoz A, Sánchez Bommatty , López-Campos Bodineau JL, Alcázar Navarrete B. Tratamiento de la EPOC estable. In Soto Campos JG. MANUAL de diagnóstico y terapéutica en neumonología. 3rd ed.: Asociacion de Neumonología y Cirugía Torácica del Sur.
45. VADEMECUM. [Online]. [cited 2021 noviembre 04]. Available from: <https://www.vademecum.es/>.
46. Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. MedlinePlus. [Online]. [cited 2021 noviembre 04]. Available from: <https://medlineplus.gov/>.

47. Navarra.es. [Online].; 2016 [cited 2021 noviembre 4. Available from: https://www.navarra.es/NR/ronlyres/CFE0BF11-3CF2-4ECC-A591-9A962EF41CA0/357838/FET_2016_4.pdf.
48. Fernánde L. L, Moreno González A, Leza Cerro C, Lizasoain Hernández I, Moro Sánchez , Anlonio Portolés Pérez A. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. 19th ed. México: Médica Panamericana, S.A.; 2018.
49. Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). IQB.es. [Online].; 2014 [cited 2021 noviembre 04. Available from: <https://www.iqb.es/>.
50. Rodríguez Carranza R. Vademécum Académico de Medicamentos. Sexta ed. México: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A; 2013.
51. Ramírez Venegas A, Sansores M. H. Consenso Mexicano de EPOC-Intervenciones convenientes. NCT Neumología y Cirugía de Tórax. 2007; 66(S2): p. 32-38.
52. PR Vandemecum. [Online]. [cited 2021 noviembre 4. Available from: <https://ar.prvademecum.com/>.
53. Heaney G, McGarvey P. Medicina personalizada para el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Kompass Neumología. 2020;(2): p. 10-17.
54. Alcázar Navarrete , Castellano Miñán , Romero Palacios J. Futuro de la triple terapia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Archivos de Broneumonología. 2018 Febrero; 54(2): p. 63-64.

55. Redación Médica. La triple terapia para EPOC “abre nuevos horizontes de tratamiento”. Redación Médica. 2019 Junio.
56. Sanidad de Castilla-León. Portal del Medicamento/ Portal Salud. [Online].; 2019 [cited 2021 noviembre 5. Available from: <https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/terapeutica/ojo-markov/triple-terapia-laba-lama-gci-vs-doble-terapia-laba-lama-lab>.
57. Redacción ConSalud. La triple terapia en EPOC: más eficaz, más económica y más coste-efectiva. ConSalud.es. 2020 Sep.
58. López M. La triple terapia de budosonida/glucicorrinio/ formoterol fumarato reduce exacerbaciones moderadas o graves en EPOC. Gaceta Médica. 2021 febrero.
59. Hospital Universitario de Alicante. Cuestiones más frecuentes sobre esclerosis múltiple. Alicante, España; Sección de Neurología del Hospital Universitario de Alicante; 2017.
60. Federación de Asociaciones de Esclerosis Múltiple de Andalucía. Conocer la Esclerosis Múltiple. Sevilla, España: FEDEMA; 2015.
61. Federación Internacional de Esclerosis Múltiple. Atlas de la Esclerosis Múltiple. Federación Internacional de Esclerosis Múltiple ; 2020.
62. Aguilar P, Castillo R, Ceballos M, Colorado H. Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes del ISSSTE. Medicina Interna de México. 2019 Septiembre-octubre; 35(5): p. 732-771.

63. Robles R, Ramió L. Cladribina en Esclerosis Múltiple Recurrente. *Revista de Neurología*. 2018; 67(9): p. 343-354.
64. Waubant E, Mowry E, Krupp L. Antibody response to common viruses and human leukocyte antigen-DRB1 in pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2013 Junio; 19(7): p. 891-895.
65. Simpson S, Wang W, Otahal P, Blizzard L, van de Mei I, Taylor B. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2019; 90(11): p. 1193-1200.
66. Russi A, Ebel M, Yang Y, Brown M. IL-33 and sexdimorphic immune responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018 febrero; 115(7): p. 1520-1529.
67. Voskuhl R, Sawalha A, Itoh Y. Sex chromosome contributions to sex differences in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Multiple Sclerosis*. 2018; 24(1): p. 22-31.
68. Asociación Española de Esclerosis Múltiple. Tipos de esclerosis múltiple. [Online].; 2021 [cited 2021 octubre 28. Available from: <https://aedem.org>.
69. Mayo Clinic. Esclerosis Múltiple. [Online].; 2021 [cited 2021 octubre 28. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-esdiseases-condition/multiple-sclerosis/diagnosis-treatment/dcr-20350274>.

70. Fundación Esclerosis Múltiple. Tratamientos farmacológicos de la esclerosis múltiple. [Online].; 2018 [cited 2021 octubre 28. Available from: <https://www.observatorioesclerosismultiple.com/es/tratamiento/cuales-son-los-tratamientos-farmacologicos-de-la-esclerosis-multiple/>.
71. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Prospecto: información para el paciente. Ocrevus 300mg concentrado para solución para perfusión. [Online].; 2021 [cited 2021 Octubre 24. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1171231001/P_1171231001.html.
72. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Prospecto: información para el paciente. Tysabri 300mg concentrado para solución por perfusión. [Online].; 2021 [cited 2021 Octubre 22. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/06346001/P_06346001.html.
73. Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Prospecto: información para el paciente. Lemtrada 12mg concentrado para solución para perfusión. [Online].; 2021 [cited 2021 Octubre 23. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/112869001/P_112869001.html.
74. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Alemtuzumab (Lemtrada): Restricciones de uso provisional por motivos de seguridad. [Online].; 2019 [cited 2021 Octubre 25. Available from: <https://www.aemps.gob.es>.

75. Zaragoza F, Ibarra M. Interferón beta (IFN β) como tratamiento de la esclerosis múltiple. Farmacia Hospitalaria. 2002; 6(5): p. 294-301.
76. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Prospecto: Información para el usuario. Copaxone 20mg/ml solución inyectable en jeringa precargada. [Online].; 2021 [cited 2021 Octubre 23. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p65983/Prospecto_65983.html.
77. Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Prospecto: Información para el usuario. Gilenya 0,25mg y 0,5 mg cápsulas duras. [Online].; 2021 [cited 2021 Octubre 22. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/11677005/P_1167005.html.
78. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Prospecto: Información para el paciente. Tecfidera 120 mg y 240mg cápsulas duras gastrorresistentes. [Online].; 2021 [cited 2021 Octubre 22. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/113837001/P_113837001.html.
79. Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. Diroximel Fumarato. [Online].; 2021 [cited 2021 octubre 26. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a620002-es.html>.
80. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Prospecto: Información para el paciente. [Online].; 2021 [cited 2021 Octubre 22. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/113838002/P_113838002.html.

81. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Prospecto: Información para el usuario. Mayzent 0,25mg y 2mg comprimidos recubiertos con película. [Online].; 2021 [cited 2021 Octubre 22. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1191414003/P_1191414003.html.
82. Afolabi D, Albor C, Schmierer K. Impacto Positivo de la Cladribina sobre la Calidad de Vida en Pacientes con Esclerosis Múltiple con Recaídas. Multiple Sclerosis. 2018; 24(11): p. 1461-1468.
83. VADEMECUM. El CHMP recomienda la aprobación de diroximelfumarato (Vumerity) en la Unión Europea como tratamiento para la esclerosis múltiple remitente recurrente. [Online].; 2021 [cited 2021 octubre 28. Available from: <https://www.vademecum.es>.



ISBN: 978-9942-609-00-7



9 789942 609007