

AAU

AMERICAN ANDRAGOGY
UNIVERSITY



Farmacología



1. Conceptos

La **farmacología** estudia las propiedades de los fármacos, el cambio fisiológico que producen en el organismo (efecto terapéutico y efecto adverso) y su utilidad para diagnosticar, prevenir o tratar enfermedades.

El **fármaco** es el principio activo, responsable del efecto terapéutico y/o efecto adverso.

El **medicamento** lo forman el fármaco y los excipientes necesarios para incorporar y mantener el fármaco en la forma necesaria para que pueda realizar su efecto. El excipiente puede originar efectos adversos pero nunca terapéuticos.

La **farmacocinética** estudia los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación. Estos procesos determinan la concentración de un fármaco en su diana terapéutica y su efecto infraterapéutico, terapéutico o tóxico. La farmacocinética estudia lo que el organismo le hace al fármaco.

La **farmacodinamia** estudia el efecto del fármaco sobre el órgano diana y el mecanismo de acción por el cual ejerce su acción. La farmacodinamia estudia lo que el fármaco le hace al organismo.

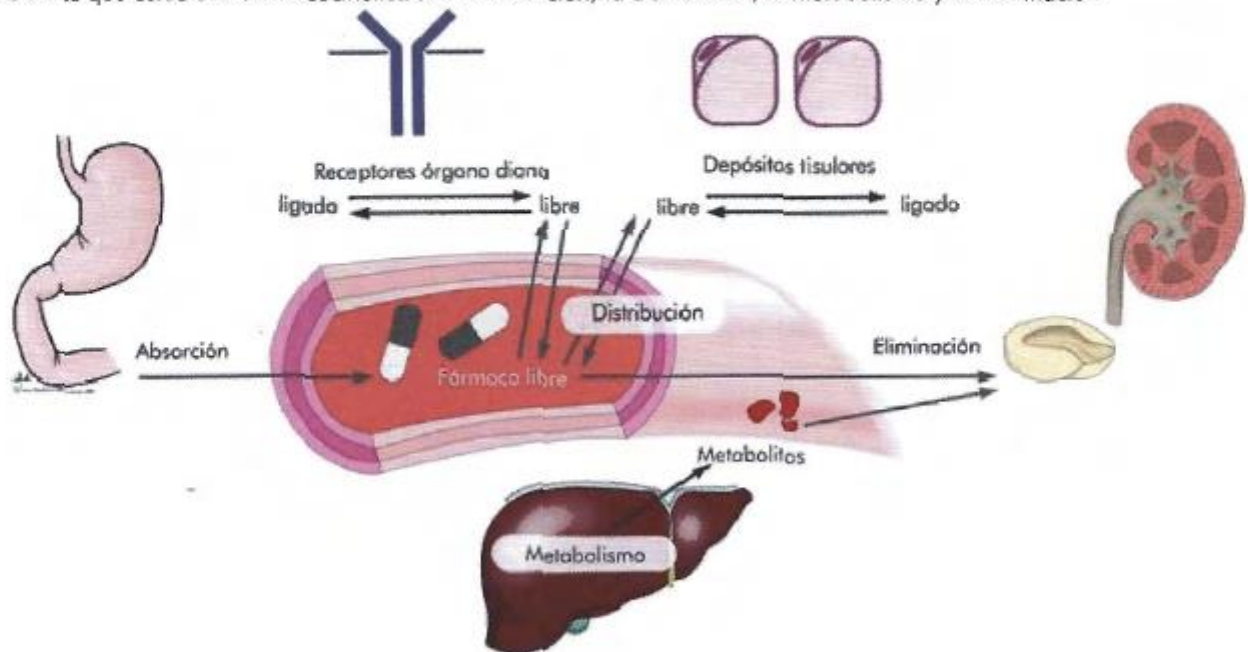
La **farmacogenética** estudia la influencia de los genes en la respuesta individual a fármacos. Estudia las bases genéticas que explican las respuestas distintas que se observan en los individuos que consumen el mismo fármaco (por ejemplo la toxicidad de un fármaco para algunos sujetos y otros no). Analiza un fenotipo (tipo de respuesta a un fármaco) y evalúa el genotipo de pacientes con este fenotipo para encontrar una explicación. Por ejemplo, parte de un grupo de pacientes con respuesta muy favorable para un fármaco e intenta buscar una respuesta en el genoma de estos pacientes.

La **farmacogenómica** estudia el genoma para identificar anomalías de un gen que permitan predecir la respuesta a un fármaco (respuesta infraterapéutica, terapéutica o tóxica) para individualizando la posología (dosis y tiempo de administración) optimizar el efecto terapéutico minimizando el efecto adverso. Analiza el genotipo e intenta predecir un fenotipo (tipo de respuesta a un fármaco). Por ejemplo, estudia un determinado genotipo para intentar predecir un fenotipo de buena respuesta a un fármaco.



2. Farmacocinética

Las cuatro fases que estudia la farmacocinética son la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación



2.1. Absorción

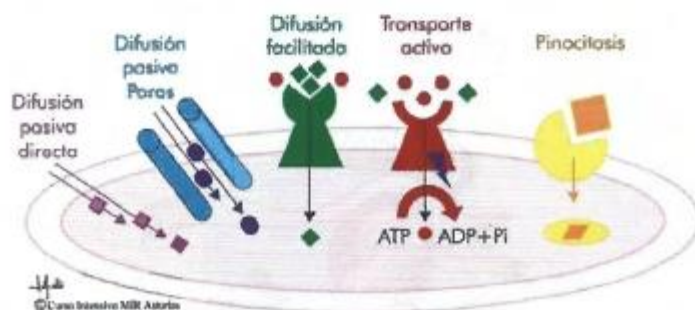
A. CONCEPTO

Paso del fármaco desde el lugar de administración hasta la circulación sistémica.

La absorción depende fundamentalmente de: la solubilidad y concentración que presente el fármaco, superficie que tenga el lugar de absorción y de la perfusión del tejido donde se administre el fármaco.

Paso de fármacos a través de membranas biológicas:

- **Difusión pasiva:** paso a favor de gradiente electroquímico o de concentración directamente (sustancias liposolubles) o con poros (hidrosolubles de bajo peso molecular).
- **Difusión facilitada:** uso de una proteína de transporte para el paso a favor de gradiente sin gasto de energía.
- **Transporte activo:** la mayoría de los fármacos utilizan una proteína de transporte con gasto de energía para el paso en contra de gradiente. El transporte con proteínas (facilitado o activo) es saturable, específico y competitivo para un grupo de fármacos que compiten por el transportador si son administrados conjuntamente. Este fenómeno ha sido utilizado para alargar la duración de acción de algunos fármacos (Penilina-Probenecid) (2MIR).
- **Pinocitosis y endocitosis:** sistema de transporte para fármacos de elevado peso molecular consistente en la integración con la membrana y formación de vesículas.



B. VIAS DE ADMINISTRACIÓN

ENTERAL

- **Vía oral** es la más utilizada por ser barata, fácil y cómoda especialmente para tratamiento crónico. Los fármacos básicos leves se absorben en medios alcalinos como el duodeno, principal lugar de absorción de los fármacos, pero los fármacos ácidos leves se absorben mejor en el medio ácido del estómago (MIR). No se debe utilizar en pacientes con alteración de la deglución (disfagia o disminución de nivel de conciencia) o con vómitos. La biodisponibilidad es la fracción del fármaco que alcanza intacta la circulación sistémica y está disponible en el órgano diana (5MIR).
- La biodisponibilidad de un fármaco por vía oral puede verse reducida por varios factores:
 - **Efecto del primer paso hepático** por el cual el fármaco puede verse inactivado por enzimas hepáticas.
 - **Interacciones** con alimentos y medicamentos administrados conjuntamente. Las sales de hierro o calcio y el carbón activado pueden disminuir la biodisponibilidad de fármacos por quelación (Tetraciclinas, Digoxina) (3MIR).
 - **Acidez gástrica.** Su efecto sobre el fármaco puede evitarse con cápsulas con recubrimiento entérico como la que se utiliza para los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) (MIR).
 - **Tiempo de vaciado gástrico.** El vaciado gástrico lento disminuye la tasa de absorción como por ejemplo, los opiáceos enlentecen el peristaltismo intestinal y pueden reducir la biodisponibilidad de algunos fármacos (MIR).

MIR 02 (7463): Una de las siguientes afirmaciones sobre las interacciones medicamentosas es **FALSA**, señálela:

1. Las sales de hierro o calcio pueden disminuir la biodisponibilidad de las tetraciclinas mediante un mecanismo de quelación.
2. Los anticonceptivos orales pueden perder efectividad anovulatoria por el empleo de rifampicina.
3. Claritromicina puede reducir la concentración de Ciclosporina A por mecanismo de inducción del citocromo CYP3A.*
4. Los opiáceos enlentecen el peristaltismo intestinal y pueden reducir la biodisponibilidad de algunos fármacos.
5. El carbón activado puede disminuir la absorción de digoxina por una fenómeno de quelación.

MIR 09 (9264) Todas las siguientes opciones, referidas a la cinética de medicamentos, son correctas **EXCEPTO** una que debe indicar:

1. La biodisponibilidad de un fármaco es diferente según la vía de administración utilizada.
2. La forma farmacéutica puede modificar la velocidad de absorción de un fármaco.
3. Fármacos con importante metabolismo hepático "de primer paso" tienen alta biodisponibilidad oral.*
4. La alcalinización de la orina aumenta el aclaramiento renal de fenobarbital (ácido débil).
5. La acidificación de la orina aumenta la eliminación renal de Anfetamina (base débil).

MIR 13 (10045): Los fármacos inhibidores de la bomba de protones administrados por vía oral:

1. Neutralizan el ácido clorhídrico de la secreción gástrica.
2. Tienen las heces de color negro.
3. Bloquean el receptor histamérgico.
4. Bloquean el receptor de la gastrina.
5. Requieren cubierta entérica.*

- **Vía sublingual:** rápida por lo que es útil en procesos agudos. Además tiene drenaje a la vena cava superior evitando el primer paso hepático por lo que es útil para fármacos con un efecto de primer paso hepático importante. Otra ventaja es que requiere poca colaboración. Ej.: Nitroglicerina en cardiopatía isquémica; Captopril en la crisis hipertensiva; Lorazepam en un ataque de ansiedad.

- **Vía rectal:** su absorción es errática y lenta y su administración incómoda (mal cumplimiento). Sus ventajas son: (1) la evitación parcial del primer paso hepático; (2) la utilidad en el tratamiento local en proctitis, colitis y (3) la utilidad en pacientes con alteración de la deglución (disfagia o disminución del nivel de conciencia) o con vómitos. Ej.: Mesalazina y Corticoides en la enfermedad inflamatoria intestinal y Diazepam en niños con convulsiones febriles.

PARENTERAL

- **Vía intravenosa:** sus principales ventajas son: (1) la rapidez de acción, (2) la precisión en la posología y (3) la posibilidad de administración de fármacos de alto peso molecular e irritantes y grandes volúmenes. Es la más usada en situaciones de urgencia y para reponer volemia (MIR). Es la utilizada para administrar contraste para estudios de neuroimagen.
- **Vía intraarterial:** restringida a la administración de quimioterapia o vasodilatadores para una acción local o administración de contraste para algunos estudios de neuroimagen.
- **Vía intramuscular:** la rapidez de acción es su principal ventaja. Útil para tratamientos crónicos en situaciones de malabsorción (B12 im); asegurar el cumplimiento terapéutico (psiquiatría) y administrar fármacos de liberación mantenida (interferón Beta 1 a im). Debe evitarse el uso de fármacos irritantes que producen necrosis cutánea. Contraindicada en alteraciones de hemostasia.
- **Vía subcutánea:** la rapidez de acción en comparación con vías enterales y la facilidad de aplicación son sus principales ventajas. Permite aplicar fármacos que se inactivarían por vía digestiva. Ej.: Insulina y Heparinas de Bajo Peso Molecular. En caso de imposibilidad de la vía oral es la vía de elección en cuidados paliativos (MIR).

TRANSDÉRMICA

- Como vía de administración resulta muy deficiente pero en algunos fármacos permite la administración continua de una cantidad de fármaco programada para un determinado tiempo. Ej.: Nitroglicerina en cardiopatía isquémica; Fentanilo en la analgesia crónica; Rivastigmina en la Enfermedad de Alzheimer.

INHALATORIA

- Extraordinariamente rápida para administración de fármacos de actuación local (broncodilatadores, corticoides) y general (anestésicos volátiles)

OTRAS VÍAS

- Conjuntival, nasal, epidural, intratecal, intraperitoneal, vaginal, vesical, uretral, intraósea. Utilizadas fundamentalmente para administración de fármacos directamente en el órgano diana excepto la vía intraósea que permite administrar fármacos y grandes volúmenes en situaciones de urgencia.

MIR 82 (683) ¿Cuál de las siguientes vías de administración produce una más rápida distribución de un fármaco a los tejidos periféricos?:

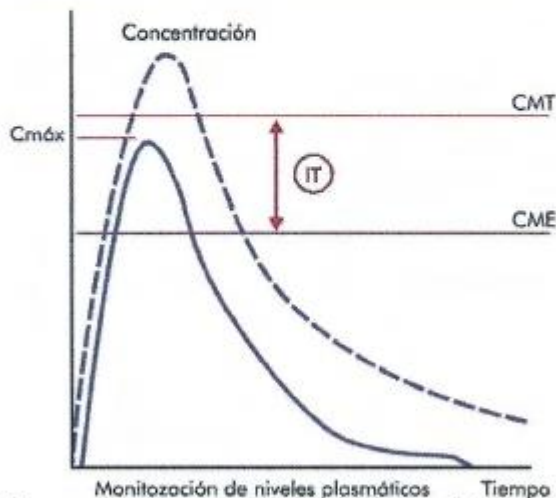
1. Inyección intramuscular*.
2. Inyección subcutánea.
3. Inyección intratecal.
4. Administración rectal.
5. Ingestión oral.

MIR 10 (9529):¿Cuál de las siguientes vías de administración tiene mayor metabolismo de primer paso?:

1. Intravenosa.
2. Rectal.*
3. Sublingual.
4. Intramuscular.
5. Subcutánea

C. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS ABSORCIÓN

- La **concentración máxima en sangre (C_{max})** es la concentración máxima que alcanza un fármaco cuando se administra de forma intravenosa. Se alcanza de forma inmediata y posteriormente la concentración disminuye en dos fases. La primera, fase de distribución, se caracteriza por un descenso de la concentración plasmática al tiempo que asciende la concentración tisular. En la segunda, fase de equilibrio o de eliminación, ambas concentraciones descienden de forma paralela sirviendo la concentración plasmática para predecir la concentración del fármaco en el órgano diana.
- El **índice, rango o margen terapéutico** es la relación entre el efecto terapéutico y la toxicidad. Es el cociente CMT / CME. La CMT es la concentración máxima tolerable y CME es la concentración mínima eficaz. En los fármacos con estrecho margen terapéutico es útil la monitorización de niveles plasmáticos (MIR) salvo Acenocumarol que SI tiene un IT estrecho que se controla con el INR y no con los niveles plasmáticos (MIR).



Este fármaco tiene un margen terapéutico estrecho. El CMT está muy próximo a CME y si aumentáramos la dosis (---) obtendríamos toxicidad.

FÁRMACOS ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO

Antimicrobianos		
Amikacina	Vancomicina	Anfotericina-B
Gentamicina	Tobramicina	
Antiepilépticos y fármacos SNC		
Valproico	Carbamazepina	Fenitoína
Sistema Cardiovascular		
Digoxina	Dicumarínicos*	Otros
		Litio

MIR 11 (9728) ¿De cuál de los siguientes fármacos **NO** se suele realizar la determinación de las concentraciones plasmáticas en la práctica clínica?:

1. Acenocumarol*.
2. Gentamicina.
3. Digoxina.
4. Fenitoína.
5. Litio.

La **biodisponibilidad** es el porcentaje del fármaco administrado que llega intacto a la circulación sistémica. (5MIR). Los parámetros que definen la biodisponibilidad son C_{max}, T_{max} y el Área Bajo la Curva (ABC). La biodisponibilidad por vía intravenosa es del 100%. Para calcular la biodisponibilidad por otra vía basta con dividir el ABC de la vía elegida entre el ABC de la vía intravenosa.



Sólo la cantidad de fármaco biodisponible (inalterado tras absorción) llega a su objetivo (acciones farmacológicas). El fármaco alterado en el proceso de absorción no tendrá dichas acciones

MIR 00 (6943) Está usted administrando por vía parenteral ranitidina a un paciente en dosis de 50 mg/8 horas. Conociendo que la biodisponibilidad de la ranitidina es del 50%, ¿qué pauta le parece más apropiada cuando pueda administrar el medicamento por vía oral para conseguir un efecto similar al que tenía la pauta parenteral?:

1. 100 mg/24 horas ó 50 mg/12 horas.
2. 300 mg/24 horas ó 150 mg/12 horas.*
3. 150 mg/24 horas ó 75 mg/12 horas.
4. 200 mg/24 horas ó 100 mg/12 horas.
5. 500 mg/24 horas ó 250 mg/12 horas.

MIR 04 (7897) Un paciente de 52 años de edad con cáncer de pulmón metastásico en situación terminal recibe tratamiento habitual con morfina oral de liberación retardada 30 mg cada 12 horas. En este momento se encuentra en situación de agonía y no puede deglutir. ¿Cuál sería la dosis adecuada de morfina subcutánea en esta situación, teniendo en cuenta que su función renal previa era normal?:

1. 30 mg cada 12 horas
2. 5 mg cada 4 horas.*
3. 10 mg cada 8 horas.
4. 15 mg cada 6 horas.
5. 30 mg cada 4 horas.

*La biodisponibilidad por vía oral es la mitad que la subcutánea y la vida media de la morfina por vía subcutánea son 4 horas. De ahí que administremos 30mg (mitad que por vía oral) repartidos en 6 dosis.

MIR 06 (8501) Si la biodisponibilidad de un fármaco es del 75% ¿cuál de las siguientes afirmaciones es cierta?:

1. Que el 25% del fármaco es metabolizado en el hígado.
2. Que el 25% del fármaco no es eliminado presistémicamente
3. Que hemos administrado el 75% de la dosis.
4. Que el 75% del fármaco administrado accede a circulación sistémica.*
5. Que hemos administrado un 75% más de la dosis recomendada.



repeMIR

BIODISPONIBILIDAD

Porcentaje del total de fármaco administrado que llega intacto a la circulación sistémica (5+).

- La **bioequivalencia** de dos formulaciones de un mismo principio activo implica que sus perfiles de concentración plasmática respecto al tiempo son idénticos. Es decir que la velocidad de absorción y la cantidad absorbida sean tan similares (MIR) que pueda asumirse una misma efectividad y seguridad. Los estudios de bioequivalencia permiten comprobar si la biodisponibilidad es similar. Esto es útil para comercializar un fármaco en una formulación distinta (por ejemplo de cápsulas a comprimidos) y también para la fabricación de genéricos.

2.2. Distribución

- Paso de la circulación sistémica al órgano diana.
- Determinantes de la distribución:
 - Características físico-químicas del fármaco que determinan la solubilidad (coeficiente de reparto) (MIR).
 - Fijación a proteínas plasmáticas y tisulares (MIR).
 - Flujo sanguíneo y permeabilidad capilar en los órganos.

MIR 13 (10042): ¿De qué factores depende el volumen aparente de distribución de un fármaco?:

1. De su grado de unión a las proteínas plasmáticas y tisulares y de su semivida de eliminación.
2. De su coeficiente de reparto y de su semivida de eliminación.
3. De su semivida de eliminación y de su constante de eliminación.
4. De su grado de unión a las proteínas plasmáticas y tisulares y de su coeficiente de reparto.*
5. De su constante de eliminación y de su aclaramiento.

- Los fármacos pueden estar libres o unidos a proteínas plasmáticas en la sangre
- El fármaco libre es el único activo y capaz de difundir hacia el órgano diana (MIR)
- El fármaco unido a proteína no puede pasar al órgano diana y actúa como reservorio aumentando la vida media del fármaco.
 - Los fármacos ácidos suelen unirse a la albúmina.
 - Los fármacos alcalinos suelen unirse a α 1-glicoproteína ácida y β -lipoproteína.
 - La unión a proteínas es reversible (especialmente a la albúmina) y los fármacos pueden competir por el transportador favoreciendo interacciones (sobre todo Dicumarínicos e Hipoglucemiantes).
- Las barreras hematoencefálica y fetoplacentaria únicamente permiten el paso de fármacos de extraordinaria liposolubilidad.

A. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DISTRIBUCIÓN

- **Volumen de distribución (Vd):** volumen teórico en el que necesitaríamos distribuir uniformemente una cantidad conocida de un fármaco para que cualquier compartimiento del organismo tuviese la misma concentración que el plasma.
 - Se calcula dividiendo una dosis conocida administrada por vía intravenosa entre la concentración plasmática inicial. $Vd = DA/Cp$.
 - Vd. elevado: fármacos liposolubles con poca unión a proteínas del plasma y amplia distribución en los tejidos.

- Vd. bajo: fármacos hidrosolubles con elevada unión a proteínas del plasma y escasa distribución en los tejidos.
- En realidad, el Vd. está establecido para un fármaco ¿Para qué se utiliza entonces?
 1. Conocer la fracción del fármaco que se encuentra en el plasma y es potencialmente depurable por los órganos de eliminación.
 2. Calcular la dosis a administrar para alcanzar la concentración sanguínea que deseamos.

$$Vd = DA / Cp \quad \text{-----} \quad DA = Vd \times Cp$$

- DA = Dosis administrada
- Cp = Concentración plasma

- **Dosis de carga (DQ):** dosis que se administra al principio del tratamiento (MIR) para alcanzar rápidamente la concentración deseada en plasma saturando los depósitos tisulares. Depende del Vd.
 - Dosis carga (DQ) = Vd. x Concentración Objetivo (CO) (MIR).
 - Se utiliza en emergencias para ahorrar el tiempo hasta alcanzar la concentración en el estado estable.
 - No es necesario disminuir la dosis de carga en la insuficiencia renal (MIR) salvo que se acompañe de cambio en el Vd.

MIR 06 (8500): Tiene que iniciarse un tratamiento con digoxina en una paciente de 80Kg de peso. Presenta una insuficiencia renal descompensada y queremos un efecto rápido para lo cual administraremos el fármaco por vía IV proponiéndonos alcanzar el nivel plasmático de 2,0µg/l. Sabiendo que el Volumen de Distribución de la digoxina es de 60/Kg y asumiendo un modelo mono compartimental, la dosis inicial será:

1. 2400µg.
2. 1200µg*
3. 960µg.
4. 480µg.
5. 160µg.

- **Dosis de mantenimiento (DM):** es la dosis que administramos para reponer la fracción eliminada del organismo y depende del aclaramiento.
- **Estado de equilibrio estacionario:** situación en la cual la cantidad de fármaco que sale y entra del organismo es igual y la concentración plasmática permanece estable.
 - Cuando se inicia la administración de un fármaco, la concentración plasmática es baja y la entrada del fármaco es mayor que la salida por lo que la concentración del fármaco aumenta con rapidez. Sin embargo, al aumentar la concentración plasmática, también aumenta la eliminación por lo que poco a poco la cantidad eliminada es similar a la administrada y se alcanza el equilibrio estacionario.
 - El tiempo hasta alcanzar esta fase depende exclusivamente de la semivida de eliminación del fármaco (MIR). Se admite que suele corresponder con 5 semividas de eliminación.
 - La fase de equilibrio designa la concentración plasmática media. Esta concentración sufre pequeñas fluctuaciones con un máximo poco después de la dosis y un mínimo justo antes de ésta. La magnitud de estas fluctuaciones se puede controlar con el intervalo de dosificación. Si es corto, hay menos fluctuaciones.

MIR 12 (9986): En un tratamiento farmacológico sistémico en el que se administran repetidas dosis de un fármaco, ¿qué factores determinan el tiempo necesario para que las concentraciones plasmáticas alcancen el estado de equilibrio estacionario?:

1. La semivida de eliminación del fármaco.*
2. La semivida de eliminación del fármaco y la dosis.
3. La semivida de eliminación del fármaco y el intervalo posológico.
4. La semivida de eliminación del fármaco, el intervalo posológico y la dosis.
5. La semivida de eliminación del fármaco, el intervalo posológico y el número de dosis.

- **Dosis Diaria Definida (MIR)**: dosis de mantenimiento diaria media de fármaco en su indicación principal.
 - Es la mejor forma de estimar el consumo de un medicamento: los hábitos de las distintas áreas geográficas y la evolución del consumo durante un periodo de tiempo. Permite comparar el consumo de los distintos fármacos de un grupo terapéutico.
 - La DDD es una unidad internacional de medida establecida por la OMS. El consumo se expresa en número de DDD dividiendo el número total de miligramos vendidos por la DDD del medicamento. Suele expresarse como DDD por mil habitantes y por día.

MIR 08 (9022): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la Dosis Diaria Definida (DDD) es **FALSA**?

1. Es la mejor forma de estimar el consumo de un medicamento.
2. La DDD debe considerarse como la dosis recomendada por la comunidad científica.*
3. Es una unidad internacional de medida establecida por la OMS.
4. Suele expresarse como DDD/1000 habitantes/día.
5. La DDD corresponde a la dosis diaria media de mantenimiento de un fármaco para su principal indicación.

- **Determinación de niveles plasmáticos:** se considera indicado solicitar niveles plasmáticos en las siguientes situaciones:
 - Necesidad de asegurar eficacia o toxicidad.
 - Dificultad para valorar la eficacia (MIR) o toxicidad (MIR).
 - Control del cumplimiento terapéutico.
 - Falta de respuesta a la posología habitual.
 - Individualización de la dosis.
 - * Fármacos con estrecho margen terapéutico (MIR).
 - * Alteración de la farmacocinética (insuficiencia renal o hepática, embarazo).
 - * Posibilidad de interacción farmacológica.
 - Para que tenga utilidad la medida de los niveles plasmáticos es necesaria una buena relación entre concentración plasmática y efectividad y/o toxicidad (MIR). Sin embargo, no debemos solicitar niveles plasmáticos si la concentración sérica se puede predecir con la dosis administrada (MIR).

MIR 00F (6684): ¿En qué tipo de fármacos **NO** suele tener utilidad clínica la determinación de sus concentraciones séricas?

1. Los que tienen un margen terapéutico estrecho.
2. En los que existe una buena relación entre la concentración plasmática y el efecto.
3. En los que la relación entre la dosis y la concentración sérica es predecible.*
4. En aquellos con efectos tóxicos iniciales difíciles de evaluar.
5. En aquellos con efecto terapéutico difícil de medir clínicamente

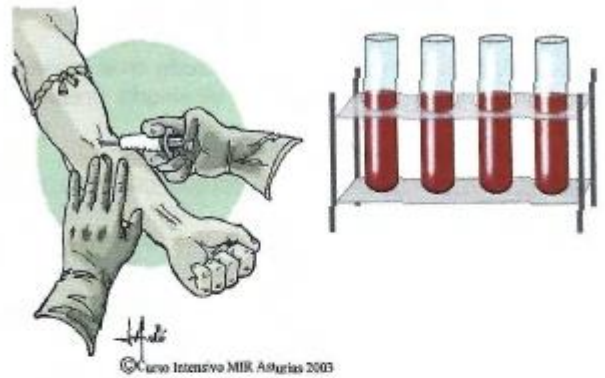
MIR 11 (9728) ¿De cuál de los siguientes fármacos **NO** se suele realizar la determinación de las concentraciones plasmáticas en la práctica clínica?

1. Acenocumarol*
2. Gentamicina
3. Digoxina
4. Fenitoína
5. Litio

MIR 12 (9930): Señale cuál de los siguientes psicofármacos **NO** requiere control de los niveles en sangre:

1. Clozapina.
2. Carbonato de litio.
3. Ácido valproico.
4. Imipramina.
5. Carbamazepina.

ANULADA: TODOS LO PRECISAN



Determinación de la concentración plasmática en fármacos con efectos difíciles de medir y rangos terapéuticos estrechos

- En ocasiones es necesario medir los niveles pico y valle. Si tenemos una concentración "pico" (tras administración) dentro del rango y una concentración "valle" (entre administraciones) por encima del rango permitido, debemos espaciar los intervalos de administración (disminuye el "valle" y el "pico") y aumentar ligeramente la dosis (aumenta el "pico", que había quedado por debajo del rango al separar las dosis) (MIR).

MONITORIZACIÓN DE NIVELES PLASMÁTICOS

Antibióticos	Antiepilépticos	Psicofármacos
Aminoglucósidos*	Fenitoína	Litio
Glicopéptidos*	Valproico	Haloperidol
Inmunosupresores	Carbamazepina	Clozapina
Ciclosporina*	Oxcarbazepina	Amitriptilina
Tacrolimus	Lamotrigina	Imipramina
	Topiramato	Otros
		Digoxina
		Teofilina

*Fármacos que se monitorizan en niveles pico y valle.



repeMIR

NIVELES PLASMÁTICOS

El Litio requiere monitorización de niveles plasmáticos (8+).

MIR 00 (6942): Se están monitorizando los niveles séricos de vancomicina en un paciente con insuficiencia renal que presenta en varios hemocultivos *Staphylococcus Aureus* meticilina-resistente. Está recibiendo 1000 mg/24 horas. Tiene una concentración "pico" de 37 µg/ml (rango terapéutico: 30-40 µg/ml) y un "valle" de 16,5 µg/ml (rango terapéutico de 5-10 µg/ml). ¿Cuál de entre las siguientes sería la actitud a tomar para conseguir niveles dentro del rango?

1. Aumentar ligeramente la dosis y mantener el intervalo entre dosis.
2. Mantener la dosis y el intervalo entre dosis.
3. Mantener la dosis y reducir el intervalo.
4. Aumentar la dosis y reducir el intervalo.
5. Aumentar ligeramente la dosis y alargar el intervalo.*

2.3. Biotransformación metabolismo

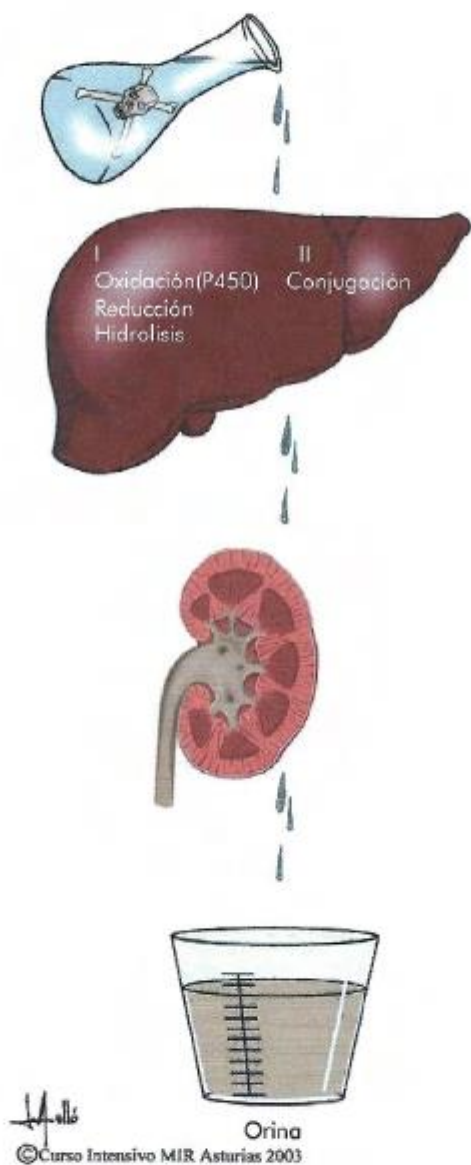
- Conjunto de modificaciones químicas que sufre un fármaco por la acción de diferentes enzimas que los transforman total o parcialmente en sustancias más hidrosolubles, más iónicas y polares y por lo tanto con menor posibilidad de reabsorción en túbulo renales e intestino favoreciendo su eliminación por excreción renal o biliar.
- El metabolismo puede llevarse a cabo en el pulmón, riñón, circulación general y en el aparato digestivo pero es el hígado el principal protagonista.
- El metabolismo cuenta con dos tipos de reacciones químicas. Los fármacos pueden sufrir reacciones de fase I y luego II pero también únicamente I o II.
 - **Fase I (no sintéticas):** transforman el fármaco mediante oxidación, reducción, hidrólisis y decarboxilación, entre otros procesos. Los metabolitos de fase I pueden ser activos

o inactivos farmacológicamente e incluso responsables de toxicidad. En ocasiones el metabolismo de fase I puede ser necesario para activar un Profármaco (inactivo) y convertirlo en la molécula activa (MIR).

MIR 13 (10043): ¿Qué es un profármaco?:

1. Un fármaco cabeza de serie de una clase terapéutica.
2. Un fármaco que ha sido retirado del mercado.
3. Un producto inactivo que se convierte enzimáticamente en un fármaco activo.*
4. Un compuesto de origen natural del que se obtienen uno o más fármacos por hemisíntesis.
5. Un fármaco que carece de actividad pero potencia la acción de otros.

o **Fase II (sintéticas)**: combinan el fármaco o su metabolito de fase I con una sustancia endógena consumiendo energía. Las reacciones de fase II pueden ser de acetilación, etilación, metilación, conjugación con glucurónico ó sulfúrico o glutatión. La conjugación con glucurónico es la forma más frecuente. Los metabolitos de fase II suelen ser inactivos. Una excepción: morfina-6-glucoronido con una potencia analgésica igual a la morfina.



El hígado es el principal órgano biotransformador, con reacciones de fase I y fase II, originando productos más hidrosolubles susceptibles de ser eliminados por la orina al filtrarse por el riñón

CITOCROMO P450 MONOOXIGENASA

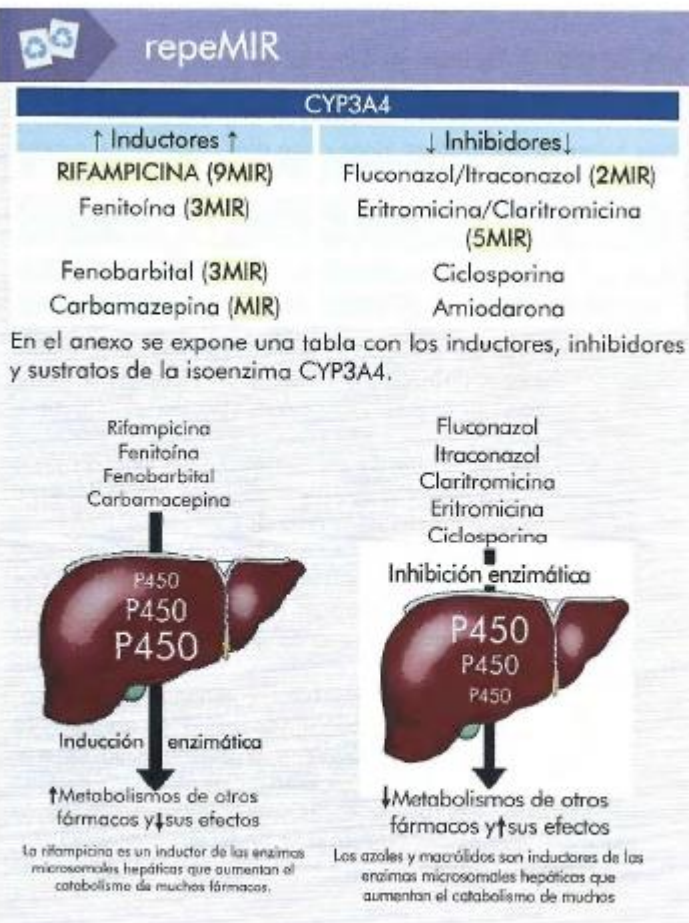
- El citocromo P450 es un conjunto de oxidasas de función mixta que catalizan numerosas reacciones de fase I (hidroxilación, alquilación, oxidación, reducción, hidrólisis). Curiosidad: el nombre se debe a que (1) emplean un átomo de O para oxidar el fármaco (mono-oxidasas) y el otro lo reducen para formar agua (mixtas) y que (2) son proteínas que en s^o

forma reducida al unirse al monóxido de carbono forman un complejo que absorbe la luz a 450nm.

- Se localiza en el retículo endoplásmico liso fundamentalmente del hígado pero también está presente en ovarios, testículos y otros tejidos.
- Existen al menos 18 familias de enzimas del citocromo P450 (CYP). Cada familia cataliza el metabolismo de un grupo de fármacos con cierta superposición de la especificidad de sustrato (fármacos metabolizados por distintos CYP). Las familias se denominan con número arábigo. Las subfamilias con una letra. Las enzimas específicas dentro de la subfamilia con un número.

CYP	3	A	4
	Familia	Subfamilia	Enzima

- Algunos fármacos pueden inducir alguna enzima del CYP450 acelerando el metabolismo de otro fármaco o del suyo propio (fenómeno de tolerancia metabólica) ocasionando generalmente ineficacia.
- Otros fármacos pueden inhibir alguna de enzima retrasando el metabolismo de un fármaco ocasionando generalmente toxicidad.
 - o Los fenómenos de inducción / inhibición requieren un período de latencia de días. La inducción enzimática suele instaurarse de forma más lenta que la inhibición. (MIR).
 - o Los fármacos inductores o inhibidores no precisan ser sustrato del enzima inducido (MIR).
 - o Los fenómenos de inducción e inhibición pueden explicar interacciones farmacológicas como Barbitúrico-Hidantoínas; Barbitúrico-Anticoagulantes orales; Fenilbutazona-Anticoagulantes orales; Rifampicina-Anticonceptivos (pérdida de efecto, aconsejar otro anticonceptivo) (3MIR). Los inhibidores del CYP3A4 aumentan la concentración de Ciclosporina, Tacrolimus y Teofilina (3MIR).
- La familia CYP3 representa el 50-60 % del total de Citocromo P450. La isoenzima PYP3A4 es importante porque son numerosos los fármacos sustrato de este isoenzima y existen varios inductores e inhibidores conocidos.



MIR 00F (6682): Una mujer que está tomando anticonceptivos orales comienza un tratamiento de Rifampicina que durará algunos meses. ¿De entre las siguientes consideraciones cuál le parece adecuada? :

1. Que suspenda los anticonceptivos orales porque aumentan los niveles de Rifampicina favoreciendo su toxicidad.
2. Que tome precauciones adicionales para evitar un embarazo ya que la Rifampicina disminuye el efecto de los anticonceptivos al aumentar su metabolismo.*
3. Que tome precauciones adicionales para evitar un embarazo ya que la Rifampicina disminuye el efecto de los anticonceptivos al reducir su absorción.
4. Que la Rifampicina aumenta la toxicidad de los anticonceptivos orales y por tanto tiene ahora un riesgo aumentado de enfermedad tromboembólica.
5. Que se deberá administrar dosis de Rifampicina mayores de las habituales, ya que los anticonceptivos reducen la concentración de Rifampicina

MIR 02 (7465): Una de las siguientes afirmaciones sobre las interacciones medicamentosas es **FALSA**, señálela:

1. Las sales de hierro o calcio pueden disminuir la biodisponibilidad de las tetraciclinas mediante un mecanismo de quelación.
2. Los anticonceptivos orales pueden perder efectividad anovulatoria por el empleo de rifampicina.
3. Claritromicina puede reducir la concentración de Ciclosporina A por mecanismo de inducción del citocromo CYP3A.*
4. Los opiáceos enlentecen el peristaltismo intestinal y pueden reducir la biodisponibilidad de algunos fármacos.
5. El carbón activado puede disminuir la absorción de digoxina por un fenómeno de quelación.

MIR 06 (8504) ¿Con cuál de las siguientes combinaciones no es de esperar que se produzca una interacción farmacológica clínicamente relevante?:

1. Fenobarbital y anticonceptivos orales
2. Teicoplanina y carbamazepina.*
3. Tetraciclina y sulfato de hierro
4. *Eritromicina y teofilina*
5. Fluconazol y ciclosporina

MIR 08 (9021): Paciente de 69 años de edad, recibió un trasplante ortotópico de corazón hace 10 años. Se encuentra en tratamiento estable con tacrolimus, 3 mg cada 12 horas, y dosis bajas de prednisona. Hace cinco días presentó un cuadro respiratorio agudo, para el que se le indicó tratamiento con claritromicina, 500 mg/12 horas, por vía oral. Acude a urgencias con temblor, disminución del nivel de conciencia y lenguaje incoherente. Se objetivó una concentración en sangre de tacrolimus 13 horas tras la administración de 20,1 ng/ml. ¿Cuál es su sospecha diagnóstica más plausible?:

1. Dada la edad del paciente y los antecedentes, es probable que presentara insuficiencia renal, que empeoró por la infección respiratoria y que es responsable del cuadro clínico.
2. La dosis de claritromicina administrada fue elevada para la probable insuficiencia renal del paciente, acumulándose y dando lugar a los síntomas referidos.
3. Los síntomas relatados son frecuentes con concentraciones sanguíneas elevadas de tacrolimus, como es el caso, por lo que puede pensarse que se ha estado administrando durante mucho tiempo una dosis demasiado elevada del inmunosupresor.
4. La claritromicina ha podido inhibir la eliminación de tacrolimus, máxime si se ha administrado una dosis no ajustada a la función renal del paciente, y la acumulación de este fármaco es la responsable de la situación.*
5. La infección respiratoria es la única responsable de la situación, que no ha sido tratada de forma adecuada con el antibiótico elegido

MIR 08 (9024): ¿Cuál de los siguientes antibióticos es el que puede generar un mayor número de interacciones medicamentosas?:

1. Ciprofloxacino.
2. Ceftazidima
3. Azitromicina.
4. Rifampicina.*
5. Gentamicina.

MIR 10 (9496): El fármaco inmunosupresor Tacrolimus es metabolizado principalmente por el citocromo P-430 (CYP3A4). ¿Cuál de los siguientes fármacos puede reducir la concentración de Tacrolimus en sangre, por una interacción a este nivel?:

1. Fenitoína*
2. Cisaprida
3. Claritromicina
4. Itraconazol
5. Omeprazol

MIR 11 (9731): ¿Cuál de los siguientes antiepilépticos se espera que produzca un menor número de interacciones farmacológicas?:

1. Fenitoína
2. Ácido Valproico
3. Levetiracetam.*
4. Carbamazepina
5. Oxcarbazepina

MIR 13 (10083): En un paciente trasplantado de hígado que está recibiendo inmunosupresión con tacrolimus, ¿cuál de los siguientes antibióticos incrementa de forma notable los niveles del inmunosupresor y por tanto debe evitarse?

1. Amoxicilina-clavulánico.
2. Ciprofloxacino.
3. Eritromicina.*
4. Cefuroxima.
5. Norfloxacino.

2.4. Excreción o eliminación

- Los fármacos pueden ser eliminados por distintas vías como sudor, aire alveolar, saliva pero las principales vías de eliminación son la renal y digestiva (biliar). La excreción por la leche materna es importante en el neonato.
- En general, los fármacos hidrosolubles se eliminan por vía renal y los liposolubles por vía biliar.
- Favorecen la eliminación renal: la hidrosolubilidad, el bajo Vd., y la escasa unión a proteínas del plasma. En hemodiálisis se eliminarán mejor: fármacos con escasa unión a proteínas (MIR), hidrosolubles (MIR), con buena excreción renal (MIR) y escaso volumen de distribución (MIR).

MIR 00F (6685): ¿Cuál de los siguientes medicamentos se elimina mejor por hemodiálisis?:

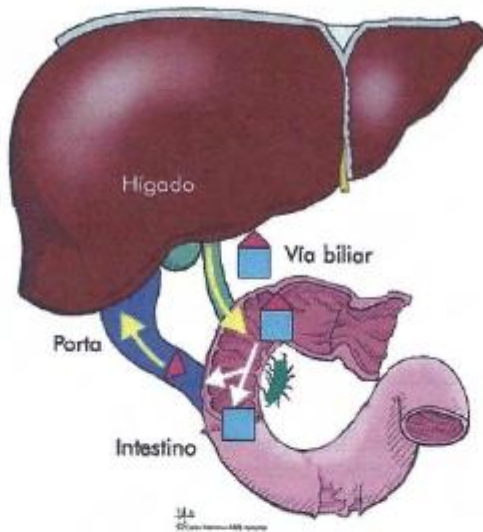
1. La heparina no fraccionada que tiene un alto peso molecular, se une extensamente a proteínas y tiene un volumen de distribución pequeño.
2. El diazepam que es liposoluble, se une ampliamente a proteínas y se excreta en pequeña cantidad por riñón.
3. El propranolol que tiene una alta unión a proteínas plasmáticas, un elevado volumen de distribución y un peso molecular bajo.
4. La digoxina que se une poco a proteínas plasmáticas, tiene un elevado volumen de distribución y se excreta fundamentalmente vía renal.
5. La amoxicilina que tiene una baja unión a proteínas plasmáticas, un volumen de distribución pequeño y se excreta fundamentalmente por el riñón.*

- En el riñón los fármacos se eliminan por tres mecanismo:
 - Filtrado glomerular: la mayoría de fármacos poseen bajo peso molecular y se eliminan de este modo. Los fármacos unidos a proteínas NO se filtran.

- o **Reabsorción tubular** en función de liposolubilidad (no se reabsorben los fármacos hidrosolubles), gradiente de concentración sangre-orina y pH de la orina (en una orina alcalina, las sustancias ácidas se encuentran en forma ionizada por lo que eliminan con mayor facilidad y viceversa) (2MIR). En la reabsorción tubular predomina la difusión facilitada. El mecanismo de transporte por proteínas es específico, saturable y competitivo por lo que está sujeto a interacciones.
- o **Secreción tubular** mediante proteínas transportadoras que mayoritariamente precisan energía para transporte contra gradiente de concentración (predomina transporte activo). Al igual que ocurre en la reabsorción tubular, la secreción también se realiza con proteínas específicas, saturables lo que origina interacciones.

MIR 09 (9264) Todas las siguientes opciones, referidas a cinética de medicamentos, son correctas EXCEPTO una que debe indicar:

1. La biodisponibilidad de un fármaco es diferente según la vía de administración utilizada.
 2. La forma farmacéutica puede modificar la velocidad de absorción de un fármaco.
 3. **Fármacos con importante metabolismo hepático "de primer paso" tienen alta biodisponibilidad oral.***
 4. La alcalinización de la orina aumenta el aclaramiento renal de fenobarbital (ácido débil).
 5. La acidificación de la orina aumenta la eliminación renal de anfetamina (base débil).
- La mayoría de los fármacos eliminados por excreción biliar han sufrido conjugación hepática, pasan al intestino y se eliminan con las heces.
 - Son fármacos con excreción biliar significativa: Ampicilina, Cloranfenicol, Doxiciclina, Metronidazol, Rifampicina, Digoxina e Indometacina.
 - Algunos son reabsorbidos en el intestino constituyendo la circulación enterohepática lo que aumenta su vida media.



El fármaco (triángulo) conjugado (cuadrado) pasa a la circulación intestinal donde la microbiota desconjuga el fármaco que vuelve a ser absorbido.

A. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS ELIMINACIÓN

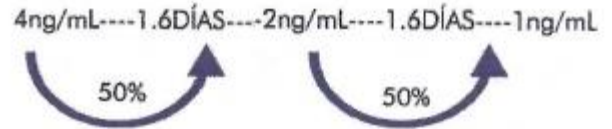
- El **aclaramiento (Cl)** es la relación entre la velocidad de eliminación y la concentración plasmática en un instante determinado
- **Aclaramiento plasmático total (Cl_T)** es el volumen de plasma que se libera de un fármaco por unidad de tiempo. $Cl_T = 0,693 \times V_d / t_{1/2}$
- **Constante de eliminación (K):** $K = Cl_T / V_d$.
- **Vida media, semivida de eliminación (t_{1/2}):** tiempo que necesita el organismo para conseguir que la concentración plasmática de un fármaco disminuya a la mitad (MIR). Relacionado con K: $t_{1/2} = 0,693 / K$. Esta constante solo es aplicable a fármacos con eliminación de orden uno.

- o En la eliminación de orden uno la velocidad de eliminación depende de la cantidad de fármaco que hay en el organismo (se elimina más cuanto más hay) eliminándose una fracción constante de fármaco (ej. 50% cada 6h, vida media=6h). La eliminación de orden uno es la que siguen la mayoría de los fármacos y se produce cuando el sistema de eliminación no está saturado por el fármaco.
- o Cuando el fármaco ha superado sus mecanismos de eliminación, la eliminación del fármaco sigue una cinética de orden cero y se elimina una **cantidad constante de fármaco** (ej. 20mg cada 6h).

Cinética de orden 1	Cinética de orden 0
Velocidad de eliminación proporcional a dosis (dosis dependiente)	Velocidad de eliminación es constante (dosis independiente)
Se elimina una FRACCIÓN constante de fármaco (50% en 6h)	Se elimina una CANTIDAD constante de fármaco (200mg en 6h)
Es válida la vida media	No es válida la vida media
Sistema de eliminación NO saturado	Sistema de eliminación SI saturado

MIR 99F (6172): A pesar de una correcta protocolización, un paciente tratado con digoxina desarrolló una intoxicación digitalica. Los niveles plasmáticos de digoxina fueron 4 ng/mL. La función renal era normal y el t_{1/2} plasmática para la digoxina era de 1.6 días. ¿Cuántos días deberá suspenderse la administración de digoxina para alcanzar un nivel de 1 ng/mL?:

1. 1.6.
2. 2.4.
3. **3.2***
4. 4.8.
5. 6.4.



3. Farmacodinamia

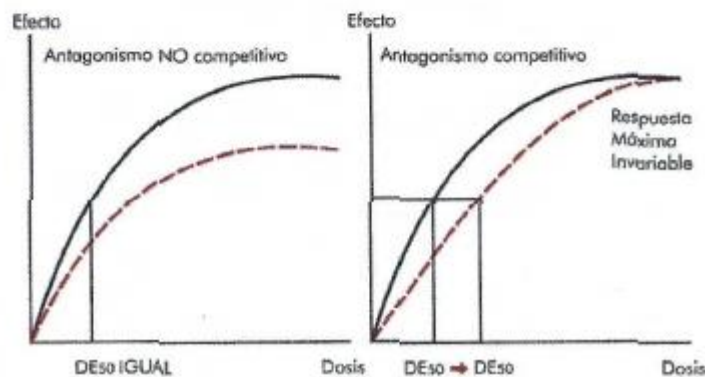
3.1. Agonistas y antagonistas

- La actividad intrínseca es la capacidad de un fármaco de producir una respuesta cuando se une a su receptor (afinidad).
 - o Los **agonistas puros o completos** ocupan los receptores y tienen actividad intrínseca = 1.
 - o Los **agonistas parciales** pueden ocupar los mismos receptores pero su respuesta no es máxima, tienen actividad intrínseca entre 0-1.
 - o El **antagonista puro** se une al receptor (afinidad) pero su actividad intrínseca es 0.
- El agonista parcial, administrado con un agonista puro, se comporta como un antagonista al impedir que el agonista de mayor eficacia active el receptor sobre el que él está unido (MIR).



El agonista parcial (anciano) impide que el agonista puro (joven) produzca una respuesta química máxima, por lo que aún siendo un agonista (estimula el receptor), su efecto global es obstaculizar el efecto del agonista puro (antagonismo competitivo o reversible)

- Existen dos tipos de antagonismos importantes:
 - Antagonismo competitivo:** El antagonista se une al receptor en el mismo sitio que el agonista impidiendo su acción. Si el antagonismo es reversible al aumentar la dosis de agonista se mejora la respuesta (aumenta la posibilidad de unión Agonista-Rcp). La DE50 (dosis a la que se produce el 50% de la respuesta máxima) aumenta pero se alcanza la respuesta máxima
 - Antagonista no competitivo.** El antagonista se une al receptor en un lugar diferente induciendo un cambio conformacional que impide la unión al agonista o la transducción de la señal. El número de receptores disponibles para el agonista se reduce por lo que aunque la DE50 se mantiene igual la respuesta es menor que la máxima



La curva superior representa la respuesta normal de dosis crecientes de un agonista puro y la inferior (---) expresa la respuesta de dosis crecientes del agonista puro cuando se añade un antagonista competitivo (derecha) y no competitivo (izquierda)

4. Empleo de fármacos en casos especiales

4.1. Ancianos

- Los factores que explican la variabilidad de la respuesta a los fármacos se pueden dividir en:
- Factores extrínsecos:** los ancianos son el grupo de pacientes más susceptible de ineficacia y toxicidad fundamentalmente por la polifarmacia que favorece el incumplimiento terapéutico y las interacciones (MIR).



• Alteraciones farmacocinéticas

- Absorción.** La absorción por vía oral puede comprometerse (MIR) por aumento del pH gástrico (MIR), disminución de la motilidad y menor flujo intestinal (MIR); sin embargo, son los factores iatrogénicos (gastrectomías, antiácidos) los principales factores de alteración de la absorción.
 - Distribución.** La reducción del agua corporal total y el aumento de la grasa corporal provoca una reducción del Vd. de fármacos hidrosolubles y un aumento del Vd. de fármacos liposolubles (MIR). La concentración de proteínas plasmáticas NO se altera pero sí se reduce la albúmina plasmática y su afinidad por los fármacos (2MIR) (ojo con los Dicumarínicos). La α 1-glicoproteína ácida aumenta en procesos crónicos por lo que en el anciano la unión a anti-depresivos, antipsicóticos y Beta-bloqueantes puede estar aumentada.
 - Metabolismo.** El metabolismo de fase I se ve comprometido (especialmente CYP3A4) lo que favorece una mayor biodisponibilidad por vía oral (MIR) especialmente de fármacos con importante efecto de primer paso.
 - Eliminación.** Es el proceso farmacocinético que más se altera ya que el filtrado glomerular, el flujo renal y la función tubular disminuyen en el anciano (MIR). La deshidratación, la insuficiencia cardíaca son factores que empeoran más la función renal. Precaución con Aminoglucósidos, Glicopéptidos, Litio y Digoxina.
- **Alteraciones farmacodinámicas** con mayor sensibilidad a fármacos cardiovasculares, Dicumarínicos y del sistema nervioso central.

MIR 00F (6683): ¿Cuál de los siguientes cambios farmacocinéticos tiene lugar en el paciente anciano?:

- Disminución del volumen de distribución de los fármacos liposolubles.
- Disminución de la biodisponibilidad de los fármacos con alta tasa de extracción hepática.
- Disminución de la unión de los fármacos a la albúmina.*
- Disminución de la velocidad de las reacciones de fase II a nivel hepático.
- Aumento de la velocidad de absorción de los fármacos que se absorben en tramos iniciales de duodeno.

MIR 12 (9987): ¿Cuál de los siguientes cambios ocurre habitualmente en las personas ancianas y modifica la farmacocinética de los medicamentos?:

- Aumento del volumen plasmático.
- Disminución del pH (acidificación) gástrico.
- Aumento de la motilidad gastrointestinal.
- Disminución de la albúmina sérica.*
- Aumento del filtrado glomerular.

4.2. Niños

• **Alteraciones farmacocinéticas.** En el niño se producen importantes variaciones farmacocinéticas durante su desarrollo especialmente durante el primer año.

- Absorción.** Durante los primeros meses, la absorción oral está disminuida por aumento del pH gástrico y un peristaltismo irregular que mejora y aumenta a partir de los 6 meses. La absorción por vía subcutánea está favorecida sobre todo en los primeros meses.
- Distribución.** Durante los primeros meses, el agua corporal total es mayor favoreciendo el aumento de Vd. de fármacos hidrosolubles. La proporción de fármaco libre es mayor ya que la concentración de proteínas transportadoras es menor en el primer año.
- Metabolismo.** Durante los primeros meses, el metabolismo de los fármacos está alterado ya que las enzimas de la biotransformación hepática no están maduras. Posteriormente, las tasas de metabolización alcanzan las del adulto e incluso en un niño de un año son mayores que en el adulto.
- Excreción.** Durante los primeros meses (8-10), se alcanza la función glomerular de un adulto; la función tubular propia del adulto se alcanza en los primeros años.

- **Alteraciones farmacodinámicas.** Mayor sensibilidad a parasimpaticomiméticos y anticoagulantes orales y menor sensibilidad a Adrenalina y Digoxina

4.3. Gestantes

- La utilización de fármacos en el embarazo implica considerar:
 - La influencia del estado fisiológico del embarazo en la respuesta (eficacia y toxicidad) del fármaco en la madre.
 - Efecto del fármaco en el feto (efecto teratógeno del fármaco): aborto, muerte fetal, alteraciones del desarrollo, alteraciones del crecimiento o alteraciones diferidas.
- **Alteraciones farmacocinéticas**
- Lo principal es aumento del metabolismo hepático y de la eliminación renal.
 - **Absorción.** La absorción vía oral podría comprometerse por aumento del pH gástrico y del peristaltismo intestinal (MIR). Sin embargo, no son frecuentes alteraciones clínicamente significativas por este motivo. La absorción intramuscular y tópica está aumentada por un aumento de perfusión en piel, mucosas y músculo (MIR).
 - **Distribución** el volumen plasmático aumenta y esto produce una disminución de la concentración de la albúmina sérica por lo que disminuye la unión de fármacos y aumenta su fracción libre (especialmente ácidos débiles) (MIR).
 - **Metabolismo.** Los factores hormonales producen un aumento del metabolismo de los fármacos (pudiendo originar ineficacia). Especialmente aumenta la actividad del CYP3A4 y CYP2D6 y de la conjugación con glucurónico
- **Excreción.** El incremento del flujo plasmático renal (40%) y filtración glomerular (40%) produce un incremento del aclaramiento de creatinina y de fármacos con eliminación renal (MIR).

REPASO			
PROCESO	ANCIANO	NIÑO	GESTANTE
Absorción	↑ pH ↓ Motilidad ↓ Flujo gastrointestinal	↑ pH Motilidad irregular ↑ Absorción sc	↑ pH ↓ Motilidad gastrointestinal ↑ Absorción sc e im
Distribución	↓Vd hidrosol ↑Vd liposol ↓ Albúmina ↑Fco libre	↑Vd hidrosol ↓Vd liposol ↓ Proteínas plasma ↑Fco libre	↓ Albúmina ↑Fco libre
Metabolismo	↓CYP (CYP3A4)	↓CYP < 1 año ↑CYP > 1 año	↑↑ CYP ↑Conjugación Gluc
Eliminación	↓FG ↓Flujo Renal ↓Túbulos	↓FG < 1 año ↓Túbulo < 2-3 años	↑↑FG ↑↑Flujo Renal

MIR 03 (7723) ¿Cuál de las siguientes modificaciones farmacocinéticas es de esperar en el embarazo?:

1. Disminución de la absorción intramuscular en los dos primeros trimestres.
2. Disminución del flujo sanguíneo renal.
3. Disminución de absorción de los fármacos liposolubles.
4. **Aumento de la fracción libre de los fármacos ácidos débiles.***
5. Aumento de la velocidad de tránsito gastrointestinal.

- **Alteraciones farmacodinámicas.** Disminución de la acción de la Heparina. Mayor sensibilidad a la Insulina y mayor efecto hepatotóxico de los Macrólidos.
- En el **feto** hay una reducción de la fijación a las proteínas plasmáticas. La **barrera hematoencefálica** está poco desarrollada y por eso las sustancias pasan fácilmente al sistema nervioso central. El feto tiene una capacidad limitada de biotransformar fármacos (CYP-450 aumenta desde el segundo mes de gestación). La eliminación es placentaria.
- La FDA ha establecido cinco categorías de seguridad de los fármacos durante el embarazo

- La **categoría A** incluye todos aquellos fármacos para los que se dispone de **estudios controlados en embarazadas** que no han demostrado riesgo para el feto para el primer trimestre (y no existe evidencia de riesgo para trimestres posteriores).
- La **categoría B** incluye todos aquellos fármacos para los que se dispone de **estudios controlados en animales** que no han demostrado riesgo pero que no se dispone de estudios en mujeres embarazadas o bien cuando los estudios controlados en animales han mostrado un efecto adverso (diferente a la reducción de la fertilidad) que no se han confirmado en estudios controlados en embarazadas durante el primer trimestre (y no existe evidencia de riesgo para trimestres posteriores).
- La **categoría C** incluye a aquellos fármacos en los cuales los estudios realizados en animales han mostrado un efecto adverso en el feto (teratogénicos, embriocidas u otros) y **no existen estudios controlados en mujeres** o bien no existen estudios ni en mujeres ni en animales. Solo deben usarse si el beneficio supera al riesgo.
- La **categoría D** incluye a aquellos fármacos para los cuales existe una **clara evidencia de riesgo para el feto** obtenida a partir de estudios postcomercialización o estudios de investigación. Su uso puede ser admisible en caso de una enfermedad grave para la cual no se disponga de un medicamento eficaz o en una situación límite.
- La **categoría X** incluye a aquellos fármacos para los cuales se dispone de **evidencia de anomalías en el feto** obtenida por estudios animales o humanos o por experiencia médica. Los riesgos superan los beneficios y no deben usarse.
- La categoría del fármaco puede cambiar excepcionalmente en función del trimestre. Así el Ibuprofeno y otros AINES de categoría B en el 1y2TM no deben usarse en 3TM (categoría D). La mayoría de los fármacos son C (49%) y D (22%).

CLASE	% F	ESTUDIOS
A	2%	No riesgo en estudios en embarazadas
B	18%	No riesgo en estudios en animales Riesgo en estudios en animales no confirmado en estudios en embarazada
C	49%	Riesgo en estudios en animales Estudios no disponibles
D	22%	Riesgo en estudios investigación/ Postcomercialización
X	6%	Riesgo inaceptable >> Beneficio.

% F: Tanto por ciento de los fármacos (aprox.) disponibles en el mercado que pertenecen a las categorías

		A
		B
		C
		D
		X

La primera columna determina estudios en animales (si se han realizado y si/no objetivan riesgo, o si no se ha realizado). La segunda estudios en

- A continuación se expone un breve cuadro resumen con algunos fármacos clasificados según FDA. En el anexo puede consultarse una clasificación más extensa.

A	Ácido Fólico. Levotiroxina
B	Paracetamol. Penicilinas. Cefalosporinas. Macrólidos. Alfametildopa. Insulina. Clopidogrel. Heparina.
C	Teofilina Lamotrigina Levetiracetam Fluoxetina Ciprofloxacina Salmeterol
D	IECAS Aspirina Fenitoína Valproato Tetraciclina
X	Testosterona Estrógenos Warfarina Talidomida Isotretinoína Metrotexate

MIR 00F (6584) ¿Cuál de los siguientes fármacos está **CONTRAINDICADO** durante el embarazo de la mujer diabética?

1. Derivado de hierro por vía oral.
2. Insulina de acción rápida.
3. Insulina de acción intermedia.
4. Insulina de acción ultralenta.
5. Sulfonilureas.*

MIR 02 (7498): Señale cuál de los siguientes fármacos, administrado durante el embarazo, **NO** se asocia con efectos indeseables en el recién nacido:

1. Clorpropamida.
2. Salicilatos.
3. Indometacina.
4. Nitrocepa.
5. Eritromicina.*

MIR 10 (9346): Acude a nuestra consulta una mujer de 35 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial esencial desde hace 4 años. La paciente ha estado bien controlada con Enalapril 20 mg cada 12 horas. Desde hace dos meses está embarazada y es remitida por su médico de atención primaria para seguimiento. Tras el estudio pertinente decidimos hacer una serie de medidas ¿cuál es la correcta?:

1. Mantener el mismo tratamiento ya que está bien controlada.
2. Reducir la dosis del comprimido ya que posiblemente necesite menos dosis.
3. Cambiar a un Antagonista de los Receptores de la Angiotensina II porque producen menos tos y edemas en miembros inferiores.
4. Retirar la medicación hipotensora ya que la tensión está bien controlada.
5. Cambiar a Alfametildopa.*

MIR 10 (9493): A una paciente embarazada se le quiere pautar un determinado fármaco, pero ante las dudas de su empleo durante la gestación se ve que dicho medicamento es considerado "categoría A" en la clasificación de seguridad de los fármacos durante el embarazo de la FDA (Food and Drug Administration). ¿Cómo debe considerarse el empleo de dicho medicamento durante la gestación?:

1. Contraindicado de forma absoluta por daros riesgos para el feto.
2. Puede utilizarse pero limitando su utilización a periodos inferiores a 10 días.
3. Solo puede ser utilizado a partir de las 24 semanas de gestación.
4. Solo se aconseja su utilización reduciendo la dosis a la mitad de lo habitual.
5. Puede emplearse con seguridad durante toda la gestación.*

MIR 13 (10185): Una mujer de 27 años, embarazada de 10 semanas y con asma alérgico grave persistente. En la actualidad está adecuadamente controlada con Budesonida inhalada diaria y salbutamol inhalado a demanda de rescate. Acude a su consulta preocupada por los posibles efectos teratogénicos de su medicación antiastmática. ¿Cuál de las siguientes sería la actitud correcta?

1. Dado que el asma mejora durante el embarazo en la mayoría de pacientes, lo mejor para la paciente y el feto es suspender el tratamiento antiastmático.
2. Suspender la Budesonida por haberse relacionado con un riesgo aumentado de malformaciones fetales y reemplazarla por un anti-Leucotrieno oral (Montelukast).
3. Retirar el tratamiento actual y reemplazarlo por prednisona oral a la menor dosis posible.
4. Mantener el tratamiento actual y tranquilizar a la paciente acerca de sus efectos secundarios y de la necesidad de un adecuado control del asma durante la gestación.*
5. Reemplazar la Budesonida por un anticuerpo monoclonal anti-IgE (Omalizumab) por su mayor seguridad en el embarazo al no ser un fármaco.

4.4. Insuficiencia renal

- En los pacientes con insuficiencia renal se producen alteraciones farmacocinéticas como aumento de fármaco libre, disminución del metabolismo renal de algunos fármacos (Insulina) pero sobre todo disminución de la excreción renal.
- En estos pacientes hay que considerar que la excreción renal está disminuida y que el riñón es muy sensible a nefrotóxicos que pueden ocasionar mayor disminución de la función renal.
- La insuficiencia renal afecta principalmente a fármacos que se excretan con la orina sin metabolizar (Aminoglucósidos, Penicilinas, Cefalosporinas, Litio, Metrotexate, Cimetidina y Atenolol), menos a los que tienen otras vías de excreción (Digoxina, Etambutol, Anfotericina B, Vancomicina, Cisplatino) (2MIR) y nada a los que se excretan por vía biliar (Rifampicina) que no precisan ajuste (2MIR).
- Considerar los siguientes factores:
 - Nefrotoxicidad
 - Insuficiencia Renal Aguda (IRA) por AINEs y IECAS supone un 20% de todas las IRAs
 - Toxicidad tubular: Anfotericina B, Cisplatino, Ciclofosfamida, Litio, Aminoglucósidos, Glicopéptidos. El 50% de la nefrotoxicidad es por Aminoglucósidos.
 - Ajuste de dosis de mantenimiento. Puede realizarse disminuyendo la dosis y/o espaciando los intervalos entre dosis.
 - Vigilar la función renal.

MIR 97 (5294) Un paciente de 80 años es diagnosticado de artrosis de rodillas. Se comienza tratamiento con AINEs y una semana más tarde desarrolla insuficiencia renal ¿Cuál de las afirmaciones es cierta?

1. El paciente padece probablemente amiloidosis.
2. La IR es probablemente secundaria al efecto diurético del AINE.
3. La IR es probablemente debida a la disminución del filtrado glomerular causado por el AINE*.
4. Al aumentar la dosis de AINE es posible que la IR mejore.
5. Se deben sustituir los AINEs por corticoides vía oral.

MIR 07 (8764) Señale el fármaco que debe ajustarse su dosis en el paciente con deterioro de la función renal:

1. Teofilina.
2. Carbamazepina.
3. Digoxina*.
4. Propanolol.
5. Verapamilo.

MIR 10 (9492) Un paciente con IR moderada (FG=55ml/min) es diagnosticado de tuberculosis. ¿Cuál sería la actitud correcta respecto a la dosis de rifampicina que debemos emplear en su tratamiento?

1. No es preciso modificar la dosis habitual*.
2. Debe reducirse la dosis al 50% de la dosis habitual.
3. El periodo de interdosis debe duplicarse.
4. Está contraindicada su utilización.
5. Debe reducirse la dosis a un tercio de la dosis habitual.

4.5. Insuficiencia hepática

- En las hepatopatías la biotransformación y eliminación biliar de fármacos es difícil de estimar y esto dificulta el ajuste de dosis. Esto se explica porque:
 - El metabolismo del fármaco y su excreción biliar se alteran de forma distinta en cada enfermedad.
 - No disponemos de un parámetro global de eliminación (el aclaramiento renal).
- En general se ajusta la dosis en función de los siguientes factores: disminución del flujo hepático, disminución de la masa celular hepática, disminución de la eliminación biliar
- Las Benzodiazepinas, la Teofilina y los Macrólidos deben de ser utilizados con precaución.
- Los **profármacos** son medicamentos que necesitan ser metabolizados por el organismo para ser activados. Este efecto se reduce en caso de hepatopatía grave como ocurre con la Imipramina y en menor medida con Lidocaína y Propanolol que en el hígado pasan al metabolito activo responsable del efecto terapéutico (MIR).

MIR 03 (7724): ¿Cuál de los siguientes fármacos puede producir **MENOS** efecto en enfermos con hepatopatía severa que en sujetos sanos normales?:

1. La Difenilhidantoína.
2. La Lidocaína.
3. La Tetraciclina.
4. La Imipramina.*
5. El Propanolol.

5. Efectos adversos

- **Toxicidad farmacológica** incluye cualquier efecto no deseado que aparece con el uso de un fármaco. Si ese efecto no deseado se produce a una dosis aceptada para la terapéutica, prevención o diagnóstico de una enfermedad se denomina efecto adverso (que no incluya por tanto las reacciones por sobredosificación).

5.1. Tipos de reacciones adversas

A. REACCIONES DE TIPO A

- Reacciones predecibles y dosis dependientes.
- Relacionadas con la acción farmacológica.
- Frecuentes (70-80% del total) pero leves.
- **Efecto colateral** efecto no deseado derivado de una acción farmacológica o de la falta de especificidad de la misma. Ej.: los antidepresivos tricíclicos ejercen su acción beneficiosa siendo inhibidores de la recaptación de serotonina pero al mismo tiempo producen hipotensión ortostática por ser antagonistas alfa-1 adrenérgicos o sequedad de boca por sus efectos anticolinérgicos.
- **Efecto secundario** efecto no deseado consecuencia del efecto terapéutico que deriva de la acción principal del fármaco. Ej.: hipopotasemia por diuréticos de asa.

B. REACCIONES DE TIPO B

- Reacciones inesperadas y no dosis dependientes.
- Relacionadas con la susceptibilidad del individuo
- Infrecuentes pero graves.
- **Reacción idiosincrásica** efecto no deseado consecuencia de una genética especial que determina una dotación enzimática particular. Ej.: Primaquina en sujetos con déficit de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa produce anemia hemolítica.

- **Reacción alérgica** efecto no deseado consecuencia de mecanismos inmunológicos alterados que reconocen como antígeno a parte de un fármaco. Requiere sensibilización con un primer contacto con el propio fármaco u otra sustancia similar (sensibilidad cruzada). Son posibles reacciones cruzadas (Beta-lactámicos). Son más frecuentes que las idiosincrásicas. Pueden producirse por cualquiera de los mecanismos de hipersensibilidad (I-IV). Ej. alergia a Beta-lactámicos.

TIPOS DE REACCIONES ADVERSAS

	TIPO A	TIPO B
Predecible	SI	NO
Dep dosis	SI	NO
Gravedad	↓	↑
Causa	Acción farmacológica	Inmunología / genética del individuo
Frecuencia	↑	↓
Manejo	Bajar dosis	Retirar fármaco
Clases	E. colateral E. secundario	R. alérgica R. idiosincrásica

C. CLASIFICACIÓN DE PARK Y COLEMAN

- Tipo A Relacionadas con la dosis
- Tipo B No relacionadas con la dosis
- Tipo C Consecuencia de tratamientos prolongados. Discinesias con la Dopamina, el síndrome de abstinencia con los Opiáceos, la hipertensión de rebote con la Clonidina, la nefropatía por analgésicos, los depósitos corneales por Amiodarona...
- Tipo D Reacciones demoradas en el tiempo: carcinogénesis y teratogénesis.

D. EFECTO PLACEBO Y NOCEBO

- **Efecto placebo:** efecto beneficioso atribuido a una molécula (fármaco) que NO es debido al mecanismo farmacológico.
- **Efecto nocebo:** efecto adverso atribuido a una molécula (fármaco) que NO es debido al mecanismo farmacológico ni son reacciones tipo B.
- No está bien claro sus causas pero los mecanismos psicológicos parecen ser relevantes.
- Se debe sospechar en pacientes con trastornos inespecíficos y frecuentes a varios fármacos y que tienen a somatizar con facilidad.

5.2. Factores de riesgo

- Las reacciones adversas ocurren más frecuentemente en **ancianos**. La edad junto con la pluripatología que determina polimedicación y factores psicosociales como el mal cumplimiento o los errores en la administración pueden explicar la especial incidencia en este grupo de edad. Las reacciones adversas en ancianos pueden no ser tan evidentes como en jóvenes por ejemplo la intoxicación digitalica, la más frecuente de todas las intoxicaciones medicamentosas en ancianos, suele manifestarse en ese grupo de edad como astenia, anorexia, trastorno del comportamiento e inquietud en lugar de las alteraciones del ritmo clásicas.
- La posología inadecuada (dosis e intervalo) y especialmente la polimedicación son los determinantes más frecuentemente implicados en la aparición de efectos adversos.

5.3. Farmacovigilancia

- La Farmacovigilancia tiene como objetivo identificar, evaluar y prevenir las reacciones adversas a fármacos.



- La señal o alerta de la aparición de una reacción adversa nueva (o un aumento de la frecuencia de lo esperado) puede proceder del propio centro de Farmacovigilancia, de los profesionales sanitarios y de la propia industria farmacéutica.
- Esta señal o alerta se comunica mediante la publicación de casos o series de casos que expongan la naturaleza del hallazgo o mediante el sistema de notificación espontánea.
- Esta información se analiza y se realizan estudios epidemiológicos para verificar y cuantificar el riesgo (prevalencia, incidencia), determinar los factores de riesgo (edad, dosis, tiempo de exposición, situaciones médicas previas) y conocer el grado de recuperación de esta reacción adversa (seguelas).
- Esta información se comunica a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios quien establece medidas reguladoras.
- Estas medidas reguladoras pueden incluir modificación de las indicaciones del fármacos, nuevos requerimientos de seguridad y monitorización, restricción por edad o embarazo e incluso retirada del fármaco. Estas medidas reguladoras se establecen en la ficha técnica y se comunican a profesionales sanitarios e industria farmacéutica.

TARJETA AMARILLA

- El sistema de notificación espontánea o de "Tarjeta amarilla" es el mecanismo puesto en marcha por la OMS y aceptado por el Sistema Español de Farmacovigilancia (MIR) para la identificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos, una vez comercializados (no para cuantificar el riesgo absoluto) (MIR).
- Se llama así por el color de la tarjeta.
- Deben figurar nombre, edad, sexo y peso del paciente; fármacos utilizados (indicando posología, indicación y fechas de administración) y una descripción del efecto adverso (indicando fecha de inicio y fin, descripción de la misma y grado de recuperación).
- Las notificaciones son enviadas voluntariamente por los profesionales sanitarios (MIR).

MIR 03 (7708) El Sistema Español de Farmacovigilancia, a través de su programa de notificación espontánea de reacciones adversas, constituye un sistema de vigilancia epidemiológica de las reacciones adversas a medicamentos en nuestro país. Indique cuál de los siguientes aspectos **NO** es propio de este programa:

- El sistema recoge las notificaciones enviadas voluntariamente por los profesionales sanitarios.
- El programa colabora con el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud.
- Permite comparar el perfil de notificaciones de nuestro país con el de otros países.
- Es un sistema eficiente para la generación de alarmas de seguridad relacionadas con medicamentos.
- Permite cuantificar el riesgo absoluto de los medicamentos una vez comercializados *

MIR 04 (7968) El sistema español de Farmacovigilancia ha recibido varias notificaciones espontáneas de lesiones hepatocelulares, algunas de ellas graves, asociadas a un medicamento que lleva dos años comercializado. Durante la realización de ensayos clínicos antes de comercializarlo no se describió ningún caso, ¿Cuál de las afirmaciones siguientes cree que es correcta ante esta situación?:

- Hay que evaluar la posibilidad de una alerta, por lo que hay que conocer la cantidad de medicamento que se ha vendido, como aproximación al número de pacientes que han podido estar expuestos.*
- La existencia de una notificación adversa grave, ya es motivo suficiente para retirar el fármaco del mercado.
- El que se hayan recibido más de un caso implica que existe una fuerte asociación causa-efecto entre la administración del medicamento y la hepatitis.
- La asociación es debida al azar, ya que la hepatitis no se detectó durante la realización de los ensayos clínicos.
- La presencia de otros fármacos sospechosos en alguna de las notificaciones junto al hecho de la poca información que contienen, imposibilitan tomar en cuenta la hipótesis de que el medicamento pueda haber producido la hepatitis.

MIR 05 (8233) ¿Cuál de las siguientes técnicas del Sistema Español de Farmacovigilancia se conoce como "tarjeta amarilla"?:

- Ensayos clínicos postcomercialización.
- Estudios de cohortes.
- Estudios de casos y controles.
- Notificación espontánea*.
- Monitorización intensiva intrahospitalaria.

- Las reacciones adversas se pueden definir como definida, probable, posible o condicional según los criterios de Karch y Lasagna.
- La secuencia temporal exige que haya pasado un tiempo razonable entre la exposición del medicamento y el efecto adverso. Es un criterio imprescindible. La respuesta del fármaco conocida se refiere a que el supuesto efecto adverso está descrito como tal en las publicaciones médicas. La mejoría tras la retirada del fármaco y la reaparición del evento con la reintroducción del mismo aumentan el grado de imputabilidad. Se debe descartar una explicación alternativa para el evento clínico a valorar.

	Def	Prob	Pos	Cond
Secuencia temporal	SI	SI	SI	SI
Respuesta fármaco conocida	SI	SI	SI	NO
Mejoría con retirada fármaco	SI	SI	SI/NO	SI/NO
Reaparición reacción con reintroducción	SI	??	??	??
Explicación alternativa	NO	NO	SI	SI

MIR 07 (8763) ¿Cuál de los siguientes criterios que se utilizan para establecer la relación de causalidad entre un fármaco y una supuesta reacción adversa, es el único que resulta imprescindible para al menos poder mantener la sospecha de que estamos ante una reacción adversa a medicamentos?:

- Que la respuesta al fármaco sea conocida (plausibilidad biológica)
- Mejoría de la reacción al retirar el fármaco.
- Secuencia temporal razonable entre la exposición al fármaco y la aparición de la reacción adversa*.
- Reaparición de la reacción al reintroducir el fármaco
- Presencia de una explicación alternativa para la reacción (por ejemplo, la propia patología de base del paciente).

6. Interacciones

- Se denomina interacción medicamentosa a la modificación del efecto de un fármaco (cuantitativa o cualitativamente) como consecuencia de la administración de otro fármaco, sustancia endógena o alimento.
- Las interacciones pueden ser:
 - Beneficiosas.** Buscadas para aumentar la eficacia y reducir la dosis. Sinergismos de dos antibióticos (interacción farmacodinámica), la administración conjunta de un inhibidor de la proteasa con Ritonavir el cual reduce el metabolismo del primero (interacción farmacocinética).
 - Perjudiciales.** Producen ineficacia o toxicidad y deben de ser evitadas.
- La aparición de interacciones debe de ser vigilada siempre pero especialmente en:
 - Politerapia (especialmente en ancianos).
 - Fármacos con estrecho margen terapéutico.
 - Fármacos con elevada unión a proteínas del plasma que puedan desplazar a otros (AINEs).
 - Inductores /inhibidores.
 - Fármacos que disminuyan la excreción renal y/o nefrotóxicos (aminoglucósidos)
 - Situaciones que modifiquen el pH sanguíneo o urinario (MIR).

MIR 05 (8243): ¿Cuál de las siguientes situaciones **NO** favorece la aparición de interacciones clínicamente importantes?:

- Cuando se utilizan fármacos con estrecho margen terapéutico.
- En pacientes ancianos.
- Si la unión a proteínas plasmáticas es escasa.*
- Si existen modificaciones de pH sanguíneo u urinario.
- Si existe polimedicación.

6.1. Tipos de interacciones

A. FARMACOCINÉTICAS

ABSORCIÓN

- Los antiácidos, los fármacos que retrasan el vaciamiento gástrico o disminuyen la motilidad intestinal pueden disminuir o retrasar la absorción de fármacos administrados conjuntamente. Ej. los antiácidos impiden la absorción de Tetraciclina.

DISTRIBUCIÓN (MIR)

- Los fármacos con un Vd. bajo y elevada unión a proteínas del plasma pueden ser objeto de interacción por este mecanismo (desplazan a fármacos con mejor afinidad a estas proteínas).
- Sin embargo si el metabolismo y la excreción no se ven alterados el fármaco desplazado se metaboliza y se excreta y se alcanza un nuevo estado de equilibrio por lo que solo si el metabolismo y/o la eliminación se encuentran comprometidas se puede ver una interacción clínicamente significativa (intoxicación) por este motivo.
- La modificación del pH sanguíneo puede alterar la distribución de los fármacos.

METABOLISMO

- Las interacciones por alteración del metabolismo son las más frecuentes en la práctica clínica.
- Los inductores enzimáticos del CYP450 disminuyen la eficacia de otros fármacos administrados de forma conjunta e incluso pueden, al estimular el metabolismo de un fármaco, provocar el aumento de metabolitos que en condiciones habituales no serían tóxicos (Paracetamol)
- El alcohol como inductor enzimático produce efecto antabús con la administración de antibióticos y otros fármacos.
- Los inhibidores enzimáticos provocan el efecto contrario.

ELIMINACIÓN

- Los cambios en el pH de la orina o la competencia por un transportador tubular pueden modificar la eliminación de los fármacos.
- En una orina alcalina las sustancias ácidas se encuentran en forma ionizada por lo que se eliminan con mayor facilidad; en una orina ácida ocurre justo lo contrario (MIR).

- Probenecid administrada junto con Penicilina dificulta su reabsorción tubular, en este caso la interacción se utiliza con fines terapéuticos para favorecer eficacia más prolongada. Amiodarona y Verapamilo impiden la secreción tubular de Digoxina aumentando el riesgo de toxicidad.

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS		
Proceso	Motivo	Ejemplo
Absorción	↑ pH gástrico ↓ Vaciamiento gástrico ↓ Peristaltismo	Antiácidos Opioides
Distribución	↑ Unión Prot Plasma Alteración pH sangre	AINES
Metabolismo	INDUCTORES	
	INHIBIDORES	
Eliminación	Transportador tubular pH urinario	Probenecid-Penicilina

B. FARMACODINÁMICAS

Se originan a nivel de los receptores.

La administración de dos fármacos puede originar:

Adición: la administración de dos fármacos tiene un efecto resultante igual a la suma de los efectos de cada fármaco por separado (1+1=2).

Sinergismo: la administración de dos fármacos tiene un efecto resultante mayor que la suma de los efectos de cada fármaco por separado. Ej. Co-trimoxazol (1+1=3).

Potenciación: la administración de un fármaco sin actividad farmacológica potencia la acción del otro. Ej. Amoxicilina + Clavulánico (1+0=2).

Antagonismo competitivo: El antagonista se une al receptor en el mismo sitio que el agonista pero con una eficacia nula.

Antagonismo no competitivo: El antagonista se une al receptor en un lugar diferente impidiendo la unión o activación del receptor por el agonista.

INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

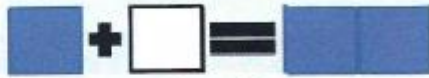
Adición



Sinergismo



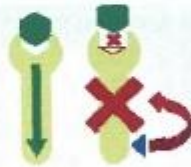
Potenciación



Antagonismo competitivo



Antagonismo no competitivo



MIR 13 (10062): Mujer de 82 años hipertensa en tratamiento con atenolol, hidroclorotiazida y digoxina. Acude a urgencias por fibrilación auricular y se le administra Verapamilo i.v. Se evidencia en ECG bloqueo aurículo ventricular completo. ¿Cuál es la causa más probable de esta situación clínica?

1. Intoxicación digitalica por interacción farmacocinética por Verapamilo.
2. Hipopotasemia por la administración de Tiazida y digoxina.
3. Interacción farmacodinámica del betabloqueante, digoxina y Verapamilo.*
4. Efecto hipotensor del diurético tiazídico.
5. Arritmia cardíaca por Verapamilo.

7. Fármacos genéricos

- Los fármacos investigados, registrados por un laboratorio se denominan fármacos originales. El laboratorio puede otorgar licencias a otros laboratorios para la fabricación de ese fármaco.
- Denominamos especialidades Farmacéuticas Genéricas (EFG) a los fármacos con forma farmacéutica y composición cualitativa y cuantitativa igual al original de referencia respecto al principio activo pudiendo tener excipientes distintos (MIR). Las Especialidades Farmacéuticas Genéricas (EFG) deben demostrar el mismo efecto (MIR) e indicaciones (MIR) con seguridad similar. Las EFG pueden registrarse antes de que haya expirado la patente del producto original (MIR).
- Son requisitos para las EFG: (MIR)
 - Equivalencia terapéutica demostrada con estudios de bioequivalencia. El criterio de bioequivalencia utilizando por la Agencia Española (y Europea) del medicamento requiere que el intervalo de confianza del 90% del cociente de las medias de la formulación test con respecto a la formulación de referencia para AUC y $C_{máx}$ esté incluido entre los límites 80-125%. (MIR).
 - No tener características de biodisponibilidad especial ni un margen terapéutico estrecho.
 - Estar correctamente identificada (nombre del compuesto genérico) con las siglas EFG en la etiqueta.

MIR 00 (6939): Señale la respuestas **FALSA** sobre las Especialidades Farmacéuticas Genéricas (EFG):

1. Pueden registrarse antes de que haya expirado la patente del producto original.
2. Demuestran el mismo efecto que el producto original.
3. Ibuprofeno cápsulas de 600 mg puede ser una EFG de Ibuprofeno comprimidos de 600 mg.
4. En el registro de una EFG aparecen las mismas indicaciones que en la especialidad original.
5. La bioequivalencia garantiza que la cantidad absorbida sea similar (área bajo curva), pero no la velocidad de absorción ($T_{máx}$).*

MIR 11 (9729) Cuando se realiza un estudio de bioequivalencia para evaluar si un fármaco genérico es bioequivalente con el producto original, ¿Cuál es el criterio principal utilizado habitualmente por las agencias reguladoras (Agencia Española y Agencia Europea) para su autorización?:

1. La cantidad de principio activo y los excipientes deben ser los mismos en el genérico y en el original.
2. El cociente de las medias de la formulación test con respecto a la formulación de referencia para AUC y $C_{máx}$ debe ser del 100%.
3. El intervalo de confianza del 90% del cociente de las medias de la formulación test con respecto a la formulación de referencia para AUC y $C_{máx}$ debe estar incluido entre los límites 80-125%.*
4. El medicamento genérico debe contener al menos el 80% del principio activo que contiene el producto de referencia.
5. El cociente del AUC de la formulación test con respecto al AUC de la formulación de referencia para todos los sujetos debe estar incluido entre los límites 80-125%.

FARMACOS QUE HABITUALMENTE SE MONITORIZAN

Antibióticos	Antiepilépticos	psicofarmacos
Aminoglucósidos*	Fenitoína	Litio (8MIR)
Glicopéptidos*	Fenobarbital	Haloperidol
Inmunosupresores	Valproico	Clozapina
Ciclosporina*	Carbamazepina	Amitriptilina
Tacrolimus	Oxcarbazepina	Imipramina
	Lamotrigina	Otros
	Topiramato	Digoxina
		Teofilina

NO debemos hacer la determinación de los niveles plasmáticos si la concentración sérica se puede predecir con la dosis administrada.

BIOTRANSFORMACIÓN - METABOLISMO

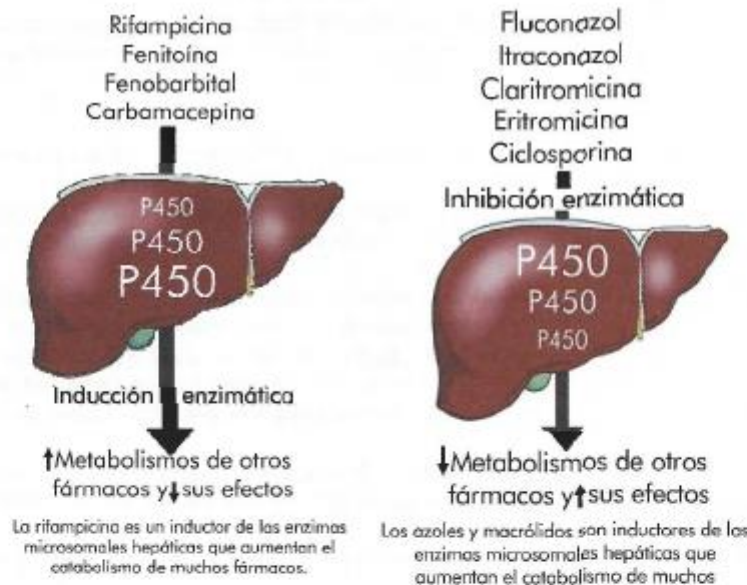
Modificaciones químicas que sufre un fármaco que los transforman en sustancias más hidrosolubles favoreciendo la excreción renal y biliar.

El hígado cuenta con dos tipos de reacciones químicas: las de fase I (oxidación, reducción, hidrólisis y decarboxilación) y las de fase II (acetilación ó conjugación con glucurónico ó sulfúrico). La conjugación con glucurónico es la forma más frecuente. Los metabolitos de la fase I pueden ser activos o inactivos farmacológicamente. Los de fase II suelen ser inactivos.

El citocromo P450 cataliza reacciones de fase I. Es mayoritariamente hepático. Existen varias familias y cada una metaboliza un grupo de fármacos con cierta superposición de especificidad de sustrato. Existen fármacos que inducir de forma preferente alguna enzima del CYP450 acelerando el metabolismo de este o el suyo propio (fenómeno de tolerancia metabólica). Otros fármacos son capaces de inhibir alguna de estas enzimas lo que produce retraso en el metabolismo de un fármaco. Estos fenómenos tienen latencia. Pueden explicar interacciones farmacológicas

La familia CYP3 representa el 50-60 % del total de citocromo P450. La CYP3A4 ha sido preguntada en el MIR.

CYP3A4



EXCRECIÓN O ELIMINACIÓN

Favorecen la eliminación: la hidrosolubilidad, el bajo Vd. y la escasa unión a proteínas del plasma.

En el riñón los fármacos se eliminan por: filtrado glomerular, secreción tubular mediante proteínas transportadoras y reabsorción tubular en función de liposolubilidad y pH de la orina

La mayoría de los fármacos eliminados por excreción biliar han sufrido conjugación hepática, pasan al intestino y se eliminan con las heces.

Los parámetros farmacocinéticos de eliminación son:

- El aclaramiento (Cl): relación entre velocidad de eliminación y concentración plasmática en un instante determinado
- Aclaramiento plasmático total (Cl_t): volumen de plasma liberado de fármaco por unidad de tiempo.
- Constante de eliminación (K): $K = Cl_t / V_d$.
- Vida media, semivida de eliminación ($t_{1/2}$): tiempo para que la concentración plasmática de un fármaco disminuya a la mitad. Esta constante solo es aplicable a fármacos con eliminación de orden uno.
- En la eliminación de orden uno la velocidad de eliminación depende de la cantidad de fármaco que hay en el organismo (más cuanto más hay) eliminándose una fracción constante de fármaco (ej. 50% cada 6h, vida media=6h). La eliminación de orden uno es la que siguen la mayoría de los fármacos y se produce cuando el sistema de eliminación no está saturado por el fármaco.
- Cuando el fármaco ha superado sus mecanismos de eliminación, la eliminación del fármaco sigue una eliminación de orden cero y se elimina una cantidad constante de fármaco (ej. 20mg cada 6h).

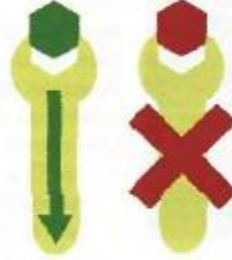
2.- FARMACODINAMIA

La actividad intrínseca es la capacidad de un fármaco de producir una respuesta cuando se une a su receptor (afinidad). Cuando un fármaco se une a su receptor y ocasiona una respuesta se le denomina agonista puro, si actividad intrínseca=1 ó parcial, si su actividad intrínseca 0-1. El antagonista puro tiene una actividad intrínseca=0 y su eficacia es nula.

El agonista parcial, administrado con un agonista puro, se comporta como un antagonista al impedir que el agonista de mayor eficacia active el receptor sobre el que él está unido.

Existen dos tipos de antagonismos importantes:

Antagonismo competitivo: El antagonista se une al receptor en el mismo sitio que el agonista con una eficacia nula. Si el antagonismo es reversible al aumentar la dosis de agonista se alcanza respuesta máxima.



Antagonista no competitivo. El antagonista se une al receptor en un lugar diferente induciendo un cambio conformacional que impide unión agonista o transducción de señal. El aumento de agonista NO permite una respuesta máxima.



3.- SITUACIONES ESPECIALES

ALTERACIÓN FC	ANCIANO	NINO (PRIMER AÑO)	GESTANTE
Absorción	↑ pH ↓ Motilidad ↓ Flujo	↑ pH Motilidad irregular ↑ Absorción sc	↑ pH ↓ Motilidad ↑ Absorción sc e im
Distribución	↓Vd hidrosol ↑Vd liposol ↓ Albúmina ↑Fco libre	↑Vd hidrosol ↓Vd liposol ↓ Proteínas plasma ↑Fco libre	↓ Albúmina ↑Fco libre
Metabolismo	↓CYP (CYP3A4)	↓CYP → 1año → ↑CYP	↑↑ CYP ↑Conjugación Gluc
Eliminación	↓FG ↓Flujo Renal ↓Túbulos	↓FG < 1año ↓Túbulo < 2-3años	↑↑FG ↑↑Flujo Renal
ALTERACIÓN FD	↑ CV-SNC-Anticoagulantes	↑ Anticoagulante ↓ Adr Digoxina	↓Heparina ↑Insulina

En el anciano la polifarmacia favorece el **incumplimiento y las interacciones lo que motiva toxicidad e ineficacia.**

En la gestante los efectos sobre el feto (efecto teratógeno): aborto, muerte fetal, alteraciones del desarrollo, alteraciones del crecimiento o alteraciones diferidas.

La FDA ha establecido una clasificación de seguridad de fármacos durante el embarazo. Esta clasificación se realiza en función del **grado de evidencia (estudios) que se dispone para cada fármaco.**

CLASE	% F	ESTUDIOS	FARMACOS
A	2%	No riesgo en estudios en embarazadas	Ácido Fólico
B	18%	No riesgo en estudios en animales (no estudios embarazadas) Riesgo en estudios en animales no confirmado en embarazadas	Paracetamol Cimetidina Amoxicilina Cefotaxima Omeprazol
C	49%	Riesgo en estudios en animales Estudios no disponibles (ni en animales ni en embarazadas)	Teofilina Lamotrigina Levetiracetam Fluoxetina Ciprofloxacina Salmeterol
D	22%	Riesgo en estudios investigación / Postcomercialización	IECAS Aspirina Fenitoína Valproico Tetraciclina
X	6%	Riesgo inaceptable >> Beneficio.	Testosterona Estrógenos Warfarina Talidomida Isotretinoína Metrotexate

INSUFICIENCIA RENAL

La excreción renal está disminuida y que el riñón es muy sensible a nefrotóxicos que pueden ocasionar una mayor disminución de la función renal (50% de los casos de nefrotoxicidad son por Aminoglucósidos).

La insuficiencia renal afecta principalmente a fármacos que se excretan de forma inalterada por la orina (Aminoglucósidos, Penicilinas, Cefalosporinas, Litio, Metotrexate, Cimetidina y Atenolol), menos a los que tienen otras vías de excreción (Digoxina, Etambutol, Anfotericina B, Vancomicina, Cisplatino) y nada a los que se excretan por otras vías (Rifampicina).

Es importante ajustar la dosis y vigilar la función renal.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA

En las hepatopatías la biotransformación de fármacos es difícil de estimar. El hecho de que el metabolismo del fármaco y su excreción biliar se vean alterados de forma distinta en cada enfermedad y que no dispongamos de un parámetro global de eliminación (como aclaramiento renal) hace difícil prever la necesidad de ajuste de la dosis.

Las Benzodiazepinas, Teofilina y los Macrólidos deben de ser utilizados con precaución.

Los profármacos necesitan ser metabolizados por el hígado para activarse. Esto se reduce en hepatopatía.

4.- REACCIONES ADVERSAS

Toxicidad farmacológica: cualquier efecto no deseado con el uso de un fármaco. Si ese efecto se produce a una dosis aceptada para terapéutica, prevención o diagnóstico de enfermedad se denomina efecto adverso.

La clasificación de Park and Coleman establece varios tipos de reacciones adversas

TIPOS DE REACCIONES ADVERSAS		
	TIPO A	TIPO B
Predecible	SI	NO
Dep dosis	SI	NO
Gravedad	↓	↑
Causa	Acción farmacológica	Inmunología / genética del individuo
Frecuencia	↑	↓
Manejo	Bajar dosis	Retirar fármaco
Clases	E. colateral E. secundario	R. alérgica R. idiosincrásica

Efecto colateral derivado de una acción farmacológica o de la falta de especificidad de la misma.

Efecto secundario se produce como efecto no deseado consecuencia del efecto terapéutico que deriva de la acción principal del fármaco.

Reacción idiosincrásica consecuencia de una dotación genética que determina una dotación enzimática particular

Reacción alérgica consecuencia de mecanismos inmunológicos que modifican la respuesta habitual a un fármaco. Requiere sensibilización previa

1. La Tipo C es consecuencia de tratamientos prolongados (discinesias con la Dopamina, nefropatía por analgésicos...)
2. La Tipo D son reacciones demoradas en el tiempo: carcinogénesis y teratogénesis

La Farmacovigilancia tiene como objetivo identificar, evaluar y prevenir las reacciones adversas a fármacos.

El sistema de notificación espontánea o de "Tarjeta amarilla" es el mecanismo puesto en marcha por la OMS y aceptado por el Sistema Español de Farmacovigilancia para la identificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos, una vez comercializados. Las notificaciones son enviadas voluntariamente por los profesionales sanitarios



Los criterios de Karch y Lasagna permiten clasificar las reacciones adversas en definidas, probables, posibles o condicionales según unos criterios. Una adecuada secuencia temporal es el único criterio necesario.

KARCH LASAGNA	Def	Prob	Pos	Cond
Secuencia temporal	SI	SI	SI	SI
Respuesta fármaco conocida	SI	SI	SI	NO
Mejoría con retirada fármaco	SI	SI	SI/NO	SI/NO
Reaparición reacción con reintroducción	SI	??	??	??
Explicación alternativa	NO	NO	SI	SI

5.- INTERACCIONES

Modificación del efecto de un fármaco (cuantitativa o cualitativamente) como consecuencia de la administración de otro fármaco, sustancia endógena o alimento.

Las interacciones pueden ser:

- o Beneficiosas. Buscadas para aumentar la eficacia y reducir la dosis. Ej. Sinergismos de dos antibióticos
- o Perjudiciales. Producen ineficacia o Toxicidad y deben de ser evitadas.

La aparición de interacciones debe de ser vigilada siempre pero especialmente en las siguientes situaciones: politerapia, fármacos con estrecho margen terapéutico, fármacos con elevada unión a proteínas del plasma, fármacos inductores o inhibidores del metabolismo hepático, fármacos que produzcan disminución de la excreción renal y/o nefrotoxicidad y situaciones que modifiquen el pH sanguíneo o urinario

Las interacciones pueden ser farmacocinéticas o farmacodinámicas.

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS		
Proceso	Motivo	Ejemplo
Absorción	<ul style="list-style-type: none"> ↑ pH gástrico ↓ Vaciamiento gástrico ↓ Peristaltismo 	Antiácidos Opioides
Distribución	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Unión Prot Plasma Alteración pH sangre 	AINES
Metabolismo	<p style="text-align: center;">INDUCTORES</p> <p style="text-align: center;">INHIBIDORES</p>	<p>Rifampicina Fenitoína Fenobarbital Carbamacepina</p> <p style="text-align: center;">P450 P450 P450</p> <p style="text-align: center;">Inducción enzimática</p> <p style="text-align: center;">↑ Metabolismos de otros fármacos y ↓ sus efectos</p> <p style="font-size: small;">La rifampicina es un inductor de las enzimas microsomiales hepáticas que aumentan el metabolismo de muchos fármacos.</p> <p>Fluconazol Itraconazol Claritromicina Eritromicina Ciclosporina</p> <p style="text-align: center;">Inhibición enzimática</p> <p style="text-align: center;">P450 P450 P450</p> <p style="text-align: center;">↓ Metabolismos de otros fármacos y ↓ sus efectos</p> <p style="font-size: small;">Los azoles y macrólidos son inductores de las enzimas microsomiales hepáticas que aumentan el metabolismo de muchos fármacos.</p>
Eliminación	Transportador tubular pH urinario	Probenecid-Penicilina

INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

Adición	
Sinergismo	
Potenciación	
Antagonismo competitivo	
Antagonismo no competitivo	

6.- FARMACOS GENÉRICOS

Las Especialidades Farmacéuticas Genéricas (EFG) deben demostrar mismo efecto e indicaciones con seguridad similar.

Son requisitos:

Composición cuantitativa y cualitativa igual en principio activo (el excipiente puede variar)

Equivalencia terapéutica: estudios de bioequivalencia que muestren que el intervalo de confianza del 90% del cociente de las medias de la formulación test con respecto a la formulación de referencia para AUC y C_{máx.} esté incluido entre los límites 80-125%.

No biodisponibilidad especial ni margen terapéutico estrecho.

Identificación con las siglas EFG en la etiqueta

ANEXO I: CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS SEGÚN LA FDA PARA EMBARAZO

A	Ácido Fólico
B	Paracetamol Naproxeno Ibuprofeno Amoxicilina Eritromicina Cefalosporinas Etanercept Adalimumab Infiximab Alfametildopa Metformina Gliburide Insulina Aspart Budesonida AntiH1 (Cetirizida, Loratadine, Difenhidramina)
C	Corticosteroides Quinolonas Telitromicina Rifampicina Ketoconazol Fluconazol Rituximab Bevacizumab Lamotrigina Levetiracetam (Es)Citalopram Fluoxetina Sertralina Venlafaxina Bupropion Duloxetina Clozapina Digoxina Tolbutamida Clorpropamida Glargina Heparina IBP AntiH2 Cromonas Montelukast Fluticasona Beclometasona Salmeterol Formoterol Teofilina
D	AAS Colchicina Tetraciclinas Aminoglucósidos Sulfamidas Ciclofosfamida Micofenolato Mofetil Busulfán Clorambucil D-Penicilamina Trastuzumab Valproico Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital Litio Paroxetina Diazepam Risperidona Quetiapina Ziprasidona Olanzapina IECAS* ARAII Atenolol Estatinas Metimazol Propiltiouracilo
X	Metrotexate Talidomida Leflunomida Retinoides Flurazepam Temazepam Triazolam Warfarina Andrógenos Progesterona Estrógenos Misoprostol Iodo 131

ORDENADOS POR GRUPOS

Ácido Fólico	A	Ciclofosfamida	D	(Es)Citalopram	C	Metformina	B
Paracetamol	B	Micofenolato Mofetil	D	Fluoxetina	C	Gliburide	B
Naproxeno*	B	Busulfán	D	Sertralina	C	Tolbutamida	C
Ibuprofeno*	B	Clorambucil	D	Venlafaxina	C	Clorpropamida	C
Aspirina	D	Penicilamina	D	Bupropion	C	Glargina	C
Corticosteroides	C	Metrotexate	X	Duloxetina	C	Aspart Insulina	B
Colchicina	D	Talidomida	X	Paroxetina	D	Heparina	C
Amoxicilina	B	Leflunomida	X	Diazepam	D	Warfarina	X
Eritromicina	B	Retinoides	X	Flurazepam	X	Andrógenos	X
Cefalosporinas	B	Etanercept	B	Temazepam	X	Progesterona	X
Quinolonas	C	Adalimumab	B	Triazolam	X	Estrógenos	X
Telitromicina	C	Infiximab	B	Clozapina	B	Misoprostol	X
Rifampicina	C	Rituximab	C	Risperidona	C	Iodo 131	X
Tetraciclinas	D	Bevacizumab	C	Quetiapina	C	Propiltiouracilo	D
Aminoglucósidos	D	Trastuzumab	D	Ziprasidona	C	Metimazol	D
Sulfamidas	D	Lamotrigina	C	Olanzapina	C	Budesonida	B
Ketoconazol	C	Levetiracetam	C	IECAS*	D	Fluticasona	C
Fluconazol	C	Valproico	D	ARA II	D	Beclometasona	C
IBP	B	Carbamazepina	D	Atenolol	D	Salmeterol	C
AntiH2	B	Fenitoína	D	Alfametildopa	B	Formoterol	C
Cromonas	B	Fenobarbital	D	Digoxina	C	AntiH1	B
Montelukast	B	Litio	D	Estatinas	D	Teofilina	C

El Naproxeno y el Ibuprofeno son D en el 3TM. Los IECAS pueden ser considerados C en el 1TM.

ANEXO 2: SUSTRATOS INHIBIDORES E INDUCTORES DEL CYP3A4

SUSTRATOS	INHIBIDORES	INDUCTORES
Ciclosporina	Ciclosporina	Ciclosporina
Ciclofosfamida		Ciclofosfamida
Tacrolimus		Tacrolimus
Tamoxifeno		Tamoxifeno
Alprazolam		Alprazolam
Midazolam		Midazolam
Triazolam		Triazolam
Temazepam		Temazepam
Clonazepam		Clonazepam
Amitriptilina		Amitriptilina
Imipramina		Imipramina
Clomipramina		Clomipramina
Citalopram		Citalopram
Sertralina	Sertralina	Sertralina
Fluoxetina	Fluoxetina	Fluoxetina
Haloperidol		Haloperidol
Clozapina		Clozapina
Quetiapina		Quetiapina
Cisaprida		Cisaprida
Carbamazepina		Carbamazepina
Valproico		Valproico
Donepezilo		Donepezilo
Teofilina		
Nifedipino		Nifedipino
Nimodipino		Nimodipino
Amlodipino		Amlodipino
Digoxina		Digoxina
Diltiazem	Diltiazem	Diltiazem
Verapamilo	Verapamilo	Verapamilo
Amiodarona	Amiodarona	Amiodarona
Losartán		Losartán
Atorvastatina		Atorvastatina
Pravastatina		Pravastatina
Simvastatina		Simvastatina
Lovastatina		Lovastatina
Clopidogrel		Clopidogrel
Ketoconazol	Ketoconazol / Fluconazol	Ketoconazol
Itraconazol	Itraconazol	Itraconazol
Cotrimazol	Cotrimazol	Cotrimazol
Eritromicina	Eritromicina	Eritromicina
Claritromicina	Claritromicina	Claritromicina
Ƴifampicina		Ƴifampicina
Dexametasona		Dexametasona
Prednisona		
Paracetamol		
Omeprazol	Ranitidina	
Lansoprazol	Cimetidina	
Ondansetron		
Etinilestradiol (estrógeno de ACO)	Etinilestradiol	Gestodene (Progestágeno)

Nota El Acenocumarol (al igual que la propia Fenitoína y AINEs) es metabolizado por CYP2C9. Rifampicina, Fenobarbital y Fenitoína son inductores de esta isoenzima y Fluconazol y Ketoconazol son inhibidores de la misma.

VIAS ENTERALES	
ORAL	
☺ Facilidad de administración	
☺ Barata	
☹ Lenta (Urgencia)	
☹ Contraindicada: Vómitos-Disfagia-Coma	
☹↓ Biodisponibilidad motivada por:	
<ul style="list-style-type: none"> • Primer paso hepático • Interacciones • ↑Acidez y ↓Vaciado gástrico 	
SUBLINGUAL	
☺ Rápida (en comparación enterales)	
☺ Evita primer paso hepático	
☺ Requiere poca colaboración	
☹ ↓ Formulaciones	
RECTAL	
☺ Tratamiento local	
☺ Útil en vómitos disfagia o coma	
☺ Evita parcialmente primer paso hepático	
☹ Incómoda	
☹ Absorción cómoda y errática	



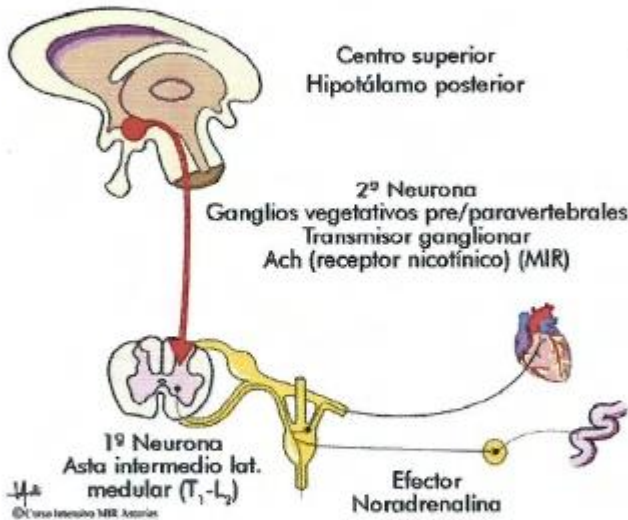
VIAS PARENTERALES	
SUBCUTÁNEA	
☺ Rápida (en comparación con enterales)	
☺ Fácil (comparación con parenterales)	
☺ Útil para fármacos inactivables vo (ej. Insulina).	
☺ Instrumentación +	
☹ Riesgo de lesiones cutáneas	
INTRAMUSCULAR	
☺ Rápida (urgencia)	
☺ Asegurar el cumplimiento terapéutico	
☺ Útil en malabsorción (ej. B12 Im)	
☺ Instrumentación ++	
☹ Riesgo de lesiones cutáneas	
☹ Contraindicada en alteraciones hemostasia	
INTRAVENOSA	
☺ Rápida (urgencia)	
☺ Fármacos de elevado pm y grandes volúmenes	
☺ Biodisponibilidad 100%	
☺ Instrumentación +++	
INTRA-ARTERIAL	
☺ Acceso inmediato órgano diana.	
☹ Restringida a QT, Fibrinolíticos	

CATEGORÍA FÁRMACOS FDA

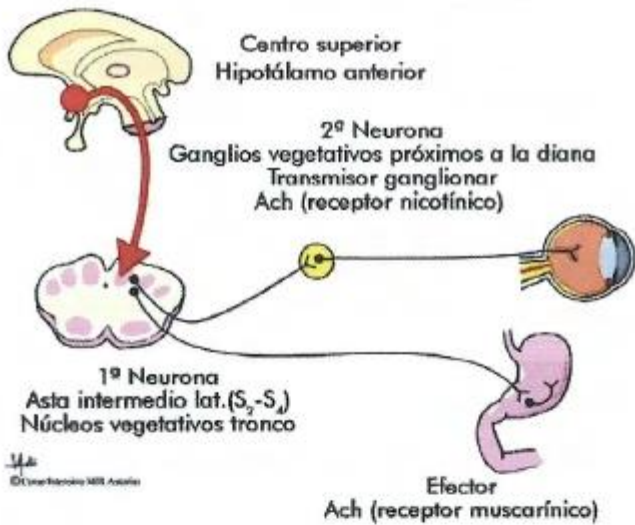
		A	A: Ácido Fólico. Levotiroxina
		B	B: Penicilinas. Cefalosporinas. Macrólidos. Alfametildopa. Insulina. Heparina. Clopidogrel. Paracetamol.
		C	C: Lamotrigina. Levetiracetam.
		D	D: IECA. Aspirina. Valproico.
		X	La primera columna determina estudios en animales y la segunda, en embarazadas. Signo correcto: estudios no muestran riesgo. Signo error: estudios muestran riesgo. Signo interrogante: estudios no disponibles

1. Introducción

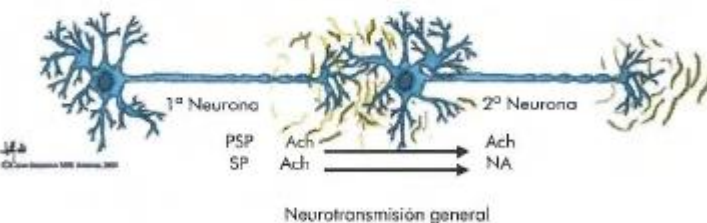
- En el SNV-Simpático, la primera neurona se encuentra localizada en el asta intermedio-lateral de la médula espinal (toracolumbar). La segunda neurona se halla en la mayoría de los casos en la cadena paravertebral.



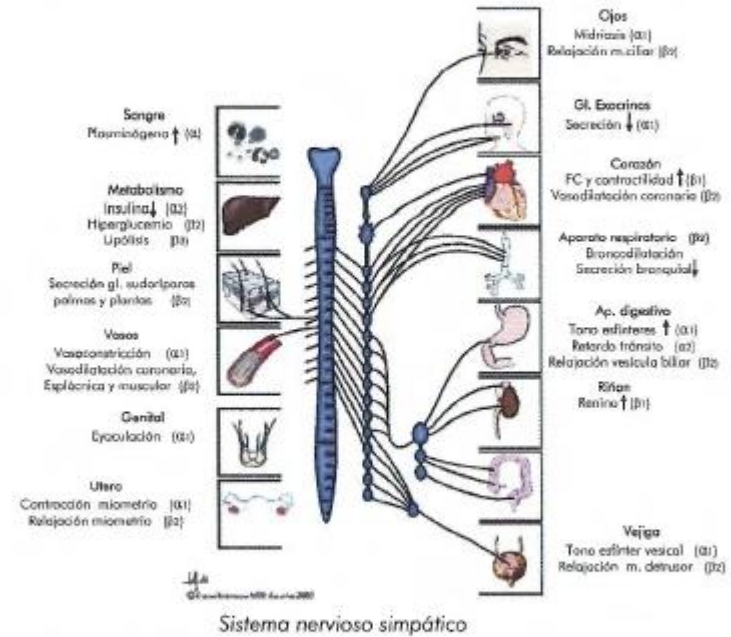
- En el SNV-Parasimpático, la primera neurona se halla en el mesencéfalo, bulbo y en la región sacra de la médula espinal. La segunda neurona se localiza en ganglios muy próximos al sistema efector.



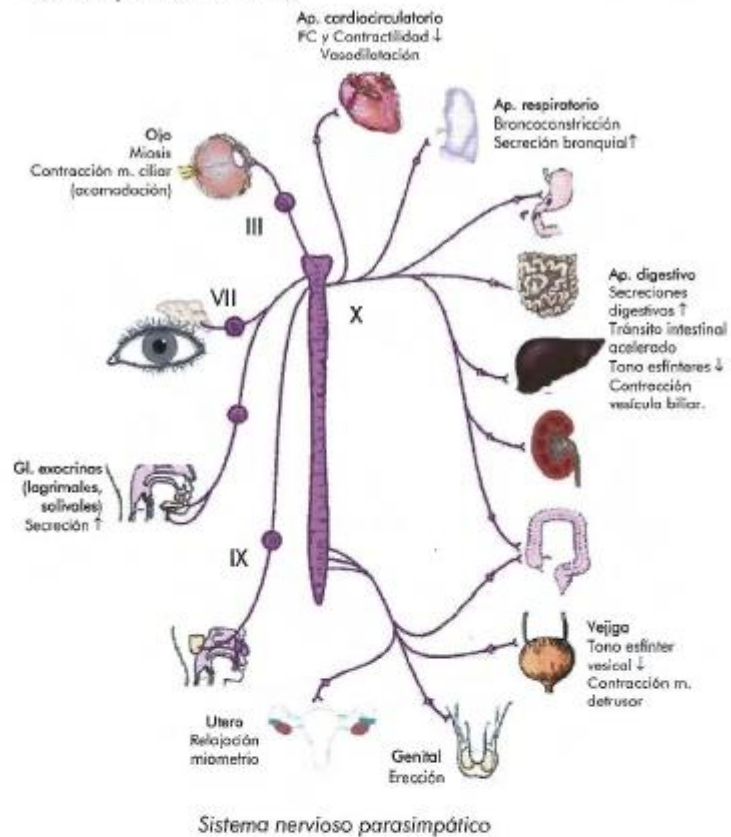
- En la primera sinapsis de simpático y parasimpático se libera Acetilcolina (ACh) (MIR), mientras en la segunda sigue siendo Acetilcolina en el parasimpático y Noradrenalina (NA) en el simpático. En la glándula sudorípara ecrina el neurotransmisor de la segunda sinapsis sigue siendo Acetilcolina. En la glándula sudorípara apocrina, el neurotransmisor de la segunda sinapsis es la Adrenalina.
- La inervación de la mayor parte de los órganos del cuerpo suele ser dual. Sin embargo, médula adrenal, riñón, músculo piloerector y glándula sudorípara sólo se inervan con el Simpático.



- El simpático o toracolumbar se activa ante situaciones de estrés produciendo una respuesta global y difusa por todo el organismo: estimulación cardiovascular, redistribución sanguínea hacia corazón y músculos, broncodilatación, midriasis y aumento de nutrientes en plasma desde su reservorio (hígado y tejido adiposo).



- Pese a todo, sólo el parasimpático o craneosacro se considera fundamental para la vida por mantener la homeostasis de las funciones de digestión, descanso y secreción de las diferentes glándulas (endocrinas y exocrinas). Su respuesta es discreta y más localizada.



- MIR 02 (7488): En relación a las acciones fisiológicas de los neurotransmisores siguientes, una de ellas es FALSA. Señálela:
- Noradrenalina – vasoconstricción esplénica.
 - Adrenalina – Glucogenólisis.
 - Dopamina – Vasoconstricción renal.
 - Acetilcolina – Aumento del tono de la musculatura intestinal.
 - Noradrenalina – Inhibición de liberación insulina.

2. Simpático

• Receptores simpáticos y sus efectos

α_1	Vasoconstricción Relajación múscula lisa/Contracción de esfínteres Midriasis
α_2	↓ Secreción insulina Agregación plaquetar ↓ Liberación catecolaminas (Rcp presinápticos)
β_1	Activación cardíaca (↑ FC ↑ Contracción) ↑ Secreción renina ↑ Lipólisis
β_2	Vasodilatación (coronarias) Broncodilatación Relajación músculo liso intestinal y uterino
β_3	↑↑ Lipólisis

- La Catecolaminas (Noradrenalina, Adrenalina, Dopamina) tienen como precursor a la Tirosina y son metabolizadas por COMT (intersináptica) (MIR) o MAO (intramitocondrial), originando ácido vanilmandélico y meta- y normetanefrinas como metabolitos, eliminados por orina.
- Inhibidores selectivos de:

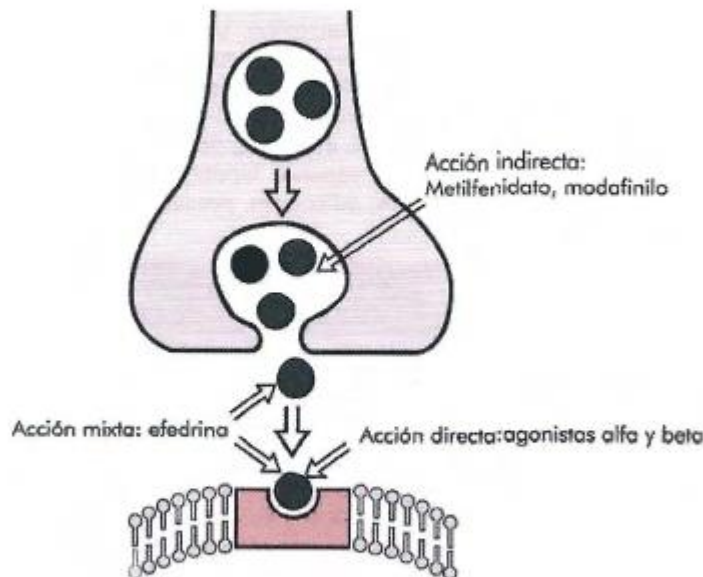
MAO-A	Clorgilina Moclobemida	Antidepresivos
MAO-B	Selegilina Rasagilina	Tto Parkinson
COMT	Entacapona	Tto Parkinson

MIR 00 (6966): Cuál de las siguientes es la enzima responsable del catabolismo de las catecolaminas, localizada fundamentalmente en el espacio extraneuronal y utilizada como diana terapéutica en algunas enfermedades neurodegenerativas?:

1. Dopamina beta hidroxilasa.
2. Acetil colinesterasa.
3. Monoaminoxidasa A.
4. Catecol-O-metil transferasa.*
5. N-metil transferasa.

3. Simpaticomiméticos

- Los simpaticomiméticos pueden actuar estimulando el receptor (directos), favoreciendo la liberación de catecolaminas (indirectos) o por ambos mecanismos (mixtos).



3.1. Agonistas directos

- Catecolaminas endógenas (Adrenalina, Noradrenalina, Dopamina) y α y β -agonistas.

CATECOLAMINAS FISIOLÓGICAS Y SINTÉTICAS

- La Adrenalina, que estimula los receptores α y β (MIR), está

indicada en shock anafiláctico (5 MIR), parada cardíaca (2 MIR), broncoespasmo (MIR).



repeMIR

INDICACIONES DE LA ADRENALINA

Shock Anafiláctico (5+) y parada cardíaca (2+)

MIR 10 (9523): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones **NO** es correcta con respecto a la reanimación cardiopulmonar avanzada en el servicio de urgencias hospitalarias?:

1. Aun en caso de asistolia debe intentarse desfibrilación como primera opción.*
2. La energía inicial recomendada para desfibrilar con un desfibrilador bifásico es de 150-200 J y de 360 J con uno monofásico
3. La adrenalina continúa siendo la catecolamina de elección para el tratamiento de la parada cardíaca en todos los ritmos.
4. La dosis de adrenalina por vía intratraqueal es de 3 mg diluida en al menos 10 ml de agua estéril.
5. En caso de que la fibrilación ventricular/taquicardia ventricular persista tras 3 choques, debe administrarse un bolo de 300 mg de amiodarona.

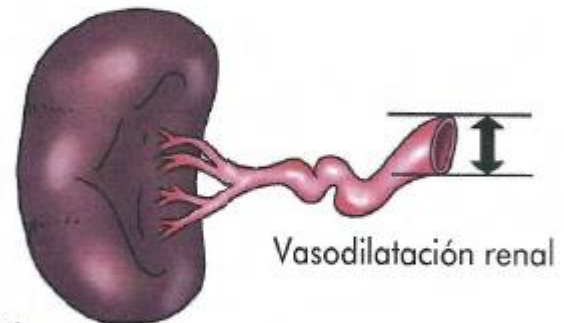
MIR 13 (10179): Acude al Centro de Salud un niño de 4 años que, 5 minutos antes, comienza con cuadro de angioedema en cara, conjuntivitis, congestión nasal y ronquera, coincidiendo con la ingesta de una cucharada de yogur que le dieron por error en el colegio. Entre los antecedentes está diagnosticado de alergia a proteínas de leche de vaca. En la exploración se constata hipotensión leve, frecuencia cardíaca 110 lat/min, Sat.: O₂ 93%, está pálido y algo sudoroso, con sibilancias diseminadas. ¿Cuál es el primer tratamiento de elección?

1. Provocar el vómito.
2. Adrenalina 1/1000 subcutánea.
3. Adrenalina 1/1000 intramuscular.*
4. Metilprednisona intramuscular.
5. Salbutamol nebulizado.

- Noradrenalina y Dopamina se usan en el shock cardiogénico (MIR), pero si existe mala perfusión renal está más indicada la Dopamina, por producir vasodilatación renal (MIR) y esplácnica.

MIR 08 (9023): Uno de los siguientes fármacos **NO** se utiliza para el tratamiento del shock cardiogénico. Indique cuál:

1. Milrinona.
2. Dobutamina.
3. Verapamilo.*
4. Dopamina.
5. Noradrenalina.



© Curso Intensivo MIR. Agosto 2011

La Dopamina produce vasodilatación renal

- L-Dopa es el tratamiento de elección en la enfermedad de Parkinson. El 90% de la L-Dopa se transformaría en Dopamina a nivel periférico por la dopa-decarboxilasa produciendo náuseas, vómitos, hipotensión y arritmias si no fuese por la asociación de la L-Dopa con un inhibidor de la dopa-decarboxilasa periférica (Carbidopa o Benserazina) que evita parcialmente estos efectos adversos. Otros efectos adversos son las fluctuaciones motoras y los trastornos psiquiátricos.

AGONISTAS α_1

- **Fenilefrina** (agonista puro α_1) se utiliza como descongestionante nasal. Produce midriasis por lo que está **contraindicado** su uso en glaucoma de ángulo cerrado (MIR). Produce vasoconstricción (aumento de presión arterial) sin efectos cardíacos directos (posible bradicardia refleja (MIR) si se administra vía intravenosa).
- **Fenilpropanolamina** y la **Oximetazolina** se usan como descongestionantes nasales.
- **Metoxamina** y el **Metaramino** se usan para tratar la hipotensión durante la anestesia general y en urgencias hipotensivas.

AGONISTAS α_2 DE ACCIÓN CENTRAL

- Actúan sobre los receptores α_2 bulbares inhibiendo el centro vasomotor simpático (MIR). Deben ser retirados gradualmente para evitar hipertensión de rebote (MIR).
- **Clonidina** se utiliza como en la desintoxicación de opioides. Su uso como antihipertensivo es muy limitado.
- **Alfa-Metildopa** es de elección en HTA del embarazo (3MIR). Puede producir hepatitis crónica activa (MIR), anemia hemolítica y síndrome rígido-acinético (MIR).



repeMIR

Tratamiento de la hipertensión durante el embarazo con Alfa-Metildopa (3+).

MIR 10 (9346) Acude a nuestra consulta una mujer de 35 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial esencial desde hace 4 años. La paciente ha estado bien controlada con Enalapril 20 mg cada 12 horas. Desde hace dos meses está embarazada y es remitida por su médico de atención primaria para seguimiento. Tras el estudio pertinente decidimos hacer una serie de medidas ¿cuál es la correcta?:

1. Mantener el mismo tratamiento ya que está bien controlada.
2. Reducir la dosis del comprimido ya que posiblemente necesite menos dosis.
3. Cambiar a un Antagonista de los Receptores de la Angiotensina II porque producen menos tos y edemas en miembros inferiores.
4. Retirar la medicación hipotensora ya que la tensión está bien controlada.
5. Cambiar a Alfametildopa.*

AGONISTAS β_1

- La **Dobutamina** se usa en la insuficiencia cardíaca congestiva y shock cardiogénico (MIR).

AGONISTAS β_2

- **Salbutamol** (VM=4-5H) **Terbutalina** (VM=4-5H), **Salmeterol** (VM=12H), **Formoterol** (VM=12H), son de elección en el asma (crisis los dos primeros y mantenimiento los dos últimos) (1MIR) por su efecto broncodilatador (2MIR). Se utilizan también en el EPOC (2MIR). Consiguen relajación de la musculatura lisa de las vías aéreas de pequeño y gran calibre (MIR). Se utilizan por vía inhalatoria (actúa localmente y minimiza efectos secundarios sistémicos) (2MIR). Producen hipopotasemia por lo que pueden usarse en el tratamiento de la hiperpotasemia. Su selectividad β_2 no es total produciendo temblor y palpitaciones (efecto estimulante cardíaco) (MIR).
- **Ritodrina** era un tocolítico usado en el parto pretérmino. Actualmente, se utiliza Atosibán (antagonista de los receptores de Oxitocina).

MIR 08 (8839): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta con referencia al uso de agonistas beta-2 adrenérgicos en crisis de broncoespasmo?:

1. Los beta-2 adrenérgicos carecen de efectos estimulantes cardíacos.
2. Son eficaces por vía oral.
3. Consiguen relajación de la musculatura lisa de vías aéreas de pequeño y gran calibre.*
4. Tienen efectos anti-inflamatorios bronquiales.
5. Su potencia como broncodilatadores es similar a la de la Aminofilina.

MIR 09 (9113): Por lo que hace referencia al tratamiento del asma bronquial, una de las siguientes respuestas es **FALSA**:

1. El Salbutamol se indica como medicación de rescate.
2. La prednisona oral a pequeñas dosis puede estar indicada en el asma inestable moderada.
3. Los glucocorticosteroides inhalados se metabolizan en el hígado.
4. Los agonistas adrenérgicos-beta2 pueden emplearse en combinación con los glucocorticosteroides inhalados en el asma persistente leve-moderada.
5. El efecto del Salmeterol dura 24 horas.*

MIR 11 (9591): En un paciente con asma bronquial que presenta síntomas diurnos diarios, síntomas nocturnos más de una noche por semana y que muestra en su espirometría un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) del 70% del valor predicho. ¿Cuál es el tratamiento de mantenimiento más apropiado?:

1. Corticoides inhalados a dosis bajas y agonistas B2-adrenérgicos inhalados de acción corta.
2. Corticoides inhalados a dosis bajas y agonistas B2-adrenérgicos inhalados de acción prolongada.*
3. Corticoides inhalados a dosis elevadas y antagonistas de los leucotrienos.
4. Antagonistas de los leucotrienos y agonistas B2-Adrenérgicos inhalados de acción prolongada.
5. Antagonistas de los leucotrienos y teofilinas.

MIR 13 (10132): Un paciente asmático de 55 años acude a Urgencias con una agudización. Una hora después de la administración de oxígeno suplementario y dos nebulizaciones de salbutamol el paciente no mejora. A la exploración respira a 42 rpm con tiraje supraclavicular y presenta sibilancias inspiratorias y espiratorias diseminadas. El flujo pico ha bajado de 310 a 220 L/min. Una gasometría extraída con oxígeno al 28% muestra una pO2 de 54 mmHg y una pCO2 de 35 mmHg. ¿Cuál de las siguientes actitudes le parece **MENOS** indicada?:

1. Aumentar el flujo de oxígeno.
2. Administrar 80 mg de metilprednisolona iv.
3. Nebulizar bromuro de ipratropio junto con salbutamol cada 20 minutos.
4. Administrar magnesio intravenoso
5. Iniciar ventilación mecánica no invasiva.*



repeMIR

Agonistas β_2 son broncodilatadores (2+) y se usan en el asma (11+) y en el EPOC (2+).

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

- Se dividen en ergóticos (Bromocriptina, Lisuride) útiles en el tratamiento de la hiperprolactinemia / prolactinoma (6MIR) y no ergóticos (Ropirinol, Pramipexol y Rotigotina que se utilizan en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson precoz o bien en fase tardía asociado a L-Dopa) (MIR).
- **Efectos adversos**: náuseas, vómitos, hipotensión, trastornos psiquiátricos (alucinaciones, adicciones, pesadillas), distonías y eritromelalgia.



repeMIR

Los agonistas dopaminérgicos se utilizan en el tratamiento de la hiperprolactinemia y el prolactinoma (6+).

MIR 02 (7311): Mujer de 38 años de edad que consulta por amenorrea secundaria de 3 años de evolución. La concentración de prolactina es de 130 ng/ml (normal hasta 20 ng/ml). RNM detecta macrotumor de 2,8 cm de diámetro con expansión lateral izquierda. No alteraciones visuales. ¿Cuál sería el tratamiento de elección?:

1. Cirugía por tratarse de un macrotumor.
2. Radioterapia hipofisaria.
3. Radioterapia hipofisaria previa a cirugía.
4. Tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos.*
5. Somatostatina subcutánea previa a cirugía.

MIR 09 (9128): Nos consulta un hombre de 49 años, diestro, por temblor y torpeza en su mano derecha de 3 meses de evolución. Salvo una hipercolesterolemia que trata con dieta, no tiene otros antecedentes relevantes. En la exploración del miembro superior derecho se objetiva temblor de reposo que aparece con la distracción, rigidez espontánea en rueda dentada y una marcada bradicinesia. En el miembro inferior derecho se observa una mínima pero evidente afectación del taconeo. No tiene alteraciones semiológicas en los miembros izquierdos y los reflejos posturales son normales. El paciente comenta espontáneamente que los síntomas han comenzado a afectar su vida personal y laboral. ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas es la más indicada en este caso, especialmente si queremos reducir el riesgo de disquinesias o fluctuaciones motoras?

1. Agonista de la Dopamina.*
2. Levodopa/Carbidopa de liberación estándar.
3. Levodopa/Carbidopa de liberación "retard".
4. Levodopa/Carbidopa estándar + estacapona.
5. Levodopa/Carbidopa estándar + rasagilina.

3.2. Agonistas indirectos

- Se utilizan dos derivados de la amfetamina. Metilfenidato es de elección en niños con TDAH (2MIR). Modafinilo se utiliza en el tratamiento de la narcolepsia.

MIR 02 (7397): Acuden a la consulta unos padres con su hijo de 8 años. Tanto ellos como los profesores están preocupados porque el niño es muy inquieto, no para en clase, siempre está molestando y no se centra ni un momento en sus tareas. Se diagnostica trastorno por déficit de atención con hiperactividad. En lo referente a los psicofármacos ¿cuál sería su elección?

1. Un ansiolítico de vida media corta.
2. Un derivado amfetamínico.*
3. Un neuroléptico incisivo.
4. Un antidepresivo.
5. Un antiépiléptico.

MIR 11 (9691): Señale cual de los siguientes tratamientos está indicado para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

1. Fluoxetina.
2. Haloperidol.
3. Sertralina.
4. Metilfenidato.*
5. Clozapina.

- Cocaína inhibe la ATP responsable de la recaptación de la Noradrenalina.

3.3. Agonistas mixtos

- Efedrina es un vasoconstrictor y un broncodilatador y se utiliza como descongestionante nasal. Puede utilizarse en la hipertensión ortostática.

RESUMEN DE LOS SIMPÁTICOMIMÉTICOS (Fármaco-Indicación)

AGONISTAS DIRECTOS

CATECOLAMINAS

Adrenalina	Shock anafiláctico Parada cardíaca Broncoespasmo.
------------	---

Noradrenalina Dopamina	Shock cardiogénico/séptico
------------------------	----------------------------

AGONISTAS ALFA-1

Fenilefrina Oximetazolina Fenilpropranolamina	Descongestionante nasal
--	-------------------------

Metoxamina Metaramino	Hipotensión grave
-----------------------	-------------------

AGONISTAS ALFA-2

Clonidina	Desintoxicación opioides
-----------	--------------------------

Alfa-Metil dopa	HTA embarazo
-----------------	--------------

AGONISTAS B1

Dobutamina	ICC / Shock cardiogénico
------------	--------------------------

AGONISTAS B2

Salbutamol Terbutalina	Asma (crisis)
------------------------	---------------

Salmeterol Formoterol	Asma (mantenimiento)
-----------------------	----------------------

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Bromocriptina Lisuride	Hiperprolactinemia
------------------------	--------------------

Pramipexol Ropirinol Rotigotina	Enfermedad Parkinson
---------------------------------	----------------------

AGONISTAS INDIRECTOS

Metilfenidato	TDAH
---------------	------

Modafinilo	Narcolepsia
------------	-------------

AGONISTAS MIXTOS

Efedrina	Descongestionante nasal
----------	-------------------------

4. Simpaticolíticos

4.1. Antagonistas alfa

- Los bloqueantes α_1 y α_2 son Fentolamina y Fenoxibenzamina. Se utilizan en el feocromocitoma: prevención preoperatoria de las crisis HTA (Fenoxibenzamina) (6MIR) y su tratamiento (Fentolamina) (MIR).

MIR 90 (2668): En el tratamiento de la hipertensión arterial maligna de pacientes con feocromocitoma, ¿cuál de los siguientes fármacos emplearía?

1. Diazóxido.
2. Enalapril.
3. Nitroprusiato.
4. Fentolamina.*
5. Clonidina.

MIR 10 (9421) Hombre de 45 años que consulta por episodios de cefalea acompañados de sudoración profusa y cifras de tensión arterial elevadas (190/110 mmHg). La exploración es normal. La analítica muestra leucocitosis con desviación izquierda siendo elevados los niveles de metanefrinas plasmáticas y catecolaminas urinarias. En la TC abdominal se observa una masa suprarrenal derecha (FEOCROMOCITOMA), indique qué fármaco emplearía en primer lugar para evitar la crisis hipertensiva asociada a la inducción anestésica:

1. Propranolol.
2. Furosemida.
3. Captopril.
4. Labetalol.
5. Fenoxibenzamina.*



repeMIR

FEOCROMOCITOMA

Prevención de HTA: Fenoxibenzamida (6+).

- Los bloqueantes α_1 selectivos (Prazosina, Doxazosina, Terazosina y Tamsulosina) (MIR) se usan en la hipertrofia de próstata. Tienen un efecto antihipertensivo y un efecto favorable sobre el perfil lipídico y la insuficiencia cardíaca (disminuyen la precarga y postcarga) pero no se usan de primera línea.
- Urapidilo es un bloqueante α_1 de acción central y periférica utilizado en crisis hipertensivas y en el control de la hipertensión reactiva a otros procesos (ej. ictus).
- Los antagonistas alfa-2 Mianserina, Mirtazapina se utilizan como antidepresivo e hipnótico, respectivamente.

4.2. Antagonistas beta

- Los Betabloqueantes pueden ser no cardioselectivos (Propranolol (MIR), Alprenolol, Nadolol, Oxprenolol (MIR), Pindolol (MIR), Sotalol, Timolol (MIR)) o β_1 bloqueantes cardioselectivos (Metoprolol (MIR), Bisoprolol, Atenolol, Esmolol).
- El Labetalol y Carvedilol producen un bloqueo β_1 y α_1 y se utilizan como antihipertensivos. Labetalol se usa como antihipertensivo en la fase aguda del ictus y Carvedilol en el tratamiento de ICC (reducción de mortalidad) (5 MIR).
- Los betabloqueantes de 3ª generación (Celiprolol, Dilevalol) antaonizan los receptores β_2 y estimulan los β_1 .

- Pindolol (MIR), Oxprenolol (MIR), Alprenolol y Acebutolol son agonistas parciales por lo que tienen una actividad beta-agonista denominada actividad simpaticomimética intrínseca (ISA) (MIR).
- **Farmacodinamia:** inotropismo y cronotropismo negativo (\downarrow GC por reducción de la contractilidad miocárdica; \downarrow FC) (3MIR), \downarrow síntesis de renina, \downarrow secreción de humor acuoso y \downarrow temblor.
- **Farmacocinética** en general, son liposolubles y sufren metabolismo hepático. Atenolol y el Nadolol son hidrosolubles y se eliminan por orina sin metabolizarse. Algunos betabloqueantes sufren importante metabolismo de primer paso hepático (Propranolol, Labetalol). Esmolol tiene una semivida ultracorta (10 minutos); de ahí, su utilidad en taquicardias intraoperatorias y la taquicardia e hipertensión asociada a la intubación orotraqueal.
- **Indicaciones**
 - Hipertensión arterial (4MIR).
 - Arritmias supraventriculares por ejercicio, emociones, feocromocitoma e hipertiroidismo (MIR).

MIR 96 (4702): De las siguientes medidas terapéuticas, la más adecuada inicialmente para tratar una taquicardia extrema, secundaria a tirotoxicosis, es la administración de:

1. Ioduro sódico intravenoso.
 2. Propiltiouracilo intravenoso.
 3. Digoxina a dosis relativamente altas.
 4. Propranolol intravenoso.*
 5. Metimazol oral.
- Cardiopatía isquémica (IAM con \uparrow supervivencia y SCASEST) (5 MIR) Su actividad antianginosa se debe a la disminución del trabajo miocárdico y por lo tanto de la demanda de oxígeno y además disminuyen el riesgo de arritmias ventriculares tras cardiopatía isquémica (MIR).

MIR 95F (3906): Los fármacos betabloqueantes deben su acción antianginosa a:

1. Una disminución de las resistencias periféricas y, por tanto, de la tensión arterial.
2. Aumentan el aporte de oxígeno al miocardio.
3. Disminuir las necesidades de oxígeno del miocardio al disminuir la frecuencia y la contractilidad cardiacas.*
4. Disminuir el espasmo coronario.
5. Aumento del flujo a través de la circulación colateral.

MIR 10 (9342): Tras el alta hospitalaria en un paciente que ha sufrido un infarto agudo de miocardio todo lo siguiente está indicado EXCEPTO:

1. Tratamiento con betabloqueantes.
 2. Reposo.*
 3. Control estricto de niveles de colesterol LDL.
 4. Antiagregantes plaquetarios.
 5. Abandono hábito tabáquico.
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva por la disminución del gradiente ventrículo-aórtico (2 MIR).

MIR 96 (4690): El gradiente ventrículo-aórtico en la miocardiopatía hipertrófica disminuye con la administración de:

1. Digital.
 2. Dopamina.
 3. Betabloqueantes.*
 4. Nitroglicerina.
 5. Nitroprusiato.
- Insuficiencia cardíaca sistólica compensada por la disminución de la morbimortalidad (Bisoprolol, Metoprolol y Carvedilol) y en la diastólica por el alivio sintomático (8 MIR). NO emplear en la fase aguda descompensada de la IC (2 MIR).

MIR 08 (8823): Un paciente de 75 años padece una insuficiencia cardíaca congestiva crónica de origen mixto (hipertensivo y cardiopatía isquémica con infarto de miocardio) de clase III, con fibrilación auricular crónica a 90 latidos/minuto. A pesar de su tratamiento con inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA), Furosemida y Espironolactona y anticoagulación con Dicumarol, el paciente presenta un deterioro lentamente progresivo, con signos de insuficiencia cardíaca derecha e izquierda, sin aparente desencadenante. Ante ello usted se plantea como medida terapéutica, para asociar al tratamiento previo:

1. Bloqueador de receptores de la angiotensina (ARAI).
2. Inhibidor directo de la renina.
3. Digitálicos.
4. Introducción progresiva de un alfa-beta bloqueante adrenérgico.* (Carvedilol)
5. Resincronización ventricular.

MIR 11 (9577): Una mujer de 78 años con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento con amlodipino ingresó hace 3 meses por debut de insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular. Acude a su consulta para revisión cardiológica. El informe de alta muestra el resultado del ecocardiograma que evidencia disfunción ventricular izquierda moderada y el tratamiento al alta: se suspendió el amlodipino y se inició furosemida y enalapril. La paciente refiere encontrarse mejor sin cansancio y con menos edema de piernas pero todavía no está del todo bien. A la exploración física comprueba que no existen signos de insuficiencia cardíaca pero llama la atención unas cifras de presión arterial y frecuencia cardíaca de 150/90 mm Hg y 120 lpm, respectivamente. El ECG muestra una fibrilación auricular a 110-120 lpm. ¿Qué tratamiento tiene más probabilidades de mejorar los síntomas y reducir la mortalidad por eventos cardiovasculares?:

1. Digoxina y ácido acetilsalicílico.
2. Atenolol y ácido acetilsalicílico.
3. Verapamilo y acenocumarol.
4. Carvedilol y acenocumarol.*
5. Carvedilol y Clopidogrel.

MIR 13 (10070): En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca:

1. Los bloqueantes del receptor de la angiotensina (ARA II) han demostrado superioridad sobre los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) y deberían ser la primera opción terapéutica.
2. Los antagonistas de la aldosterona no han demostrado mejoría pronóstica, estando contraindicados en pacientes con disfunción sistólica avanzada y grado funcional IV.
3. Los betabloqueantes han demostrado disminuir la mortalidad en pacientes con fracción de eyección disminuida.*
4. La terapia mediante marcapasos de resincronización cardíaca está indicada en pacientes con disfunción sistólica siempre que el QRS sea estrecho (inferior a 120 ms).
5. El implante de desfibriladores automáticos está contraindicado en pacientes con distorsión ventricular, especialmente si es de causa isquémica.

- Disección aórtica.
- Glaucoma crónico (Timolol) (MIR).
- Migraña (3 MIR) (Propranolol, Nadolol).

MIR 12 (9997): ¿Qué fármaco NO estaría indicado en el tratamiento preventivo de la migraña?:

1. Sumatriptan.*
 2. Topiramato.
 3. Propranolol.
 4. Flunarizina.
 5. Ácido Valproico.
- Temblor esencial y de acción (Propranolol)
 - Profilaxis primaria de hemorragia digestiva por varices esofágicas en cirrosis hepática (varices grandes, presencia de signos rojos, escasa función hepatocelular) (3 MIR) y del resangrado como profilaxis secundaria.

MIR 05 (8027): Paciente de 62 años, diagnosticado de cirrosis por el virus de la hepatitis C y sin antecedentes de descompensación de su hepatopatía, en el que al efectuarse una fibrogastroscoopia se detectan varices esofágicas de gran tamaño. ¿Cuál es la actitud terapéutica que debería adoptarse?:

1. Administrar somatostatina.
 2. Erradicar las varices con esclerosis endoscópica.
 3. Administrar nitratos de acción prolongada.
 4. Colocar una derivación portosistémica percutánea intrahepática.
 5. Administrar betabloqueantes no selectivos.*
- o Control de los síntomas de hiperactividad simpática en el hipertiroidismo (Propanolol) (3 MIR).

MIR 03 (7564): Una mujer de 30 años refiere un cuadro de mialgias, fiebre, palpitaciones, nerviosismo y dolor en el cuello. La velocidad de sedimentación globular está elevada, los niveles séricos de triiodotironina (T3) y tiroxina (T4) están elevados y los de tirotropina (TSH) están bajos. ¿Cuál sería el tratamiento más adecuado para esta paciente?:

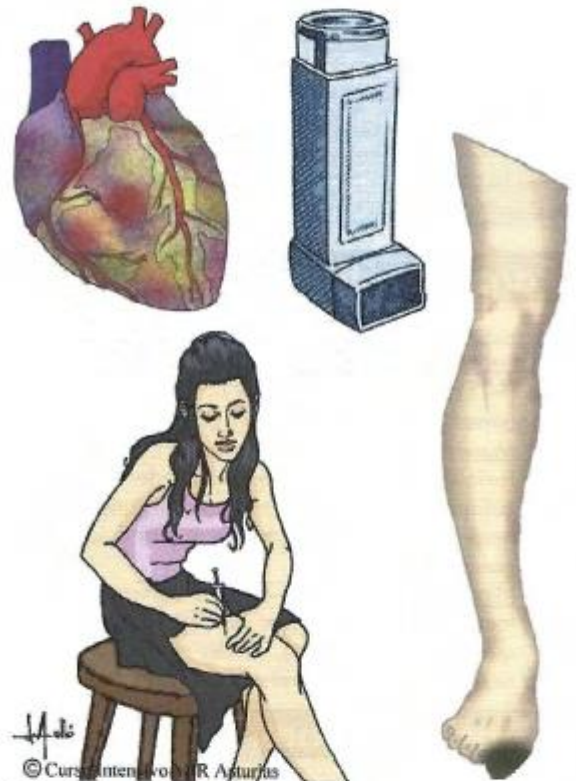
1. Corticosteroides y anti-tiroideos.
 2. Antiinflamatorios no esteroideos y anti-tiroideos.
 3. Sólo anti-tiroideos.
 4. Antiinflamatorios no esteroideos y betabloqueantes.*
 5. Sólo betabloqueantes.
- o Control de la sintomatología de ansiedad (Propanolol, Atenolol).

MIR 96 (4720): ¿Cuál de los siguientes efectos secundarios NO es habitual de los betabloqueantes?:

1. Broncoconstricción.
2. Intensificar la hipoglucemia causada por la insulina y los hipoglucemiantes orales.
3. Fenómeno de Raynaud.
4. Hipertrigliceridemia.
5. Hiperuricemia.*



Los betabloqueantes están contraindicados en el asma y el EPOC por producir broncoconstricción



Contraindicaciones de bloqueantes: asma y epoc, IC sistólica severa (no por tirotoxicosis), enf vascular periférica y DM en tto

- Otros simpaticolíticos. Tetrabenazina, es un depletor dopaminérgico utilizado en los trastornos hiperkinéticos (corea de la E. Huntington).

4.3. Antagonistas dopaminérgicos

- Son los fármacos antipsicóticos o neurolepticos que se estudian en el siguiente tema.

repeMIR

INDICACIONES DE BETABLOQUEANTES

HTA (4+); IC estable (8+); IAM (5+); Miocardiopatía hipertrófica obstructiva (2+); Migraña (3+); Hipertiroidismo (3+) y Varices esofágicas (3+).

- **Contraindicaciones:** asma (absoluta) (2 MIR) y EPOC (relativa) (2 MIR), insuficiencia cardíaca sistólica sintomática (descompensada) (3 MIR), enfermedad del seno y bloqueo A-V (2 MIR), enfermedad vascular periférica como Raynaud (MIR) y diabetes (MIR), hipotiroidismo y depresión.

repeMIR

CONTRAINDICACIONES DE BETABLOQUEANTES

Asma (2+); EPOC (2+); IC sintomática (2+); Bloqueo A-V y enfermedad del seno (2+)

MIR 06 (8304): En un paciente con IC por cardiopatía isquémica crónica post infarto y disfunción sistólica, ¿cuál de las siguientes NO considera una contraindicación absoluta para la introducción de betabloqueantes?:

1. Insuficiencia cardíaca inestable.
 2. Enfermedad pulmonar (obstruccion) crónica.*
 3. Bloqueo A-V avanzado.
 4. Bradicardia sintomática.
 5. Broncoespasmo.
- **Efectos adversos:** bradicardia, bloqueos, broncoconstricción (2 MIR), astenia, fatiga muscular, fenómeno de Raynaud (3 MIR), dislipemia con Hipertrigliceridemia y disminución de HDL (MIR), disfunción eréctil, depresión, pesadillas, hipoglucemia (MIR) por favorecer la acción de la insulina en diabéticos y enmascarar la taquicardia por la hipoglucemia (MIR).

repeMIR

EFFECTOS ADVERSOS DE BETABLOQUEANTES

Broncoconstricción (2+); Raynaud (3+).

RESUMEN DE LOS SIMPATICOLÍTICOS

ANTAGONISTAS ALFA-1 ALFA-2

Fenoxibenzamina	Fenoxibenzamina
Fentolamina	Fentolamina

ANTAGONISTAS ALFA-1

Prazosina, Doxazosina, Terazosina	Prazosina, Doxazosina, Terazosina
Tamsulosina	Tamsulosina
Urapidilo (central)	Urapidilo (central)

BETABLOQUEANTES

FÁRMACOS	INDICACIONES
Propranolol	Hipertensión arterial
Alprenolol	TSV/TS por ↑ simpático
Nadolol	Cardiopatía isquémica
Oxprenolol	Miocardopatía Hipertrófica
Pindolol	Obstruccion
Sotalol	ICC (alfa/beta o beta)
Timolol	Dissección aorta
Metoprolol	Glaucoma (Timolol)
Bisoprolol	Migraña
Atenolol	Temblo (Propranolol)
Esmolol	Varices esofágicas en cirrosis
Labetalol	Hipertiroidismo
Carvedilol	Ansiedad
CONASATRAINDICACIONES	EFFECTOS ADVERSOS
Asma (absoluta)	Broncoconstricción
EPOC (relativa)	↑TAG ↓ HDL
ICC sintomática (absoluta)	Astenia, fatiga muscular
Enfermedad seno (absoluta)	Bradicardia
Bloqueo AV 1° (relativa)	Bloqueos
Bloqueo AV 2° 3° (absoluta)	Raynaud
E. vascular periférica (relativa)	Disfunción eréctil
Diabetes (relativa)	Hipoglucemia
Depresión (relativa)	Depresión, pesadillas.

5. Parasimpático

- Los **precursores** de acetilcolina son colina y acetil coenzima A y su **catabolismo** en la sinapsis se produce por acetilcolinesterasa (ACE) originando acetato y colina.
- Distinguimos 2 tipos de **receptores colinérgicos**:
 - Muscarínicos**, asociados a proteínas G (activación de fosfolipasa C o inhibición de la adenilato ciclasa) y localizados fundamentalmente en órganos efectores (corazón, músculo liso, cerebro y glándulas exocrinas) y ganglios periféricos.
 - Nicotínicos**, canal iónico con compuerta de ligando localizado en ganglios periféricos (más importantes que los muscarínicos), unión neuromuscular, sistema nervioso central y adrenal.

6. Parasimpaticomiméticos

6.1. Agonistas colinérgicos directos

- Acetilcolina, Metacolina, Carbacol, Betanecol, Pilocarpina, Muscarina estimulan directamente al receptor.
- Metacolina** utilizada para demostrar hiperreactividad bronquial en asmáticos (MIR).
- Pilocarpina** se utiliza en el tratamiento de el glaucoma agudo por aumentar el drenaje del humor acuoso (4 MIR) y en síndrome Sjögren (aumento de salivación).

MIR 98 (5833): En un paciente con un glaucoma agudo de ángulo estrecho, ¿cuál de los siguientes tratamientos **NO** es adecuado? :

- Pilocarpina al 1%.
- Atropina.*
- Manitol al 20%.
- Acetazolamida.
- Iridectomía periférica.

- Betanecol** se utiliza para la retención de orina y en la atonía intestinal (poco usado).
- Contraindicaciones:** insuficiencia coronaria, asma y enfermedad de Parkinson y precaución en hipertiroidismo y ulcus gastroduodenal.

6.2. Anticolinesterásicos

- Aumentan la acetilcolina en la sinapsis inhibiendo la ACE.
- Se utilizan los **anticolinesterásicos reversibles**.
 - Galantamina**, **Rivastigmina** y **Donepezilo** se utilizan en la **enfermedad de Alzheimer (2 MIR)** porque mejoran el rendimiento cognitivo, los defectos funcionales y los trastornos de conducta.
 - Neostigmina**, en la interrupción del bloqueo neuromuscular tras anestesia general y en la parálisis intestinal / urinaria tras cirugía.
 - Edrofonio** tiene una vida media muy corta y se utiliza para el diagnóstico de miastenia gravis y para el diagnóstico diferencial entre crisis miasténica (mejora) y colinérgica (empeora) en la miastenia gravis.
 - Piridostigmina** para el tratamiento sintomático de la miastenia gravis (MIR).
- Efectos adversos:** miosis, visión borrosa, disartria, temblor, aumento de la secreción bronquial, calambres, fasciculaciones, convulsiones, depresión respiratoria y coma.

MIR 98 (5739): Mujer de 23 años que acude a su médico de cabecera por presentar debilidad muscular generalizada. El cuadro se inicia unos meses antes al notar dificultad para subir al autobús, añadiéndose al mes dificultad para elevar los brazos. Con el diagnóstico de **miastenia gravis** es referida al neurólogo. ¿Cuál de los siguientes tratamientos es el adecuado de manera inmediata? :

- Timectomía.
- Piridostigmina.***
- Azatioprina.
- Prednisona.
- Plasmaféresis.

MIR 13 (10147): En el tratamiento de los pacientes afectos de enfermedad de Alzheimer, ¿cuál de las siguientes opciones terapéuticas considera más adecuada?

- Es de elección el tratamiento inicial de cualquier tipo de incontinencia urinaria con fármacos como la Oxibutilina, por sus efectos anticolinérgicos.
- El tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa.***
- Para el tratamiento de la depresión asociada priorizar la utilización de antidepresivos tricíclicos.
- Los neurolepticos típicos a dosis elevadas.
- La terapia de reemplazo con estrógenos.

- Los irreversibles se encuentran en los insecticidas organofosforados produciendo un síndrome colinérgico (miosis, visión borrosa, disartria, temblor, aumento de la secreción bronquial, calambres, fasciculaciones, convulsiones, depresión respiratoria y coma). La **intoxicación** se trata con **Atropina**. Las **oximas**, como la **Pralidoxima**, son reactivadores de la ACE, útiles en las primeras horas de la intoxicación por insecticidas organofosforados (MIR).



repeMIR

Pilocarpina se usa en el glaucoma agudo (4+). Anticolinesterásicos (Galantamina, Rivastigmina y Donepezilo) se usan en la Enfermedad de Alzheimer (2+).

RESUMEN DE PARASIMPÁTICOMIMÉTICOS

AGONISTAS DIRECTOS

Metacolina Test hiperreactividad bronquial (asma)

Pilocarpina Glaucoma Agudo
Síndrome de Sjögren

Betanecol Retención de orina
Atonía intestinal

ANTICOLINESTERÁSICOS REVERSIBLES

Galantamina Enfermedad de Alzheimer
Rivastigmina Rivastigmina también para la demencia del Parkinson
Donepezilo

Neostigmina Interrupción del bloqueo neuromuscular tras anestesia
Parálisis intestinal/urinaria tras cirugía

Edrofonio Miastenia (diagnóstico)

Piridostigmina Miastenia (tratamiento)

7. Parasimpaticolíticos

7.1. Antagonistas muscarínicos

• **Atropina** es un antagonista M1 y M2 y está indicado en uveítis (4 MIR); bradiarritmias (2 MIR); intoxicación por organofosforados (2 MIR) e intoxicación por setas (*Amanita Muscaria*) (MIR).

MIR 98 (5702): Enfermo de 56 años que ingresa en el Hospital por infarto de miocardio agudo de cara inferior. A las 4 horas está bradicárdico (ritmo sinusal a 38 lpm) e hipotenso (80/50 mmHg) sin nuevos cambios en el ECG ni enzimáticos. ¿Cuál es, de las siguientes, la medida terapéutica más adecuada?

1. Administración de suero salino isotónico.
2. Colocación de marcapasos externo temporal.
3. Administración i.v. de sulfato de Atropina.*
4. Administración i.v. de Dobutamina.
5. Administración de isoproterenol i.v.

MIR 10 (9429): En una uveítis anterior inespecífica (iritis), señale el medicamento de elección entre los que se enumeran a continuación:

1. Colirio de Pilocarpina 2%.
2. Colirio de Atropina 1%.*
3. Colirio de Gentamicina 1%.
4. Colirio de Timolol 0.5%.
5. Colirio de Latanoprost 0.005%

• **Escopolamina** se utiliza en profilaxis y tratamiento de cinetosis y en la reducción de secreciones respiratorias y estertores de pacientes en cuidados paliativos (2 MIR).

MIR 13 (10169): En cuanto a los estertores agónicos (estertores pre mortem) es cierto que:

1. Es una situación bien tolerada por la familia.
2. Originan una respiración silenciosa.
3. Se tratan con morfina.
4. Se tratan con procinéticos.
5. Se tratan con Escopolamina.*

• **Buscapina** o Bromuro de Hioscina se utiliza en el dolor abdominal por su capacidad espasmolítica. Es útil en la obstrucción intestinal maligna (4 MIR) junto con Haloperidol, Morfina, Dexametasona y Octreótride.

MIR 12 (9893): Paciente de 93 años diagnosticado de adenocarcinoma de colon ascendente con carcinomatosis peritoneal, metástasis hepáticas y pulmonares. Encamado en su domicilio el 90% del día. Sigue tratamiento con morfina de liberación retardada, dexametasona 8 mg/día, lactulosa, parafina y un Zolpidem a las 22 horas. Comienza con dolor cólico periumbilical, náuseas y vómitos alimentarios. Tras su evaluación es diagnosticado de obstrucción intestinal. ¿Cuál es el tratamiento más apropiado?:

1. Suspender fármacos por vía oral y preparar para realización de colonoscopia.
2. Administrar metoclopramida intravenosa para el control de vómitos y suspender laxantes y morfina hasta reevaluar evaluación clínica.
3. Suspender fármacos por vía oral y administrar Morfina, Haloperidol, Dexametasona y Bromuro de Hioscina por vía subcutánea para el control de síntomas.*
4. Suspender fármacos por vía oral y realizar tomografía axial computerizada para valorar cirugía urgente.
5. Suspender fármacos por vía oral y administrar Fentanilo transdérmico para control del dolor y metoclopramida y dexametasona por vía intravenosa para control de vómitos.

• **Bromuro de Ipratropio-Tiotropio** se utiliza como broncodilatador en asma y EPOC (elección) (4MIR).

MIR 12 (9816): Un hombre de 67 años consulta por disnea de moderados esfuerzos de aparición progresiva en los últimos años. Tiene expectoración blanquecina diaria y a veces ruidos respiratorios, especialmente en invierno con las infecciones respiratorias. Ha sido fumador de unos 20 cigarrillos diarios durante los últimos 45 años. En la exploración se encuentra eupneico, normocoloreado, con una saturación de oxígeno del 94%, y presenta disminución generalizada del murmullo vesicular en la auscultación torácica como únicos hallazgos de interés. La radiografía de tórax muestra una silueta cardíaca alargada, con signos de hiperinsuflación o atrapamiento aéreo pulmonar, sin otras alteraciones. Se realiza una espirometría el siguiente resultado: FVC 84%, FEV1 58%, FEV1/FVC 61%, sin cambios tras broncodilatador. Entre los señalados, indique el tratamiento más adecuado para este paciente.

1. Corticoide inhalado diario.
2. Oxigenoterapia domiciliaria con fuente portátil de oxígeno para deambulación.
3. Antagonista de leucotrienos por vía oral.
4. Corticoide oral durante tres meses.
5. Tiotropio inhalado.*

• **Oxibutilina** y **Tolterodina** se utilizan en la vejiga hiperactiva (MIR).

MIR 09 (9159): La primera línea de tratamiento de la vejiga hiperactiva es:

1. Neuromodulación raíces sacras.
2. Inyección endoscópica de toxina botulínica en vejiga urinaria.
3. Fármacos antimuscarínicos.*
4. Electroestimulaciones perineales a baja frecuencia.
5. Enterocistoplastia.

• **Biperideno** y **Trihexifenidilo** se utilizan en los parkinsonismos y distonía aguda (MIR).

MIR 10 (9448) Un niño de 10 años es traído a urgencias porque desde hace 2 horas se le gira involuntariamente el cuello a la derecha (DISTONÍA) asociando marcado dolor cervical en cada giro. La abuela, posteriormente, nos dice que está vomitando desde ayer, por lo que le dio un jarabe (METOCLOPRAMIDA): ¿cuál sería la actitud terapéutica más acertada?

1. Inyectar un anticolinérgico intravenoso*.
2. No tratar hasta no realizar en los días próximos un electroencefalograma.
3. No tratar hasta no saber en días próximos el resultado del cultivo del líquido cefalorraquídeo.
4. Llamar al psiquiatra de urgencias
5. Poner un antibiótico intravenoso tras obtener muestra de exudado faríngeo



repeMIR

INDICACIONES DE ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS

- Atropina: Uveítis (4+) y bradiarritmias (2+).
 - Escopolamina: estertores de paciente terminal (2+).
 - Buscapina: obstrucción intestinal maligna (4+).
 - Tiotropio: EPOC (4+)
- **Contraindicaciones:** glaucoma (5 MIR) y precaución en los ancianos.

repeMIR

Antagonistas muscarínicos contraindicados en el glaucoma.

- **Efectos adversos:** xerostomía y xeroftalmia (MIR), midriasis (3 MIR), aumento de la tensión intraocular y favorecen el ataque agudo de glaucoma (5 MIR), visión borrosa, confusión (MIR), taquicardia (MIR), hipertermia, estreñimiento, retención urinaria, confusión, rubor sin sudoración (MIR).

7.2. Bloqueantes ganglionares

- **Trimetafán** se utiliza en la HTA severa por disección de aorta.

7.3. Bloqueantes neuromusculares

- Los **bloqueantes neuromusculares** son ampliamente utilizados en anestesia (producen relajación muscular) (MIR) y pueden ser:
 - No despolarizantes (competitivos): inhibición competitiva del receptor nicotínico.
 - Despolarizantes (no competitivos): activación sostenida del receptor nicotínico impidiendo la re-estimulación. **Succinilcolina** (MIR) produce una relajación muy intensa y corta por lo que es útil en la intubación orotraqueal. Succinilcolina puede producir en sujetos predispuestos genéticamente (receptor de la rianodina) hipertermia maligna (especialmente cuando se asocia a Halotano) y apnea por parálisis diafragmática.

RESUMEN DE PARASIMPÁTICOLITICOS

ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS

Atropina	Uveítis Bradiarritmias
Escopolamina	Cinetosis Estertores (paliativos)
Buscapina	Dolor abdominal Obstrucción intestinal maligna
Bromuro de Ipratropio Tiotropio	Broncodilatador EPOC
Oxibutilina Tolterodina	Vejiga hiperactiva
Biperideno Trihexifenidilo	Distonía aguda Parkinsonismo

BLOQUEANTES GANGLIONARES

Trimetafan HTA por disección aorta

BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES

No despolarizantes Pancuronio, Vecuronio	Parálisis muscular en la anestesia
Despolarizantes Succinilcolina	Intubación orotraqueal.

1. Ansiolíticos

1.1. Benzodiazepinas

A. CLASIFICACIÓN

• Se distinguen 3 grupos, según su vida media:

ACCIÓN	Larga (>20 h)	Media(6-20 h)	Corta (<6 h)
Ansiolíticas	Diazepam Clorazepam Clordiazepóxido	Lorazepam Alprazolam Bromazepam Ketazolam Oxazepam Temazepam	
Hipnóticas	Flurazepam Nitrazepam Quazepam	Lormetazepam Flunitrazepam Loprazolam	Midazolam (1.5-3h) Brotizolam Triazolam (2-3h) (3 MIR) Zaleplón Zolpidem Zopiclona (3-6h)

MIR 10 (9495): De entre los siguientes hipnóticos, ¿cuál tiene una duración de efectos más corta?

1. Temazepam.
2. Flurazepam.
3. Zopiclona.
4. Triazolam*
5. Quazepam.

REGLA NEMOTÉCNICA



Benzodiazepinas de vida media intermedia



Benzodiazepinas de vida media corta

B. FARMACOCINÉTICA

- Buena absorción oral (mayor rapidez de absorción Diazepam, Alprazolam, Lorazepam y Triazolam).
- Amplia distribución incluyendo las barreras hematoencefálica y placentaria (contraindicadas en embarazo y lactancia).
- Metabolismo hepático. La mayoría se metabolizan por CYP3A4 por lo que están sujetas a interacciones. Algunas solo conjugación (Lorazepam, Lormetazepam, Loprazolam, Oxazepam y Temazepam) sin metabolitos activos, siendo las indicadas en situaciones de enfermedad hepática. Tampoco tienen metabolitos activos las "3z".

REGLA NEMOTÉCNICA

3 LORos TEMen al OSO



LORMETAZEPAM, LOprazepam, LORazepam TEMazepam y OXAZEPAM.

C. FARMACODINAMIA

- Son moduladores alostéricos positivos de la neurotransmisión Gabaérgica de los receptores GABA-A (potencian la capacidad del GABA al aumentar la conductancia del Cl⁻ a través de su canal) produciendo: ansiolisis, sedación, hipnosis, acción miorelajante y anticonvulsivante (MIR). Potencian los efectos de alcohol y barbitúricos (MIR) que actúan en el mismo receptor.

D. INDICACIONES

- Insomnio agudo (MIR)
- Tratamiento agudo de la ansiedad (2 MIR) y coadyuvante junto con antidepresivos en los trastornos depresivos con ansiedad.
- Trastornos de conversión-disociativos.
- Delirium tremens (3 MIR).
- Acatisia por neurolépticos (Lorazepam / Clonazepam).
- Trastorno bipolar I (Clonazepam + Litio).
- Pre-anestesia (Midazolam).
- Crisis epilépticas (Diazepam, Clonazepam).
- Espasmos musculares / Espasticidad (Diazepam).
- Síndrome premenstrual Alprazolam (MIR) (elección ISRS-Fluoxetina).

repeMIR

Benzodiazepinas indicadas en ansiedad y agitación (3+) y delirium tremens (3+).

MIR 02 (7402): ¿Cuál de las siguientes complicaciones NO es atribuible a la Preeclampsia grave?

1. Edema agudo de pulmón.
2. Embolia pulmonar.*
3. Rotura hepática.
4. Desprendimiento prematuro de placenta (abruptio placentae).
5. El denominado síndrome de Hellp.

MIR 11 (9727) Nos consulta una mujer de 84 años, por insomnio de conciliación. Tras fracasar a medidas de higiene del sueño, se decide iniciar tratamiento farmacológico. ¿Cuál de los siguientes fármacos seleccionaría para la paciente?

1. Diazepam.
2. Lormetazepam.*
3. Fenobarbital.
4. Clordiazepóxido.
5. Clorazepato

E. EFECTOS ADVERSOS

- Hipersedación (2 MIR) (el más frecuente), confusión, alteraciones de la marcha, disartría, amnesia anterógrada y falta de atención, depresión respiratoria (muy raro si no se usan junto con otro depresor del SNC) (2 MIR).
- Tolerancia y dependencia especialmente en tratamientos prolongados con dosis elevadas (MIR).

- El síndrome de abstinencia se produce en situaciones de retirada:
 - Exacerbación de la ansiedad / insomnio.
 - Abstinencia verdadera: despersonalización, desrealización, aumento de la percepción sensorial, percepción anormal o sensación de movimiento, delirios, convulsiones.
- Las "tres z" producen típicamente xerostomía y sabor metálico.



repeMIR

Benzodiazepinas efectos adversos: hipersedación el más frecuente (2+) y depresión respiratorio el más grave pero raro si no se asocian otros depresores del SNC (2+).

F. CONTRAINDICACIONES

- Miastenia gravis (2 MIR).
- Síndrome de Apnea Hipopnea del sueño (2 MIR).
- EPOC.
- Glaucoma de ángulo estrecho.
- Enfermedad hepática o renal grave.
- Porfiria.



repeMIR

Benzodiazepinas contraindicadas en Miastenia Gravis (2+) y SAHS (3+).

MIR 92 (3118): Todos los fármacos siguientes **EXCEPTO** uno están contraindicados en la miastenia gravis. Señálelo:

1. Benzodiazepinas.
2. Morfina.
3. Propanolol.
4. Gentamicina.
5. Penicilina.*

MIR 99F (5962): Señale cuál de las siguientes afirmaciones respecto al síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño es **FALSA**:

1. Afecta entre el 1 y el 5% de la población general adulta.
2. El tratamiento quirúrgico (uvulopalatofaringoplastia), es una opción terapéutica eficaz en la mayoría de los pacientes.*
3. El diagnóstico de certeza se establece mediante la realización de un estudio polisomnográfico completo.
4. En la mayoría de los pacientes, los únicos hallazgos en la exploración clínica son la obesidad y la hipertensión arterial sistémica.
5. Ciertas sustancias como el alcohol y las benzodiazepinas, pueden influir negativamente sobre su gravedad.

G. INTOXICACIÓN

- Ocasiona: **disminución del nivel de conciencia, miosis, relación muscular, disartria y ataxia.**
- Se trata con Flumazenil (dosis máx. 3mg) (3 MIR).



repeMIR

La intoxicación con Benzodiazepinas se trata con Flumazenilo (3+).

MIR 11 (9651): Una mujer de 30 años con antecedentes personales de drogadicción en periodo actual de desintoxicación es traída a Urgencias con un cuadro de profunda somnolencia, sin otra sintomatología. Logramos averiguar que en su tratamiento se incluyen olanzapina y benzodiazepinas. Qué es lo que debemos hacer en primer lugar:

1. Proceder a intubación endotraqueal.
2. Realizar una radiografía de cráneo.
3. Administrar Flumazenilo.*
4. Administrar naloxona.
5. Esperar a que despierte

1.2. Otros ansiolíticos

BUSPIRONA: agonista parcial del receptor 5HT1A pre y post-sináptico con efectos ansiolíticos y antidepresivos. Indicado en el trastorno de ansiedad generalizada.

BETABLOQUEANTES: tratamiento de los síntomas vegetativos de la ansiedad.

CLOMETIAZOL: derivado de la Tiamina (B1) utilizado en insomnio, desintoxicación alcohólica y agitación psicomotriz del síndrome confusional. Puede producir dependencia y hemorragias gastrointestinales.

2. Antipsicóticos

2.1. Clasificación

NEUROLEPTICOS DE PRIMERA GENERACIÓN

- Butirofenonas: Haloperidol (2 MIR) y Droperidol Antipsicóticos > Sedantes (menor depresión del centro respiratorio) (MIR).
- Fenotiazinas: Clorpromazina, Levomepromazina, Flufenazina, Tioridazina, Perfenazina. (MIR) Aumentan velocidad de recambio metabólico de Dopamina cerebral (MIR) Antipsicóticos < Sedantes (el más sedante Levomepromazina (MIR).
- Benzamidas (Sulpiride, Tiapride, Metoclopramida).



REGLA NEMOTÉCNICA



Haloperidol pertenece al grupo de las butiro(butano)fenonas

NEUROLEPTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

- Clozapina, Risperidona, Paliperidona, Olanzapina, Ziprasidona, Amisulpiride, Quetiapina y Sertindol. Aripiprazol es un agonista parcial.
- Son antipsicóticos potentes con eficacia en síntomas positivos y negativos.

2.2. Farmacodinamia

Neurolepticos de primera generación

- Bloquean los receptores D2 en las vías dopaminérgicas:

Mesolímbica	Antipsicosis
Mesocortical	Somnolencia ++ síntomas negativos
Nigroestriatal	Sd Rígido-Acínético Discinesia
Tuberoinfundibular	Hiperprolactinemia
Centro vómito Bulbar	Antiemesis

- Son también antagonistas M1 ALFA-1 H1.

Neurolepticos de segunda generación

Antagonistas 5HT2A D2 y D4 lo que explica su efecto antipsicótico y también antagonizan D1 D3, M1, H1, ALFA-1, ALFA-2 y varios 5HT.

2.3. Farmacocinética

Los neurolepticos pueden administrarse por vía oral o intramuscular. Tienen elevada unión a proteínas de plasma (90%) y presentan un metabolismo por P450 por lo que están sujetos a interacciones. Atraviesan la barrera hematoencefálica.

CYP450	APS	Interacción
1A2	Clozapina Olanzapina Haloperidol	Inductor: Tabaco, Fenitoína, Fenobarbital, Rifampicina. Inhibidor: Fluvoxamina, Paroxetina, Quinolonas y Macrólidos.
2D6	Clozapina Olanzapina Risperidona Paliperidona Haloperidol	Inhibidores: Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina, Clomipramina, Haloperidol, Amiodarona.
3A4	Clozapina Quetiapina Haloperidol	Inductor: Carbamazepina. Inhibidor: Ketoconazol, Eritromicina, Inhibidores de Proteasa, Fluvoxamina, Fluoxetina, Sertralina.

2.3. Indicaciones

- Trastorno psicótico (fase aguda y prevención) (3 MIR). Elección atípicos.
- Trastorno bipolar (manía aguda y prevención) (2 MIR).
- Agitación psicomotriz (3 MIR), trastorno conductual especialmente en personas con lesión cerebral (en las cuales están contraindicados las BDZ). Útil en el control de la agitación del estado terminal como por ejemplo la asociada a una obstrucción intestinal maligna (4 MIR).
- Riesgo de suicidio (neurolépticos sedantes) (2 MIR).

repeMIR

Indicaciones de Antipsicóticos

Psicosis (3+), Trastorno Bipolar (2+), Agitación psicomotriz (3+), Obstrucción intestinal maligna (4+) y Suicidio (2+).

MIR 03 (7662): Un hombre de 73 años con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica está ingresado en una planta de Medicina Interna tras ser atendido en Urgencias por una Insuficiencia Respiratoria Global, secundaria a una Infección Respiratoria. Durante su segunda noche en el hospital, presenta agitación, desorientación temporal y espacial, falsos reconocimientos, insomnio y agresividad verbal y física hacia el personal cuidador. El paciente se arranca la mascarilla de oxígeno y las vías de perfusión. Es portador de una prótesis de cadera derecha. La enfermera de turno le avisa a Vd., que es el médico de guardia. ¿Cuál de los siguientes comportamientos asistenciales es correcto en el contexto clínico descrito?:

1. Invitar al paciente a firmar el Alta Voluntaria, previa información de los riesgos derivados del no tratamiento de su condición patológica.
2. No iniciar ningún procedimiento diagnóstico ni terapéutico al tratarse de un problema psiquiátrico.
3. Proceder a la sujeción mecánica del paciente para posibilitar su sedación mediante la administración de Cloracepato dipotásico por vía I.M.
4. Proceder a la sujeción mecánica del paciente para posibilitar su sedación mediante la administración de haloperidol por vía I.V. y la realización de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que se estimen indicados.*
5. Proceder a la sujeción mecánica del paciente, evitando sedación de ningún tipo, aislándolo en una habitación insonorizada.

MIR 08 (8934): Un paciente de 73 años, hipertenso y con antecedentes de endarterectomía carotídea derecha hace 2 años, es diagnosticado de carcinoma de páncreas con metástasis peritoneales, hepáticas y pulmonares. El paciente rechaza el tratamiento con quimioterapia, aceptando únicamente manejo sintomático. Recibe tratamiento con morfina de liberación prolongada (llegando hasta 300 mg/día), Lorazepam y Metoclopramida, consiguiéndose un control adecuado de los síntomas. En la última semana reaparece dolor abdominal y náuseas y se añade dificultad para la deglución y periodos de agitación. El paciente está coquético, postrado, confuso, icterico y con sequedad de mucosas. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones, sobre el manejo del paciente, considera correcto?:

1. La dosis de morfina que recibe es la máxima aconsejada para evitar depresión respiratoria, por lo que se debería asociar otro tipo de analgésico para controlar el dolor.
2. Haloperidol, Clorpromazina y Midazolam son fármacos útiles para controlar la agitación del paciente terminal.*
3. La hidratación intravenosa alivia el sufrimiento causado por la deshidratación terminal sin prolongar la agonía.
4. Se debe forzar la ingesta por vía oral, enteral o parenteral, para mejorar los síntomas.
5. La confusión no es frecuente en pacientes oncológicos terminales, por lo que se debe realizar un CT craneal para descartar complicaciones de su enfermedad vascular cerebral.

MIR 12 (9893): Paciente de 93 años diagnosticado de adenocarcinoma de colon ascendente con carcinomatosis peritoneal, metástasis hepáticas y pulmonares. Encamado en su domicilio el 90% del día. Sigue tratamiento con morfina de liberación retardada, dexametasona 8 mg/día, lactulosa, parafina y un Zolpidem a las 22 horas. Comienza con dolor cólico periumbilical, náuseas y vómitos alimentarios. Tras su evaluación es diagnosticado de obstrucción intestinal. ¿Cuál es el tratamiento más apropiado?:

1. Suspender fármacos por vía oral y preparar para realización de colonoscopia.
2. Administrar metoclopramida intravenosa para el control de vómitos y suspender laxantes y morfina hasta reevaluar evaluación clínica.
3. Suspender fármacos por vía oral y administrar morfina, haloperidol, dexametasona y bromuro de hioscina por vía subcutánea para el control de síntomas.*
4. Suspender fármacos por vía oral y realizar tomografía axial computerizada para valorar cirugía urgente.
5. Suspender fármacos por vía oral y administrar Fentanilo transdérmico para control del dolor y Metoclopramida y dexametasona por vía intravenosa para control de vómitos.

- Trastornos del movimiento: tics y coreas (MIR).
- Hipo incoercible (Clorpromazina).
- Antiemesis (Clorpromazina, Metoclopramida) (MIR).

2.4. Efectos adversos

- Son debidos a la falta de especificidad de su acción farmacológica: efectos secundarios (antag D2) y colaterales (M1, H1, Alfa-1/2).

Antag D2 mesocortical TÍPICOS

Deterioro cognitivo.
Empeoramiento de síntomas negativos.

Antag D2 nigro-estriatal TÍPICOS

Trastornos del Movimiento (dronía, discinesia, síndrome rígido-acinético y acatisia).

Antag D2 tuberoinfundibular TÍPICOS

Hiperprolactinemia.

Antagonismo M1 TÍPICOS > CLOZAPINA > ATÍPICOS

Convulsiones. Hipertermia.
Xerostomía, Xeroftalmia, retención urinaria, estreñimiento, taquicardia sinusal refleja.

Antagonismo H1 TÍPICOS Y ATÍPICOS (Olanzapina y Clozapina)

Sedación.
Aumento de peso.

Antagonismo Alfa-1 / Alfa-2 TÍPICOS (sedantes) > CLOZAPINA > ATÍPICOS

Hipotensión ortostática (mareo y taquicardia refleja).
Disfunción sexual (eréctil e inhibición eyaculación).

Antagonismo 5HT2 ATÍPICOS

Disfunción sexual (2A).
Aumento de peso y síndrome metabólico (2C) sobre todo Olanzapina y Clozapina.

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO (8 MIR)





APS Típicos >> Atípicos Risperidona>Clozapina

Distonia aguda: Suele aparecer en pacientes jóvenes en las primeras dosis (primeras horas o días) tras el inicio del tratamiento con un antipsicótico de elevada potencia. La distonia típica es la torticolis o la retrocolis espástica. Los espasmos suelen afectar casi exclusivamente a la cara y al cuello. Se trata con anticolinérgicos (Biperideno) intramuscular con tratamiento de mantenimiento oral.

Acatisia: es una pulsión incoercible a estar en movimiento y suele aparecer en las dos primeras semanas o más tardíamente hacia el segundo mes del inicio de la terapia. Su tratamiento consiste en el cambio a un antipsicótico atípico o la disminución de la dosis pudiéndose añadir una Benzodiacepina o un Betabloqueante (Propranolol).

Síndrome rígido-acinético: (parkinsonismo) puede aparecer en cualquier momento desde la primera semana del inicio de la terapia. Su tratamiento requiere cambiar a un antipsicótico atípico o bajar la dosis pudiéndose añadir un anticolinérgico.

Discinesias tardías: movimientos anormales orofaciales que aparecen a los meses de estar en tratamiento con antipsicóticos a dosis elevadas especialmente en ancianos y pacientes con comorbilidad psicótica o trastorno del movimiento previo. Se agravan con el estrés y con la retirada / disminución de dosis del antipsicótico y la adición de anticolinérgicos. Para su tratamiento, se recomienda sustituir el antipsicótico por Clozapina y retirar los anticolinérgicos si los hubiese pero las discinesias suelen ser irreversibles.

repeMIR				
Trastornos del movimiento por antipsicóticos TÍPICOS > ATÍPICOS (Risperidona>otros atípicos>Clozapina)				
	Distonia	Síndrome Rígido-Acinético	Acatisia	Discinesia
				
MOMENTO Y PACIENTE TÍPICO				
Prevalencia	10%	20%	25%	5% por año de exposición
Paciente típico	Varón joven primera vez tratado con APS de elevada potencia	Anciano con daño neurológico previo (especialmente si estaba iniciando Enfermedad Parkinson)		Anciano con daño neurológico o psiquiátrico tratado con APS durante meses a dosis elevada.
Momento de aparición	Agudo: horas o días (existe una forma tardía)	A partir de la primera semana en cualquier momento	Dos primeras semanas o en el segundo mes	A partir de meses o años
MOVIMIENTO				
Extensión	Cara y cuello	Global	Piernas	Cara (sobre todo boca) Dedos de la mano
Tipo	Torticolis o retrocolis espástica	Rigidez Brdicinesia	Movimientos de pies Cruzar y descruzar piernas	Protrusión lengua Chupeteo Mov. repetitivo dedos
TRATAMIENTO				
Anticolinérgicos	Elección	Opcional (ojo en ancianos)	No efectivo	Retirar
Antipsicóticos		Cambiar a APS atípico Bajar dosis APS típico		

MIR 95 (4366): Un paciente que mantiene tratamiento con medicación antipsicótica y que comienza con movimientos de la lengua dentro de la cavidad bucal, consistentes en retracción de la lengua sobre su eje longitudinal o rotación irregular en torno al eje longitudinal, con frecuentes movimientos hacia ambos lados, es probablemente que esté desarrollando:

1. Una distonia aguda.
2. Una acatisia.
3. Una discinesia tardía.*
4. Un parkinsonismo.
5. Un cuadro neuroléptico maligno.

MIR 95F (4106): ¿Cuál de los siguientes antipsicóticos tiene menor probabilidad de producir efectos secundarios extrapiramidales?:

1. Tioridazina.
2. Clorpromazina.
3. Perfenazina.
4. Haloperidol.
5. Clozapina.*

MIR 99F (6113): Un joven de 27 años llega a Urgencias con protrusión de lengua y espasmo de torsión de cuello. Un familiar que le acompaña sólo sabe decir que recientemente tuvo un breve ingreso psiquiátrico y le han puesto un tratamiento inyectable. En esta situación, el diagnóstico más probable es:

1. Tetania.
2. Distonia aguda inducida por neurolépticos.*
3. Trastorno por ansiedad aguda.
4. Corea de Huntington.
5. Trastorno por simulación.

MIR 05 (8183): Un paciente psicótico, en tratamiento con medicación neuroléptica, refiere sensación subjetiva de inquietud. A la exploración, se ve que es incapaz de relajarse, va y viene por la consulta alterna entre sentarse y levantarse, y cuando está de pie, se balancea de pierna a pierna. El cuadro descrito sería compatible con el siguiente trastorno inducido por fármacos:

1. Parkinsonismo.
2. Síndrome neuroléptico maligno.
3. Síndrome de piernas inquietas.
4. Distrofia aguda.
5. Acatisia.*

MIR 07 (8601) ¿Cuál de los siguientes fármacos cree que tiene más posibilidades de inducir un parkinsonismo iatrogénico?:

1. Omeprazol.
2. Cisaprida.
3. Risperidona.*
4. Clozapina.
5. Quetiapina.

OTROS EFECTOS ADVERSOS

- Agranulocitosis por Clozapina (1%) y en menor medida otros APS (<0,1%). Ocurre en los primeros meses. Vigilancia hematológica y niveles plasmáticos.
- Alteraciones conducción cardíaca en APS típicos (sedantes) inespecíficas y no suelen ser relevantes.
- Disminución de umbral convulsivo con Clozapina>típicos sedantes>atípicos.
- **Síndrome neuroléptico maligno (3 MIR):** reacción idiosincrásica que se produce en un 0,5% de los pacientes tratados con antipsicóticos (MIR) (fundamentalmente los más potentes y a dosis altas cuando se modifican las dosis rápidamente) aunque en más de la mitad de los casos se asocian otros psicótropos como antidepresivos o BDZ (MIR). Se debe a una hiperactividad del SNV-Simpático por el antagonismo dopaminérgico por lo que situaciones que lo estimulen, lo pueden precipitar: retirada de anticolinérgicos, hipertiroidismo, deshidratación. Su mortalidad puede ser superior al 20% (MIR) y clínicamente se manifiesta con depresión del nivel de conciencia, rigidez "en tubo de plomo", hipertermia y alteraciones neurovegetativas (HTA diastólica, entre otras) Su tratamiento es de sostén y sintomático (MIR) e incluye agonistas dopaminérgicos (Bromocriptina) miorelajantes (Dantroleno) y sedantes (Benzodiazepinas) (MIR).



Síndrome neuroléptico maligno: hipertermia, rigidez extrapiramidal ("tubo de plomo"), alteración del nivel de conciencia

MIR 00 (6866): Respecto de denominado síndrome neuroléptico maligno, una de las siguientes afirmaciones NO es cierta:

1. Se trata de una reacción idiosincrásica cuya incidencia se estima en torno al 0,5% de los pacientes tratados con fármacos antipsicóticos.
2. Respecto de sus manifestaciones clínicas destacan entre otras la rigidez extrapiramidal "en tubo de plomo", la hipertermia, alteraciones neurovegetativa (hipertensión diastólica entre otras) y alteración del nivel de conciencia.
3. Su mortalidad, según diversos estudios, puede llegar a ser superior al 20% de los casos descritos.
4. Desde un punto de vista etiopatogénico el único grupo farmacológico vinculado a su desarrollo ha sido el grupo de los antipsicóticos, y por ello su nombre de síndrome "neuroléptico" maligno.*
5. El tratamiento es de sostén y sintomático de las manifestaciones clínicas descritas y habitualmente se efectúa en unidades de cuidados intensivos

3. Antidepresivos

3.1. Clasificación

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Citalopram, Escitalopram, Sertralina, Fluoxetina, Paroxetina, fluvoxamina (2 MIR).
- Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRN): Reboxetina.
- Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND): Bupropion (MIR).
- Bloqueadores de R 5HT2A e inhibición de la recaptación de serotonina: Trazodona.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina: Venlafaxina y Duloxetina (MIR).
- Inhibidores NO selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (Tricíclicos): Amitriptilina, Nortriptilina, Clomipramina, Imipramina.
- Inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO): Tranilcipromina, Fenelcina.
- Alfa-2 antagonistas: Mianserina, Mirtazapina.
- Estimulantes de receptores melatonérgicos MT1 y MT2 y bloqueadores de 5HT2C: Agomelatina.

MIR 07 (8760): Señale la asociación correcta fármaco antidepresivo - mecanismo de acción:

1. Sertralina - inhibidor de MAO.
2. Bupropion - inhibidor selectivo de la recaptación de 5HT.
3. Iproniacida - inhibidor selectivo de la recaptación de 5HT.
4. Citalopram - inhibidor selectivo de la recaptación de 5HT.*
5. Duloxetina-inhibidor de la MAO.

3.2. Indicaciones

- Trastornos depresivos (agudo y mantenimiento) de primera elección ISRS (MIR).
- Trastornos de ansiedad (ISRS en general e ISRS y Clomipramina en TOC) (MIR).

MIR 09 (9210): Respecto al trastorno obsesivo compulsivo (TOC), señale la respuesta FALSA:

1. La prevalencia de TOC en la población general es 2-3%.
2. En adultos, la probabilidad de sufrir el TOC es igual en hombres que en mujeres.
3. La alteración del sistema serotoninérgico está implicada en el TOC.
4. La terapia conductista es escasamente eficaz en el TOC.
5. Los fármacos de primera elección son los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) o la Clomipramina.

MIR 10 (9441): Mujer 58 años. Presenta desde hace semanas tristeza y desmotivación con lloros inmotivados. Pensamientos negativos sobre el futuro, preocupación por pequeños problemas, apatía general y abandono de sus actividades habituales. Los familiares explican que hace años sufrió algo parecido y le estuvieron dando unas pastillas que no recuerdan. Descartada cualquier patología orgánica ¿cuál es, entre los siguientes, el tratamiento psicofarmacológico más adecuado?

1. Citalopram 20 mg/día.*
2. Risperidona 6 mg/día.
3. Carbamazepina 600 mg/día.
4. Diazepam 5 mg/noche.
5. Metilfenidato 18 mg/día.

- Trastornos de la conducta alimentaria: ISRS.
- Tratamiento del dolor: Duloxetina (neuropático) y Amitriptilina y Venlafaxina (dolor crónico).
- Insomnio: Mirtazapina, Trazodona.
- Enuresis: Imipramina.
- Síndrome disfórico premenstrual: elección ISRS.
- Prevención de cefalea tensional y de la cefalea mixta (tensional-migraña): Amitriptilina (MIR).
- Tratamiento deshabitación cocaína: ISRS, Imipramina.
- Tratamiento adicción tabaco: Bupropion (MIR).

MIR 03 (7722): ¿Cuál de los siguientes psicofármacos ha demostrado claramente eficacia en el tratamiento de la adicción al tabaco?:

1. Clorpromacina.
2. Fluoxetina.
3. Bupropión.*
4. Flunitrazepam.
5. Venlafaxina.

Todos ellos tienen un período de latencia entre 1 y 2 meses, antes del cual no se observan efectos terapéuticos, de lo que deben ser informados los pacientes. El tiempo medio de mantenimiento de medicación antidepresiva es de 6 meses (MIR) en el caso de primer episodio depresivo. En caso de recidivas, mantener más tiempo.

ISRS

Son los antidepresivos más utilizados (MIR) por ser los más seguros y no tener tolerancia cruzada. Tienen como efectos adversos: agitación, insomnio, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso y disfunción sexual y efectos anticolinérgicos (el que menos la Sertralina). La Paroxetina puede producir acatisia (MIR). No tienen contraindicaciones absolutas (MIR). Son de elección en depresión en el anciano (MIR).

MIR 09 (9205): En el tratamiento de la depresión en una paciente anciana con insuficiencia cardíaca avanzada, hipertensión pulmonar severa, anemia e insuficiencia renal crónica, ¿qué fármaco elegiría?:

1. Amitriptilina.
2. Clorpromazina.
3. Sertralina.*
4. Carbonato de Litio.
5. Imipramina.

ISRN

Se utilizan en casos refractarios de ISRS. Tienen efectos secundarios: serotoninérgicos (como ISRS) e HTA. Contraindicados en cardiopatía grave.

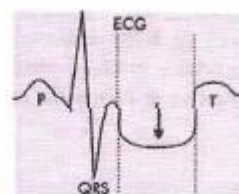
TRICÍCLICOS

Útiles en el caso de refractariedad de ISRS. Por su inhibición H1, M1 ALFA-1 tienen importantes efectos colaterales: somnolencia, vómitos, estreñimiento y aumento de peso, hipotensión, mareo y alteraciones ECG (\downarrow ST, prolongación del QT y aplanamiento de T (3 MIR).

Contraindicaciones: cardiopatías graves y signos de probable cardiopatía como bloqueo de rama izquierda (MIR), embarazo (MIR), hipertrofia prostática (MIR), glaucoma de ángulo estrecho (MIR) y riesgo de suicidio.

No se recomienda en tratamiento de la depresión en el anciano (MIR). No se recomiendan en epilépticos (disminuye el umbral convulsivo) ni en tratamiento con hidantoínas (interacción) (MIR).

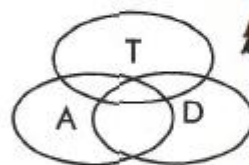
La intoxicación con tricíclicos cursa con alteración del nivel de conciencia, arritmias (QT largo) y síntomas anticolinérgicos. El tratamiento consiste en evitar la absorción del remanente (lavado gástrico o carbón activado) + Bicarbonato iv + Diazepam iv. Sólo si los síntomas persisten se deberá administrar Salicilato de Fisostigmina (iv lento) para revertir las manifestaciones del SNC y cardiovasculares de la sobredosificación (2 mg con repetición de 1 - 4 mg según necesidad a intervalos de 20-60 minutos).



Cardiotoxicidad ATD

©Curso Intensivo MIR Asturias 2003

Alteraciones de ATD: \downarrow ST, prolongación QT, aplanamiento onda T



Síntomas anticolinérgicos



Arritmia cardíaca

(Alteraciones neurológicas)
Convulsiones



Intoxicación por antidepresivos Tricíclicos

MIR 96F (4545): En un paciente de 65 años, con bloqueo de rama izquierda, que presenta un primer episodio depresivo de carácter moderado, usted iniciaría preferentemente su tratamiento con:

1. Imipramina.
2. Amitriptilina.
3. Fenelcina.
4. Fluoxetina.*
5. Nortriptilina.

MIR 96 (4719): Debido a sus posibles efectos adversos importantes, uno de estos fármacos debe evitarse, siempre que sea posible, a la hora de tratar la depresión en el anciano. ¿Cuál?:

1. La Nortriptilina.
2. La Amitriptilina.*
3. El Metilfenidato
4. La Dexipramina.
5. La Fluoxetina.

MIR 04 (7923): Una mujer de 22 años de edad es traída al servicio de urgencias en estado comatoso después de una crisis convulsiva, con TA de 80/40 y PA 148 l/m. En el ECG, la duración del QRS es 280 mseg. Había estado deprimida y comenzado a tomar Nortriptilina 2 semanas antes. ¿Cuál de los siguientes es el tratamiento inicial más apropiado?:

1. Coger vía venosa y administrar bicarbonato sódico intravenoso.
2. Coger vía venosa, lavado gástrico y Diazepam para controlar las convulsiones.
3. Control de la vía aérea, coger vía venosa y administrar carbón activado por sonda nasogástrica.
4. Control de la vía aérea y ventilación mecánica, coger vía venosa y administrar bicarbonato sódico intravenoso.*
5. Revertir los efectos antimuscarínicos con administración intravenosa de fisostigmina.



repeMIR

Tricíclicos producen \downarrow ST, prolongación del QT y aplanamiento de T (3+).

IMAOs

Las interacciones dietéticas y farmacológicas (crisis adrenérgica o tiramínica) (2 MIR) especialmente con otros psicofármacos como Tricíclicos y la efectividad de los otros antidepresivos han relegado su uso a casos de refractariedad, atipicidad o resistencia.



Evitar alimentos ricos en tiramina (simpaticomimético indirecto): Crisis adrenérgica

3.3. Efectos adversos

- Además de los propios de cada grupo, los antidepresivos disminuyen el umbral convulsivo (MIR), pueden producir SIADH, síndrome de discontinuación por supresión brusca y síndrome serotoninérgico al administrar simultáneamente dos serotoninérgicos.

MIR 11 (9635): Señale cual de las siguientes afirmaciones referentes al Síndrome de Secreción Inadecuada de ADH (SIADH) es FALSA:

1. Los pacientes con SIADH tienen una eliminación de sodio por orina inferior a 40 mEq/litro como consecuencia del reajuste a un nivel más bajo de osmolaridad ("reset osmolar").*
2. El dolor postoperatorio y las enfermedades neuropsiquiátricas son etiologías conocidas del SIADH.
3. El SIADH constituye en nuestros días una de las causas más frecuentes de hiponatremia normovolémica.
4. El SIADH se caracteriza por una hiponatremia hipoosmótica con una osmolaridad urinaria mayor de 100 mosm/kg.
5. La paroxetina y la sertralina deben utilizarse con precaución, por ser fármacos causantes de SIADH en algunos pacientes.

3.4. Contraindicaciones

- Los antidepresivos están contraindicados en pacientes con sintomatología maníaca (MIR).

MIR 13 (10220): Hombre de 43 años fumador de 20 cigarrillos al día, que acude a su consulta llevado por un familiar, debido a que lleva 10 días durmiendo poco, menos de 3 horas al día sin referir cansancio por ello. Añade que ha empezado a gastar grandes cantidades de dinero, comprometiendo las finanzas familiares. Se encuentra verborreico, con aceleración del pensamiento y con apariencia megalomaniaca. Como antecedentes personales no hay enfermedades de interés salvo un episodio depresivo hace 5 años. No cree que le pase nada, pero ha aceptado acudir a la consulta con la intención de buscar ayuda para dejar de fumar. No hay consumo de otros tóxicos y la analítica y exploración neurológica no aportan datos anormales. En este paciente teniendo en cuenta su diagnóstico más probable, qué tratamiento sería el MENOS indicado:

1. Bupropion. *
2. Ácido valproico.
3. Carbonato de litio.
4. Risperidona.
5. Olanzapina.

4. Sales de Litio

4.1. Farmacocinética

- Administración oral preferentemente con agua para limitar algunos efectos adversos como el temblor, náuseas y diarrea.
- Amplia distribución incluyendo barreras hematoencefálica y placentaria. El Litio se excreta con la lactancia materna (50% de dosis) produciendo disminución de nivel de conciencia, insuficiencia respiratoria y hepatomegalia en el niño. No se une a proteínas del plasma.
- No se metaboliza y tiene una eliminación renal (95%). Su vida media es 24 horas y se alcanzan niveles estables a la semana del tratamiento. En el riñón se filtra y compete con el Na⁺ para ser reabsorbido en túbulo proximal renal (80% reabsorción tubular). Por este motivo, situaciones que favorecen hiponatremia (dietas hiponatémicas, sudoración excesiva, vómitos y diarrea, Tiazidas y Ahorradores de potasio) favorecen la intoxicación por Litio (2 MIR). También favorecen esta situación fármacos que disminuyan el filtrado glomerular (AINE, IECA).



Reabsorción de Litio: competitiva con Na⁺ en el túbulo proximal

MIR 00F (6624): ¿Cuál de las siguientes medicaciones reduce el aclaramiento de Litio y eleva las concentraciones hasta niveles potencialmente peligrosos:

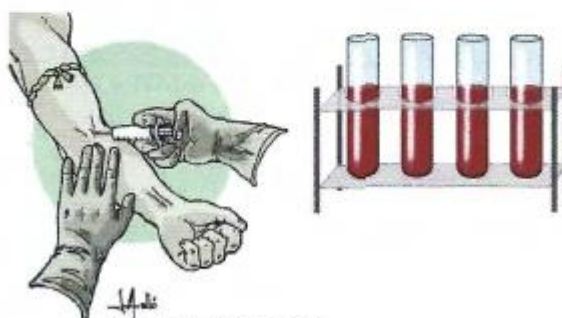
1. Ibuprofeno. *
2. Furosemida.
3. Tetraciclina.
4. Teofilina.
5. Carbamazepina.

- El Litio debe monitorizarse mediante niveles en plasma (8 MIR), siendo su margen terapéutico estrecho: 0,6-1,5 mEq/l (óptimo: 0,6-1,2) (2 MIR). Dosis inicial: 400-600 mg al día, posteriormente 900-2400mg/día (900mg/día en ancianos (MIR).



repeMIR

El Litio requiere determinación de niveles plasmáticos por su estrecho rango terapéutico (8+).



La litemia debe mantener un rango entre 0.6 y 1.2 mEq/l

MIR 12 (9930): Señale cuál de los siguientes psicofármacos **NO** requiere control de los niveles en sangre:

1. Clozapina.
2. Carbonato de Litio.
3. Ácido valproico.
4. Imipramina.
5. Carbamazepina.

ANULADA: Todos requieren

4.2. Farmacodinamia

Se desconoce el mecanismo de acción (MIR).

MIR 05 (8175): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sería **INCORRECTA** en el seguimiento de un paciente tratado con sales de Litio?:

1. Precisa para su control de determinaciones de litemia.
2. Si el paciente desarrollase hipertensión arterial, la primera medida a tomar sería la supresión gradual del Litio y la introducción de otro fármaco (p. ej. Lamotrigina).*
3. Es preciso controlar la función renal y tiroidea.
4. El Litio puede producir efectos antiagresivos independientes de su acción estabilizadora.
5. Ninguna evidencia respalda una teoría de deficiencia de Litio en el trastorno bipolar.

4.3. Indicaciones

- **TRASTORNO BIPOLAR (10 MIR):** prevención del trastorno bipolar y tratamiento. Es más eficaz para el tratamiento de la manía que de la depresión (para el cual se recomienda añadir un antidepresivo) (MIR). Es más específico para la manía aguda pero más lento que los neurolépticos (MIR). Es poco eficaz para los cicladores rápidos (2 MIR).



repeMIR

El Litio es el tratamiento más específico para el trastorno bipolar (10+).

MIR 04 (7918): En relación al tratamiento de la depresión, una de las siguientes afirmaciones es **INCORRECTA**:

1. La terapia electroconvulsiva no tiene indicación en las depresiones neuróticas.
2. El litio se utiliza en los cuadros bipolares.
3. Los IMAOS están indicados en depresiones atípicas.
4. Los inhibidores de la recaptación de la serotonina son mejor tolerados que los antidepresivos tricíclicos.
5. El tiempo medio de mantenimiento de la medicación anti-depresiva es de 6 semanas.*

- Trastorno depresivo recurrente.
- Trastorno esquizoafectivo.
- Trastornos psicóticos episódicos.
- Potenciación de antidepresivos o antipsicóticos.
- Trastornos de conducta, comportamiento agresivo, automutilaciones (MIR).
- Profilaxis de cefalea en racimos.

4.4. Efectos adversos

- Son dosis dependientes.
- Se recomienda un examen médico general (peso, presión arterial, hemograma, función renal, tiroidea, ionograma, glucemia) basal que se repetirá anualmente.

CARDIACOS (4 MIR)

- Trastornos de conducción cardíaca sin importancia como aplanamiento o inversión de la onda T pero no afecta al segmento ST.
- Puede producir disfunción sinusal pero no ventricular. Se recomienda un ECG anual

RENALES (7 MIR)

- Insuficiencia renal por nefroesclerosis (1% a 10 años) La insuficiencia renal es una contraindicación absoluta.
- Diabetes insípida nefrogénica (3 MIR).

ENDOCRINAS (8 MIR)

- Hipotiroidismo.

- Hiperparatiroidismo (menos frecuente).
- Alteraciones glucémicas.

OTROS

- Alteraciones hematológicas: neutrofilia, linfopenia.
- Alteraciones SNC: disfunción ejecutiva y mnésica (memoria) leve. Temblor postural fino muy frecuente (MIR). Sedación y fatiga.
- Alteraciones gastrointestinales: náuseas y diarrea son frecuentes y disminuyen si se toma la medicación con alimentos.
- Alteraciones cutáneas: agravamiento psoriasis (MIR).
- Teratogenicidad síndrome de Ebstein (3% 1TM).



repeMIR

Efectos adversos más preguntados del Litio:

- Cardíacos: trastorno de la conducción (4+).
- Renales: DI nefrogénica e IR (7+).
- Endocrinos: Hipotiroidismo (8+).

MIR 07 (8699): Señalar cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA** en relación a los efectos adversos de las sales de Litio en el tratamiento del trastorno bipolar:

1. El Litio puede ocasionar alteraciones de la función renal.
2. El Litio puede causar alteraciones de la electrofisiología cardíaca.
3. El Litio puede provocar exacerbación de la psoriasis.
4. El Litio puede provocar insuficiencia respiratoria.*
5. El Litio puede producir hipotiroidismo.

MIR 11 (9690): El Litio constituye el tratamiento profiláctico de primera elección en el Trastorno Bipolar tipo I. ¿Cuál de los siguientes efectos secundarios es característico de este fármaco?:

1. Temblor postural fino.*
2. Cefaleas de predominio frontal.
3. Atracónes bulímicos especialmente de hidratos de carbono.
4. Hiperlipemia (aumento de triglicéridos en sangre).
5. Puede inducir depresión con riesgo autolítico especialmente importante.

4.5. Intoxicación

- Puede observarse la toxicidad clínica 12 horas después de la litemia tóxica.
- La toxicidad comienza con clínica gastrointestinal (vómitos, diarrea, dolor) continuando con clínica neurológica: ataxia, disartria, temblor, nistagmo, visión borrosa, fasciculaciones, clonías y disminución del nivel de conciencia hasta coma.
- Tratamiento de mantenimiento y diuresis forzada en casos leves (<2 mEq/l) y hemodiálisis en los graves (>2 mEq/l).

5. Fármacos para trastornos del movimiento

- El paradigma es la enfermedad de Parkinson y es en ella donde los fármacos resultan de mayor utilidad.
- La L-Dopa-Benseracina / L-Dopa-Carbidopa (Dopa + inhibidor de la Dopamina decarboxilasa periférica) es el tratamiento esencial en la Enfermedad de Parkinson, siendo especialmente útil para la rigidez y bradicinesia (4 MIR). Sus principales efectos adversos son la aparición de fluctuaciones motoras y disquinesias (MIR). Pueden aparecer también distonías y alucinaciones visuales (MIR).

MIR 12 (9836): En un paciente con parkinsonismo, cuál de las siguientes situaciones le parece **MENOS** probable que ocurra en la enfermedad de Parkinson:

1. Ausencia de respuesta a la levodopa.*
2. Disquinesias coreicas bajo tratamiento con levodopa.
3. Distonía en el pie.
4. Alucinaciones visuales bajo tratamiento.
5. Antecedentes familiares de parkinsonismo.

- Los agonistas dopaminérgicos (Pramipexol, Ropirinol, Rotigina) se utilizan en monoterapia de inicio en pacientes jóvenes con Enfermedad de Parkinson (MIR) o asociados a L-Dopa (en la fase avanzada). Otra indicación es el síndrome de la piernas inquietas.

MIR 09 (9128): Nos consulta un hombre de 49 años, diestro, por temblor y torpeza en su mano derecha de 3 meses de evolución. Salvo una hipercolesterolemia que trata con dieta, no tiene otros antecedentes relevantes. En la exploración del miembro superior derecho se objetiva temblor de reposo que aparece con la distracción, rigidez espontánea en rueda dentada y una marcada bradicinesia. En el miembro inferior derecho se observa una mínima pero evidente afectación del taconeo. No tiene alteraciones semiológicas en los miembros izquierdos y los reflejos posturales son normales. El paciente comenta espontáneamente que los síntomas han comenzado a afectar su vida personal y laboral. ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas es la más indicada en este caso, especialmente si queremos reducir el riesgo de disquinesias o fluctuaciones motoras?:

1. Agonista de la Dopamina.*
 2. Levodopa/Carbidopa de liberación estándar.
 3. Levodopa/Carbidopa de liberación "retard".
 4. Levodopa/Carbidopa estándar + Entacopona.
 5. Levodopa/Carbidopa estándar + Rasagilina
- Los inhibidores de la COMT (Entacopona) se utilizan en E. Parkinson (MIR) en formulaciones que incluyen Levodopa + Carbidopa + Entacopona para prolongar la acción de L-DOPA evitando las fluctuaciones motoras en off.

MIR 00 (6966): ¿Cuál de las siguientes es la enzima responsable del catabolismo de las catecolaminas, localizada fundamentalmente en el espacio extraneuronal y utilizada como diana terapéutica en algunas enfermedades neurodegenerativas?:

1. Dopamina beta hidroxilasa.
 2. Acetil colinesterasa.
 3. Monoaminoxidasa A.
 4. Catecol-O-metil transferasa.*
 5. N-metil transferasa.
- Los inhibidores selectivos de la MAO-B (Rasagilina) se utilizan en la fase precoz por su probable efecto neuroprotector y pueden utilizarse en fases avanzadas cuando aparecen fluctuaciones motoras.
 - Los anticolinérgicos se utilizan para tratar el temblor de reposo. Se recomienda evitar su uso en ancianos por sus efectos adversos (MIR).
 - Amantadina es un liberador de dopamina y tiene efecto anticolinérgico. Se utiliza para tratar las discinesias.
 - Apomorfina es un agonista dopaminérgico utilizado subcutáneamente para rescate de fenómenos off prolongados resistentes a otras medidas.
 - Para el tratamiento de distonías locales como el blefarospasmo (MIR), distonía cervical (MIR) y en el tratamiento del espasmo hemifacial se utiliza la toxina botulínica.

MIR 96 (4793): Un paciente de 45 años de edad presenta blefarospasmo incapacitante, sin otros síntomas o signos neurológicos asociados. ¿Cuál es el tratamiento de elección?:

1. Anticolinérgicos a dosis altas.
2. Cirugía.
3. Neurolepticos.
4. Antagonistas del calcio.
5. Inyecciones locales de toxina botulínica.*

MIR 96F (4445): Paciente adulto que consulta por presentar un cuadro de trastorno de la postura del cuello consistente en el giro involuntario de la cabeza hacia un lado de forma intermitente al inicio y que luego empeora de forma gradual, hasta un punto en que es continuo y produce intenso dolor. ¿Cuál es el tratamiento de elección en este paciente?

1. Relajantes musculares.
2. Levodopa.
3. Carbamazepina.
4. Corticoides
5. Toxina botulínica intramuscular.*

6. Tratamiento de Enfermedad de Alzheimer

- Los inhibidores de la Anticolinesterasa (Donepezilo, Rivastigmina, Galantamina) (2 MIR) están indicados en la fase leve-moderada de la enfermedad pues han demostrado una mejoría de las funciones cognitivas, defectos funcionales y mejoría en el manejo de los síntomas conductuales.
- Los principales efectos adversos son alteraciones digestivas.

MIR 01 (7035): Los fármacos anticolinesterásicos (Donepezilo y Rivastigmina) en la enfermedad de Alzheimer:

1. Son eficaces sólo en los pacientes en estadio leve de demencia.
2. Mejoran el rendimiento cognitivo, los defectos funcionales y los trastornos de conducta.*
3. Producen mejorías escasas en todos los pacientes.
4. Deben utilizarse en la dosis menor posible.
5. Tienen efectos secundarios cardiovasculares potencialmente graves.

- Los antagonistas de los NMDA de glutamato (Memantina) están indicados en la fase moderada-avanzada de la enfermedad.
- En la enfermedad de Alzheimer y en el resto de demencias, se utilizan tratamientos sintomáticos: antipsicóticos, antidepresivos...

7. Cefalea

7.1. Cefalea tensional

- El tratamiento de la fase aguda se realiza con AINE. En caso de precisar profilaxis se empleará Amitriptilina.

7.2. Migraña

TRATAMIENTO AGUDO

- Según la intensidad pueden usarse AINEs (leve) o Triptanes como Sumatriptán, Eletriptán, Almotriptán, Zolmitriptán (moderada-grave). Ambos fármacos pueden combinarse.

TRATAMIENTO PROFILÁCTICO

- Indicaciones: frecuencia > 3-4 ataques / mes (MIR) y/o mala respuesta o intolerancia al tratamiento analgésico.
- Fármacos:
 - Migraña SIN aura: Betabloqueantes (Propranolol, Nadolol) (3 MIR)
 - Migraña CON aura o aura sin migraña: Topiramato o Valproico (MIR).
 - Aura prolongada: Lamotrigina.
 - Cefalea tensional + migraña: Amitriptilina
 - Embarazo: Betabloqueantes.
 - Otros: Calcioantagonistas (Flunarizina) (2 MIR), ISRS (Fluoxetina) u otro neuromodulador (Zonisamida o Lamotrigina).



repeMIR

Profilaxis de la Migraña: Betabloqueantes (3+) en migraña sin aura y Topiramato o Valproico en migraña con aura.

MIR 05 (8082): Mujer de 34 años diagnosticada de migraña sin aura que consulta por episodios de sus cefaleas habituales en número de 4-5 al mes. ¿Cuál de estos tratamientos **NO** estaría indicado?:

1. Tomar triptanes durante todos los ataques.
2. Utilizar dosis bajas diarias de ergotamina.*
3. Administrar como profilaxis propranolol.
4. Tratar todos los ataques agudos con naproxeno.
5. Utilizar como profilaxis flunarizina.

MIR 12 (9997): ¿Qué fármaco **NO** estaría indicado en el tratamiento preventivo de la migraña?:

1. Sumatriptán.*
2. Topiramato.
3. Propranolol.
4. Flunarizina.
5. Ácido Valproico.

7.3. Cefalea en racimos

TRATAMIENTO AGUDO

- Sumatriptán 6mg sc o Zolmitriptán 2,5mg intranasal + oxigenoterapia con $FiO_2=100\%$ con 7-10 litros durante 15 minutos (MIR).

MIR 04 (7822): Un paciente de 54 años refiere desde hace 10 días, una o dos crisis de dolor de ojo derecho, con lagrimeo, gran nerviosismo, que le despierta por la noche, le obliga a salir de la cama durándole unas dos horas. ¿Cuál de las siguientes medidas entiende que es más eficaz para calmar el dolor?:

1. Oxígeno intranasal.
2. Sumatriptán subcutáneo.*
3. Ibuprofeno oral.
4. Tramadol oral.
5. Metamizol intramuscular.

- Comenzar el tratamiento de mantenimiento de la respuesta del ataque actual con Prednisona a dosis de 1mg/kg/día durante 7 días y pauta descendente.

TRATAMIENTO PROFILÁCTICO

- Se utiliza Verapamilo o Topiramato y en las formas crónicas es útil el Litio.



Cefalea en racimos, ataque agudo: sumatriptán sc

7.4. Hemicránea paroxística

La hemicránea paroxística produce ataques de dolor similares a los de la cefalea en racimos. Sin embargo, es característica su respuesta absoluta a Indometacina que constituye el tratamiento de elección (MIR).

MIR 13 (10142): Mujer de 40 años que consulta por aproximadamente 20 episodios al día de dolor intenso, periocular izquierdo de 15 minutos de duración, acompañado de intenso lagrimeo y rinorrea. Su exploración y resonancia magnética son normales. Su tratamiento de elección sería:

1. Indometacina.*
2. Lamotrigina.
3. Verapamilo.
4. Prednisona.
5. Carbonato de litio.

7.5. Neuralgia del trigémino

El tratamiento de elección es la Carbamazepina (ver FAE) (5 MIR). Se pauta a dosis bajas que se aumentan según tolerancia y sintomatología. En caso de ineficacia o intolerancia pueden usarse Gabapentina, Pregabalina, Clonazepam...

Actualmente, existen derivados de la Carbamazepina como la Oxcarbazepina y Esclicarbazepina con un perfil clínico similar y menor toxicidad.

repeMIR

Neuralgia del trigémino: Carbamazepina (5+)

MIR 07 (8598): En una paciente de 68 años con dolor facial en el que se sospecha una neuralgia idiopática de la segunda rama del nervio trigémino derecho, una de las siguientes respuestas **NO** sería correcta:

1. Hipoestesia en la zona malar derecha*.
2. La duración del dolor es de unos pocos segundos.
3. Los paroxismos dolorosos pueden desencadenarse al tocar suavemente una zona facial.
4. El reflejo corneal es normal.
5. Indicaría tratamiento con Carbamazepina.

8. Tratamiento de la esclerosis múltiple

- El tratamiento de los brotes se realiza con pautas de corticoides generalmente intravenosos (MIR) seguidas de una pauta descendente oral.

MIR 05 (8074): Hombre de 32 años que hace 2 años fue diagnosticado de esclerosis múltiple. Acude urgente porque desde hace 4 días presenta paraparesia severa y progresiva que le dificulta el caminar. ¿Qué actitud terapéutica adoptaría en ese momento?:

1. Inmunoglobulinas intravenosas.
2. Pulsos intravenosos de 1 gramo de Metilprednisolona.*
3. Plasmaféresis.
4. Rehabilitación motora intensa.
5. Copolímero I.

- El tratamiento de mantenimiento para las formas Remitentes Recurrentes y Secundarias Progresivas (pero no Primarias Progresivas) (2 MIR) se realiza con Inmunomoduladores.

- Son de primera elección: Interferones (INF-B1a INF-B1b) (5 MIR), el Acetato de Glatiramer (MIR) y en España también la Azatioprina. Los interferones INF-B son administrados vía subcutánea o intramuscular. Producen reacciones adversas locales, síndrome pseudogripal y hepatotoxicidad. El Acetato de Glatiramer se administra diariamente vía subcutánea y en general es mejor tolerado.

repeMIR

Interferón B y Acetato de Glatiramer son el tratamiento de primera línea de la Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (5+).

MIR 08 (8860): Una mujer de 32 años acude a un servicio de urgencias por un cuadro de pérdida de fuerza en ambas piernas y dificultad para orinar de instauración en 48 horas. En la exploración se aprecia un nivel sensitivo asociado a una hiperreflexia difusa con signo de Babinski bilateral. Un año antes fue evaluado en oftalmología por una pérdida de agudeza visual en el ojo derecho que recuperó completamente en 6 semanas. En la resonancia magnética se aprecian numerosas lesiones supra e infratentoriales. ¿Cuál de los siguientes tratamientos **NO** modificará el curso de su enfermedad?:

1. Interferón alfa.*
2. Acetato de glatiramer.
3. Interferón beta 1-a.
4. Mitoxantrona.
5. Interferón beta 1-b.

MIR 13 (10143): Señale en qué situación clínica **NO** indicaría interferón beta de inicio en un paciente diagnosticado de esclerosis múltiple:

1. Múltiples brotes recurrentes.
 2. Mala respuesta a los corticoides en los brotes.
 3. Haber padecido un solo brote de la enfermedad con secuelas.
 4. Tener más de 50 años.
 5. Una forma clínica primaria progresiva.*
- De segunda elección se utiliza el Natalizumab y el Fingolimod.
- El Natalizumab es un anticuerpo monoclonal (ver capítulo XI) que evita el paso de los linfocitos al SNC. Su principal limitación es el riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva en pacientes serología positiva para VJC especialmente si recibieron previamente inmunosupresores y han sido tratados con Natalizumab > 18-24 meses.

- El Fingolimod es un antagonista de la esfingosina 1 que produce un secuestro de los linfocitos en los ganglios linfáticos (disminuye la distribución pero no produce linfopenia). El Fingolimod puede producir bradicardia y bloqueo cardíaco en las primeras dosis, hipertensión arterial en el tratamiento crónico, edema macular, aumento de infecciones y de tumores cutáneos no melanoma.
- Hace años se utilizaba la Mitoxantrona que es un inmunosupresor (ver capítulo XI) y su principal limitación es la cardiotoxicidad (dosis dependiente) (MIR) pero con la llegada de nuevos fármacos es muy poco utilizado pero su uso sigue estando aprobado.

9. Antiepilepticos

- La elección dependerá del tipo de crisis, comorbilidad (insuficiencia hepática/renal) y efectos adversos (tolerabilidad e idiosincrasia).



repeMIR





Epilepsia ausencia infantil típica (2+) y la epilepsia mioclónica juvenil (2+) se tratan con Ácido Valproico.

FARMACOS ANTIEPILEPTICOS

FARMACO	FARMACODINAMIA	FARMACOCINÉTICA	INDICACIONES	EFFECTOS ADVERSOS
FENITOÍNA (PHT)	Inhibición canales de sodio ¹ Facilitación gabaérgica ² Inhibición glutamatergica ²	Inductor enzimático Estrecho margen terapéutico Niveles plasmáticos	Estatus epiléptico	Nistagmo, diplopía, ataxia, disartria, confusión. Hirsutismo, hiperplasia gingival (2 MIR) Trastorno de coagulación (feto) (MIR)
CARBAMAZEPINA (CBZ) OXCARBAZEPINA (OXC) ESLICARBAZEPINA (ESL)	Inhibición canales de sodio ¹ Inhibición canales calcio ² Activación canales potasio ² Inhibición glutamatergica ²	Inductor enzimático (CBZ) (MIR) Niveles plasmáticos (CBZ, OXC)	Crisis parciales (MIR) Neuralgia trigémino (5 MIR) Trastorno bipolar especialmente cicladores rápidos (MIR)	Mareo , ataxia y diplopia Hiponatremia Hepatotoxicidad. Rash y discrasia sanguínea.
LAMOTRIGINA (LTG)	Inhibición canales de sodio ¹ Inhibición canales de calcio ² Inhibición de corrientes I _h ² Inhibición glutamatergica ²	Vida media influida por otros FAEs Niveles plasmáticos	Crisis parciales y generalizadas Profilaxis de migraña Prevención depresión en el trastorno bipolar	Cefalea y mareo
LACOSAMIDA (LCS)	Inhibición canales de sodio ¹	Biodisponibilidad oral 100% Bajo riesgo de interacciones	Crisis parciales	Mareo, inestabilidad y diplopia
TOPIRAMATO (TPM)	Inhibición canales de sodio ¹ Facilitación gabaérgica ¹ Inhibición canales de calcio ² Inhibición glutamatergica ²	Metabolismo hepático parcial Niveles plasmáticos (MIR)	Crisis parciales y generalizadas Profilaxis migraña (MIR)	Fatiga, intranquilidad y trastorno de la memoria.
VALPROICO (VPA)	Facilitación gabaérgica ¹ Inhibición glutamatergica ² Inhibición canales de sodio ¹ Inhibición canales de calcio ² (*=posiblemente) (MIR)	Metabolismo hepático Inhibidor enzimático (MIR) Niveles plasmáticos (MIR)	Crisis parciales y generalizadas sobre todo ausencia infantil (2 MIR) y Epilepsia Mioclónica Juvenil (2 MIR) Trastorno bipolar (MIR) Profilaxis migraña (MIR)	Nauseas, vómitos y hepatotoxicidad Aumento de peso Síndrome del ovario poliquístico, hirsutismo y alopecia Ataxia y temblor Leucopenia y trombopenia
GABAPENTINA (GBP)	Inhibición canales de calcio ¹ Inhibición de corrientes I _h ² Facilitación gabaérgica ² Inhibición glutamatergica ² (MIR)	Absorción oral buena. No metabolismo. Eliminación renal (ajustar dosis)	Crisis parciales y secundariamente generalizadas (poco usado) Dolor neuropático (uso más común)	Fatiga y somnolencia Mareo
ZONISAMIDA (ZNS)	Inhibición canales de calcio ¹	Metabolismo hepático parcial	Crisis parciales Profilaxis de migraña	Irritabilidad, confusión, mareo, trastorno de la memoria. Cálculos renales.
LEVETIRACETAM (LYT)	Fijación SV2A (mecanismo acción único)	Biodisponibilidad oral 100% No metabolismo. Bajo riesgo interacciones (MIR)	Crisis parciales y generalizadas Estatus epiléptico	Somnolencia Trastorno comportamiento (ocasional)

Trastornos del movimiento por antipsicóticos (8 MIR).

Trastornos del movimiento por antipsicóticos TÍPICOS > ATÍPICOS (Risperidona > otros atípicos > Clozapina)

	Distonia	Síndrome Rígido-Acinético	Acatisia	Discinesia
				
MOMENTO Y PACIENTE TÍPICO				
Prevalencia	10%	20%	25%	5% por año de exposición
Paciente típico	Varón joven primera vez tratado con APS de elevada potencia	Anciano con daño neurológico previo (especialmente si estaba iniciando una enfermedad Parkinson)		Anciano con daño neurológico o psiquiátrico tratado con APS durante meses a dosis elevada.
Momento de aparición	Aguda: horas o días (existe una forma tardía)	A partir de la primera semana en cualquier momento	Dos primeras semanas o en el segundo mes	A partir de meses o años
MOVIMIENTO				
Extensión movimiento	Cara y cuello	Global	Piernas	Cara (sobre todo boca) Dedos de la mano Protrusión lengua Chupeteo Mov. repetitivo de dedos
Tipo de movimiento	Tortícolis o retrocolis espástica	Rigidez Bradícinésia	Movimientos de pies Cruzar y descruzar piernas	
TRATAMIENTO				
Anticolinérgicos	Elección	Opcional (ojo en ancianos)	No efectivo	Retirar
Antipsicóticos		Cambiar a APS atípico Bajar dosis APS típico		

- La Clozapina puede producir agranulocitosis.
- **Síndrome neuroléptico maligno:** reacción idiosincrásica que se produce en un 0.5% de los pacientes tratados con antipsicóticos. Su mortalidad puede ser superior al 20% y clínicamente se manifiesta con rigidez "en tubo de plomo", hipertermia, alteraciones neurovegetativas y alteración del nivel de conciencia. Se trata con agonistas dopaminérgicos, como Bromocriptina y miorelajantes como Dantroleno y sedantes como Benzodiazepinas.

3.- ANTIDEPRESIVOS

CLASIFICACIÓN

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: Citalopram, Escitalopram, Sertralina, Fluoxetina, Paroxetina.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina: Reboxetina.
- Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina: Bupropion.
- Bloqueadores de R 5HT2A e inhibición de la recaptación de serotonina: Trazodona.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina: Venlafaxina y Duloxetina.
- Inhibidores no selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (tríclicos): Amitriptilina, Nortriptilina, Clomipramina, Imipramina.
- Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO): Selegilina.
- Alfa-2 antagonistas: Mianserina, Mirtazapina.

INDICACIONES

- Depresión: primera elección ISRS.
- Ansiedad: ISRS y Clomipramina en TOC.
- Trastornos de la conducta alimentaria: ISRS.
- Tratamiento del dolor: Duloxetina (neuropático) y Amitriptilina y Venlafaxina (dolores crónicos).
- Insomnio: Mirtazapina, Trazodona.
- Enuresis: Imipramina.
- Síndrome disfórico premenstrual.
- Prevención de cefalea tensional: Amitriptilina.
- Tratamiento deshabituación cocaína: ISRS Imipramina.
- Tratamiento adicción tabaco: Bupropion.

Todos ellos tienen un periodo de latencia de 1-2 meses. El tiempo medio de mantenimiento de medicación tras superar fase aguda es de 6 meses en el primer trastorno depresivo. En recidivas, mantener durante más tiempo.

linfocitos al SNC. Su principal limitación es el riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva. El Fingolimod es un antagonista de la esfingosina-1 que favorece el secuestro de los linfocitos en los ganglios linfáticos. Puede producir infecciones, edema macular, aumento de tumores cutáneos no melanoma, bradicardia y bloqueo en la primera dosis y posteriormente hipertensión arterial durante el tratamiento crónico.

10.- ANTIEPILEPTICOS

- La elección dependerá del tipo de crisis, comorbilidad y efectos adversos.

FARMACOS ANTIEPILEPTICOS

FARMACO	FARMACODINAMIA	FARMACOCINÉTICA	INDICACIONES	EFECTOS ADVERSOS
FENITOÍNA (PHT)	Inhibición canales de sodio ¹ Facilitación gabaérgica ² Inhibición glutamatérgica ²	Inductor enzimático Estrecho margen terapéutico Niveles plasmáticos	Estatus epileptico	Nistagmo, diplopía, ataxia, disartria, confusión. Hirsutismo, hiperplasia gingival (2MIR) Trastorno de coagulación (feto) (MIR)
CARBAMAZEPINA (CBZ) OXCARBAZEPINA (OXC) ESLICARBAZEPINA (ESL)	Inhibición canales de sodio ¹ Inhibición canales calcio ² Activación canales potasio ² Inhibición glutamatérgica ²	Inductor enzimático (CBZ) (MIR) Niveles plasmáticos (CBZ, OXC)	Crisis parciales (MIR) Neuralgia trigémino (5 MIR) Trastorno bipolar especialmente ciclotoros rápidos (MIR)	Mareo, ataxia y diplopia Hiponatremia Hepatotoxicidad. Rash y discrasia sanguínea.
LAMOTRIGINA (LTG)	Inhibición canales de sodio ¹ Inhibición canales de calcio ² Inhibición de corrientes I _h ² Inhibición glutamatérgica ²	Vida media influida por otros FAEs Niveles plasmáticos	Crisis parciales y generalizadas Profilaxis de migraña Prevención depresión en el trastorno bipolar	Cefalea y mareo
LACOSAMIDA (LCS)	Inhibición canales de sodio ¹	Biodisponibilidad oral 100% Bajo riesgo de interacciones	Crisis parciales	Mareo, inestabilidad y diplopia
TOPIRAMATO (TPM)	Inhibición canales de sodio ¹ Facilitación gabaérgica ¹ Inhibición canales de calcio ² Inhibición glutamatérgica ²	Metabolismo hepático parcial Niveles plasmáticos (MIR)	Crisis parciales y generalizadas Profilaxis migraña (MIR)	Fatiga, intranquilidad y trastorno de la memoria.
VALPROICO (VPA)	Facilitación gabaérgica ¹ Inhibición glutamatérgica ² Inhibición canales de sodio ² Inhibición canales de calcio ² (* = posiblemente) (MIR)	Metabolismo hepático Inhibidor enzimático (MIR) Niveles plasmáticos (MIR)	Crisis parciales y generalizadas sobre todo ausencia infantil (2 MIR) y Epilepsia Mioclónica Juvenil (2 MIR) Trastorno bipolar (MIR) Profilaxis migraña (MIR)	Nauseas, vómitos y hepatotoxicidad Aumento de peso Síndrome del ovario poliquístico, hirsutismo y alopecia Ataxia y temblor Leucopenia y trombopenia
GABAPENTINA (GBP)	Inhibición canales de calcio ¹ Inhibición de corrientes I _h ² Facilitación gabaérgica ² Inhibición glutamatérgica ² (MIR)	Absorción oral buena. No metabolismo. Eliminación renal (ajustar dosis)	Crisis parciales y secundariamente generalizadas (poco usado) Dolor neuropático (uso más común)	Fatiga y somnolencia Mareo
ZONISAMIDA (ZNS)	Inhibición canales de calcio ¹	Metabolismo hepático parcial	Crisis parciales Profilaxis de migraña	Irritabilidad, confusión, mareo, trastorno de la memoria. Cálculos renales.
LEVETIRACETAM (LVT)	Fijación SV2A (mecanismo acción único)	Biodisponibilidad oral 100% No metabolismo. Bajo riesgo interacciones (MIR)	Crisis parciales y generalizadas Estatus epileptico	Somnolencia Trastorno comportamiento (ocasional)

1. Diuréticos

INHIBIDORES DE ANHIDRASA CARBÓNICA

Azetazolamida

Inhibición de la anhidrasa carbónica en TCP (MIR)
 ↓ Producción humor acuoso (MIR)

Glaucoma de ángulo estrecho (ataque agudo)
 Hipertensión intracraneal idiopática (MIR)
 Cor pulmonale y acidosis resp con alcalosis metab comp
 Corregir pH en alcalosis metabólica secundaria a diuréticos.
 Profilaxis del mal de altura
 Parálisis periódica ↓K⁺ ↑K⁺

Acidosis metabólica ↑Cl⁻ (MIR)
 ↓↓K⁺ ↓Na⁺
 ↑Uricemia (4MIR)

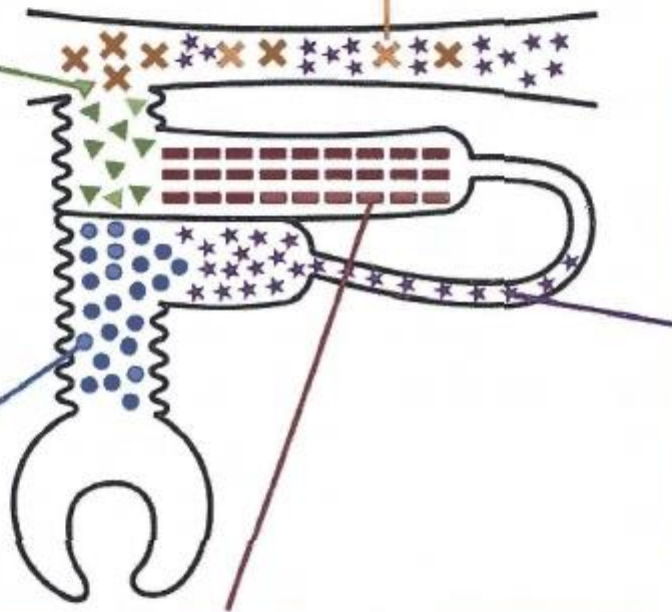
TIPO DE DIURÉTICO

Fármacos

Mecanismo de acción

Indicaciones

Efectos adversos



DIURÉTICOS OSMÓTICOS

Manitol

Inhiben la reabsorción de agua

Edema cerebral (profilaxis / tra) (2MIR)
 Evitar nefrotoxicidad (2MIR)
 Tratamiento ataque agudo glaucoma (2MIR)

Deshidratación hipotónica ↓Na⁺
 Cefalea, náuseas y vómitos
 Acidosis metabólica
 ↑K⁺

DIURÉTICOS TIAZÍDICOS

Hidroclorotiazida
Indapamida
Clortalidona
Indacrinona

Inhibición del cotransporte de Cl⁻; Na⁺ (2MIR)

ICC leve o moderada (MIR)
 Edema crónico ligero-moderado
 Síndrome nefrótico (si falla diurético de asa).
 Cirrosis con ascitis (si fallan ahorradores de K⁺).
 HTA (especialmente si osteoporosis) (4MIR)
 Hipercalcemia idiopática y litiasis oxalato cálcico (4MIR)
 Diabetes insípida nefrogénica
 Pseudohiperaldosteronismo tipo 2 (Síndrome de Gordon)

Alcalosis metabólica ↓Cl⁻ (2MIR)
 ↓↓K⁺ (6MIR) ↓Na⁺ (3MIR) ↓Mg²⁺ ↑Ca²⁺ (3MIR)
 ↑Uricemia -Gota (7MIR) (Indacrinona ↓uricemia) (MIR)
 ↑↑Lipidemia ↑↑Glucemia (4MIR)
 Pancreatitis (MIR)
 ↓Plaquetas (MIR)
 Toxicidad de sulfamidas

DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO

Espironolactona
Eplerrenona
Amiloride

Antagonismo de Aldosterona: espironolactona, eplerrenona (MIR)
 Bloquear intercambio Na⁺ y K⁺ : triamtereno, amiloride

Neutralizar la ↓K⁺ que producen otros diuréticos
 IC mejor pronóstico (espironolactona/eplerrenona) (2MIR)
 HTA

Cirrosis con ascitis (2MIR)
 Hiperaldosteronismo (Sdr. Conn, Sdr. Batter) (espironolactona)
 Hiperplasia suprarrenal bilateral
 Sdr. de Liddle (triamtereno)

Acidosis metabólica ↑Cl⁻ (MIR)
 ↑K⁺ (3MIR)
 Ginecomastia (espironolactona) (2MIR)
 Ulcerogénesis (espironolactona)
 Anemia megaloblástica (triamtereno)
 ↑Glucemia (MIR)
 Pueden precipitar una insuficiencia renal (no usar en IR)

DIURÉTICOS DE ASA

Furosemina
Torosemina
Ácido Etacrínico

Inhibición del cotransporte de Cl⁻; Na⁺ y K⁺ (3MIR)
 ↑Flujo sanguíneo renal
 Venodilatador ↓Precarga (edema pulmonar) (MIR)

ICC con Edema agudo de Pulmón (10MIR)
 ICC crónica asociado a IECA/ARAI
 Edema refractario
 Ascitis
 Síndrome nefrótico.
 Insuficiencia Renal Aguda (MIR)
 ATR tipo IV
 Hipercalcemia/suero salino, difosfonatos y dexametasona (4MIR)
 Hiperpotasemia junto a resinas de intercambio, salbutamol e insulina (MIR)
 HTA (5MIR)
 Síndrome SIADH (MIR)

Alcalosis metabólica ↓Cl⁻ (3MIR)
 ↓↓K⁺ (4MIR) ↓Na⁺ (MIR) ↓Mg²⁺ ↓Ca²⁺ (3MIR)
 ↑Uricemia (MIR) y gota (MIR)
 ↑Lipidemia (MIR) ↑Glucemia (4MIR)
 Pancreatitis (MIR)
 Otorrotoxicidad (MIR)
 Toxicidad de sulfamidas

Son los únicos que se pueden administrar en casos de insuficiencia renal con FG < 30ml/min (MIR)



1.1. Diuréticos de asa

MIR 12 (9847): Mujer de 80 años, que acude al Servicio de Urgencias a las 4 de la madrugada por referir disnea de reposo de aparición súbita con tos seca y dolor torácico opresivo irradiado a cuello. Antecedentes de HTA esencial de larga evolución e infarto agudo de miocardio. A la exploración: TA 220/130 mmHg, Fe 100 lpm. Fr 30 rpm Saturación de O₂ 70%. Auscultación: ruidos rítmicos, rápidos, con crepitantes y sibilancias generalizados en ambos hemitórax. ECG: Taquicardia sinusal a 110 lpm, con inversión de la onda T en V1-V6. Radiografía de tórax: patrón en "alas de mariposa". Analítica: péptido natriurético (pro-BNP) 400 pg/ml (normal <100 pg/ml). Señale lo **FALSO** respecto a las medidas terapéuticas:

1. Le calcaría ventilación no invasiva pues mejora la oxigenación, la función cardiaca y reduce la necesidad de intubación orotraqueal.
2. Le administraría morfina porque reduce la precarga y mejora la disnea y la ansiedad.
3. Le administraría nitroglicerina intravenosa por sus efectos venodilatadores y vasodilatadores coronarios.
4. El Nitroprusiato es el vasodilatador recomendado.*
5. Al administrar Furosemida se reducirá la precarga antes de iniciar su efecto diurético.

MIR 08 (8873): Varón de 56 años, que ingresa en Urgencias obnubilado y deshidratado. Se constata insuficiencia renal y una calcemia de 14 mg/dl (3,5 mmol/L). ¿Qué estrategia terapéutica adoptaría?

1. Diálisis peritoneal.
2. Glucocorticoides a altas dosis.
3. Mitramicina (25 mg/Kg en solución glucosada al 5%) a infundir durante 4-8 horas.
4. Infusión de suero salino, Furosemida y Difosfonatos.*
5. Infusión de bicarbonato 1/6 molar, Diuréticos Tiazídicos y Glucocorticoides.

MIR 01 (7207): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones respecto al diurético furosemida es **INCORRECTA**?

1. Aumenta la secreción renal de magnesio y calcio.
2. Inhibe el co-transportador Na/Cl/K en el túbulo proximal.
3. Sigue actuando aún cuando el aclaramiento de creatinina cae por debajo de 30 mL/min.
4. Produce hiperpotasemia.*
5. Para ejercer su acción debe ser excretada por el túbulo proximal.

MIR 04 (7856): Cuando un paciente bajo tratamiento diurético con tiazidas o furosemida incumple la dieta y come más sal de la prescrita, el resultado analítico esperable es:

1. Mayor hipernatremia.
2. Mayor hiponatremia.
3. Mayor hiperpotasemia.
4. Mayor hipopotasemia.*
5. Mayor acidosis.

1.2. Diuréticos tiazídicos

MIR 12 (9899): Atendamos en la consulta externa por primera vez a una mujer de 76 años con historia de obesidad, hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemia, cardiopatía hipertensiva en fibrilación auricular con disfunción diastólica e hipotiroidismo. Tuvo una fractura de muñeca hace cinco años. Toma Atorvastatina, acenocumarol, furosemida, hidroclorotiazida y Levotiroxina. ¿Cuál de estos fármacos es eficaz para aumentar la masa ósea y disminuir el riesgo de fractura?

1. Atorvastatina.
2. Warfarina.
3. Furosemida.
4. Hidroclorotiazida.*
5. Levotiroxina.

MIR 12 (9985): ¿Cuál de los siguientes fármacos antihipertensivos sería el menos indicado en un paciente hipertenso con antecedentes de artritis gotosa?

1. Hidroclorotiazida.*
2. Amlodipino.
3. Losartán.
4. Enalapril.
5. Diltiazem.

MIR 03 (7574): ¿Cuál es el tratamiento de elección de la hipercalcemia idiopática?

1. Furosemida.
2. Restricción de calcio en la dieta.
3. Hidroclorotiazida.*
4. Calcitonina.
5. Vitamina D3.

MIR 96 (4838): La causa más frecuente de trombopenia secundaria a medicamentos es:

1. La Aspirina.
2. La Alfametil-dopa.
3. El Paracetamol.
4. La Fenilbutazona.
5. Las Tiazidas.*

1.3. Diuréticos ahorradores de potasio

MIR 01 (7022): ¿Cuál de los siguientes fármacos **NO** ha demostrado disminuir la mortalidad en la insuficiencia cardíaca?

1. Espironolactona.
2. Metoprolol.
3. Enalapril.
4. Digoxina.*
5. Carvedilol.

MIR 01 (6988): En el tratamiento inicial de la ascitis moderada del cirrótico, es cierto que:

1. Debe indicarse restricción de sodio y Espironolactona 100 mg/día aumentando la dosis gradualmente si es preciso.*
2. El tratamiento de elección es la restricción de líquidos y el tratamiento con furosemida a dosis de 40 mg diarios.
3. El tratamiento de elección es la restricción de sodio y líquidos, y la administración de Hidroclorotiazidas a dosis progresivas.
4. El tratamiento inicial recomendado es la paracentesis evacuadora total, con reposición proporcional de albúmina.
5. El tratamiento inicial recomendado es la realización de un TIP5 o un shunt peritoneovenoso.

MIR 09 (9152): En un paciente con hiperpotasemia y disminución de la excreción urinaria de potasio, ¿cuál de las siguientes es la causa más probable?

1. Tratamiento con espirolactona.*
2. Intoxicación digitalica.
3. Síndrome de lisis tumoral.
4. Nutrición parenteral.
5. Ejercicio físico.

1.4. Inhibidores de la anhidrasa carbónica

MIR 00 (6775): Mujer de 24 años que en los últimos 2 meses presenta episodios matutinos de cefalea acompañada de náuseas y visión borrosa; en el último episodio presentó además diplopía. En la exploración sólo cabe destacar papiledema bilateral y obesidad. La resonancia magnética cerebral es normal y el estudio de líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar es normal a excepción de un aumento de presión. ¿Cuál de las siguientes medidas terapéuticas **NO** suele estar indicada en el curso de la enfermedad de esta paciente?

1. Punciones lumbares repetidas.
2. Acetazolamida.
3. Derivación lumboperitoneal de LCR.
4. Esteroides.
5. Indometacina.*

1.5. Diuréticos osmóticos

MIR 04 (7904): Una mujer de 64 años, hipermetrope y con cataratas en ambos ojos, acude a su consulta con dolor intenso en ojo izquierdo, de unas horas de evolución. La exploración de ese ojo pone de manifiesto una tensión ocular de 40 mmHg, reacción hiperémica cilio-conjuntival, midriasis y edema corneal. ¿Cuál sería la actitud inmediata más correcta de las que se enumeran a continuación?:

1. Manitol intravenoso asociado a tratamiento miótico y corticoides tópicos.*
2. Practicar una trabeculectomía.
3. Corticoides tópicos asociados a tratamiento midriático.
4. Operar con urgencia la catarata de ese ojo, desencadenante del cuadro.
5. Dilatar bien el ojo para explorar la retina y descartar un tumor intraocular.

MIR 98 (915): ¿Cuál de los siguientes fármacos es más útil en un paciente con edema cerebral? :

1. Acetazolamida.
2. Amiloride.
3. Acido Etacrínico.
4. Furosemida.
5. Manitol.*

MIR 94 (3823): Señale qué medidas coadyuvantes son necesarias establecer concomitantemente con un tratamiento con cisplatino:

1. Administración de Metilbutazona o Indometacina para evitar dolor generalizado.
2. Administración de colchicina para prevenir un ataque de gota.
3. Hidratación abundante y diuresis osmótica con Manitol.*
4. Administración de K⁺, por su acción sobre la contractilidad cardíaca.
5. Administración de Heparina para mantener un estado de hipocoagulabilidad.



repeMIR

REPEMIR DE DIURÉTICOS:

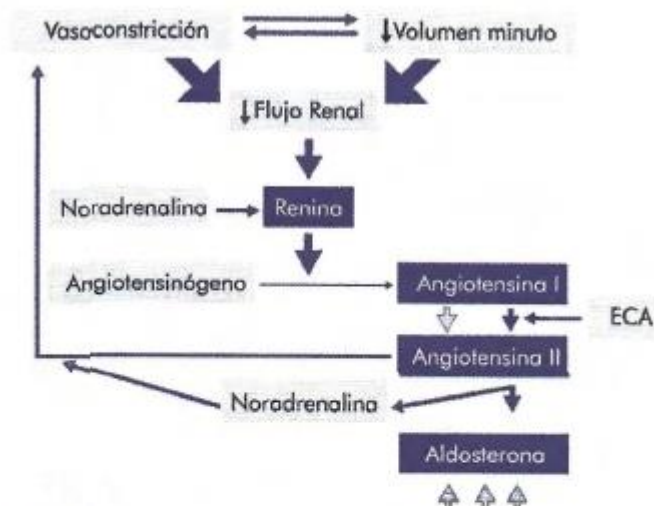
- Indicaciones de Asa: ICC (10+), Hipercalemia aguda (4+) y Tiazidas: Hipertensión (4+) e Hipercalemia Idiopática (4+).
- Efectos adversos: Hiperuricemia y gota (7+), Hiperglucemia y DM (4 MIR) y alcalosis metabólica (5+) e hipopotasemia (6+). Asa Hipocalcemia (3+) y Tiazidas Hipercalemia (3+).

2. Inhibidores de ECA (IECAS)

- Captopril, Enalapril, Benazepril, Lisinopril, Fosinopril, Ramipril, Quinapril, Perindopril.

2.1. Farmacodinamia

- **Inhibición de la Enzima Convertidora de Angiotensina bloqueando la formación de angiotensina II** (un potente vasoconstrictor) que actúa directamente sobre el músculo liso de los vasos (2 MIR) y la degradación de bradiquininas (potente vasodilatador) y prostaglandinas (sobre todo Captopril). ↓SNV-Simpático).
- **Vasodilatación mixta arteriovenosa (MIR)** (reducen precarga y postcarga), disminuyen la presión arterial con mínimos cambios en la frecuencia (MIR) y aumentan el flujo coronario (MIR). En pacientes con insuficiencia cardíaca, disminuyen el consumo de oxígeno mejorando el volumen minuto. En pacientes con IAM modifican la remodelación miocárdica y en pacientes con HTA previenen la hipertrofia miocárdica. En el riñón, mejoran el flujo sanguíneo renal y son natriuréticos.



2.2. Farmacocinética

- Se administran por vía oral y su eliminación es preferentemente renal (Fosinopril metabolismo hepático).

2.3. Indicaciones

- **Hipertensión arterial (10 MIR).**
 - Hipertensión renal o vascularrenal excepto paciente con estenosis bilateral de ambas arterias renales o estenosis unilateral en paciente monorreno (2 MIR).
 - Hipertensión arterial en pacientes con Insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular de origen hipertensivo o isquémico (4 MIR).
 - Hipertensión arterial maligna acelerada de la esclerodermia (MIR).
 - Hipertensión arterial en DM tipo 1.
- Su acción se potencia por los diuréticos (MIR) que conviene retirar o disminuir de dosis durante 2-3 días antes de iniciar el tratamiento con IECAS. En caso de persistir cifras elevadas, los diuréticos potencian su acción por lo que suelen usarse de forma combinada.

MIR 12 (9845): Mujer de 45 años que presenta hipertensión arterial (190/120 mmHg) acompañada de K 2.5 mEq/l. Se realiza ecografía abdominal que muestra estenosis de ambas arterias renales. Indique que tratamiento está contraindicado:

1. Enalapril.*
2. Propanolol.
3. Amiloride.
4. Prazosina.
5. Amlodipino.

- **Insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica de ventrículo izquierdo (17 MIR).** Los IECAS previenen dilatación del ventrículo, el desarrollo de insuficiencia cardíaca clínica y disminuyen la morbimortalidad a largo plazo por lo que se usan incluso en pacientes asintomáticos a dosis altas.

MIR 02 (7491): ¿Cuál de los siguientes fármacos reduce la mortalidad en los enfermos con insuficiencia cardíaca congestiva?:

1. Digoxina.
2. Furosemida.
3. Enalapril.*
4. Amiodarona.
5. Aspirina.

MIR 11 (9580): Los inhibidores de la convertasa son fármacos de primera línea para el tratamiento de:

1. Las arritmias ventriculares.
2. La insuficiencia cardíaca.*
3. Los bloqueos AV de 2º y 3º grados.
4. La hipercolesterolemia.
5. La valvulopatía aórtica degenerativa.

- **Cardiopatía Isquémica:** ↓morbimortalidad a corto y largo plazo (2 MIR) especialmente si hay disfunción sistólica.

MIR 95 (4167): Después de un infarto agudo de miocardio, ¿cuál de los siguientes fármacos es útil para evitar la dilatación del ventrículo izquierdo?:

1. Ácido acetil salicílico.
2. Diuréticos.
3. Atenolol.
4. Captopril.*
5. Digoxina.

• **Nefropatía diabética:** se utilizan IECAs incluso en normotensos (6 MIR) para reducir la hiperfiltración y albuminuria de los estadios precoces de Nefropatía Diabética.

MIR 07 (8638): Señale cuál de las siguientes medidas **NO** es adecuada para evitar la progresión de la nefropatía diabética:

1. Restricción de proteínas en la dieta.
2. Control glucémico estricto en los diabéticos tipo 1.
3. Control glucémico estricto en los diabéticos tipo 2.
4. Incremento de la presión de perfusión glomerular.*
5. Tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, en pacientes con microalbuminuria.

• **Síndrome nefrótico.** Los IECAs corrigen la proteinuria que acompaña al síndrome nefrótico (MIR).

MIR 01 (7079): En un paciente con síndrome nefrótico, las medidas generales no específicas, para corregir la proteinuria incluye uno de los siguientes procedimientos:

1. Dieta hiperproteica.
2. Diuréticos y/o β -bloqueantes.
3. Inhibidores del enzima conversor de la Angiotensina (IECAs)*
4. Calcioantagonistas no dihidropiridínicos.
5. Corticoides por vía sistémica.



repeMIR

Indicaciones de IECA

IC con disfunción sistólica (17+), hipertensión arterial (10+), Cardiopatía Isquémica (2+) Nefropatía diabética (6+).

2.4. Efectos adversos

• **Frecuentes:**

- Insuficiencia renal. Habitualmente es prerrenal y no es necesario suspender los IECAs salvo creatinina $>2,5$ mg/dl. Si el paciente recibe IECAs + Diuréticos, reducir o retirar los diuréticos.
- Tos seca (4 MIR) por el acúmulo de bradiquininas. Si no se tolera, cambiar a ARAII.
- Hiperpotasemia (4 MIR).

• **Infrecuentes:**

- Edema angioneurótico (más Enalapril).
- Disgeusia (Captopril).
- Rash (Captopril).
- Leucopenia (Captopril).
- Nefropatía membranosa (Captopril) (MIR).
- Teratogenia.

MIR 13 (10041): Mujer de 70 años con antecedentes de hipertensión e insuficiencia cardíaca moderada que acude a la consulta por presentar tos persistente y seca que se inicia como una sensación de picor en la garganta. En la analítica se observa hiperpotasemia. ¿Cuál es el fármaco sospechoso de causar la clínica y la alteración analítica de la paciente?

1. Hidroclorotiazida.
2. Bisoprolol.
3. Furosemida.
4. Enalapril.*
5. Hidralazina.



repeMIR

Efectos adversos frecuentes de IECA: Tos seca e hiperpotasemia (4+).

3. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

• Losartán, Valsartán, Irbesartán.

• **Farmacodinamia:** antagonistas de los Receptores de angiotensina II.

• **Indicaciones:** mismas que los IECAs (MIR) excepto que se consideran de elección para Diabetes Mellitus tipo 2. El Candesartán reduce la mortalidad y los ingresos hospitalarios por IC.

• **Efectos adversos:** no producen tos ni angioedema (MIR) por lo que si aparecen estos efectos adversos con IECA está indicado el cambio a ARA-II.

MIR 06 (8537): ¿Cuál será entre los siguientes el fármaco antihipertensivo de elección en un paciente con diabetes mellitus tipo 2 más hipertensión arterial y proteinuria?:

1. Bisoprolol.
2. Amlodipino.
3. Hidroclorotiazida.
4. Losartán.*
5. Furosemida.

MIR 11 (9585): Una mujer de 58 años acude para una visita de seguimiento por diabetes mellitus e hipertensión. Se siente bien pero afirma que ha dejado de tomar el Verapamilo por estreñimiento. Presenta intolerancia a los IECAs por tos. En la exploración, la presión arterial es de 156/92 mm Hg. En la analítica incluyen una creatinina de 1.6 mg/dL, excreción de proteínas en orina de 24 horas de 1.5 g/día y un aclaramiento de la creatinina de 45ml/min. Sobre esta base ¿cuál es el tratamiento más eficaz para enlentecer la progresión de la nefropatía diabética tipo 2 de la paciente?:

1. Inhibidor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina.
2. Bloqueador del receptor de la angiotensina.*
3. Antagonista del calcio.
4. Alfa-bloqueante.
5. Beta-bloqueante.

4. Bloqueantes de los canales de calcio

4.1. Farmacodinamia

Se distinguen 2 grupos desde el punto de vista funcional:

NO DIDROPIRIDINAS (NO DHP)

• Verapamilo (MIR) y Diltiazem (MIR)

• Son **antiarrítmicos** (MIR) produciendo cronotropismo negativo (bradicardia) (MIR) y dromotropismo negativo (retasa en la conducción auriculoventricular)

• Son **antianginosos** (MIR) disminuyendo la demanda de oxígeno cardíaca y produciendo vasodilatación coronaria (MIR).

• Son **inotrópicos negativos** por lo que deben ser evitados en disfunción sistólica estando contraindicado su uso junto con Betabloqueantes.

DIHIDROPIRIDINAS (DHP)

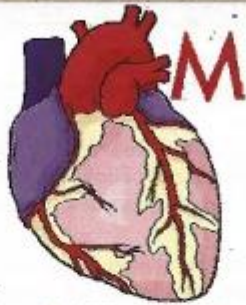
• Nifedipino (MIR), Amlodipino, Nimodipino, Nicardipino

• **NO** son antiarrítmicos

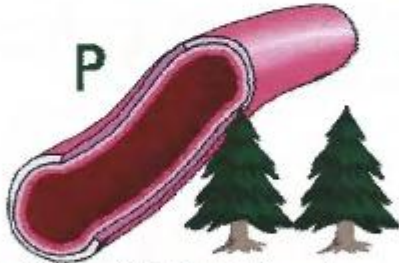
• Son **antianginosos** por ser vasodilatadores (MIR) (periférico y coronario) y aumentar el flujo coronario.

• **Escaso o nulo efecto inotrópico negativo** permitiéndose el uso concomitante con Betabloqueantes. De hecho, las dihidropiridinas de acción corta como Nifedipino producen taquicardia refleja por lo que se recomienda su uso asociado a Betabloqueantes

REGLA NEMOTÉCNICA



VerapaMilo, DiltizeM; ACC antiarrítmicos y bradicardia.



Las DihidroPiridinas (Nife DI-PINO) producen vasodilatación periférica, lo que lleva a una taquicardia refleja, secundaria a la disminución de la presión arterial de origen periférico.

4.2. Farmacocinética

- Se administran por vía oral. Sufren importante metabolismo de primer paso hepático que determina una biodisponibilidad oral del 50% (25% Verapamilo) (MIR).
- Posibilidad de interacciones por (1) metabolismo hepático (CYP3A4) [Verapamilo con metabolito activo] y (2) elevada (90%) unión a proteínas plasma.
- Metabolismo hepático y eliminación mixta renal > biliar.

4.2. Indicaciones

- Hipertensión arterial (4 MIR) (DHP y NO-DHP). Se usan especialmente en no-DHP a bajas dosis asociado a IECA o ARAII.

MIR 12 (9985): (221) ¿Cuál de los siguientes fármacos antihipertensivos sería el menos indicado en un paciente hipertenso con antecedentes de artritis gotosa?:

1. Hidroclorotiazida.*
2. Amlodipino.
3. Losartán.
4. Enalapril.
5. Diltiazem.

- Cardiopatía isquémica (DHP y NO-DHP): angina estable (MIR) y de esfuerzo (en asociación con los betabloqueantes) y en la angina de Prinzmetal (monoterapia) (6 MIR). No para la angina inestable.
- Arritmias supraventriculares (NO DHP: VerapaMil, DiltizeM) (2 MIR) como TSV (profilaxis e interrupción) y control de frecuencia en Flutter-Fibrilación auricular.

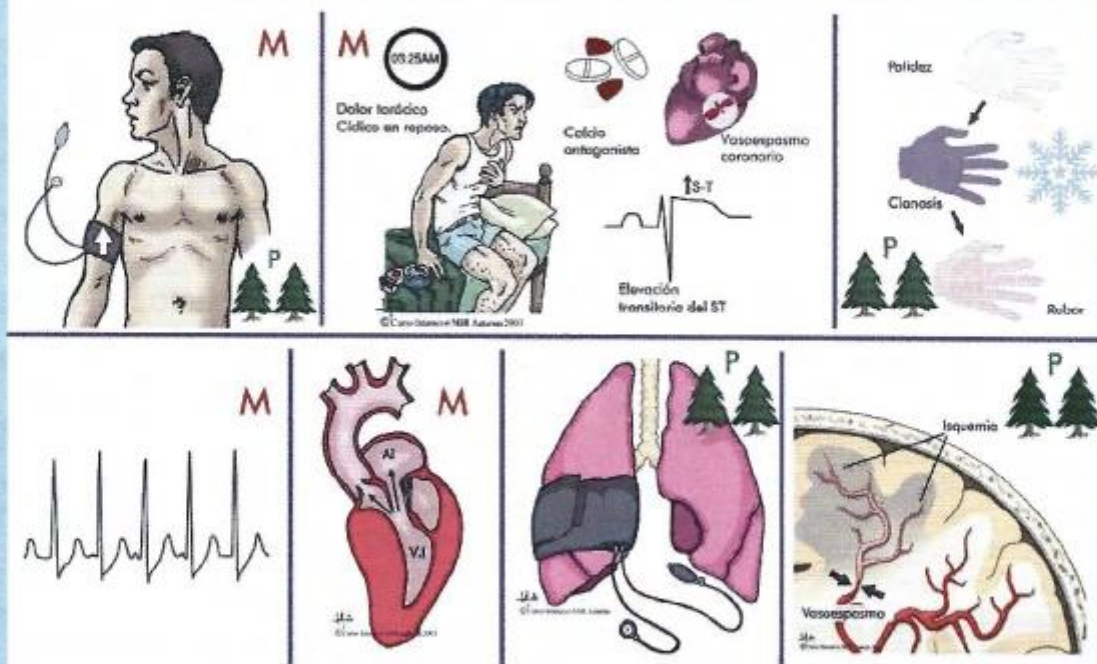
MIR 01 (7025): La interrupción de las taquicardias paroxísticas supraventriculares en el servicio de Urgencias debe hacerse siguiendo un protocolo de actuación que incluya:

1. Hacer ECG y establecer un diagnóstico diferencial del tipo y origen de la taquicardia, realizar maniobras vagales y si no cede, inyectar por vía i.v. adenosina, adenosin trifosfato (ATP) o Verapamil.*
2. Hacer ECG de 12 derivaciones y si el QRS es estrecho, inyectar cualquier fármaco antiarrítmico de tipo IA.
3. Tras hacer ECG y realizar maniobras vagales, administrar amiodarona por vía i.v.
4. Tras monitorización ECG y una vez realizado el diagnóstico diferencial del origen y mecanismo de la arritmia, llevar a cabo cardioversión eléctrica.
5. Tras hacer ECG de 12 derivaciones, debe administrarse digital i.v. para comprobar el efecto sobre la frecuencia de la taquicardia.

- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva (No DHP: VerapaMilo y DiltizeM) (MIR).
- Hipertensión pulmonar primaria (DHP: Nifedipino).
- Enfermedad vascular periférica como Raynaud (DHP) (MIR).
- Vasoespasmo cerebral tras hemorragia subaracnoidea (DHP: Nimodipino) (2 MIR)
- Otros: profilaxis de cefalea en racimos, acalasia (2 MIR) y esófago espasmo difuso.

repeMIR

REPASO: INDICACIONES DE ACC



Hipertensión arterial, Cardiopatía Isquémica, Arritmias Supraventriculares, Miocardiopatía hipertrófica, Enfermedad de Raynaud, Hipertensión Pulmonar Primaria y Vasoespasmo Cerebral.

MIR 00 (6944): Una de las siguientes indicaciones terapéuticas **NO** es propia de las dihidropiridinas, (subgrupo de fármacos bloqueantes de los canales de calcio):

1. Tratamiento de la angina secundaria a vasoespasma coronario (angina de Prinzmetal)
2. Tratamiento de la hipertensión arterial.
3. Tratamiento de las vasculopatías periféricas como la enfermedad de Raynaud.
4. Tratamiento del espasmo reflejo en los procesos hemorrágicos cerebrales.
5. Tratamiento de las arritmias cardíacas.*

4.3. Efectos adversos

- DHP y NO DHP producen dispepsia (empeoran ERGE) y estreñimiento (el que más Verapamilo).
- No-DHP producen bradicardia (MIR) y pueden precipitar insuficiencia cardíaca (3 MIR).
- DHP producen vasodilatación periférica que origina: cefalea, mareo, rubor facial (MIR), edema periférico (pretibial) (2 MIR) hipotensión y taquicardia refleja (2 MIR).

MIR 02 (7464): ¿Cuál de las siguientes reacciones adversas **NO** aparecen en el curso del tratamiento con Ciclosporina-A?:

1. Mielodepresión.*
2. Fibrosis intersticial difusa renal.
3. Hipertensión.
4. Hipertrofia.
5. Hiperplasia gingival.

MIR 12 (9999): (235) ¿Cuál de las siguientes asociaciones fármaco antihipertensivo - efecto indeseado es **INCORRECTA**?:

1. Hidroclorotiazida - hipopotasemia.
2. Enalapril - hiperpotasemia.
3. Amlodipina - edemas maleolares.
4. Doxazosina - hipotensión ortostática.
5. Verapamilo - taquicardia.*



repeMIR

Efectos adversos:

- no-DHP: bradicardia e IC (3+).
- DHP: taquicardia (2+) y edema pretibial (2+).

5. Nitratos orgánicos

5.1. Farmacodinamia

- Existen preparados de:
 - Acción rápida: Nitroglicerina iv y sublingual y Nitroprusiato iv.
 - Acción prolongada: Nitroglicerina y Di/Mononitrato de isosorbide oral (liberación prolongada) y transdérmico.
- **Mecanismo de acción:** favorecer la liberación de óxido nítrico que es un potentísimo vasodilatador venoso (venas sistémicas) y a mayor dosis, arterial (coronarias). Su efecto antianginoso se debe a:
 - Venodilatación y disminución de la precarga. Este efecto es útil en la ICC para evitar el Edema Agudo de Pulmón (MIR).
 - Vasodilatación sistémica con reducción de resistencias (postcarga) disminuyendo el trabajo y consumo miocárdico de oxígeno (MIR).
 - Vasodilatación coronaria aumentando el flujo coronario.
- **Tolerancia y dependencia.** Todos los Nitratos desarrollan tolerancia cruzada y dependencia. Se evita con un intervalo libre de fármaco de 8-12 horas al día (generalmente nocturno) (MIR).

5.2. Indicaciones

- **Cardiopatía isquémica:** angina estable de esfuerzo (MIR) o Prinzmetal (si ACC no fuesen suficientes), inestable e IAM tanto como tratamiento agudo como profiláctico (MIR). Son fármacos sintomáticos que mejoran el grado funcional del paciente **SIN** influir en el pronóstico. Para este fin, se usan Nitroglicerina y Mono/Di Nitrato de Isosorbide.

- **Insuficiencia cardíaca** aguda grave con edema agudo de pulmón si $PA > 100-110$ mmHg (4 MIR). Para este fin, se usan Nitroglicerina o Nitroprusiato iv pero si existen antecedentes de cardiopatía isquémica se prefiere la Nitroglicerina (MIR).
- **Crisis hipertensivas** (3 MIR). El Nitroprusiato es el fármaco más rápido y efectivo de las urgencias hipertensivas, independientemente de la causa (excepto si es un feocromocitoma que usamos Fentolamina y si es en pre / eclampsia que utilizamos Hidralazina)
- **Acalasia:** Calcioantagonistas y Nitratos pueden usarse en la acalasia como tratamiento sintomático a la espera de un tratamiento definitivo quirúrgico o endoscópico.



repeMIR

ACC se usan en la cardiopatía isquémica, ICC (4+) y crisis hipertensivas (3+).



Los Nitratos orgánicos están indicados en el tratamiento agudo (nitroglicerina sublingual) y de fondo de la angina de pecho

MIR 02 (7272): Un hombre de 60 años de edad acude al servicio de urgencias refiriendo dolor torácico anterior e interesternal de 1 hora de duración, intenso y desgarrante. La TA es 170/110 mmHg en brazo derecho y 110/50 mmHg en brazo izquierdo. El ECG muestra ritmo sinusal con hipertrofia ventricular izquierda. La radiografía de tórax no muestra datos de interés. ¿Cuál de las siguientes es la intervención inicial más adecuada?:

1. Nitroglicerina sublingual hasta 3 veces, medir enzimas cardíacas e ingresar al paciente.
2. Administrar activador del plasminógeno tisular vía intravenosa e ingresar al paciente en la unidad coronaria.
3. Heparina intravenosa 80 U/kg en bolo y 18 U/kg por hora en infusión continua, realizar gammagrafía pulmonar de ventilación / perfusión e ingresar al paciente.
4. Nitroprusiato intravenoso para mantener una TA sistólica < 110, propranolol intravenoso para mantener una frecuencia cardíaca < 60/min. y realizar una TAC helicoidal de tórax.*
5. Sulfato de morfina intravenoso y consulta urgente al cardiólogo para realizar test de esfuerzo.

MIR 12 (9847): Mujer de 80 años, que acude al Servicio de Urgencias a las 4 de la madrugada por referir disnea de reposo de aparición súbita con tos seca y dolor torácico opresivo irradiado a cuello. Antecedentes de HTA esencial de larga evolución e infarto agudo de miocardio. A la exploración: TA 220/130 mmHg, Fe 100 lpm. Fr 30 rpm Saturación de O₂ 70%. Auscultación: ruidos rítmicos, rápidos, con crepitantes y sibilancias generalizados en ambos hemitórax. ECG: Taquicardia sinusal a 110 lpm, con inversión de la onda T en V1-V6. Radiografía de tórax: patrón en "alas de mariposa". Analítica: péptido natriurético (pro-BNP) 400 pg/ml (normal <100 pg/ml). Señale lo FALSO respecto a las medidas terapéuticas:

1. Le colocaría ventilación no invasiva pues mejora la oxigenación, la función cardíaca y reduce la necesidad de intubación orotraqueal.
2. Le administraría morfina porque reduce la precarga y mejora la disnea y la ansiedad.
3. Le administraría nitroglicerina intravenosa por sus efectos venodilatadores y vasodilatadores coronarios.
4. El nitroprusiato es el vasodilatador recomendado.*
5. Al administrar furosemida se reducirá la precarga antes de iniciar su efecto diurético.

5.3. Efectos adversos

Cefalea (el más frecuente) rubor facial, hipotensión, síncope, edemas y dermatitis de contacto (administración en parches).

5.4. Contraindicaciones

Miocardopatía hipertrófica obstructiva (MIR) porque aumentan el gradiente de obstrucción (MIR).



repeMIR

ACC contraindicados en la miocardopatía hipertrófica obstructiva (2+).

MIR 91 (2928): Todo lo siguiente aumenta el gradiente de la obstrucción en la miocardopatía hipertrófica obstructiva, EXCEPTO:

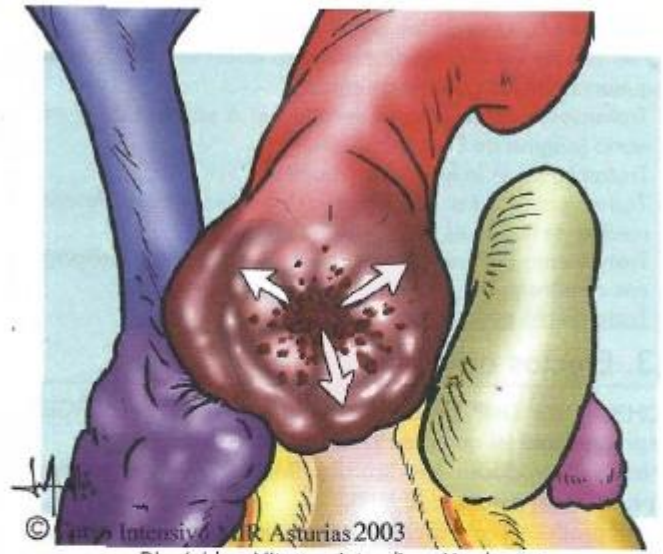
1. La digoxina.
2. El isoproterenol.
3. La maniobra de Valsalva.
4. La nitroglicerina.
5. La fenilefrina.*

6. Vasodilatadores directos

- Hidralazina, Diazóxido (se incluye también Nitroprusiato).
- **Mecanismo de acción:** relajación directa del músculo liso vascular.
- **Indicación:** urgencia hipertensiva. No deben usarse en el tratamiento de la hipertensión crónica leve-moderada (MIR).
 - La Hidralazina puede usarse en el tratamiento crónico de la hipertensión grave (si no hay otra opción). Es el único que administrarse en el embarazo (preeclampsia).
 - El Diazóxido solo se usa en urgencias hipertensivas. El Diazóxido es un hipoglucemiante por lo que puede emplearse en el tratamiento de la hipoglucemia del insulinoma.
- **Efectos adversos.** Enrojecimiento, cefalea, mareo, hipotensión ortostática (MIR), náuseas, vómitos y diarrea. La Hidralazina puede provocar Lupus-like. El Diazóxido puede causar pancreatitis e hiperglucemia.
- **Contraindicaciones:** hipotensión y obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo (estenosis mitral, aórtica, miocardopatía hipertrófica obstructiva). Diazóxido contraindicado en embarazo (MIR).

MIR 01 (7027): Los familiares traen a urgencias a una mujer de 63 años, con una historia antigua de hipertensión, diabetes, porque en las últimas 24 horas está incoherente. A la exploración, se observa una paciente desorientada con TA 230/160 mmHg, frecuencia respiratoria de 25, pulso de 110 l/m y temperatura 36,7°C. En la auscultación pulmonar hay crepitantes bibasales y en la cardíaca sólo se evidencia un cuarto tono. No hay organomegalias ni focalidad neurológica. Sólo está orientada respecto a personas. La familia refiere que había dejado de tomar los hipotensores hacía varias semanas. Se monitoriza a la enferma y se insertan vías arterial y venosa. Una TC craneal excluye hemorragia y masa intracraneal. ¿Cuál de los siguientes es el paso más adecuado que debe darse a continuación?:

1. Observar a la enfermera durante una hora en una habitación tranquila antes de dar medicación.
2. Esperar los resultados de laboratorio antes de decidir el tratamiento específico.
3. Administrar Nitroprusiato sódico en infusión i.v.*
4. Administrar Diazóxido sódico en bolos i.v.
5. Administrar Nicardipino intravenoso en dosis única.



Diazóxido y Nitroprusiato: diseción de aorta

7. Glucósidos cardíacos

- Se utiliza la Digoxina.

7.1. Farmacodinamia

- Inhibe la bomba sodio/potasio ATP-asa que produce un aumento de Na^+ intracelular que se intercambia con el Ca^{++} favoreciendo la contractilidad.
- Aumentan el inotropismo mejorando el gasto cardíaco en insuficiencia cardíaca, esto supone una mejora en la perfusión periférica que frena el SNV-Simpático por lo que disminuyen las resistencias.
- Aumenta el tono vagal sobre los nodos (crono y dromotropismo negativo) lo que le confiere acción antiarrítmica (MIR). No obstante, la acción sobre el resto de las células contráctiles aurículo-ventriculares favorece el desarrollo de focos ectópicos y reentradas lo que explica su facilidad para provocar arritmias (MIR).
- Disminuye la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y posee efecto diurético: efectos favorables en la insuficiencia cardíaca.

7.2. Farmacocinética

- Biodisponibilidad oral del 60-80% (MIR).
- Distribución: baja unión (20%) a proteínas plasmáticas y amplia distribución ampliamente por el organismo (atravesaba barrera hematoencefálica y placentaria) depositándose en tejidos periféricos (hígado, corazón-su fijación aumenta en caso de hipopotasemia- y músculo esquelético). Esto explica que la meseta de concentración de la Digoxina se alcance en el 5º día de tratamiento sin dosis de carga.
- Control de niveles plasmáticos: 0,8-2 ng/ml (MIR)
- Eliminación renal (33% de los depósitos corporales al día) sin apenas metabolizarse. Precisa ajuste en la insuficiencia renal (MIR). Su semivida es de 35-45 horas.

MIR 87 (1791): ¿Cuál de las afirmaciones siguientes es cierta acerca de la digoxina?:

1. Su vida media es de 12 a 18 horas.
2. La biodisponibilidad de las tabletas de digoxina es del 60 al 80%.*
3. Se excreta por la orina entre un 20 y un 40%.
4. La administración concomitante de Quinidina disminuye los niveles plasmáticos de digoxina.
5. Todas las respuestas anteriores son correctas.

MIR 07 (8764): Señale el fármaco que debe ajustarse su dosis en el paciente con deterioro de la función renal:

1. Teofilina.
2. Carbamazepina.
3. Digoxina.*
4. Propanolol.
5. Verapamilo.

MIR 11 (9728): ¿De cuál de los siguientes fármacos **NO** se suele realizar la determinación de las concentraciones plasmáticas en la práctica clínica?:

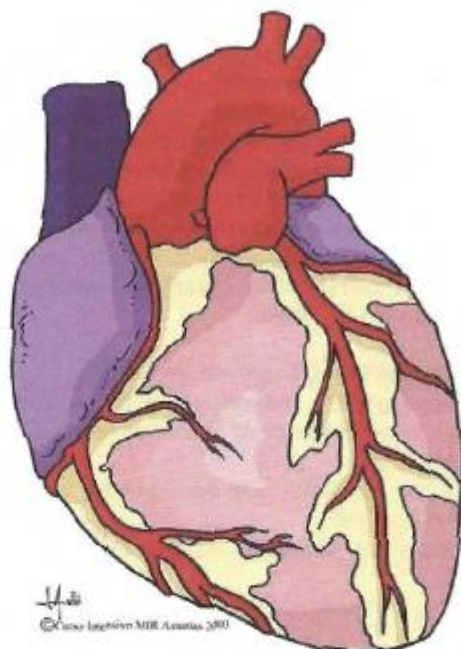
1. Acenocumarol.*
2. Gentamicina.
3. Digoxina.
4. Fenitoína.
5. Litio.

7.3. Indicaciones

- **Insuficiencia cardíaca (3 MIR).**
 - Especialmente si asocia fibrilación auricular.
 - Con IC en ritmo sinusal su uso es discutido por la posibilidad de intoxicación y porque no aumenta la supervivencia (MIR). No obstante, mejora el grado funcional y reduce la necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca (MIR). No debe de usarse en la insuficiencia cardíaca diastólica.
- **Fibrilación/Flutter auricular (7 MIR)**
 - Frenan la respuesta ventricular pero **NO** revierten la fibrilación.
 - En general, se utilizan otros fármacos para frenar el NAV pero en presencia de disfunción sistólica es el fármaco indicado (Betabloqueantes y Calcioantagonistas son inotrópicos negativos).

repeMIR

Digoxina indicada en Insuficiencia cardíaca (3+) y Fibrilación Auricular (7+).



Digoxina: IC y FA

MIR 11 (9575): Paciente de 78 años diagnosticado de miocardiopatía dilatada idiopática con disfunción ventricular izquierda ligera (fracción de eyección 48%) y fibrilación auricular crónica, ¿cuál de los siguientes fármacos debería ser evitado en su tratamiento?:

1. Digoxina.
2. Carvedilol.
3. Acenocumarol.
4. Enalapril.
5. Ibuprofeno.*

7.4. Contraindicaciones

- Arritmias: enfermedad del seno, bloqueo A-V o intraventricular, síndrome de Wolff-Parkinson-White con FA (favorece la conducción caótica y rápida del ritmo auricular al ventrículo provocando FV).
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva (4 MIR).
- Cardioversión (retirar Digoxina antes) (MIR).

MIR 12 (9990): Paciente varón de 26 años de edad, deportista de competición, es estudiado porque su hermano ha tenido una muerte súbita. Las pruebas complementarias detectan la existencia de una miocardiopatía hipertrófica obstructiva. Señale la opción **FALSA** respecto a dicha patología:

1. El tratamiento con betabloqueantes ayuda a reducir los síntomas.
2. Se debe recomendar el abandono del deporte de competición.
3. La digoxina es útil para reducir el gradiente subaórtico.*
4. Los diuréticos se deben evitar o utilizar con gran cuidado.
5. Dado el carácter hereditario de la patología se debe realizar estudio de despistaje en el resto de familiares directos.

repeMIR

Digoxina contraindicada en la Miocardiopatía hipertrófica obstructiva (4+).

7.5. Interacciones

- No administrar con Verapamilo, Amiodarona, Diltiazem, Quinidina, Propafenona ni Eritromicina y Espironolactona pues estos fármacos elevan la digoxinemia (interacción farmacocinética).
- No administrar junto a otro frenador del NAV como Betabloqueantes, Calcioantagonistas o Amiodarona (interacción farmacodinámica) (2 MIR).

MIR 13 (10062) (63): Mujer de 82 años hipertensa en tratamiento con atenolol, hidroclorotiazida y digoxina. Acude a urgencias por fibrilación auricular y se le administra Verapamilo i.v. Se evidencia en ECG bloqueo auriculoventricular completo. ¿Cuál es la causa más probable de esta situación clínica?

1. Intoxicación digitalica por interacción farmacocinética por Verapamilo.
2. Hipopotasemia por la administración de Tiazida y digoxina.
3. Interacción farmacodinámica del Betabloqueante, digoxina y Verapamilo.*
4. Efecto hipotensor del diurético tiazídico.
5. Arritmia cardíaca por Verapamilo.

7.6. Intoxicación digitalica

- Se produce con digoxinemia >2ng/ml pero puede ocurrir con niveles más bajos en caso de miocardio hipersensible (MIR).
- Numerosos precipitantes pero el más frecuente es la hipopotasemia (5 MIR):
 - Aumento de digoxinemia:
 - Insuficiencia renal (2 MIR).
 - ↑Vd: obesidad, hipotiroidismo (MIR).
 - Aumento de sensibilidad a la digoxina
 - ↓K⁺(5 MIR) ↓Mg⁺⁺(MIR) ↑Ca⁺⁺ (3 MIR) hipoxemia (2 MIR) acidosis
 - Cardiopatía isquémica
 - Extrasistolia ventricular (MIR)
 - Interacciones farmacológicas (descritas).

repeMIR

Precipitantes de intoxicación por Digoxina: ↓K⁺ (5+) ↓Mg⁺⁺ (1+) ↑Ca⁺⁺ (3+) hipoxemia (2+) Insuficiencia Renal (2+).

MIR 97 (5206): ¿Cuál de las siguientes circunstancias **NO** aumenta el riesgo de intoxicación digitalica?:

1. Hipopotasemia.
2. Hipomagnesemia.
3. Hipercalcemia.
4. Hipertiroidismo.*
5. Insuficiencia respiratoria.

- La intoxicación suele comenzar con náuseas, vómitos y anorexia (MIR). Posteriormente, aparecen las arritmias. La arritmia más frecuente es la extrasístole ventricular (MIR) (incluso bigeminismo) pero la más típica es la taquicardia auricular no paroxística con bloqueo AV variable y la taquicardia ventricular multifocal. Pueden aparecer cualquier tipo de trastorno del ritmo o de la conducción auricular, aurículo-ventricular o ventricular.

MIR 00F (6516): Mujer de 76 años con historia de insuficiencia cardíaca por cardiopatía hipertensiva en fibrilación auricular crónica que seguía tratamiento con Enalapril, digoxina, furosemida y acenocumarol. Consulta por presentar en la última semana náuseas e incremento de la disnea. La exploración muestra TA de 130/80 mmHg, pulso arterial de 116 lpm. rítmico; en la auscultación pulmonar se oyen crepitantes en las bases y en la auscultación cardíaca refuerzo del segundo tono. El ECG muestra una taquicardia rítmica de QRS estrecho a 116 lpm. ¿Qué actitud entre las siguientes es la más adecuada?:

1. Suspender anticoagulantes orales.
2. Realizar monitorización de Holter.
3. Solicitar niveles de digoxina.*
4. Asociar propanolol.
5. Asociar amiodarona.

- La intoxicación en el anciano es más difícil de diagnosticar y se caracteriza por un síndrome general con empeoramiento de la función cardíaca, confusión, dolor abdominal y alteración de la visión de los colores (MIR).

MIR 11 (9658): La hija de una anciana de 82 años nos consulta porque ha encontrado a su madre mucho más confusa de lo normal. La paciente está diagnosticada de enfermedad de Alzheimer en grado moderado tiene además fibrilación auricular, depresión y artrosis. Su tratamiento estable desde hace 3 años incluye digoxina, acenocumarol, fluoxetina desde hace 4 meses e ibuprofeno desde hace un mes por dolores articulares. A la exploración su tensión arterial es de 130/80 mm de Hg, la frecuencia cardíaca está en 48 lpm y la respiratoria en 18 por min. ¿Cuál de los siguientes es la causa más probable del aumento de la confusión?:

1. Progresión de la enfermedad de Alzheimer.
2. Empeoramiento de la depresión.
3. Intoxicación digitalica.*
4. Demencia por cuerpos de Lewy.
5. Toxicidad por Ibuprofeno.

- La Digoxina puede provocar ginecomastia (MIR)
- Tratamiento de la intoxicación
 - Las manifestaciones gastrointestinales suelen desaparecer suspendiendo el fármaco 2-3 días.
 - En caso de arritmias, se debe retirar el fármaco y reponer el K⁺ con precaución y, siempre que sea posible, por vía oral (MIR) y en caso de:
 - Bradicardia o bloqueo cardíaco: Atropina o marcapasos temporal.
 - Arritmias ventriculares: Lidocaína, Propanolol o Fenitoina que sirve también para las supraventriculares.
 - Arritmia grave: añadir anticuerpos antidigoxina.

8. Otros inotrópicos

- Los simpaticomiméticos y dopaminérgicos han sido comentados en apartados anteriores, se utilizan en situaciones de insuficiencia cardíaca refractaria y shock cardiogénico.

8.1. Biperidinas

- Milrinona y Amrinona
- **Mecanismo acción:** inhibición de la fosfodiesterasa III aumentando la concentración de Ca²⁺.
- **Indicación:** tratamiento de IC aguda grave (MIR). No mejoran el pronóstico a largo plazo.

8.2. Sensibilizadores del calcio

- Levosimendán
- **Mecanismo de acción:** Mejoría del acoplamiento de la actina y miosina (se une a troponina C cardíaca) y por lo tanto de la contractilidad miocárdica SIN aumentar el calcio intracelular (no arritmogénico y no aumenta el consumo miocárdico de oxígeno).
 - Vasodilatador sistémico, pulmonar y miocárdico.
- **Indicación:** tratamiento de IC aguda grave tras fallo de tratamiento convencional.
- **Contraindicación**
 - Insuficiencia renal y hepática grave.
 - Antecedentes de Torsades de Pointes.

MIR 08 (9023): Uno de los siguientes fármacos no se utiliza para el tratamiento del shock cardiogénico. Indique cuál:

1. Milrinona.
2. Dobutamina.
3. Verapamilo.*
4. Dopamina.
5. Noradrenalina.

9. Antiarrítmicos

- Incluyen 4 grupos de fármacos (I, II, III y IV) según clasificación de Vaughan-Williams.

9.1. Antiarrítmicos clase I

- El grupo I (estabilizadores de membrana) se subdivide en 3 grupos que actúan bloqueando los canales rápidos de Na⁺ en los tejidos con potencial acción rápido (MIR).

GRUPO IA

- Quinidina (en desuso por cinchonismo) (2 MIR), Procainamida (2 MIR) y Disopiramida (MIR).
- **Mecanismo de acción:** Alargan el potencial de acción (PA) y el período refractario y son inotrópicos negativos. Están contraindicados en la cardiopatía isquémica.
- **Indicaciones:** Taquiarritmias auriculares (FA preexcitada del WPW pero no en la FA habitual) y ventriculares (MIR).
- **Efectos adversos:** cinchonismo (Quinidina), lupus-like, pericarditis ANA+ (Procainamida) (2 MIR) y Torsades de Pointes (todos alargan el QT) (MIR).

GRUPO IB

- Lidocaína, Fenitoina, Tocainida, Mexiletina.
- **Mecanismo acción:** reducen la automaticidad anormal al disminuir la pendiente de la fase IV y alteran el umbral de excitabilidad (MIR).
- **Indicaciones:** arritmias que aparecen en la intoxicación digitalica y en el IAM.
- **Efectos adversos:** bloqueo sinusal, asistolia.

GRUPO IC

- Encainida, Lorcaínida, Flecainida (MIR), Propafenona (MIR), Moricizina.
- **Mecanismo de acción:** bloqueo de canales de Na y K sin alterar el PA.
- **Indicación:** cardioversión de la fibrilación auricular y prevención de reaparición en paciente SIN cardiopatía estructural y en las arritmias del WPW.
- **Efectos adverso:** arritmias.

MIR 06 (8309): Referente a las extrasístoles ventriculares señale la respuesta correcta:

1. Es una arritmia que se observa en menos del 30% de los varones adultos.
2. Esta arritmia, tiene mayor importancia pronóstica que la fracción de eyección ventricular izquierda.
3. Cuando aparecen en un Holter, obligan a ser tratadas de inmediato con fármacos antiarrítmicos.
4. En pacientes con infarto previo y disfunción ventricular izquierda, si son frecuentes (> 10/hora) empeoran el pronóstico.*
5. En pacientes con infarto previo, si son sintomáticas, el fármaco de elección es la Flecainida por vía oral.

9.2. Antiarrítmicos clase II

- El grupo II lo forman los Betabloqueantes.
- **Mecanismo de acción:** actúan sobre los nodos produciendo bradicardia en NS y retraso de conducción en el NAV.
- **Indicaciones:**
 - Arritmias por incremento del tono simpático (ejercicio, hipertiroidismo, feocromocitoma) (3 MIR).
 - Taquicardias supraventriculares para frenar la respuesta ventricular.
 - Prevención de arritmias en la cardiopatía isquémica (MIR).
- **Efectos adversos:** Broncoconstricción (2 MIR), Raynaud (3 MIR), Hiperglucemia y Dislipemia.
- **Contraindicaciones:** Asma y EPOC (4 MIR), Bloqueo AV, disfunción sinusal y fase aguda de IC (2 MIR).

MIR 11 (9581): Hombre de 75 años, hipertenso y dislipémico con antecedentes de insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica de ventrículo izquierdo (FE<30%). Acude a nuestra consulta por empeoramiento de su disnea habitual en las últimas semanas. Su tensión arterial sistólica es de 160/95 mmHg con frecuencia cardíaca de 65 lpm. En la exploración física no se auscultan crepitanes y su presión venosa yugular es normal. Aporta una determinación de creatinina que es de 3.7 mg/dl con iones dentro de la normalidad. ¿Cuál de los siguientes fármacos es el más adecuado para mejorar el pronóstico de su insuficiencia cardíaca?

1. Enalapril.
2. Losartán.
3. Espironolactona.
4. Bisoprolol.*
5. Eplerenona.

9.3. Antiarrítmicos clase III

- Amiodarona, Bretilio y Sotalol (Betabloqueante).
- **Mecanismo de acción:** actúan sobre los canales de K⁺ en la repolarización de los tejidos con PA rápido alargando el PA y el período refractario prolongando el QT.
- **Amiodarona**
- Posee propiedades de los cuatro grupos (I- IV) por esto es eficaz en casi cualquier tipo de arritmia y seguro (junto con los Betabloqueantes y la Digoxina) en los pacientes con cardiopatía estructural.
- **Indicaciones:**
 - Prevención y cardioversión de la fibrilación auricular (MIR). Es más eficaz que antiarrítmicos de clase IC evitando la recaída de la FA y manteniendo el RS (MIR).
 - Tratamiento de reentradas.
 - Tratamiento de arritmias ventriculares malignas.
 - Arritmias de miocardiopatía hipertrófica obstructiva (elección) pero está contraindicada en la FA preexcitada del WPW.
- **Efectos adversos:**
 - Neumonitis intersticial pulmonar que es rara si la dosis no supera los 400mg al día (MIR).
 - Depósitos corneales (MIR).
 - Trastornos tiroideos (2 MIR).
 - Otros: hepatopatía, fotosensibilidad y alteraciones dérmicas. Muy raramente Torsades.



repeMIR

Efectos adversos de Amiodarona: neumonitis intersticial, depósitos corneales y trastornos tiroideos (4+).

- **Otros antiarrítmicos del grupo**
- Sotalol produce Torsades en menos del 5% de los pacientes especialmente al inicio del tratamiento en pacientes con cardiopatía hipertensiva en fase hipertrófica.
- Bretilio se reserva para taquiarritmias graves y refractarias (isquemia aguda).
- Dronedarona es una molécula similar a la Amiodarona pero que carece de yodo y de sus efectos adversos asociados. La seguridad en pacientes cardiopatas (evitando ICC avanzada) y la ausencia de efectos secundarios relevantes la han elevado a fármaco de elección para el mantenimiento de ritmo si-

nusal en pacientes con FA paroxística (aunque es menos eficaz que la Amiodarona).

MIR 00F (6515): Mujer de 78 años diagnosticada de cardiopatía hipertensiva con función sistólica conservada, que en los últimos 2 años ha tenido 3 episodios de fibrilación paroxística cardiovertidos eléctricamente. Durante este tiempo ha recibido diversos tratamientos que incluían algunos de los siguientes fármacos: Propafenona, amiodarona, digoxina, Diltiazem y Captopril. Actualmente consulta por un cuadro de 2 meses de evolución de debilidad general y apatía, añadiéndose en la última semana disnea progresiva hasta ser de pequeños esfuerzos. El ECG muestra fibrilación auricular con frecuencia ventricular a 130 lpm., la RX de tórax cardiomegalia con signos de congestión pulmonar y el estudio de función tiroidea una T4 libre elevada con una TSH indetectable. ¿Cuál de los fármacos utilizados puede ser el responsable del cuadro que, actualmente, presenta la paciente?

1. Propafenona.
2. Amiodarona.*
3. Digoxina.
4. Diltiazem.
5. Captopril.

9.4. Antiarrítmicos clase IV

- El grupo IV lo forman los calcioantagonistas no dihidropiridínicos como Verapamilo y Diltiazem expuestos anteriormente.

9.5. Antiarrítmicos otras clases

- El ATP o adenosina produce un bloqueo del NAV completo y corto (segundos) que es útil para yugular las crisis de taquicardias supraventriculares por reentrada AV (2 MIR). No administrar en asmáticos.



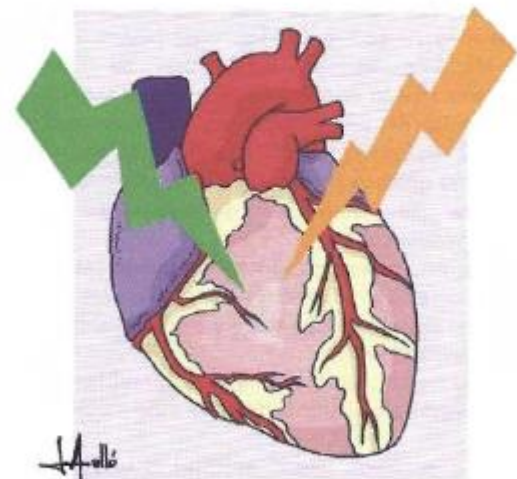
repeMIR

Adenosina yugular crisis de TSV paroxística por re-entrada nodal (2+).

MIR 10 (9345): Una paciente de 38 años sin antecedentes de cardiopatía ni problemas broncopulmonares conocidos acude al servicio de Urgencias por presentar palpitaciones rápidas y regulares de comienzo brusco. La TA es de 110/80 mmHg, el pulso es regular a 195 lpm y la saturación arterial de O₂, respirando aire ambiente, es de 96%. El ECG muestra una taquicardia regular de QRS estrecho a 195 lpm en la que no es discernible la onda P. ¿Cuál sería el tratamiento de primera elección?

1. Digoxina 1 mg iv en bolo.
2. Adenosina 6 mg iv en bolo.*
3. Amiodarona 5 mg/kg iv en 30 minutos.
4. Flecaínida 2 mg/kg iv en 20 minutos.
5. Cardioversión eléctrica con choque DC sincronizado de 200 Julios.

- **Digoxina:** se utiliza para frenar la respuesta ventricular en flutter y fibrilación auricular con respuesta rápida.



©Curso Intensivo MIR Asturias 2004

4 grupos de antiarrítmicos: I: IA (Quinidina, Procainamida y Disopiramida), IB (Lidocaína), IC (Propafenona); II: Betabloqueantes; III: Amiodarona

10. Hipolipemiantes

- Los hipolipemiantes se clasifican en inhibidores de la HMG-CoA reductasa (Estatinas), derivados del ácido fenoxiisobutírico (Fibratos), resinas de intercambio aniónico (resinas), Probucol y Ácido Nicotínico.

10.1. Inhibidores de HMG-CoA reductasa-estatina

- Lovastatina, Simvastatina, Pravastatina, Atorvastatina.
- **Farmacodinamia:** inactivación de la Hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA), enzima limitante de la síntesis de colesterol (MIR).
- **Farmacocinética:** biodisponibilidad reducida. El fármaco es inactivo precisando el primer paso hepático para activarse (profármaco). Eliminación biliar. Simvastatina y Lovastatina son lipofílicas y pueden aumentar la acción de los Dicumarínicos. Pravastatina es hidrofílica por lo que interacciona menos con los Dicumarínicos y produce menos efectos adversos relacionados con el SNC (insomnio agresividad).
- **Indicación:** dislipemia con ↑LDL. El efecto se observa al mes del tratamiento. Producen ↑ HDL y no modifican TAG. Tienen indicación en la hipercolesterolemia familiar (2 MIR) y en dislipemias secundarias (MIR).
- **Efectos adversos:** gastrointestinales, insomnio, rash, fatiga, mialgias y miopatía (especialmente asociada a Fibratos) (2 MIR) e hipertransaminasemia al inicio del tratamiento (MIR).

repeMIR

Estatinas son útiles en dislipemia incluida la hipercolesterolemia familiar (2+) y pueden producir rhabdmiolisis especialmente asociadas a fibratos (2+).

MIR 03 (7720): En un paciente con hiperlipemia, la asociación de Lovastatina y Gemfibrocilo, presenta un elevado riesgo de:

1. Agranulocitosis.
2. Rhabdmiolisis.*
3. Fibrosis pulmonar.
4. "Torsade des points".
5. Insuficiencia renal.

MIR 07 (8614): ¿Cuál de los siguientes NO es un efecto secundario frecuente del tratamiento con Estatinas?:

1. Aumento de la TSH.*
2. Aumento de la CPK (Creatinfosfoquinasa).
3. Aumento de las transaminasas.
4. Mialgias.
5. Artralgias.

MIR 11 (9618): Hombre de 34 años remitido a la consulta por presentar cifras de colesterol LDL superiores a 250 mg/dl, de forma persistente. El paciente se encuentra asintomático pero en la exploración se aprecia la presencia de manchas induradas blanquecinas en codos, rodillas y párpados. Su TA es de 135/85 mmHg. Su padre murió de un infarto de miocardio a la edad de 48 años. En la analítica, realizada en ayunas, destaca un colesterol total de 346 mg/dl, un LDL colesterol de 278 mg/dl, un HDL colesterol de 42 mg/dl, unos triglicéridos de 130 mg/dl y una glucosa de 93 mg/dl. Respecto a la enfermedad que padece este paciente, una de las siguientes afirmaciones es FALSA. Señale cuál:

1. Se trata de una enfermedad hereditaria autosómica codominante, con una alta penetrancia, por lo que es frecuente que alguno de los progenitores y hermanos del individuo la padezcan también.
2. El trastorno genético afecta al gen que codifica el receptor del LDL colesterol y se han descrito más de 900 mutaciones.
3. El trastorno genético afecta también a la síntesis de los triglicéridos, provocando en las fases avanzadas de la enfermedad, un incremento de los mismos, que suele ser superior a los 500 mg/dl.*

4. Los varones no tratados tienen una probabilidad cercana al 50% de sufrir un evento coronario antes de los 60 años de edad, y las mujeres con la enfermedad presentan una prevalencia de cardiopatía isquémica superior a la de la población general femenina.
5. Las Estatinas son eficaces en el tratamiento de la forma heterocigota de la enfermedad, pero a menudo necesitan combinarse con inhibidores de la absorción de colesterol para alcanzar los objetivos terapéuticos y el control de la enfermedad.

10.2. Derivados del fenoxi-isobutírico-fibratos

- Clofibrato, Gemfibrocilo.
- **Farmacodinamia:** incremento de la actividad de la lipoproteína lipasa que favorece el catabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos.
- **Farmacocinética:** biodisponibilidad cercana al 100%, elevada unión a proteínas del plasma. Eliminación hepática y renal.
- **Indicaciones:** Hipertrigliceridemia. Producen ↓↓LDL ↓LDL ↑HDL
- **Efectos adversos:** gastrointestinales, alopecia, rash, aumento de peso, leucopenia y anemia. Favorecen litiasis biliar.
- **Contraindicaciones:** insuficiencia renal y hepática.

10.3. Resinas de intercambio aniónico-resinas

- Colestiramina y Colestipol.
- **Mecanismo de acción:** se unen a los ácidos biliares impidiendo su acción y favoreciendo el empleo de colesterol para la síntesis de nuevos ácidos biliares por el hígado.
- **Indicaciones:** dislipemia con ↓LDL y TAG normal. Producen ↑ TAG que se normalizan en 4 semanas. Útiles en prurito colestásico.
- **Reacciones adversas:** gastrointestinales (estectorrea a dosis elevadas). Hipertransaminasemia transitoria.
- **Interacciones:** Sales de Hierro, Tiazidas, Dicumarínicos, Tiroxina precisan administración separada.

10.4. Probucol

- **Farmacodinamia:** inhibición de la oxidación de LDL por macrófagos (inicio del proceso aterogénico) y facilitación de su eliminación.
- **Farmacocinética:** biodisponibilidad excelente y amplia distribución.
- **Indicación:** Dislipemia con ↓LDL. Produce ↓HDL (especialmente asociado a resinas)
- **Efectos adversos:** gastrointestinales, QT largo.

10.5. Ácido nicotínico-niacina

- **Farmacodinamia:** inhibición de la lipólisis en adipocitos.
- **Farmacocinética:** buena absorción oral y eliminación renal.
- **Indicaciones** cualquier tipo de dislipemia. Su escasa tolerancia por los efectos adversos la ha relegado a fármaco de segunda elección.
- **Efectos adversos:** vasodilatación cutánea con prurito (liberación de PG, administrar con AAS): aunque se produce tolerancia, es el efecto adverso que provoca el abandono terapéutico. Molestias gastrointestinales, insulinoresistencia (acantosis nigricans, hiperglucemia) e hiperuricemia.
- **Contraindicaciones:** DM, gota.

MIR 05 (8097): ¿Cuál de las siguientes sustancias produce mayor elevación de las lipoproteínas de alta densidad transportadoras de colesterol (HDL-col):

1. Ácido nicotínico.*
2. Estatinas.
3. Fibratos.
4. Inhibidores de la reabsorción.
5. Resinas.

1. Úlcera-ERGE

1.1. Antiácidos

- Se prefieren los no sistémicos: hidróxido de magnesio (rápido) y el hidróxido de aluminio (duradero) a los sistémicos (bicarbonato sódico y carbonato cálcico).
- **Indicaciones:** control de pirosis en ERGE.
- **Efectos adversos:** diarrea (Mg), estreñimiento (Al) (combinados, se anulan). Los antiácidos pueden producir efecto rebote.
- **Interacciones:** limitan la absorción de otros fármacos (Digoxina).

1.2. Antisecretores anti-H2

- Cimetidina, Ranitidina, Famotidina, Nizatidina...
- **Farmacodinamia:** inhibición competitiva de los receptores H2 de la célula parietal. Disminución de la secreción ácida basal y en menor medida, la secreción estimulada por la ingesta.
- **Farmacocinética:** se absorben por vía oral, y sufren importante primer paso hepático con reducción de biodisponibilidad oral al 50% salvo Nizatidina (biodisponibilidad oral 100%). Metabolismo hepático y eliminación renal.
- **Indicaciones:** ERGE y úlcera péptica pero han sido superados por los inhibidores de la bomba de protones.
- **Efectos adversos:** confusión, agitación, hepatotoxicidad y diarrea. Cimetidina produce ginecomastia (MIR) por ser antagonista de los receptores androgénicos y trombocitopenia.
- **Interacciones:** Cimetidina inhibe diversas isoenzimas del P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, y CYP3A4); Ranitidina inhibe las mismas pero con una avidez entre 6 y 10 veces menor. El resto no presenta interacciones por este motivo.

1.3. Antisecretores inhibidores de la bomba de protones

- Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Esomeprazol...
- **Farmacodinamia:** inhibición irreversible (efecto dura 24h pues se tarda 18h en sintetizar una nueva bomba) de la bomba de protones (H^+/K^+ ATPasa) en la célula parietal, vía final de la secreción ácida por lo que inhiben la secreción no la neutralizan (MIR). Son los más eficaces para el control de la acidez basal y la inducida por la ingesta. Latencia del efecto 3-4 días porque no todas las bombas de protones se inhiben con la primera dosis.
- **Farmacocinética:** se administran por vía oral con una cubierta entérica que los protege de la acidez gástrica (MIR). Biodisponibilidad = 50% que se ve reducida con la ingesta de alimentos por lo que se recomienda su administración en ayunas (1h). Metabolismo hepático (P450 3A4 y 2C19).
- **Indicaciones:**
 - Esofagitis por ERGE (3 MIR).
 - Prevención de úlcera gástrica si AINEs.
 - Prevención de úlcera de estrés del paciente crítico.
 - Hemorragia digestiva alta por causa distinta a varices esófago gástricas (2 MIR).
 - Gastrinoma no quirúrgico (MIR)
 - Úlcera por H Pylori (6 MIR) junto a antibioticoterapia.



repeMIR

Esofagitis por ERGE (3+), erradicación de H. Pylori (6+) y hemorragia digestiva alta (no por varices esófago-gástricas) (2+).

- **Efectos adversos:** cefalea, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Se ha notificado un posible aumento (no confirmado) del riesgo de fracturas óseas, especialmente cuando se utilizan de forma continua a dosis elevadas y durante más de 1 año en personas con edad avanzada y con otros factores de riesgo de fracturas. La causa no está clara y puede deberse a disminución de la absorción de Ca^{++} , alteración del metabo-

lismo óseo o inducción de hipovitaminosis B₁₂. El tratamiento con IBP incrementa la secreción de Gastrina (MIR) de ahí que se haya postulado un aumento de tumores endocrinos digestivos, que no ha sido confirmado.

- **Interacciones:** Omeprazol inhibe el metabolismo de Fenitoína, Diazepam y Clopidogrel por presentar metabolismo P450. Rabeprazol no presenta interacciones.

MIR 06 (8503): ¿Cuál de los siguientes fármacos sería de elección en la esofagitis por reflujo gastroesofágico?:

1. Misoprostol.
2. Cimetidina.
3. Pirenzepina.
4. Bismuto coloidal.
5. Omeprazol.*

MIR 10 (9328): Hombre de 43 años sin enfermedades de interés que acude a Urgencias del Hospital por 4 deposiciones melénicas en las últimas 12 horas. Refiere toma de antiinflamatorios en días previos. En la exploración física destaca palidez de piel y mucosas, TA 95/65 mmHg y frecuencia cardíaca 110 lpm. El abdomen no es doloroso y en el tacto rectal se demuestran deposiciones melénicas. En la analítica se encuentra una cifra de Hb de 8.1 g/dL. Tras infusión de suero salino y comenzar la transfusión de concentrado de hematíes la TA es 120/85 mmHg y la frecuencia cardíaca 90 lpm. Se realiza endoscopia digestiva urgente en la que se encuentran coágulos en el estómago y una úlcera de 2 cm en el antro gástrico con fondo de fibrina y una pequeña protuberancia blanco-grisácea de 3 mm en el centro de la úlcera (trombo plaquetar o "vaso visible"). ¿Qué actitud le parece más correcta?:

1. Dado que el paciente es joven, sin enfermedades asociadas y la úlcera ha dejado de sangrar, puede ser dado de alta precozmente con tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones y erradicación de H. pylori.
2. Retirar endoscopio, colocar sonda nasogástrica para aspiración continua e iniciar tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones y con somatostatina.
3. Tomar biopsia para la detección de H. pylori. retirar el endoscopio procurando no desprender el trombo plaquetar y continuar tratamiento farmacológico con administración intravenosa de inhibidor de la bomba de protones.
4. Consulta al Servicio de Cirugía para considerar tratamiento quirúrgico urgente.
5. Tratamiento endoscópico mediante inyección de adrenalina en la úlcera y colocación de "clips" (grapas metálicas), seguido de la administración intravenosa de inhibidor de la bomba de protones.*

MIR 13 (10045): Los fármacos inhibidores de la bomba de protones administrados por vía oral;

1. Neutralizan el ácido clorhídrico de la secreción gástrica.
2. Tiñen las heces de color negro.
3. Bloquean el receptor histaminérgico.
4. Bloquean el receptor de la gastrina.
5. Requieren cubierta entérica.*

1.4. Citoprotectores

SUCRALFATO

- **Farmacodinamia:** mecanismo de acción incierto.
- **Farmacocinética:** Se administra por vía oral 1g/1h antes de ingesta y al acostarse (MIR). Especialmente eficaz en el reflujo alcalino (biliar). No administrar en insuficiencia renal (absorción de aluminio).
- **Efectos adversos:** estreñimiento
- **Interacciones:** quelación de otros medicamentos (MIR). Se evita administrándolos 2 horas antes que Sucralfato (MIR).

PROSTAGLANDINAS (MISOPROSTOL)

- **Farmacodinamia:** protección de la mucosa gástrica favoreciendo la secreción de bicarbonato, el flujo vascular gástrico e inhibiendo ligeramente la secreción gástrica.
- **Indicación:** no es de primera elección en ninguna patología.
- **Efectos adversos:** diarrea y contracción uterina (abortivo).

BISMUTO

- **Farmacodinamia:** protección de la mucosa gástrica favore-

ciendo la producción de moco y bicarbonato. Acción anti *H. pylori*.

- **Indicación:** no es de primera elección en ninguna patología.
- **Efectos adversos:** deposiciones oscuras (diagnóstico diferencial hemorragia digestiva Baja).

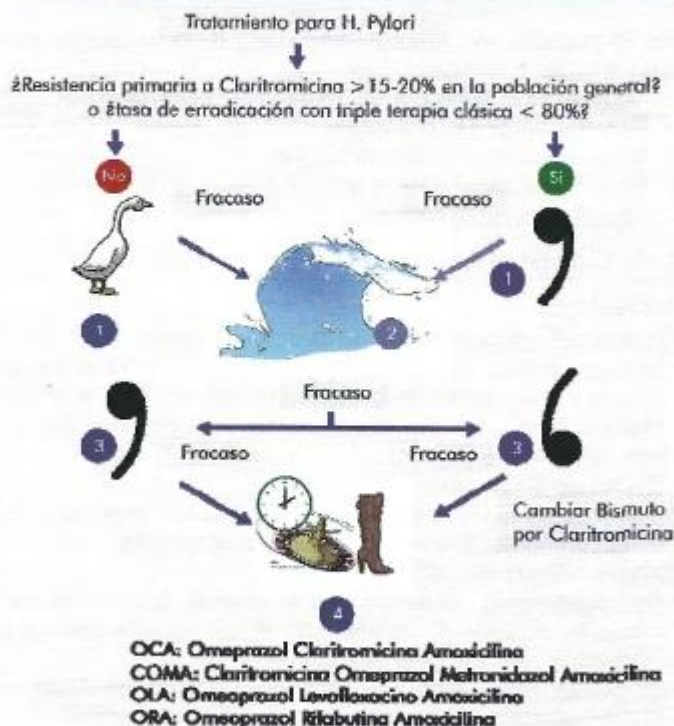
1.5. H. Pylori

- Tratamiento indicado en:
 - Dispepsia no investigada (2 MIR).
 - Úlcera gastroduodenal.
 - Duodenitis erosiva.
 - Linfoma MALT (MIR).
 - Postresección de adenocarcinoma gástrico.
 - Familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico.
 - Pacientes que van a requerir tratamiento prolongado con AINEs o Corticoides.

Pautas antibióticas anti-*Helicobacter pylori*:

- **Tratamiento de primera línea**
- El tratamiento clásico se reserva para aquellos casos en los que la resistencia a Claritromicina sea menor del 15-20% y la tasa de respuesta a esta terapia a nivel poblacional sea superior al 80%. Si no es así hay que usar la cuádruple terapia concomitante o secuencial.
 - **Triple terapia (clásica)** Claritromicina + Amoxicilina + IBP a dosis doble durante 10-14 días (OCA).
 - **Cuádruple terapia (concomitante):** Claritromicina + Amoxicilina + Metronidazol + IBP (COMA) durante 10 días. Se puede usar Bismuto en lugar de Claritromicina.
 - **Cuádruple terapia (secuencial):** Amoxicilina (5 primeros días) + Claritromicina (5 últimos días) + Metronidazol (5 últimos días) + IBP (10 días). Se puede usar Bismuto en lugar de Claritromicina.
- **Tratamiento de segunda línea**
 - Amoxicilina + Levofloxacino + IBP a altas dosis durante 10 días (OLA) (MIR).
- **Tratamiento de tercera línea**
 - Si se utilizó OCA: cuádruple terapia (COMA) concomitante o secuencial.
 - Si se utilizó la cuádruple terapia (COMA) concomitante o secuencial: repetir usando Bismuto si se usó Claritromicina o viceversa.
- **Tratamiento de rescate**
 - Amoxicilina + Rifabutina + IBP (ORA) a altas dosis.

RECORDEMOS PAUTAS DE ERRADICACIÓN DE H. PYLORI



MIR 07 (8543): ¿Cuál de las siguientes pautas es más probable que sea efectiva en la erradicación de *Helicobacter Pylori* después del fracaso de un primer tratamiento con Omeprazol (20 mg/12h), Amoxicilina (1g/12h) y Claritromicina (500 mg/12h) durante siete días?:

1. Repetir nuevamente la pauta inicial pero mantenida durante 14 días.
2. Repetir la pauta inicial pero cambiando Amoxicilina por Tetraciclina (500 mg/6h).
3. Repetir la pauta inicial pero cambiando Claritromicina por Metronidazol (500 mg/8h).
4. Es necesario practicar cultivo de biopsia gástrica y antibiograma para decidir la combinación antibiótica con mayores garantías de éxito.
5. Administrar Omeprazol (20 mg/12h), Amoxicilina (1 g/12h) y Levofloxacino (500 mg/12h) durante 10 días.*

MIR 10 (9326): ¿En cuál de las siguientes neoplasias gástricas en estadio incipiente, se puede considerar como primera opción terapéutica la erradicación del *H. pylori* con antibioterapia e inhibidores de la bomba de protones?

1. Adenocarcinoma gástrico tipo difuso.
2. Adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal.
3. Linfoma MALT gástrico.*
4. Linfoma alto grado gástrico.
5. Linfoma de Hodgkin gástrico.

2. Motilidad gastrointestinal

2.1. Antagonistas D2

- Metoclopramida y Domperidona.
- **Farmacodinamia:** antagonismo de D2 en el área postrema (antiemético) y en el tubo digestivo (la dopamina en el tubo digestivo es inhibidora de la actividad colinérgica). Son fármacos antieméticos y procinéticos favoreciendo el vaciamiento gástrico y motilidad intestinal (Domperidona tiene un menor efecto en el intestino).
- **Indicaciones:** gastroparesia diabética y postquirúrgica. Dispepsia no ulcerosa tipo dismotilidad. Antiemesis.
- **Efectos adversos:** inquietud, agitación, alteración del sueño. Disfunción de los ganglios de la base de con consumo agudo (parkinsonismo, distonía) y crónico (discinesia tardía). Hiperprolactinemia. Domperidona penetra peor en el SNC por lo que estos efectos adversos son menos frecuentes.

2.2. Agonistas 5-HT4

- Tegaserod
- **Indicaciones:** estreñimiento y dispepsia no ulcerosa tipo dismotilidad.
- No presenta efectos adversos ni interacciones significativos.

2.3. Opiáceos

- Loperamida carece de efectos centrales (no es analgésica).
- **Indicaciones:** diarrea si se han excluido otras causas (ej.: enfermedad inflamatoria intestinal).
- **Efectos adversos:** estreñimiento grave.

2.4. Somatostatina

- Somatostatina, Octreótido, Lanreótido.
- **Farmacodinamia:** inhiben la secreción intestinal y pancreática; disminuyen el flujo portal y esplácnico; disminuyen la motilidad gastrointestinal e inhiben la secreción de hormonas hipotálamicas.
- **Indicaciones:**
 - Tumores endocrinos gastroenterohepáticos (VIPoma, carcinoma, gastrinoma, carcinoide): tratamiento sintomático (MIR).
 - Diarrea postvagotomía, diarrea del síndrome de Dumping si fracasan medidas dietéticas, diarrea en SIDA.
 - Hemorragia digestiva alta por varices esófago-gástricas (MIR).
 - Oclusión intestinal en paciente no candidato a cirugía (obstrucción intestinal maligna completa) (2 MIR).

MIR 11 (9656): ¿Cuál es el tratamiento de la obstrucción intestinal por carcinomatosis peritoneal en la fase terminal de la enfermedad?

1. Sonda nasogástrica, aspiración continua, sueroterapia intravenosa.
2. Cirugía desobstruiva.
3. Alimentación parenteral total y laxantes.
4. Administración por vía subcutánea de morfina, buscapina, haloperidol y octeótrido.*
5. Dieta absoluta y sueros por vía intravenosa o subcutánea.

MIR 13 (10077): A un hombre de 45 años de edad se le realiza una vagotomía troncular y antrectomía con reconstrucción tipo Billroth II, por padecer una enfermedad ulcerosa péptica crónica con estenosis piloro-duodenal. Seis semanas después de la cirugía refiere que poco tiempo después (menos de media hora) de las ingestas presenta estado nauseoso, astenia y sudoración, mareos y retortijones abdominales generalmente acompañados de despeños diarreicos. ¿Cuál de las siguientes es la actitud más adecuada para su manejo inicial?

1. Aplicar tratamiento con un análogo de la somatostatina (octeótrido).
 2. Seguir unas medidas dietéticas concretas.*
 3. Realizar un tratamiento de prueba con una benzodiazepina.
 4. Realizar la búsqueda de un probable tumor neuroendocrino (p.ej.: carcinoide).
 5. Indicar tratamiento quirúrgico para efectuar una gastro-yunostomía antiperistáltica en Y de Roux.
- **Efectos adversos:** náuseas, vómitos, diarrea, esteatorrea, coleditiasis e hipotiroidismo en tratamientos prolongados.

3. Antieméticos

3.1. Antagonistas 5-HT₃

- Ondansetrón, Granisetron, Dolasetron, Palonosetrón.
- **Farmacodinamia:** antagonismo 5HT₃.
- **Farmacocinética:** metabolismo hepático.
- **Indicaciones:** vómitos por quimioterapia, radioterapia y postquirúrgica.
- **Efectos adversos:** cefalea, estreñimiento, QT largo (especialmente Dolasetron).

3.2. Antagonista receptor de Neurokinina-1

- Aprepitant.
- **Farmacodinamia:** antiemesis (área postrema).
- **Indicaciones:** vómitos por quimioterapia. Una pauta útil sería: antagonistas 5HT₃ + antagonistas NK1 + Corticoides.
- **Efectos adversos:** diarrea y fatiga.

3.3. Cannabinoides

- Dronabinol.
- **Farmacodinamia:** Inhibición del centro del vómito (mecanismo incierto).
- **Indicación:** náuseas por quimioterapia.
- **Efectos adversos:** sedación o agitación, xerostomía, hipotensión ortostática y aumento de peso.

3.4. Otros antieméticos

- Se utilizan antagonistas D₂, Benzodiazepinas (emesis anticipatoria), Fenotiazinas (Clorprometazina), Butirofenonas (Droperidol) y Corticoides (Dexametasona, Metilprednisolona).
- Se explican en otros apartados del libro.

4. Enfermedad inflamatoria intestinal

4.1. 5-ASA

- Sulfasalazina, Olsalazina y Mesalazina (Asacol, Claversal y Pentasa).
- **Farmacodinamia:** disminución de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos.

- **Farmacocinética:** administración rectal u oral.

Indicaciones:

- Colitis ulcerosa (CU): tratamiento del brote (3 MIR) y de mantenimiento (formas leve-moderadas) (2 MIR).
- Enfermedad de Crohn (EC): tratamiento del brote (2 MIR) pero NO de mantenimiento.

- **Efectos adversos:** Sulfasalazina produce náuseas, dolor abdominal, cefalea, artro-mialgias, hipersensibilidad y mielodisplasia. Olsalazina puede producir diarrea.



repeMIR

5- ASA: control del brote de CU (3+) y EC (2+) y mantenimiento de CU leve (2+).

4.2. Otros fármacos

- Explicados en apartado de fármacos antiinflamatorios.

CORTICOIDES

- Corticoides sistémicos (prednisona): útiles en los brotes tanto de la CU como de la EC moderado (oral)-grave (iv) pero NO en el mantenimiento de la EI (2 MIR).
- Corticoides tópicos: útiles en brotes distales. Budesonida oral de liberación controlada en el brote ileocecal de la EC.

ANTIBIÓTICOS

- Metronidazol: fistulas perianales de EC (2 MIR) y pouchitis de CU.
 - Ciprofloxacina: formas perianales de la EC.
- #### INMUNOSUPRESORES
- Azatioprina, 6-Mercaptopurina: terapia de mantenimiento en EC y CU (2 MIR).
 - Metotrexato: terapia de mantenimiento de la EC (MIR).
 - Ciclosporina y Tacrólimus inductores de remisión rápidos para evitar colectomía (3 MIR).



repeMIR

Azatioprina: mantenimiento EC y CU (3+)

Ciclosporina: brote grave de colitis en CU (3+).

INMUNOMODULADORES

- Infliximab (iv) y Adalimumab (sc).
- Enfermedad EC/CU activa que NO haya respondido a corticoides ni a inmunosupresores: IFX / ADA.
- Existen otras indicaciones aceptadas:
 - EC / CU con corticodependencia: IFX.
 - Fístula perianal de EC resistente a otras terapias: IFX.
 - Reservoritis grave de CU resistente a otras terapias: IFX o ADA.
 - Enfermedad extraintestinal: Artropatía, Uveitis y Pioderma Gangrenoso: IFX o ADA.

MIR 00 (6727): Existen múltiples fármacos para el tratamiento médico de la enfermedad inflamatoria intestinal que pueden utilizarse de forma combinada. De las siguientes respuestas señale la INCORRECTA:

1. Algunos inmunosupresores como la Azatioprina y el Metotrexato permiten reducir la dosis de esteroides.
2. Los esteroides a dosis bajas, son útiles para prevenir las recaídas de la enfermedad.*
3. El Metronidazol es útil en el tratamiento de las fistulas perianales asociadas a la enfermedad de Crohn.
4. Los preparados de 5-ASA, administrados de forma crónica, son eficaces para disminuir la frecuencia de recaídas.
5. Los esteroides tópicos, en forma de enema o espuma, son eficaces en el tratamiento de pacientes con proctitis leve.

MIR 09 (9089): En el tratamiento de mantenimiento a largo plazo en pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal, ¿cuál de los siguientes fármacos es el MENOS recomendable?

1. Azatioprina.
2. Mesalazina.
3. Prednisona.*
4. 6-Mercaptopurina.
5. Metotrexato.



ATENCIÓN

LOS CORTICOSTEROIDES SE EXPLICAN EN EL TEMA 9 (INFLAMACIÓN)

1. Tiroides

1.1. Hormonas tiroideas

- Levotiroxina (T4) Liotironina (T3) Liotrix. (T4:T3 razón 4:1).
- **Farmacocinética:** biodisponibilidad oral de L-T4 es de 80% y de L-T3 es de 95%. La $t_{1/2}$ de T3 es de aproximadamente 24 horas y la de T4 de 5-7 días. Para el control de dosis se utiliza la TSH (3 MIR).
- **Indicaciones:** hipotiroidismo (MIR).



repeMIR

Hipotiroidismo: Levotiroxina control con TSH (3+).

MIR 01 (7047): Ante un enfermo diagnosticado de hipotiroidismo primario en tratamiento con Levotiroxina, ¿cuál de entre las siguientes determinaciones analíticas, considera la más adecuada para ajustar la dosis del fármaco?:

1. T4 libre.
2. T4 total.
3. T3 libre.
4. **TSH.***
5. Tiroglobulina.

MIR 11 (9612): Hombre de 24 años que refiere astenia progresiva desde al menos 6 meses, voz ronca, lentitud del habla, somnolencia e hinchazón de manos, pies y cara. Exploración: pulso a 52 latidos por minuto, cara abotargada y piel seca y pálida. Analítica: Ligera anemia, colesterol 385 mg/dL (normal <220), creatinina 1,3 mg/dL (normal: 0,5-1,1), proteinuria negativa, TSH 187 μ UI/mL (normal 0,35-5,5) y T4 Libre 0,2 ng/dL (normal 0,85-1,86). ¿Qué estrategia le parece más adecuada?:

1. Realizar una ecografía tiroidea antes de iniciar el tratamiento.
2. Determinar la T3 Libre y realizar una resonancia magnética hipofisaria.
3. Tratar con L-Triyodotironina y una estatina.
4. **Tratar con L-Tiroxina y determinar anticuerpos antitiroideos.***
5. Realizar una citología tiroidea, previa al tratamiento.

1.2. Tioamidas

- Propiltiouracilo, Metimazol.
- **Farmacodinamia:** inhibición de la función de la peroxidasa, reduciendo la organificación y el acoplamiento del yodo. Reducen los niveles de anticuerpos tiroideos y potencian las tasas de remisión. Propiltiouracilo disminuye la conversión periférica de T4 a T3. El efecto es perceptible a 3-4 semanas pero alcanzar el estado eutiroideo puede tardar 2-4 meses.
- **Farmacocinética:** administración oral, con biodisponibilidad de 65% aprox para Propiltiouracilo y variable para Metimazol. Eliminación renal.
- **Indicaciones:** hipertiroidismo niños, jóvenes y embarazadas (3 MIR), se administran junto a yoduros antes de la cirugía o yodo radiactivo (1º Tioamidas y 2º Yoduros) y en la crisis tiorotóxica (MIR). El tratamiento médico puede ser suficiente en algunos casos (MIR) y las remisiones se consiguen tras 18-24 meses de tratamiento (MIR). No son útiles en la oftalmopatía del Graves-Basedow.



repeMIR

Propiltiouracilo es el tratamiento de elección del hipertiroidismo en el embarazo (3+).

MIR 03 (7565): Respecto al tratamiento de la enfermedad de Graves, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA**?:

1. **Tras el tratamiento con Metimazol puede producirse la remisión de la enfermedad.**
2. Es correcto añadir tiroxina al tratamiento con antitiroideos para prevenir el hipotiroidismo.
3. **El riesgo de recurrencia del hipertiroidismo es mayor tras el tratamiento con yodo radiactivo que con antitiroideos.***
4. El tratamiento de elección de la enfermedad de Graves durante el embarazo es el Propiltiouracilo.
5. Se debe evitar el embarazo durante 6 a 12 meses después de administrar radioyodo.

MIR 08 (8865): En una gestante de 20 semanas diagnosticada de hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow, ¿cuál sería el tratamiento más adecuado?:

1. Antitiroideos a dosis altas más Levotiroxina para mantener eutiroidismo.
2. **Antitiroideos a dosis bajas.***
3. Tiroidectomía subtotal
4. Yodo - 131
5. Solución de Lugol.

• **Efectos adversos:** dermatitis (el más frecuente), dispepsia, disgeusia-disosmia (Metimazol), lupus-like (vasculitis, poliserositis linfadenopáticas), hepatitis y colestasis (raro) y agranulocitosis (0,1-0,5%) (MIR).

• **Contraindicaciones:** Tiroiditis subaguda de Quervain (5 MIR) que se trata con aspirina y betabloqueantes (4 MIR).



repeMIR

Hipertiroidismo por Tiroiditis Subaguda de Quervain: Betabloqueantes y AAS (4+).

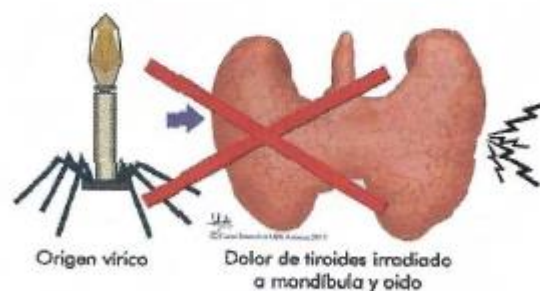
Tioamidas contraindicadas (5+).

MIR 05 (8085): Señale la respuesta **FALSA** referido a la Tiroiditis subaguda (de Quervain):

1. Los antiinflamatorios no esteroideos son un pilar del tratamiento.
2. Los β -bloqueantes son útiles si existe tiorotocicosis.
3. Cuando existen síntomas importantes, locales o sistémicos, es útil añadir corticoides.
4. **El Propiltiouracilo y otros antitiroideos deben usarse si existe tiorotocicosis.***
5. La velocidad de sedimentación globular es característicamente normal.



Enfermedad de Graves: TIO Midas



Tiroiditis Subaguda de Quervain: NO TIO Midas

1.3. Yoduros

- **Farmacodinamia:** inhibición transitoria de la biosíntesis de hormonas tiroideas por efecto Wolff-Chaikoff (inhibe el transporte de yodo y la organificación), inhibición de la liberación de hormonas tiroideas y disminución de la vascularización tiroidea.
- **Indicaciones:** preparación de la cirugía, tras la administración del radioyodo y en las crisis tirotóxicas (MIR).
- **Efectos adversos:** sialoadenitis, conjuntivitis e hipertiroidismo por exceso de aporte exógeno de Yodo (Jod-Basedow) y reacciones de hipersensibilidad.

2. Antidiabéticos orales

2.1. Sulfonilureas

- **Primera generación:** Clorpropamida, Tolazamida, Tolbutamida.
- **Segunda generación:** Glipizida, Gliburida.
- **Tercera generación:** Glimiperida.
- **Farmacodinamia:** secretagogos: estimulan la liberación de insulina por la célula beta del páncreas. Disminuyen el glucagón sérico. Otro mecanismo propuesto es el aumento del número de receptores tisulares de la insulina y la mejora de la utilización de glucosa estimulada por la insulina (insulinosenesibilización) pero estos son efectos menores. Gliburide tiene efecto diurético leve.
- **Farmacocinética:** administración oral 30-60 minutos antes de la comida. Elevada fijación a proteínas plasmáticas (80-90%). Metabolismo hepático (algunas con metabolitos activos). Eliminación renal variable (50-60%) salvo Tolbutamida y Tolazamida >95%.

	Inicio Acción	Duración Acción	Metabolitos activos	Eliminación Renal
Tolbutamida		6-12h (MIR)	-	95%
Tolazamida	20 min	12-20h	+	95%
Glipizida		8-14h	-	50-60%
Gliburida		24h	-	50-60%
Glimiperida	1-2 horas	24h	+	50-60%
Clorpropamida		24-60h	+	50-60%

- **Indicaciones:** DM tipo 2. Más eficaces en normopeso, si previamente había existido buen control y en tiempo de evolución de la DM < 5 años.
- **Contraindicaciones:** DM tipo 1, DM tipo 2 con complicación metabólica aguda, embarazo / lactancia, insuficiencia renal y hepática.

MIR 00 FAM (6584): ¿Cuál de los siguientes fármacos está **CONTRAINDICADO** durante el embarazo de la mujer diabética?

1. Derivado de hierro por vía oral.
 2. Insulina de acción rápida.
 3. Insulina de acción intermedia.
 4. Insulina de acción ultralenta.
 5. Sulfonilureas.*
- **Efectos adversos:** hipoglucemias graves y prolongadas (2 MIR). Aumento de peso. Clorpropamida produce SIADH y efecto antabús.



repeMIR

Las Sulfonilureas producen hipoglucemias graves (2+).

- **Interacción:** Aspirina, Betabloqueantes, Dicumarínicos, Fibratos, Inhibidores de la alfa-glucosidasa y Biguanidas potencian su acción.

2.2. Meglitinidas

REPAGLINIDA

- **Farmacodinamia:** secretagogo.

- **Farmacocinética:** administración con la comida o inmediatamente antes. Metabolismo hepático.
- **Indicaciones:** DM-2 e hiperglucemia postprandial (MIR).
- **Contraindicaciones:** insuficiencia renal y hepática graves.
- **Efectos adversos:** hipoglucemia.

NATEGLINIDA

Poco usada en España es similar a Repaglinida.

2.3. Biguanidas

- **Metformina.**
- **Farmacodinamia:** insulinosenesibilizador.
 - Inhibe la gluconeogénesis hepática (MIR) y renal.
 - Entenete la absorción de glucosa en el intestino.
 - Aumenta el consumo de glucosa en el músculo y el tejido adiposo (MIR).
 - Disminuye el glucagón en plasma.
 - Mejora el perfil lipídico (↓VLDL y ↓LDL).
 - Anorexígena (favorecen la pérdida de peso).
 - Propiedades antiagregantes.

MIR 04 (7830): ¿Cuál de las siguientes asociaciones de fármacos antidiabéticos orales actúa fundamentalmente mejorando la sensibilidad a la insulina?

1. Acarbosa y Miglitol.
2. Biguanidas y Tiazolidinedionas/dinedionas.*
3. Glipizida y Glicazida.
4. Clorpropamida y Tolbutamida.
5. Análogos de insulina (Lispro, Glargina).

MIR 07 (8609): En relación con los hipoglicemiantes orales es cierto que:

1. La acarbosa aumenta la secreción de insulina.
2. Las Tiazolidinedionas bloquean la α -glucosidasa intestinal.
3. La Metformina reduce la producción hepática de glucosa.*
4. No pueden asociarse a la administración de insulina.
5. Con Glibenclamida el riesgo de hipoglucemias es mínimo.

- **Farmacocinética:** buena absorción oral, escasa unión a proteínas del plasma, no se metaboliza y se elimina en forma activa por el riñón (90% dosis en 12h). Con $t_{1/2}$ =2-3h, son necesarias 2-3 dosis diarias.

- **Indicaciones:** DM tipo 2, especialmente obesos (3 MIR). Tiene un efecto beneficioso para las complicaciones macro y microvasculares de la DM. Se está utilizando también en el Síndrome de Ovario Poliquístico y en la esteatohepatitis no alcohólica.



Las Biguanidas inhiben la gluconeogénesis hepática, están especialmente indicadas en DM tipo II obesos por efecto anorexígeno.



repeMIR

Metformina es el antidiabético de elección en la DM tipo 2 en paciente obeso (3+).

MIR 09 (9134): ¿Cuál de los siguientes fármacos emplearía en primer lugar al establecer el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en un paciente con antecedentes de HTA, obesidad e insuficiencia cardiaca?

1. Rosiglitazona.
2. Sulfonilureas.
3. Repaglinida.
4. Metformina.*
5. Vildagliptina.

- **Contraindicaciones:** DM tipo 1 y tipo 2 con embarazo, lactancia, alcoholismo, insuficiencia renal o hepática grave (MIR). Situaciones con riesgo de hipoxia como insuficiencia cardiopulmonar grave por el riesgo de lactacidosis. Durante la hospitalización hay que sustituir todos los antidiabéticos por insulina (MIR).

MIR 09 (9063): Pregunta vinculada a la imagen nº 2. La enferma ingresa en el Hospital. Tras la estabilización de proceso agudo, se inicia la alimentación oral. ¿Cuál cree que sería la estrategia más adecuada para el control de la diabetes mellitus?

1. Continuar con Metformina, realizar controles de glucemia y añadir bolos de insulina rápida si la glucemia es elevada.
2. Retirar Metformina y utilizar Repaglinida al tener vida media más corta.
3. Intentar controlar la glucemia combinando Metformina y otros antidiabéticos orales para evitar a toda costa la utilización de insulina.
4. Retirar la Metformina, administrar una pauta de insulina y programar rescate según los controles de glucemia.*
5. Retirar todos los antidiabéticos orales y administrar bolos de insulina rápida cada seis horas según los controles de glucemia.

- **Efectos adversos:** gastrointestinales (MIR): náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea. Los efectos adversos gastrointestinales son los más frecuentes (20%) y suelen ocurrir al inicio del tratamiento y generalmente existe tolerancia posteriormente. La lactacidosis es el efecto adverso más grave pero es muy raro (MIR). El riesgo de hipoglucemia es excepcional (MIR).

MIR 03 (7570): La Metformina es un fármaco muy útil en el tratamiento de la Diabetes Mellitus. Si Ud. lo utiliza debe conocer cuál de las siguientes afirmaciones **NO** es cierta:

1. Se indica especialmente en los diabéticos tipo II obesos.
2. Puede producir molestias gastrointestinales.
3. El riesgo de hipoglucemias secundarias es excepcional.
4. La acidosis láctica es excepcional.
5. Lo puede utilizar en pacientes con hepatopatías activas.*

2.4. Inhibidores de la alfa-glucosidasa

- Acarbosa, Miglitol.
- **Farmacodinamia:** inhibidores competitivos y reversibles de la alfa-amilasa pancreática (Acarbosa) y varias alfa-glucosidasas intestinales (Acarbosa y Miglitol). Reducen la hiperglucemia postprandial retrasando la absorción de glucosa, no afectan a la utilización de la glucosa ni a la secreción de insulina.
- **Farmacocinética:** Acarbosa no se absorbe en el intestino sino que se metaboliza por las enzimas digestivas y sus metabolitos se eliminan por las heces o son absorbidos y se eliminan por orina. El Miglitol se absorbe en un 90% por el intestino y se elimina por el riñón sin metabolizar.
- **Indicaciones:** DM tipo 2 hiperglucemia postprandial. Utilización con Sulfonilureas o Insulina para reducir dosis.
- **Contraindicaciones:** enfermedad gastrointestinal que empeore con la distensión (ej.: enfermedad inflamatoria intestinal). Insuficiencia hepática moderada.
- **Efectos adversos:** gastrointestinales (flatulencia, diarrea, dolor) por conversión de los ácidos grasos habituales en ácidos grasos de cadena corta con liberación de gas. Acarbosa produce hipertransaminasemia reversible. No producen hipoglucemia pero si se asocian a Insulina o Sulfonilureas y apareciera hipoglucemia, es preciso utilizar glucosa y no sacarosa.

2.5. Tiazolidinedionas

- Pioglitazona (Rosiglitazona fue retirada).
- **Farmacodinamia:** insulinosensibilizadoras: disminuyen la resistencia a la insulina y mejoran la utilización periférica de la glucosa (3 MIR). Se unen a PPAR γ (receptor gamma activado por el proliferador de lisosomas) induciendo respuestas genéticas (lentas) en el metabolismo de la glucosa, lípidos e insulina. Producen un cambio en el perfil lipídico:

\uparrow LDL \uparrow HDL \downarrow TAG (especialmente Pioglitazona por unir también PPAR α y).

- **Farmacocinética:** biodisponibilidad 80%. Elevada unión proteínas del plasma. Metabolismo hepático (CYP3A4). Metabolitos activos con una $t_{1/2}$ = 16-24h ($t_{1/2}$ fármaco original=6h) que prolongan su acción.



repeMIR

Tiazolidinedionas (Pioglitazona) son insulinosensibilizadoras (3+).

MIR 02 (7305): ¿Con qué objetivo prescribiría una Tiazolidinediona a un paciente con diabetes mellitus?

1. Para aumentar la secreción pancreática de insulina.
2. Para mejorar la sensibilidad periférica de insulina.*
3. Como diurético coadyuvante a un IECA en un diabético tipo 2.
4. Para reducir la glucogenólisis hepática.
5. Como vasodilatador, para mejorar el flujo sanguíneo por los vasos nervorum en casos de neuropatía severa.

MIR 04 (7830): ¿Cuál de las siguientes asociaciones de fármacos antidiabéticos orales actúa fundamentalmente mejorando la sensibilidad a la insulina?

1. Acarbosa y Miglitol.
2. Biguanidas y Tiazolidinedionas.*
3. Glipizida y Glicazida.
4. Clorpropamida y Tolbutamida.
5. Análogos de insulina (Lispro, Glargina).

- **Indicaciones:** DM tipo 2.

- **Contraindicaciones:** hepatopatía e ICC graves. Hematuria o antecedentes de cáncer de vejiga por el modesto incremento de riesgo asociado a Pioglitazona.

- **Efectos adversos:** hepatotoxicidad idiosincrásica (Troglitazona retirada del mercado), aumento de eventos vasculares (Rosiglitazona retirada del mercado) edemas periféricos especialmente con administración conjunta de secretagogos o Insulina. Incremento de riesgo de cáncer de vejiga (precaución con Pioglitazona). Otros: anemia, aumento de peso y osteoporosis.

- **Interacciones:** Pioglitazona presenta interacciones con fármacos metabolizados en el hígado.

2.6. Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa-4

- Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Linagliptina
- **Farmacodinamia:** inhibición de DPP-4 (enzima que metaboliza las incretinas) por lo que prolonga acción de incretinas endógenas (GLP-1, GIP). Favorece la liberación e insulina por células Beta del páncreas, disminuyen la secreción de glucagón. Retardan el vaciado gástrico. Efecto anorexígeno.
- **Farmacocinética:** administración oral con o sin alimentos. Ajustar en IR.
- **Indicaciones:** DM tipo 2. Sitagliptina tiene efecto aditivo con Metformina. Vildagliptina efecto aditivo con Metformina, Sulfonilureas, Pioglitazona. Indicadas en monoterapia SOLO si Metformina no es útil o tolerada. Se suelen utilizar en terapia combinada con Metformina o Sulfonilureas o Pioglitazona o incluso en triple terapia con Metformina y Sulfonilureas o Pioglitazona.
- **Efectos adversos:** cefalea, mareo, dolor óseo.

2.7. Análogos del péptido afín a glucagón GLP-1

- Exaglutida.
- **Farmacodinamia:** facilitación de la liberación de insulina por células Beta páncreas, disminución de la secreción de glucagón postprandial, enlentecimiento del vaciamiento gástrico y efecto anorexígeno.
- **Farmacocinética:** administración subcutánea 60 minutos antes de la comida. Eliminación renal requiriendo ajuste con FG < 30ml/min.

- **Indicaciones:** DM tipo 2 con Sulfonilureas o Biguanidas o Tiazolidinedionas o Insulina con control subóptimo. No indicadas en Monoterapia. Liraglutide está siendo evaluada como tratamiento para la obesidad (MIR).
- **Contraindicaciones:** Insuficiencia Renal avanzada.
- **Efectos adversos:** náuseas (45%) tolerancia con la continuidad del tratamiento, vómitos y diarrea menos frecuentes.



ATENCIÓN

EN EL RESUMEN HAY UNA TABLA REPASO DE ANTIDIABÉTICOS ORALES.

3. Insulinas

3.1. Tipos de insulinas

TIPO DE INSULINA	INICIO DE ACCIÓN	PICO DE ACCIÓN	DURACIÓN DE ACCIÓN
RÁPIDA			
Lispro		30-60 min	2-5 horas
Aspart	15-20 minutos	40 min	4-6 horas
Glulisina		1 hora	4 horas
Regular	30min sc 10min iv	1-3 horas	8 horas sc 1h iv
INTERMEDIA			
NPH	60-90 min	4-8 horas	18-24 horas
LENTA			
Detemir	1-2 horas	6-8 horas	10-18 horas
Glargina	1 hora	5 horas	18-24 horas

3.2. Indicaciones

- Diabetes Mellitus tipo 1 (2 MIR).
- Diabetes Mellitus tipo 2 que no se compensa con dieta y antidiabéticos orales (MIR).
- Diabetes Mellitus tipo 2 con un proceso intercurrente (en la hospitalización debe utilizarse Insulina) (MIR).
- Diabetes Mellitus tipo 2 en sujetos muy delgados o con una importante pérdida de peso (MIR).
- Embarazo (MIR).
- Tratamiento de la hiperpotasemia (6 MIR).
- Tratamiento de la cetoacidosis diabética (3 MIR) y coma hiperosmolar (MIR).



repeMIR

Insulina Indicaciones:

- DM tipo 1 (2+)
- DM tipo 2 si fracasan los antidiabéticos, existe un proceso intercurrente, importante pérdida de peso.
- Hiperpotasemia (6+).
- Cetoacidosis diabética (3+).

MIR 02 (7306): Una mujer de 62 años acude a Urgencias letárgica y con una TA de 100/60. Su glucemia es de 1250 mg/dl, la natremia de 130 mEq/l, la potasemia de 4,6 mEq/l, el cloro sérico de 100 mEq/l, el bicarbonato sérico de 18 mEq/l, la urea de 67 mg/dl y la creatinina de 2 mg/dl. El tratamiento de esta enfermedad debe incluir:

1. Suero salino hipotónico.
2. Suero salino hipotónico e insulina.
3. Suero salino isotónico e insulina.*
4. Suero salino hipotónico, bicarbonato e insulina.
5. Suero salino isotónico, bicarbonato e insulina.

MIR 02 (7338): ¿Cuál de las siguientes medidas terapéuticas **NO** está indicada en el tratamiento de la Hiperpotasemia?:

1. Glucosa e insulina.
2. Bicarbonato sódico.
3. Gluconato cálcico.
4. Resinas de intercambio iónico.
5. Glucocorticoides.*

MIR 05 (8092): Varón de 70 años que acude al Hospital de Día de Endocrinología tras hallazgo en analítica de control de una glucemia de 456. El paciente refiere polidipsia y poliuria así como pérdida de 15 kg de peso en los últimos 3 meses. Presenta un IMC de 22 Kg/m². La actitud inicial que deberíamos tomar es:

1. Repetir la glucemia en ayunas o realizar test tolerancia oral a la glucosa para confirmar el diagnóstico.
2. Iniciar tratamiento con sulfonilureas y reevaluar en 6 meses.
3. Lo ideal es empezar un tratamiento combinado con acarboasa y metformina a dosis plenas.
4. Inicialmente debemos pautar tratamiento dietético y ejercicio físico, valorando añadir algún fármaco según la evolución posterior.
5. En este momento lo más adecuado es iniciar insulino terapia junto con tratamiento dietético y modificación en el estilo de vida.*

MIR 12 (9823): Diabético tipo 1 que acude a Urgencias por disnea y malestar general. En la analítica presenta glucemia 450 mg/dl, Na 142 mEq/l, K 4 mEq/l, pH 7.15, bicarbonato 12 mmol/l. ¿Qué tratamiento NO estaría indicado?:

1. Suero fisiológico iv rápido.
2. Suero glucosado 5 % iv cuando la glucemia sea menor de 250 mg/dl.
3. Insulina rápida humana iv.
4. Cloruro potásico 100 mEq / día diluido en los sueros.
5. Bicarbonato sódico 1M 100 cc iv en 30 minutos.*

MIR 13 (10095): Un hombre de 62 años con una diabetes mellitus tipo 2 de 10 años de evolución realiza tratamiento con metformina y sitagliptina. Hace ejercicio físico escaso y realiza una dieta adecuada. En los últimos 6 meses ha perdido peso y tiene más astenia. Sus controles glucémicos se han deteriorado pasando de glucemias basales de 110-140 mg/dl a glucemias de 170-200 mg/dl, así como su hemoglobina glicosilada que ha pasado de 7,1 a 8,5%. La medida terapéutica más adecuada a realizar es:

1. Aumentar la ingesta de proteínas e hidratos de carbono de cadena larga en la dieta para mejorar la astenia y la pérdida de peso.
2. Asociar al tratamiento una dosis de insulina basal.*
3. Asociar al tratamiento acarboasa.
4. Sustituir la sitagliptina por pioglitazona.
5. Sustituir la metformina por glimepirida.

3.3. Efectos adversos

- **HIPOGLUCEMIA:** es la complicación más frecuente (MIR). La aparición de hipoglucemia obliga a revisar la dosis de insulina previa (MIR).

MIR 04 (7831): Una mujer de 18 años, diabética desde los 13 años y en tratamiento regular e intensivo con insulina y con niveles normales de hemoglobina glicosilada y un peso corporal en el límite bajo de la normalidad, comienza a tener crisis de mareo y sudoración al final de la mañana. ¿Cuál debe ser la actitud clínica?:

1. Pensar en que puede estar pasando un período de "luna de miel" y probablemente se puede retirar la insulina.
2. Se debe sospechar que hace hipoglucemias en relación con la aparición de un insulinoma.
3. Es posible que haga hipoglucemias y puedan resolverse con un suplemento de dieta a mitad de la mañana.*
4. A esta edad no hay que pretender normalizar las cifras de glucosa y sin duda habrá que bajar todas las dosis de insulina.
5. Si se confirma que hace hipoglucemias se podría pasar a antidiabéticos orales.

- **LIPODISTROFIA (MIR):** rara con insulinas actuales.
- **INSULINORRESISTENCIA:** necesidades >200U/día para corregir la hiperglucemia y evitar la cetosis (MIR). Suele ser consecuencia de la obesidad en DM tipo 2 y de la ausencia casi absoluta de insulina en DM tipo 1.

MIR 98 (5750): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la resistencia insulínica es **FALSA**?

1. Es un problema muy raro, desarrollándose en menos de un 0.1% de los pacientes tratados con insulina.
 2. Se define arbitrariamente como el requerimiento de 300 ó más unidades de insulina diarias para controlar la hiperglucemia y evitar la cetoacidosis.*
 3. Se desconoce el defecto molecular asociado en muchos de los casos.
 4. Se encuentran anticuerpos anti-insulina Ig G en muchos sujetos dentro de los primeros 60 días de inicio de la terapia insulínica.
 5. Puede ser debida a destrucción de la hormona en el sitio de inyección.
- o **AUMENTO DE PESO.**
 - o **PRESBICIA INSULÍNICA:** alteraciones de la acomodación por cambios osmóticos en el cristalino provocados por cambios bruscos en las glucemias. Aparece al inicio del tratamiento y se autolimita posteriormente en un mes.
 - o **FENÓMENO DEL AMANECER/ALBA:** hiperglucemia matutina por disminución de la sensibilidad tisular a la insulina entre 5-8 am por liberación brusca de GH al inicio del sueño (2 MIR). Se debe aumentar o retrasar la dosis de la insulina nocturna. Si determinamos la glucemia a las 3.00 am estará alta
 - o **EFFECTO SOMOGYII:** hiperglucemia matutina debida a hipoglucemia nocturna que estimula la producción de hormonas contrarreguladoras (3 MIR). Se debe reducir la dosis de insulina nocturna. Si determinamos la glucemia a las 3.00 am estará baja.

MIR 88 (2070): ¿Cuál de las siguientes respuestas define al denominado fenómeno del alba, que se observa en la diabetes mellitus?

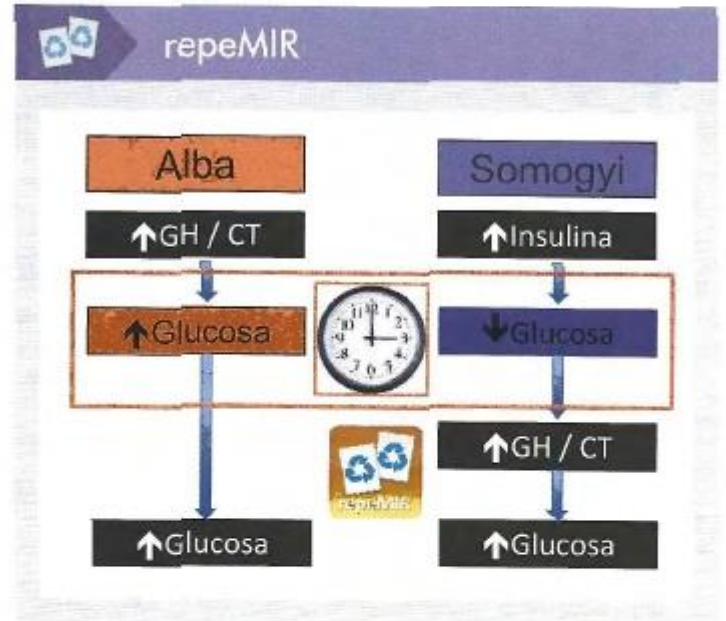
1. La hiperglucemia que sigue a una hipoglucemia nocturna.
2. La hiperglucemia observada en muchos diabéticos al amanecer.*
3. La hipoglucemia que presentan muchos diabéticos en las primeras horas de la mañana.
4. La disminución de requerimientos de insulina que muchos diabéticos tienen hacia las 3 o 4 de la madrugada.
5. La hiperinsulinemia matutina producida tras la administración de una dosis excesiva de insulina de acción lenta la noche anterior.

MIR 89 (2534): Se entiende por fenómeno de Somogyi a la hiperglucemia "de rebote" que sigue a un episodio de hipoglucemia en el diabético. El fenómeno del alba se refiere a la hiperglucemia que en determinados diabéticos se observa en las horas tempranas de la mañana. La distinción entre ambos fenómenos debe realizarse:

1. Determinando la glucemia hacia las 03 horas (3 a.m.).*
2. Determinando la GH (Hormona de crecimiento) en ayunas.
3. Determinando el Péptido-C a lo largo de la noche.
4. Determinando las catecolaminas en orina de 24 horas del día anterior.
5. Determinando el ritmo circadiano del cortisol.

MIR 95 (4187): ¿Cuál de las siguientes aseveraciones le parece correcta?

1. El efecto Somogyi consiste en hiperglucemia de rebote tras hipoglucemia.*
2. El efecto Somogyi consiste en hipoglucemia severa tras hiperglucemia por ingesta importante en hidratos de carbono.
3. El efecto Somogyi no tiene relación con cifras de glucemia.
4. El fenómeno del alba consiste en hipoglucemia matutina.
5. El fenómeno del alba y el efecto Somogyi tienen el mismo mecanismo de producción.



4. Obesidad

4.1. Orlistat

- **Farmacodinamia:** inhibidor de la lipasa intestinal impidiendo la absorción de grasas.
- **Farmacocinética:** administración oral con una dieta normal (a la vez o hasta 1 hora después).
- **Indicaciones:** Obesidad ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$) o sobrepeso con $IMC > 28 \text{ Kg/m}^2$ si se asocia comorbilidad.
- **Efectos adversos:** gastrointestinales con dolor / distensión abdominal, flatulencia, aumento del ritmo deposicional, esteatorrea.
- **Interacciones:** Dicumarínicos (controlar INR), Anticonceptivos hormonales (valorar cambio método), FAE (disminuyen su absorción y aumenta el riesgo de crisis) y Levotiroxina (riesgo de hipotiroidismo).
- **Contraindicaciones:** Insuficiencia Renal por riesgo de nefropatía por oxalato cálcico.

MIR 12 (9829): Remiten a su consulta a un paciente con obesidad (índice de masa corporal 38). En la historia clínica el paciente refiere que presenta obesidad desde los 17 años (en la actualidad tienen 36 años), habiendo realizado múltiples dietas con pérdidas ponderales que oscilan entre 5 y 10 kg pero que posteriormente ha recuperado el peso. En la actualidad el paciente realiza una dieta de 1500 Kcal (autoadministrada y no restringida en grasas) con un buen seguimiento de dicha dieta, realizando una hora de ejercicio aeróbico durante 4 días a la semana. Ha perdido 3 kg pero precisa una pérdida añadida de 7 kg más. Ante la posibilidad de añadir un fármaco frente a la obesidad, ¿cuál utilizaría para disminuir la absorción de grasas?

1. Orlistat.*
2. Topiramato.
3. Sibutramina.
4. Liraglutida.
5. Metformina.



ATENCIÓN

Sibutramina fue retirada por aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular.

RESUMEN DE FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA ENDOCRINO

1.- TIROIDES

HORMONAS TIROIDEAS

- o Levotiroxina (T4) está indicada en el hipotiroidismo (MIR). Para el ajuste de Levotiroxina se utiliza TSH (3 MIR)

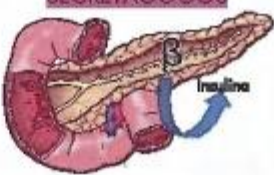



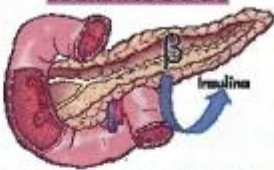




TIOAMIDAS



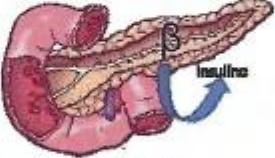



- o Propiltiouracilo, Metimazol inhiben la función de la peroxidasa, reduciendo la organificación y el acoplamiento del yodo. Reducen los niveles de anticuerpos tiroideos y potencian las tasas de remisión. El Propiltiouracilo ↓ conversión periférica de T4 a T3.
- o Indicaciones: hipertiroidismo de niños, jóvenes y embarazadas (3 MIR), preparación de la cirugía o yodo radiactivo y crisis tirotóxica.
- o Efectos adversos: dermatitis, náuseas, dispepsia, disgeusia-disosmia (Metimazol), lupus-like, hepatitis y colestasis (raro) y agranulocitosis (muy raro 0,1-0,5%)
- o Contraindicadas en la Tiroiditis subaguda de Quervain (5 MIR) [tratamiento: Aspirina y Betabloqueantes (4 MIR)].

YODUROS

- o Inhiben transitoriamente la biosíntesis de hormonas tiroideas por efecto Wolff-Chaikoff, inhiben la liberación de hormonas tiroideas y disminuyen la vascularización tiroidea.
- o Indicaciones: preparación de la cirugía, tras la administración del radioyodo y en las crisis tirotóxicas.
- o Efectos adversos: sialoadenitis, conjuntivitis e hipertiroidismo por exceso de aporte exógeno de yodo (Jod-Basedow).

2.- ANTIDIABÉTICOS ORALES

FÁRMACO	FARMACODINAMIA	FARMACOCINÉTICA	INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES	EFFECTOS ADVERSOS
SULFONILUREAS <ul style="list-style-type: none"> • Clorpropamida • Tolazamida • Tolbutamida • Glipizida • Gliburida. • Glimepirida. 	<p>SECRETAGOGOS</p>  <p>↓ Glucagón. Insulinosensibilizantes</p>	<p>30-60min preprandial Metabolismo hepático Eliminación renal variable</p>	<p>DM 2 delgado, buen control previo, < 5años evolución</p> 	<p>Complicación metabólica aguda. Embarazo y lactancia IH IR graves</p>	<p>HIPOGLUCEMIA S ++ (2 MIR)</p>  <p>IGLU</p> 
MEGLITINIDAS <ul style="list-style-type: none"> • Repaglinida • Nateglinida 	<p>SECRETAGOGOS</p> 	<p>Con la comida Metabolismo hepático</p>	<p>DM 2 control de hiperglucemia postprandial (MIR)</p>	<p>Complicación metabólica aguda. Embarazo y lactancia IH IR graves</p>	<p>Hipoglucemias +</p>  <p>IGLU</p>
BIGUANIDAS <ul style="list-style-type: none"> • Metformina 	<p>INSULINOSENSIBILIZANTE</p>  <p>↑ Uso Glu músculo-adiposo ↓ Gluconeogénesis hepática Enlentece absorción de glucosa ↓ Glucagón ↓ VLDL y ↓ LDL Antiagregante Anorexígeno</p>	<p>No metabolismo Eliminación renal forma +</p>	<p>Elección: DM 2 obeso (3 MIR)</p> 	<p>Complicación metabólica aguda. Embarazo y lactancia IH IR graves Situaciones con riesgo de hipoxia (ICC I Respiratoria severa)</p>	<p>Gastrointestinales 20% (MIR) Lactacidosis (muy raro) (MIR)</p> 
INHIBIDORES DE A-GLUCOSIDASA <ul style="list-style-type: none"> • Acarbosa • Miglitol 	<p>Inhibir alfa-glucosidasas intestinales (ambos) y alfa-amilasa pancreática (acarbosa)</p>	<p>Administración oral inicio acción 30 min</p>	<p>DM 2 control de hiperglucemia postprandial</p>	<p>Complicación metabólica aguda. Embarazo y lactancia IH moderada-grave Enfermedades Gastrointestinales (EII)</p>	<p>Gastrointestinales + + + ↑AST / ALT</p>

FÁRMACO	FARMACODINAMIA	FARMACOCINÉTICA	INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES	EFFECTOS ADVERSOS
TIAZOLIDINDIONA • Pioglitazona	INSULINOSENSIBILIZANTE (3 MIR)  ↑LDL ↑HDL ↓TAG	Metabolismo CYP3A4. Metabolitos activos con un $t_{1/2} = 16-24h$ ($t_{1/2}$ fármaco original=6h) que prolongan su acción.	DM 2 si Metformina fracasa o es insuficiente	Complicación metabólica aguda. Embarazo y lactancia IH moderada-grave Insuficiencia Cardíaca	Edemas periféricos Anemia Osteoporosis 
INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA-4 • Sitagliptina • Vildagliptina. • Saxagliptina • Linagliptina	Inhibición DPP-4 prolongando acción de incretinas  ↓ Glucagón. Retardan el vaciado gástrico. Anorexígeno.	Pueden administrarse con o sin alimentos	DM 2 si Metformina fracasa o es insuficiente	Complicación metabólica aguda. Embarazo y lactancia	
ANÁLOGOS DEL PÉPTIDO AFIN A GLUCAGÓN GLP-1 • Exanatide • Liraglutida	 ↓ Glucagón. Retardan el vaciado gástrico. Anorexígeno	Administración SC 1 hora preprandial Eliminación renal (ajuste con $FG < 30ml/min$)	DM tipo 2 en monoterapia si fracasa Metformina. DM tipo 2 en politerapia con Metformina / Sulfonilureas / Tiazolidindiona DM tipo 2 si Metformina fracasa o es insuficiente	Complicación metabólica aguda. Embarazo y lactancia	Gastrointestinales + 

3.- INSULINA

TIPO DE INSULINA	INICIO DE ACCIÓN	PICO DE ACCIÓN	DURACIÓN DE ACCIÓN
RAPIDA			
Lispro		30-60 min	2-5 horas
Aspart	15-20 minutos	40 min	4-6 horas
Glulisina		1 hora	4 horas
Regular	30min sc 10min iv	1-3 horas	8 horas sc o 1h iv
INTERMEDIA			
NPH	60-90 min	4-8 horas	18-24 horas
LENTA			
Detemir	1-2 horas	6-8 horas	10-18 horas
Glargina	1 hora	5 horas	18-24 horas

INDICACIONES

- Diabetes Mellitus tipo 1 (2 MIR) y tratamiento de la cetoacidosis diabética (3 MIR).
- Diabetes Mellitus tipo 2 que no se compensa con antidiabéticos orales (MIR) o con hospitalización (MIR) o embarazo (MIR) o insuficiencia renal o coma hiperosmolar (MIR) o en sujetos muy delgados o con importante pérdida de peso (MIR).
- Tratamiento de la hiperpotasemia (6 MIR).

EFFECTOS SECUNDARIOS

- HIPOGLUCEMIA: la complicación más frecuente. Obliga a revisar la dosis de insulina previa (MIR).
- LIPODISTROFIA: rara con nuevas insulinas (MIR).
- PRESBICIA INSULÍNICA: alteración de la acomodación por trastorno osmótico en cristalino. Autolimitado en un mes.
- INSULINORRESISTENCIA: necesidades > 200U/día para corregir la hiperglucemia y evitar la cetosis. Suele ser consecuencia de la obesidad en DM tipo 2 y de la falta casi absoluta de insulina en DM tipo 1 (MIR).
- EFECTO SOMOGYII: hiperglucemia matutina debida a hipoglucemia nocturna que estimula la producción de hormonas contrarreguladoras. Se debe reducir la dosis de insulina nocturna (3 MIR).
- FENÓMENO DEL AMANECER: hiperglucemia matutina por disminución de la sensibilidad tisular a la insulina entre 5-8 am por liberación brusca de GH al inicio del sueño. Se debe aumentar o retrasar la dosis de la insulina nocturna (2 MIR).

4.- OBESIDAD

- Orlistat (MIR) es un inhibidor de la lipasa intestinal indicado en $IMC > 30Kg/m^2$ o $IMC > 28 Kg/m^2$ si hay comorbilidad. Puede provocar trastornos gastrointestinales como flatulencia, distensión, esteatorrea. Utilizar con precaución en IR.

na son eficaces en medios ácidos mientras que Clindamicina, Eritromicina y Aminoglucósidos precisan medios básicos. Algunos microorganismos se localizan intracelularmente por lo que será necesario utilizar fármacos que penetren en su interior para evitar recidivas (Macrólidos, Quinolonas).

B. ANTIBIÓTICOS BACTERICIDAS-BACTERIOSTÁTICOS

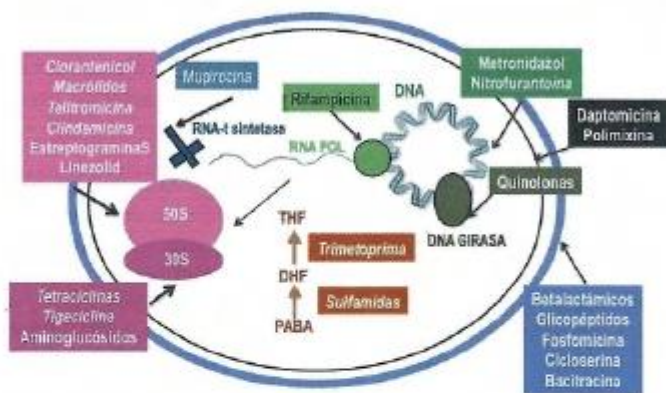
- **Bacteriostáticos:** inhiben el crecimiento bacteriano, la muerte depende la integridad del sistema inmune del huésped.
 - Inhibidores de la síntesis proteica excepto Aminoglucósidos y EstreptograminaS (administradas conjuntamente, separadas son bacteriostáticos).
 - Inhibidores de la síntesis de ácido fólico.
- **Bactericidas:** eliminan las bacterias. ÚNICOS permitidos en INMUNOCOMPROMETIDOS.
 - Inhibidores de la síntesis de pared celular (MIR).
 - Despolarización de la membrana plasmática.
 - Interferencia con RNA/DNA bacteriano.
 - ALGUNOS Inhibidores de la síntesis proteica (Aminoglucósidos y mezcla de EstreptograminaS) (MIR).

MIR 05 (8242): ¿Cuál de los siguientes anti rianos **NO** actúa inhibiendo la síntesis de la p

1. Cefalosporinas.
2. Carbapenemes.
3. Macrólidos.*
4. Vancomicina.
5. Penicilinas.

repeMIR	
MECANISMO ACCCIÓN	ANTIBIÓTICOS
Inhibidor de síntesis proteica	Subunidad 30S Tetraciclinas Aminoglucósidos Subunidad 50S Macrólidos Lincosamidas Anfenicoles Linezolid EstreptograminaS
Antimetabolitos (fólico)	Sulfamidas
Inhibidor de síntesis de pared	Betalactámicos Glicopéptidos Cicloserina Fosfomicina Bacitracina
Despolarización de membrana plasmática	Daptomicina Polimixina
Interferencia con síntesis o metabolismo ARN ADN	Quinolona Rifampicina

MECANISMOS DE ACCIÓN DE ANTIBIÓTICOS

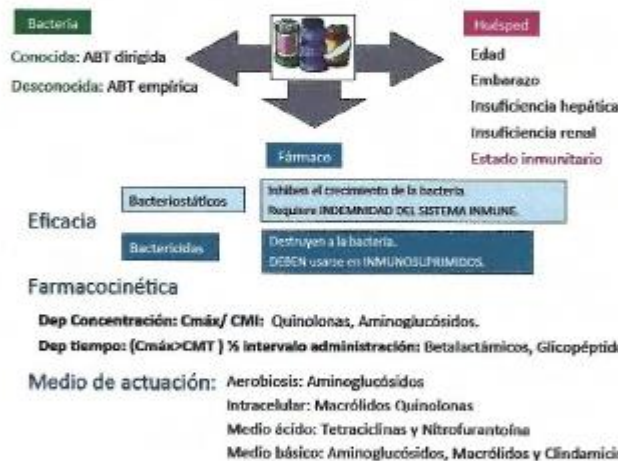


Cursiva bacteriostáticos.
Mupirocina y Nitrofurantoina son bacteriostáticos a dosis bajas y bactericidas a dosis más altas. Estreptograminas son bacteriostáticas pero juntas son bactericidas y no se comercializan por separado por esto no están en cursiva.

MIR 03 (7721): Uno de los siguientes grupos de antibióticos antibacterianos actúa inhibiendo la síntesis de proteínas.

1. Quinolonas.
2. Aminoglucósidos.*
3. Isoniacida.
4. Cicloserina.
5. Vancomicina.

REPASO



C. ASOCIACIÓN DE ANTIBIÓTICOS

- La asociación de dos fármacos bactericidas o dos bacteriostáticos puede producir sumación o indiferencia pero no antagonismo. Son ejemplos de asociaciones sinérgicas:
 - Betalactámicos + Gentamicina para Estafilococos.
 - Betalactámicos antipseudomonas + Aminoglucósidos para Pseudomonas (2 MIR).
 - Mezcla de Sulfamidas para evitar la cristaluria renal.
- La asociación de fármacos bactericidas con bacteriostáticos (Ej.: Penicilina G + Tetraciclina) (2 MIR) suele producir antagonismo (salvo Penicilina-Procaína con alguna Sulfamida).

VENTAJAS	INCONVENIENTES
Ampliación de espectro útil en terapia inicial en inmunodeprimido; infección grave o infecciones mixtas	Antagonismo en bactericida + bacteriostático. (Penicilina + Tetraciclinas)
Prevención de resistencias	Sobreinfección (eliminación de microbiota original)
Reducción de toxicidad	
Sinergismo	

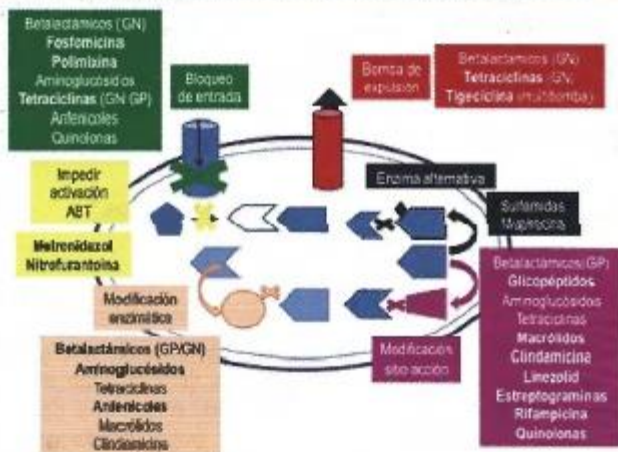
MIR 04 (7880): Un paciente de 35 años de edad acude al servicio de urgencias por presentar fiebre elevada de hasta 39°C, junto con confusión mental. En la exploración física destaca la existencia de lesiones cutáneas en pie izquierdo a nivel distal, maculares, de milímetros de diámetro, de aspecto isquémico hemorrágico y la auscultación cardiopulmonar es normal. A los pocos días se obtiene crecimiento de Staphylococcus Aureus meticilin sensible en tres hemocultivos de tres obtenidos. ¿Cuál de las siguientes sería la actitud correcta a seguir en ese momento?:

1. Considerar el resultado de los hemocultivos como probable contaminación.
2. Pautar de inmediato tratamiento antibiótico con penicilina y Gentamicina durante 10 días.
3. Comenzar tratamiento con Cloxacilina y Gentamicina y realizar estudio ecocardiográfico por la existencia probable de endocarditis aguda.*
4. Descartar la existencia de endocarditis por la ausencia de soplos en la auscultación cardiaca y buscar focos de posible osteomielitis.
5. Realizar TAC abdominal urgente por probable absceso abdominal.

D. MECANISMO DE RESISTENCIA

- Es la capacidad de un microorganismo para resistir los efectos de un antibiótico. La resistencia puede ser intrínseca o adquirida. Ésta última se puede producir por mutaciones espontáneas aleatorias o bien por transferencia extra cromosómica de genes con resistencia a fármacos entre bacterias.
- Los mecanismos de resistencia están incluidos en los diferentes apartados. Habitualmente, la resistencia a un antibiótico es debida a múltiples mecanismos de resistencia. Se expone aquí un breve resumen de los diferentes mecanismos de resistencia:
 - Bloqueo del transporte hacia el interior del antibiótico. Ej.: Fosfomicina por pérdida del sistema de transporte glicero-fosfato que usa el fármaco para interiorizarse en la bacteria. La alteración de las porinas es causa de resistencia en GN a Betalactámicos.
 - Modificación de la enzima necesaria para activar el antibiótico. Ej.: Metronidazol precisa una reductasa bacteriana para activarse; su mutación produce resistencia.
 - Modificación enzimática del antibiótico que produce inactivación. El más frecuente. Ej.: Betalactamasas.
 - Modificación del sitio de unión del antibiótico. Ej.: Macrólidos modifican el rRNA impidiendo la unión al ribosoma.
 - Producción de una enzima alternativa que evita el efecto inhibitorio. Ej.: Trimetoprim (la bacteria produce una DHF reductasa nueva que no es inhibida por el fármaco).
 - Expulsión de un antibiótico por bomba de expulsión. Ej.: Tetraciclina.

MECANISMOS DE RESISTENCIA DE ANTIBIÓTICOS



- La resistencia es cruzada cuando aparece resistencia simultánea a varios antibióticos. La resistencia cruzada entre dos antibióticos puede ser recíproca, si la resistencia a uno entraña la resistencia a otro y viceversa, o unidireccional si sólo se provoca en un sentido.
- Las razones pueden ser una o varias de las siguientes:
 - Poseer una estructura similar.
 - Mecanismo de acción similar.
 - Compartir el mismo sistema de transporte.
 - Mecanismos de resistencia similar (Macrólidos Lincosamidas y Estreptograminas).

MIR 10 (9494): Indique en cuál de los ejemplos que se citan a continuación el riesgo de resistencia cruzada entre los antibióticos que se mencionan y, por tanto, de fracaso del tratamiento es mayor:

1. Si ante el fracaso del tratamiento con Amoxicilina se utiliza posteriormente la combinación Amoxicilina/ácido Clavulánico.
2. Si ante el fracaso del tratamiento con Claritromicina se utiliza posteriormente Clindamicina*.
3. Si ante el fracaso del tratamiento con Cloxacilina se utiliza posteriormente Vancomicina.
4. Si ante el fracaso del tratamiento con Clindamicina se utiliza posteriormente Daptomicina.
5. Si ante el fracaso del tratamiento con Penicilinas se utiliza posteriormente un antibiótico Aminoglicósido.

1.2. Beta-lactámicos

- Penicilinas, Cefalosporinas, Carbapenemes y Monobactámicos.
- **Mecanismo de acción:** bactericidas. Inhibición de la síntesis de pared (3 MIR).
- **Mecanismo de resistencia:**
 - Alteración del transporte hacia el interior. Los Betalactámicos difunden en los GP pero precisan unas porinas (OmpC) en los GN. Su mutación ocasiona resistencia en GN.
 - Inactivación enzimática por Betalactamasas (MIR). El mecanismo más común. Existen betalactamasas de espectro reducido producidas por algunos *S. Aureus*, *Haemophilus* y *S. Pneumoniae* mientras que otras betalactamasas son de espectro más amplio como las betalactamasas de espectro ampliado (BLEAS) que hidrolizan tanto Penicilinas como Cefalosporinas. Los Carbapenemes pueden ser utilizados en bacterias productoras de BLEAS, pero son hidrolizados por metallo-beta-lactamasas y por carbapenemasas.
 - Modificación del sitio de unión PBP. Típico de GP como el *S. Pneumoniae* (MIR) y *S. Aureus* (MIR).
 - Bombas de expulsión. Típico de GN (*Pseudomonas*).

MIR 09 (9262): El mecanismo subyacente de la resistencia a metilina en *Staphylococcus Aureus* es:

1. La presencia de bombas de expulsión activa.
2. La producción de beta-lactamasas que inactivan a las Penicilinas.
3. La presencia de mutaciones ribosómicas.
4. La presencia de alteraciones en las proteínas fijadoras de Penicilina.*
5. La presencia de proteínas de protección ribosomal.

MIR 12 (9989): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA respecto a los antibióticos betalactámicos?:

1. Actúan inhibiendo la formación de la pared celular.
2. Su principal vía de excreción es la renal.
3. El principal mecanismo de resistencia frente a ellos es su inactivación por betalactamasas.
4. La amoxicilina tiene una biodisponibilidad por vía oral cercana al 100%.
5. En general son bacteriostáticos.*

Farmacocinética:

- Administración parenteral salvo por Amoxicilina, Cloxacilina y algunas Cefalosporinas. La Amoxicilina tiene una biodisponibilidad oral cercana al 100% (MIR).
- Distribución buena incluyendo SNC (inflamado porque la barrera hematoencefálica está alterada) y barrera fetoplacentaria (pero son seguras en embarazo).
- Eliminación renal sin metabolizar por filtrado glomerular y secreción tubular (MIR). La secreción tubular está inhibida por Probenecid por lo que su administración conjunta aumenta la vida media de Betalactámicos. El Imipenem es inhibido por una peptidasa en tubo proximal renal por lo que se administra con Cilastatina. Cloxacilina y Carboxipenicilinas y Cefalosporinas requieren ajuste en insuficiencia renal. Ceftriaxona y AminoPenicilinas tienen eliminación preferentemente biliar, las últimas con importante circulación enterohepática.

PENICILINAS

- **Penicilinas naturales:** Penicilina V (oral) y Penicilina G (iv).
- **Indicaciones:** Streptococcus como *S. Pyogenes* (7MIR), algunas bacterias gram positivas (*B. anthracis* y *Erisipelothrix*) y anaerobios (*Clostridium*, *Actinomyces* (MIR) pero no *B. fragilis* (MIR)) y en bacterias especiales (*Treponema*, *Leptospiras*). Actualmente, existe una elevada resistencia para Neisserias (3 MIR) por lo que en la práctica la Penicilina se reserva para:
 - Tratamiento de la Sífilis (6 MIR).
 - Tratamiento de la Faringitis / Fiebre Reumática por *S. Beta-hemolítico* grupo A *S. Pyogenes* (7 MIR).
- Asociaciones de Penicilina G: Procaína (aumenta la vida media) y Benzatina (depósito de larga duración).



repeMIR

Penicilina es el tratamiento de elección de la Sífilis (6+) y Faringoamigdalitis por *S. Pyogenes* (7+).

MIR 13 (10109): Hombre de 34 años que consulta por fiebre y malestar general. En la historia clínica se recogen como antecedentes relaciones homosexuales desde hace 4 meses con una nueva pareja. 2 meses antes de la consulta actual tuvo una lesión ulcerosa en el glande, indolora, con adenopatías inguinales bilaterales, todo ello autolimitado. Se solicitan estudios serológicos con los siguientes resultados: HIV negativo, RPR 1/320, TPHA 1/128. ¿Qué tratamiento indicaría en este paciente?

1. Ninguno.
2. Penicilina G intravenosa. 24 MU cada día durante 14 días.
3. Penicilina Benzatina 2.4 MU intramusculares, tres dosis en tres semanas consecutivas.
4. Ceftriaxona 2 gramos intramusculares en una única dosis.
5. Penicilina Benzatina 2.4 MU intramuscular en una única dosis.*

MIR 13 (10115): Acude a la consulta de un centro de salud un chico de 17 años refiriendo fiebre de 39°C de 48 h de evolución con dolor de garganta. El médico de familia consulta la historia del paciente donde no consta ninguna enfermedad previa. El paciente no refiere tos y a la exploración realizada por su médico de familia revela presencia de exudado amigdalario blanquecino bilateral y adenopatías cervicales anteriores aumentadas de tamaño y dolorosas a la palpación. ¿Cuál sería el tratamiento de elección de este paciente?

1. Penicilina V o Amoxicilina.*
2. Amoxicilina/Clavulánico.
3. Doxiciclina.
4. Ciprofloxacino.
5. Metronidazol.

- **AminoPenicilinas** (Amoxicilina, Ampicilina): aumentan el espectro a algún GN.
 - Amoxicilina se utiliza sobre todo asociada a Clavulánico en Otitis-Sinusitis (MIR), ITU (MIR), neumonía comunitaria leve-moderada preferentemente asociada a Macrólidos (MIR), Lyme sin afectación cardiológica y neurológica.
 - Ampicilina se añade como tratamiento empírico de meningitis bacteriana (junto con Cefalosporina 3ª generación y Vancomicina) ante la sospecha de Listeria (inmunosuprimido, anciano, alcoholismo...) (2 MIR).



repeMIR

Ampicilina es el tratamiento para Listeria (2+).

MIR 06 (8407): Un paciente de 60 años con antecedentes de bronquitis crónica en tratamiento con Prednisona desde hace 2 meses en dosis decreciente, en la actualidad 20 miligramos y etilismo; se presenta en Urgencias con un cuadro de 3 días de evolución de cefalea, náuseas, vómitos y febrícula; en la exploración física destaca que el paciente está febril, somnoliento con rigidez de nuca sin otros hallazgos. Ante la sospecha diagnóstica y tras realizar los estudios complementarios pertinentes se debe iniciar tratamiento empírico con:

1. Ceftriaxona.
2. Ceftriaxona y Vancomicina.
3. Ceftriaxona, Vancomicina y Ampicilina.*
4. Cefotaxima y Vancomicina.
5. Ampicilina o Penicilina G.

MIR 06 (8465): Lactante de 6 meses que consulta por presentar en el curso de un cuadro catarral de vías altas, fiebre, irritabilidad y llanto. Exploración física: T° rectal 39,6°C, tímpano derecho hiperémico y abombado, faringe enrojecida con exudado amarillento y secreción nasal abundante. Resto de exploración compatible con la normalidad. Indicar el tratamiento más adecuado a seguir:

1. Penicilina 50.0000 UI/Kg/día, 10 días.
2. Azitromicina 10 mgr/Kg/día, 3 días.
3. Amoxicilina 80-90 mgr/Kg/día, 10 días.*
4. Cefixima 8 mgr/Kg/día, 10 días.
5. Paracetamol 15 mgr/Kg/dosis.

MIR 09 (9071) Pregunta vinculada a la imagen n° 6 [NEUMONÍA DE LA COMUNIDAD] Este paciente precisa ingreso hospitalario para recibir tratamiento antibiótico intravenoso durante varias semanas, ¿cuál de los siguientes tratamientos cree que es el más adecuado?:



1. Amoxicilina 2 g cada 6 horas.
2. Amoxicilina/Clavulánico 2/0,2 g cada 8 horas.*
3. Ceftriaxona 2 g cada 24 h.
4. Levofloxacino 0,5 g cada 24 h.
5. Metronidazol 1,5g cada 24 h.

MIR 12 (9889): Lactante de 13 meses que acude a urgencias por fiebre de hasta 39° C de 48 horas de evolución sin otra sintomatología asociada. Exploración por órganos y aparatos sin hallazgos significativos, destacando buen estado general. Usted le iba a entregar el alta domiciliaria pero el adjunto de Pediatría que está de guardia le pide un sistemático de orina y un urocultivo por sondaje. En la orina destaca leucocituria ++, hematuria + y nitritos ++ y en el Gram de orina se observan bacilos Gram negativos. En la analítica de sangre no existe leucocitosis y la proteína C reactiva es de 50 mg/L. El adjunto le dice ahora que no es preciso que el niño ingrese y que le pauten un antibiótico oral. Señale el tratamiento empírico **MENOS** adecuado en este caso:

1. Amoxicilina.*
2. Amoxicilina-Clavulánico.
3. Cefuroxima axetilo.
4. Cotrimoxazol.
5. Cefixima.

- **Resistentes a las betalactamasas** (Cloxacilina (MIR), Dicloxacilina, Oxacilina). Pueden ser útiles en infecciones estafilocócicas (3 MIR) adquiridas en la comunidad (50% *S. Aureus* y la mayoría de *S. Coagulans* negativos son resistentes ya en España solicitar antibiograma) pero NO en nosocomiales en las que la resistencia es muy alta.



repeMIR

Cloxacilina es el tratamiento de elección de estafilococias Metilicilina-Sensibles (3+).

MIR 04 (7880): Un paciente de 35 años de edad acude al servicio de urgencias por presentar fiebre elevada de hasta 39°C, junto con confusión mental. En la exploración física destaca la existencia de lesiones cutáneas en pie izquierdo a nivel distal, maculares, de milímetros de diámetro, de aspecto isquémico hemorrágico y la auscultación cardiopulmonar es normal. A los pocos días se obtiene crecimiento de Staphylococcus Aureus meticilina sensible en tres hemocultivos de tres obtenidos. ¿Cuál de las siguientes sería la actitud correcta a seguir en ese momento?:

1. Considerar el resultado de los hemocultivos como probable contaminación.
2. Pautar de inmediato tratamiento antibiótico con penicilina y Gentamicina durante 10 días.
3. Comenzar tratamiento con Cloxacilina y Gentamicina y realizar estudio ecocardiográfico por la existencia probable de endocarditis aguda.*
4. Descartar la existencia de endocarditis por la ausencia de soplos en la auscultación cardíaca y buscar focos de posible osteomielitis.
5. Realizar TAC abdominal urgente por probable absceso abdominal.

• **Penicilinas de amplio espectro:** CarboxiPenicilinas (Ticarcilina, Carbenicilina) UreidoPenicilinas (Azlocilina, Mezlocilina, Piperacilina) y Penicilinas resistentes a betalactamasas de gram negativos (Temocilina) son útiles frente a Pseudomonas y otros gram negativos (Serratia, Enterobacter, Klebsiella). Uso hospitalario.

• **Efectos adversos de Penicilinas:** reacción de hipersensibilidad (reacciones cruzadas entre ellas y con otros Betalactámicos) (MIR). Nefritis intersticial por hipersensibilidad (MIR). Neutropenia y anemia hemolítica autoinmune. Molestias gastrointestinales (mayor con Clavulánico). Amoxicilina y Ampicilina provocan un exantema en el 50% de los pacientes con mononucleosis infecciosa o leucemia linfocítica.

CEFALOSPORINAS

• Se clasifican en generaciones. A medida que ascendemos en generación, se incrementa el espectro frente a bacilos GN y disminuye frente a cocos GP.

- 1ª: Cefazolina, Cefalotina, Cefapirina, Cefalexina.
- 2ª: Cefaclor, Cefuroxima, Cefoxitina, Cefonicida.
- 3ª Ceftriaxona (N. meningitidis y N. gonorrhoeae) Cefotaxima (Haemophilus), Cefixima, Cefazidima y Cefoperazona (Pseudomonas y Acinetobacter), Moxalactam (bacteroides).
- 4ª Cefepima y Cefpiroma.

• Indicaciones:

- 1º: Estreptococos, Estafilococos.
- 2º: Estreptococos y Estafilococos y también E. Coli, P. mirabilis, Haemophilus (Cefuroxima) y Anaerobios (Cefoxitina). Útiles en ITU.
- 3º. se utilizan en:
 - Meningitis bacterianas (7 MIR) para meningococo.
 - Enfermedades de transmisión sexual para gonococo (6 MIR)
- Cuadros digestivos: fiebre tifoidea y salmonelosis como alternativa a Quinolonas y Peritonitis Bacteriana Espontánea del cirrótico (Cefotaxima o Ceftriaxona) (2 MIR).
- Lyme con afectación neurológica o cardiológica.
- Pautas de amplio espectro para infecciones nosocomiales o graves como Neumonías graves (3 MIR), neutropenia febril (MIR) y sepsis de origen abdominal (MIR).
- 4º: Pseudomonas, Proteus, Klebsiella, terapia en neumonía nosocomial y neutropenias febriles. Pautas de amplio espectro.
- No son útiles para los enterococo (2 MIR)

MIR 12 (9889): Lactante de 13 meses que acude a urgencias por fiebre de hasta 39°C de 48 horas de evolución sin otra sintomatología asociada. Exploración por órganos y aparatos sin hallazgos significativos, destacando buen estado general. Usted le iba a entregar el alta domiciliaria pero el adjunto de Pediatría que está de guardia le pide un sistemático de orina y un urocultivo por sondaje. En la orina destaca leucocituria ++, hematuria + y nitritos ++ y en el Gram de orina se observan bacilos Gram negativos. En la analítica de sangre no existe leucocitosis y la proteína C reactiva es de 50 mg/L. El adjunto le dice ahora que no es preciso que el niño ingrese y que le pauten un antibiótico oral. Señale el tratamiento empírico MENOS adecuado en este caso:

1. Amoxicilina.*
2. Amoxicilina-clavulánico.
3. Cefuroxima axetilo.
4. Cotrimoxazol.
5. Cefixima.

MIR 12 (9984): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es la correcta?:

1. Los glicopéptidos son unos antibióticos de amplio espectro, con una más que aceptable actividad frente a bacterias Gram (+) y Gram (-)
2. Ciprofloxacino es un buen antibiótico para tratar todas las infecciones producidas por bacterias Gram (+).
3. Los aminoglucósidos son unos antibióticos con una magnífica biodisponibilidad oral.
4. La Rifampicina es un medicamento que hay que administrar con otros antibióticos, para reducir el riesgo de una rápida selección de resistencias.*
5. Las cefalosporinas son unos magníficos antibióticos con muy buena actividad frente a Enterococcus faecalis.

MIR 12 (9918): ¿Cuál es el tratamiento antibiótico ambulatorio de elección en la enfermedad inflamatoria pélvica leve/moderada?:

1. Clindamicina y Gentamicina.
2. Metronidazol.
3. Azitromicina.
4. Amoxicilina-Clavulánico y Doxiciclina.
5. Ceftriaxona y Doxiciclina.*

MIR 06 (8407): Un paciente de 60 años con antecedentes de bronquitis crónica en tratamiento con Prednisona desde hace 2 meses en dosis decreciente, en la actualidad 20 mg y utilismo; se presenta en Urgencias con un cuadro de 3 días de evolución de cefalea, náuseas, vómitos y febrícula; en la exploración física destaca que el paciente está febril, somnoliento con rigidez de nuca sin otros hallazgos. Ante la sospecha diagnóstica y tras realizar los estudios complementarios pertinentes se debe iniciar tratamiento empírico con:

1. Ceftriaxona.
2. Ceftriaxona y Vancomicina.
3. Ceftriaxona, Vancomicina y Ampicilina.*
4. Cefotaxima y Vancomicina.
5. Ampicilina o Penicilina G.

MIR 12 (9875): Hombre de 72 años, no fumador ni bebedor, diabético controlado con metformina. Acude al Servicio de Urgencias por presentar un cuadro de dos días de evolución de tos, expectoración purulenta y fiebre de 38,5°C. En la exploración física el paciente está consciente y orientado en tiempo y espacio, y presenta una TA 100/70 mmHg, una frecuencia cardíaca de 110 lpm y una frecuencia respiratoria de 30 rpm. La auscultación pulmonar pone de manifiesto la presencia de estertores crepitantes gruesos y un soplo tubárico en el campo anterosuperior derecho. El hemograma muestra la existencia de 18.000 leucocitos por mm³ con desviación a la izquierda. Las determinaciones bioquímicas de urgencia, incluida función renal e iones, son normales, a excepción de una glucemia de 180 mg/dL. ¿Cuál de las siguientes pautas terapéuticas le parece más correcta?:

repeMIR

Cefalosporinas 3º generación son útiles para pautas de amplio espectro (4+), meningococo (7+), gonococo (6+) pero no para enterococo (2+).

1. Paracetamol 1 gramo por vía oral cada 8 horas y vigilancia en su domicilio.
2. Claritromicina oral, 1 gr cada 24 horas.
3. Ceftriaxona intravenosa, 1 gramo cada 24 horas asociada a Azitromicina intravenosa, 500 mg/24 horas.*
4. Amoxicilina/ácido clavulánico oral, 875/125 mg cada 8 horas.
5. Ceftazidima intravenosa, 1 gramo cada 8 horas asociada a Tobramicina intravenosa, 6 mg/Kg cada 24 horas.

MIR 02 (7251): ¿Cuál de las siguientes recomendaciones es **FALSA** en relación con el tratamiento de la peritonitis bacteriana espontánea en un paciente cirrótico?

1. El diagnóstico se basa en la existencia de más de 250 polimorfonucleares / μ L en el líquido ascítico.
2. El tratamiento de elección lo constituyen las cefalosporinas de tercera generación.
3. La administración de albúmina intravenosa previene el desarrollo de insuficiencia renal.
4. El tratamiento antibiótico debe mantenerse durante 15 días.*
5. Una vez resuelta la infección, debe iniciarse tratamiento profiláctico con Norfloxacin.

- **Efectos adversos:** hipersensibilidad, anemia hemolítica autoinmune. Moxalactam puede producir diátesis hemorrágica. Cefaloridina es muy nefrotóxica.
- **Interacciones:** algunas cefalosporinas (2^o y 3^o generación) producen efecto disulfiram con la ingesta de alcohol. Otro efecto adverso es la posibilidad de diátesis hemorrágicas ya que por su estructura incluye un núcleo tiometiltetrazol que se comporta como un dicumarínico. Interacción farmacodinámica con dicumarínicos.



Hipersensibilidad: efecto adverso de Penicilinas y Cefalosporinas

CARBAPENEMES

- Imipenem, Ertapenem, Meropenem.
- Imipenem debe ser administrado con cilastatina para evitar que una peptidasa lo inactive en el riñón.
- **Indicaciones:** Betalactámicos con mayor espectro antibiótico incluyendo GP, GN y anaerobios (incluido B. Fragilis) (MIR). Imipenem es más activo frente a GP y Meropenem, frente a GN.
 - Tratamiento empírico en infecciones nosocomiales graves por múltiples bacterias o microorganismos multirresistentes (no activos para Enterococcus Faecium y SARM).
 - Imipenem se utiliza para Proteus y Campylobacter.
 - Imipenem se utiliza en la pancreatitis aguda con infección ya que evita la necrosis del tejido pancreático (MIR).
 - Imipenem se puede usar en el tratamiento de la Peritonitis Bacteriana Espontánea.
- **Efectos adversos:** hipersensibilidad. Imipenem puede producir convulsiones.

MIR 09 (9174): Ante un paciente anciano, con trastornos de la deglución y que sufre un cuadro febril con escalofríos y es diagnosticado tras una RX de tórax de neumonía, ¿qué tratamiento antimicrobiano de los siguientes **NO** le prescribiría en monoterapia?

1. Amoxicilina-clavulánico.
2. Imipenem.
3. Ciprofloxacino.*
4. Ertapenem.
5. Piperacilina-tazobactam.

MONOBACTÁMICOS

- **Aztreonam:** sólo es eficaz frente a GN aerobios. No presenta reacciones cruzadas con el resto de Betalactámicos y presenta una elevada resistencia a ser inactivado por betalactamasas de GN.

INHIBIDORES DE BETALACTAMASAS

- Clavulánico (MIR), Sulbactam y Tazobactam aumentan el espectro a bacterias productoras de estas enzimas cuando se asocian a otros antibióticos: Amoxicilina o Ticarcilina (Clavulánico), Ampicilina (Sulbactam) y Piperacilina (Tazobactam). Nula actividad antimicrobiana (MIR).

1.3. Glucopéptidos

- Vancomicina y Teicoplanina.
- **Mecanismo de acción:** bactericidas: inhibición de la síntesis de pared (MIR).
- **Mecanismo de resistencia:** modificación del sitio de unión del antibiótico. Los enterococos poseen genes que codifican enzimas que alteran el aminoácido terminal del peptidoglicano, lugar de unión del fármaco. Tres genes: VanA VanB VanC. Los enterococos con VanA (plásmido) son resistentes a Vancomicina y Teicoplanina mientras que los que tienen VanB y VanC son resistentes sólo a Vancomicina. La resistencia de los estafilococos es menos conocida (superproducción de peptidoglicano, unión funcional a otro lugar de la pared).
- **Farmacocinética:** se administran iv (Vancomicina) e iv/im (Teicoplanina) y requieren ajustar dosis en caso de insuficiencia renal (2 MIR). Las concentraciones séricas de Vancomicina no son útiles para predecir su toxicidad, pero pueden tener valor para seleccionar posología en sujetos con afectación de función renal (MIR).
- **Indicaciones:** sólo útiles en GP (4MIR)
 - S. Aureus Metilicín Resistente (SAMR) (7 MIR) y S. Epidermidis por esto se emplea en las endocarditis especialmente en las endocarditis sobre válvula protésica (4 MIR) y en alérgicos a Betalactámicos (5 MIR)
 - Neumococo por lo que se usa en tratamiento empírico de la meningitis bacteriana (2 MIR).
 - C. difficile (vía oral) en la colitis pseudomembranosa (6 MIR).



repeMIR

Glicopéptidos como Vancomicina son útiles en GP (4+) como SAMR (7+) y Endocarditis en válvula protésica (4+) y en alérgicos a Betalactámicos (5+) y C. Difficile (6+) [éste último por vía oral].

MIR 08 (9027): Señale cuál de los siguientes antibióticos **NO** ofrece cobertura frente a Pseudomonas Aeruginosa:

1. Ceftazidima.
2. Vancomicina.*
3. Ciprofloxacino.
4. Piperacilina-Tazobactam.
5. Imipenem.

MIR 04 (7988) Paciente politraumatizado ingresado en UCI. En un absceso cutáneo y en tres muestras de hemocultivo se aísla una cepa de Staphylococcus Aureus resistente a metilicina. Señale el tratamiento antimicrobiano de elección:

1. Amoxicilina/ácido Clavulánico.
2. Cefotaxima.
3. Ceftazidima.
4. Vancomicina.*
5. Aztreonam.

MIR 98 (5780): Un paciente de 43 años, con una prótesis mitral implantada 3 semanas antes, acude a Urgencias por fiebre de 5 días de evolución. Dos días más tarde el laboratorio de Microbiología informa del crecimiento en 5 de los 6 frascos de hemocultivo de cocos Gram positivos en racimo. ¿Cuál, de los siguientes, es el tratamiento de elección hasta conocer los resultados definitivos? :

1. Vancomicina + Gentamicina + Rifampicina.*
2. Cloxacilina + Gentamicina + Rifampicina.
3. Penicilina + Gentamicina + Rifampicina.
4. Ceftriaxona.
5. Imipenem.

MIR 95 (4371): El antibiótico de elección para tratar la endocarditis estafilocócica en un paciente alérgico a Penicilina es:

1. Cefazolina.
2. Eritromicina.
3. Vancomicina*.
4. Clindamicina.
5. Rifampicina.

- **Efectos adversos:** ototóxicos y nefrotóxicos (2 MIR). El efecto adverso más frecuente es la flebitis en caso de uso de vía periférica (90%). Vancomicina produce el síndrome del hombre rojo (MIR) cuando se administran vía iv rápida: prurito, rubor, eritema de cabeza y parte superior del tronco (liberación de histamina). La administración en bolo no está permitida por producir hipotensión grave.
- **Interacciones:** con Aminoglucósidos se potencian tanto el efecto (sinergia) como la toxicidad (nefro y ototoxicidad).

repeMIR

Glicopéptidos como Vancomicina son ototóxicos y nefrotóxicos (2+).

1.4. Fosfomicina

- **Mecanismo de acción:** inhibición de la síntesis de pared bacteriana.
- **Mecanismo de resistencia:** bloqueo del transporte del fármaco por pérdida del sistema de transporte glicerol-fosfato que usa el fármaco para interiorizarse en la bacteria.
- **Farmacocinética:** eliminación renal (ajustar dosis en IR).
- **Indicaciones:** GP (sobre todo estafilococos) y GN (enterobacterias): ITU no complicadas incluso en la embarazada (MIR).
- **Efectos adversos:** hipersensibilidad, gastrointestinales.

MIR 08 (8903): Respecto a la bacteriuria asintomática durante el embarazo, señale la afirmación ERRÓNEA:

1. La prevalencia de bacteriuria durante el embarazo se sitúa entre el 4-6%.
2. Aproximadamente un 30% de las mujeres embarazadas con bacteriuria desarrollan una pielonefritis aguda.
3. La pielonefritis aguda durante el embarazo se asocia a aumento de mortalidad perinatal y prematuridad.
4. Para indicar tratamiento en mujeres con síntomas, el urocultivo debe ser superior a 10⁵ UFC (unidades formadoras de colonias)/mL.*
5. La Fosfomicina Trometamol es un antimicrobiano seguro durante la gestación.

1.5. Polipéptidos

- Bacitracina.
- **Mecanismo de acción:** inhibición de la síntesis de pared
- **Indicaciones:** GP uso tópico como en conjuntivitis (sistémico: nefrotóxicos) (MIR).
- **Efectos adversos:** nefrotoxicidad (uso sistémico).

1.6. Cicloserina

- **Mecanismo de acción:** Inhibición de la síntesis de peptidoglicano.
- **Indicaciones:** Micobacterias y GN. Tratamiento de segunda línea en tuberculosis (MIR).
- **Efectos adversos:** toxicidad SNC (crisis epilépticas y psicosis).

1.7. Lipoglucoptidos

- Daptomicina.
- **Mecanismo de acción:** mecanismo de acción único. El fármaco se une a la membrana, penetra en el interior de la célula e induce su despolarización que condiciona la detención de la síntesis de proteínas, RNA y DNA (bactericida).
- **Mecanismo de resistencia:** insensible a los mecanismos habituales por su particular mecanismo de acción.
- **Farmacocinética:** administración iv. Buena distribución. Requiere ajuste en insuficiencia renal grave.
- **Indicaciones:** exclusivamente GP incluyendo SARM y Enterococos (mayor actividad que Linezolid). Activo para neumococo pero NO debe ser usado en tratamiento para neumonía porque en contacto con surfactante pierde su eficacia. En España, sólo aceptado para infecciones de piel y tejidos blandos y endocarditis infecciosa derecha por S. Aureus.
- **Efectos adversos:** miopatía.

MIR 09 (9175): Ante un paciente en el que sospechemos participación etiológica de la flora Gram Positiva, ¿qué antimicrobiano NO utilizaremos?:

1. Tigeciclina.
2. Linezolid.
3. Vancomicina.
4. Colistina.*
5. Daptomicina.

1.8. Polimixina

- Polimixina B y Polimixina-E (Colistina).
- **Mecanismo de acción:** interacción con fosfolípidos para ocasionar la ruptura de la membrana produciendo lisis de la bacteria.
- **Mecanismo de resistencia:** bloqueo de la interacción con la membrana (bloqueo de entrada/contacto).
- **Indicaciones:** exclusivamente GN (2 MIR) Por su toxicidad se reserva para GN multirresistentes (MIR).
- **Efectos adversos:** neurotoxicidad (confusión, vértigo parestias y bloqueo neuromuscular) y nefrotoxicidad (tubular) dependiente de dosis.

repeMIR

Colistina se utiliza exclusivamente para GN (2+) sobre todo multirresistentes (1+).

MIR 09 (9175): Ante un paciente en el que sospechemos participación etiológica de la flora Gram positiva, ¿qué antimicrobiano NO utilizaremos?:

1. Tigeciclina.
2. Linezolid.
3. Vancomicina.
4. Colistina.*
5. Daptomicina.

MIR 10 (9501): Mujer de 35 años de edad que acude a urgencias por presentar orina turbio-hemática y síndrome miccional agudo. El laboratorio de microbiología informa en la tinción de Gram de la orina de cocos gram positivos en cadenas. A las 24 horas el cultivo indica la presencia del microorganismo Enterococcus faecalis. Si no dispone de antibiograma ¿qué antibiótico administraría?:

1. Estreptomina.
2. Cefuroxima.
3. Colistina.
4. Quinupristina-Dalfopristina.
5. Ampicilina.*

MIR 12 (9980): Paciente politraumatizado ingresado en la UCI que presenta neumonía asociada a ventilación mecánica. El hemocultivo es positivo a Acinetobacter baumannii resistente a Carbapenem y Ampicilina/Sulbactam. ¿Cuál de los siguientes antibióticos sería de elección?

1. Cefepima.
2. Vancomicina.
3. Linezolid.
4. Amikacina.
5. Colistina.*

1.9. Aminoglucósidos

- **Gentamicina, Amikacina, Neomicina, Tobramicina, Estreptomina, Espectinomina.**
- **Mecanismo de acción:** bactericida (inhibición de síntesis proteica -subunidad 30S) (3 MIR). Su captación por los ribosomas bacterianos es un proceso activo que requiere energía (MIR) por lo que sólo son útiles en aerobios.
- **Mecanismo de resistencia:**
 - Bloqueo de la entrada del antibiótico por fallo del sistema de transporte al interior de la bacteria.
 - Modificación del lugar de unión al ribosoma.
 - **Modificación enzimática del fármaco.** (MIR). El mecanismo más importante. La modificación enzimática se produce por diferentes enzimas producidas por la bacteria y consiguen dos efectos (1) antibiótico inactivo (2) antibiótico incapaz de atravesar la membrana [este es el efecto más importante]. Enzimas codificadas por plásmidos lo que motiva resistencia cruzada entre Aminoglucósidos. Amikacina es el que menos resistencias tiene y el de mayor actividad antipseudomonas (3 MIR).

MIR 00 (6941): ¿Cuál de estos antibióticos aminoglucósidos es susceptible a un menor número de enzimas bacterianas?

1. Gentamicina.
2. Estreptomina.
3. Tobramicina.
4. Amikacina.*
5. Kanamicina.

repeMIR

Amikacina es el que menos resistencias tiene y el de mayor actividad antipseudomonas (3+).

- **Farmacocinética:** administración parenteral (MIR). Su acción depende de las concentraciones alcanzadas por lo que se deben administrar en dosis única diaria (2 MIR). No atraviesan BHE (MIR) ni alcanzan dosis suficientes en la próstata. La dosis debe en casos de insuficiencia renal (5 MIR). Deben evitarse en el embarazo (MIR) porque producen sordera en el feto (MIR).

MIR 05 (8244): ¿Cuál de las siguientes características **NO** es propia de los Aminoglucósidos?

1. Algunos fármacos de esta familia presentan buena actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*.
2. La actividad bactericida depende de las concentraciones alcanzadas, por lo que pueden administrarse en dosis única diaria.
3. Todos los fármacos presentan buena actividad frente a bacilos Gram negativos.
4. La toxicidad producida por los fármacos de este grupo se relaciona con el mantenimiento de una concentración mínima (concentración previa a una dosis) elevada.
5. Cuando existe inflamación meníngea resultan muy útiles en el tratamiento de las infecciones bacterianas localizadas en el sistema nervioso central, especialmente las producidas por bacterias Gram negativas.*

- **Indicaciones:** GN y GP. Aerobios (2 MIR).
 - *Pseudomonas Aeruginosa* (4 MIR) siendo una pauta típica Betalactámico + Aminoglucósido (2 MIR).
 - *Staphylococcus Aureus* (SAMS y SAMR) y *S. Epidermidis* de

ahí que se utilicen en las endocarditis (6 MIR).

- *M. Tuberculosis* (6 MIR). Estreptomina es un fármaco anti-TBC de primera línea pero no suele usarse habitualmente en la pauta de inicio.

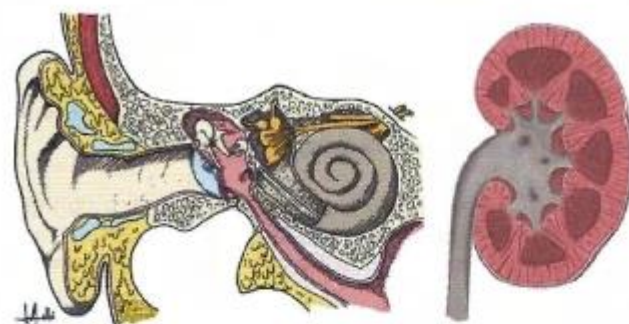
repeMIR

Aminoglucósidos tienen un efecto sinérgico con Betalactámicos se utilizan para *P. Aeruginosa* (4+), *S. Aureus* y *S. Epidermidis* (6+).

MIR 05 (8244): ¿Cuál de las siguientes características **NO** es propia de los Aminoglucósidos?

1. Algunos fármacos de esta familia presentan buena actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*.
2. La actividad bactericida depende de las concentraciones alcanzadas, por lo que pueden administrarse en dosis única diaria.
3. Todos los fármacos presentan buena actividad frente a bacilos Gram negativos.
4. La toxicidad producida por los fármacos de este grupo se relaciona con el mantenimiento de una concentración mínima (concentración previa a una dosis) elevada.
5. Cuando existe inflamación meníngea resultan muy útiles en el tratamiento de las infecciones bacterianas localizadas en el sistema nervioso central, especialmente las producidas por bacterias Gram negativas.*

- **Efectos adversos:**
 - **Ototoxicidad (3 MIR)** tanto vestibular como auditiva. La toxicidad auditiva comienza en frecuencias altas y en este momento todavía es reversible. Cuando alcanza frecuencias bajas, ya es irreversible.
 - **Nefrototoxicidad (TC Proximal) (5 MIR)** que se incrementa en situaciones de hipovolemia y en tratamiento simultáneo con otros nefrotóxicos (Furosemida, AINES y Vancomicina) (MIR). La nefrototoxicidad es reversible y dosis-dependiente (MIR) y suele producir una IR no oligúrica (MIR).
 - **Bloqueo Neuromuscular** presináptico por lo que están contraindicados en la Miastenia Gravis (3 MIR).



© Curso Inactivo MIR Adquirido

Vancomicina y Aminoglucósidos: ototóxicos y nefrotóxicos

repeMIR

Efectos adversos de Aminoglucósidos: Ototoxicidad (3+), Nefrototoxicidad (5+) y bloqueo neuromuscular (3+).

MIR 04 (7982): ¿Cuál de las siguientes circunstancias **NO** condiciona un incremento del riesgo de toxicidad renal por Aminoglucósidos?

1. Uso simultáneo de Furosemida.
2. Uso simultáneo de Antiinflamatorios no esteroideos.
3. Hipovolemia.
4. Uso simultáneo de Vancomicina.
5. Uso simultáneo de Fluoxetina.*

1.10. Tetraciclinas

VIDA MEDIA		
Larga	Intermedia	Corta
Doxiciclina Minociclina	Demeclociclina Metaciclina	Tetraciclina Clortetraciclina Oxitetraciclina

- **Mecanismo de acción:** bacteriostáticos (MIR). Inhibición de la síntesis de proteínas por unión a la subunidad 30S (MIR).
- **Mecanismo de resistencia:**
 - Alteración de la entrada del fármaco en la bacteria.
 - Modificación enzimática del antibiótico.
 - Síntesis de proteínas que limitan el acceso del fármaco al ribosomas (no es una verdadera modificación del lugar de acción).
 - **Bombas de expulsión:** típico de GN.
- **Farmacocinética:** la absorción disminuye con ingesta de lácteos, antiácidos y hierro (2 MIR). Doxiciclina se absorbe muy bien vía oral (biodisponibilidad=93%), tiene una vida media prolongada (18h) y menor incidencia de efectos adversos (MIR). Se eliminan vía renal salvo Doxiciclina y Clortetraciclina. Contraindicados en insuficiencia renal salvo Doxiciclina (conviene monitorizar función renal).
- **Indicaciones:**
 - Chlamydia Trachomatis (9 MIR), Psittaci (MIR) y Pneumoniae.
 - Brucelosis (Doxiciclina + Estreptomina) (2 MIR).
 - Rickettsias (3 MIR).
 - V Cholerae (MIR) y Yersinia.

- No deben usarse en embarazadas ni en niños menores de 8 años (2 MIR). Alteran el tejido dentario (pigmentación) y óseo (MIR). En el tratamiento de la brucelosis en menores de 8 años sustituir Doxiciclina por Cotrimoxazol (MIR).
- Efecto antianabólico: no administrar en insuficiencia renal (MIR) salvo Doxiciclina (precaución).
- Fotosensibilidad (MIR): Doxiciclina.

MIR 05 (8163) Acude a consulta una mujer de 19 años que presenta, lesiones eritematosas, edema y alguna vesícula en cara, escote, dorso de manos y antebrazos. Las lesiones tienen 12 horas de evolución y han aparecido tras una excursión al campo. Entre los antecedentes personales destaca acné vulgar en tratamiento con retinoides tópicos y Doxiciclina oral. El diagnóstico más probable es:

1. Erupción lumínica polimorfa.
 2. Reacción fototóxica.*
 3. Urticaria solar.
 4. Eritrodermia por fármacos.
 5. Fotodermatosis por hipersensibilidad.
- Hipertensión intracraneal benigna (MIR). Se ha asociado a Tetraciclinas, Nitrofurantoína, Indometacina y Vitamina A (MIR).
 - Hepatotoxicidad dosis dependiente típica esteatosis microvesicular.
 - Diabetes insípida (Demeclociclina) → útil en SIADH.
 - Vértigo (70% de mujeres con Minociclina; única que atraviesa BHE).

repeMIR

Indicaciones de Doxiciclina: C. Trachomatis (9+); Brucella (2+) y Rickettsias (3+).

MIR 11 (9557): En estas circunstancias el tratamiento más adecuado para esta enferma es:



1. Penicilina G sódica IV.
2. Doxiciclina.*
3. Cotrimoxazol.
4. Gentamicina.
5. Ceftriaxona.

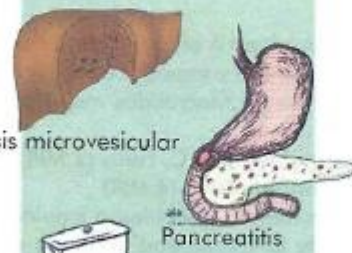
MIR 12 (9918): (154) ¿Cuál es el tratamiento antibiótico ambulatorio de elección en la enfermedad inflamatoria pélvica leve/moderada?:

1. Clindamicina y Gentamicina.
2. Metronidazol.
3. Azitromicina.
4. Amoxicilina-Clavulánico y Doxiciclina.
5. Ceftriaxona y Doxiciclina.*

- **Efectos adversos:**
 - Gastrointestinales (más frecuentes) (MIR).



Tetraciclinas y quinolonas: NO se usan en gestantes ni en niños



1.11. Glicilciclinas

- Tigeciclina (relacionada con Tetraciclinas).
- **Mecanismo de acción:** bacteriostática por inhibición de síntesis proteica-30S.
- **Mecanismo de resistencia:** no se afecta ni por la protección ribosomal de Tetraciclinas ni por su bomba de expulsión. Sin embargo, las bacterias con bombas de expulsión para múltiples patógenos sí son resistentes.
- **Indicaciones:** amplia espectro de Tetraciclinas incluyendo Estafilococos (SARM) y Enterococo resistente a Vancomicina. Buena actividad frente a anaerobios. NO útil frente a Pseudomonas pero sí frente a otros GN. En España, está autorizada para infecciones de partes blandas e infecciones intra-abdominales complicadas.
- **Efectos adversos:** molestias gastrointestinales, anafilaxia, efecto antianabólico, hipertensión intracraneal, pigmentación dentaria en menores de 8 años, prolongación de APTT y TP.

1.12. Anfenicóles

- Cloranfenicol, Tianfenicol.
- **Mecanismo de acción:** bacteriostático por inhibición de síntesis proteica-50S (MIR).
- **Mecanismo de resistencia:**
 - Bloqueo de la entrada.
 - Modificación enzimática: acetilasas.
- **Farmacocinética:** buena absorción oral. Atraviesa barreras hematoencefálica y placentaria y difunde a leche materna. Metabolismo hepático. Eliminación hepatobiliar.
- **Indicaciones:** Amplio espectro: GN, anaerobios (2 MIR) e intracelulares (MIR). Se restringe su uso por sus efectos adversos. No es de elección en ninguna infección en nuestro medio.
- **Efectos adversos:** aplasia medular dosis dependiente-reversible y anemia aplásica idiosincrásica-irreversible. Síndrome gris del recién nacido; fracaso en metabolización, distress respiratorio y muerte. Neuritis óptica. Tianfenicol NO suele producir efectos hematológicos y cuando lo hace suelen ser leves y transitorios.

1.13. Macrólidos

- Eritromicina, Claritromicina, Azitromicina, Telitromicina.
- **Mecanismo de acción:** bacteriostáticos (MIR) por inhibición síntesis proteica-50S (MIR).
- **Mecanismo de resistencia:**
 - Modificación del sitio de unión por una metilasa de RNAr (plásmidos) o por una enzima cromosómica.
 - Modificación enzimática del antibiótico.
- **Farmacocinética:** metabolismo hepático y eliminación biliar (MIR) (ajustar dosis en hepatopatía avanzada). No requieren ajuste en insuficiencia renal (2 MIR). No difunden al SNC (MIR). No tiene riesgo en el embarazo (MIR). Eritromicina y Claritromicina son inhibidores del CYP3A4 (5MIR).



repeMIR

Eritromicina y Claritromicina son inhibidores del CYP3A4 (5+).

- **Indicaciones:**
 - Streptococcus grupo A en alérgicos a Penicilina.
 - Mycoplasma (4MIR) y segunda elección en Chlamydia.
 - Legionella. Nuevos Macrólidos mejor que Eritromicina (13 MIR).
 - Campylobacter Jejuni o C. Fetus (2 MIR).
 - H. Pylori (Claritromicina) (4 MIR)
 - ETS: chancro blando, granuloma inguinal.
 - Neumonía de la comunidad asociada a Betalactámicos (3 MIR).



repeMIR

Indicaciones de Macrólidos: Mycoplasma (4+), Legionella (13+), H. Pylori (4+) y Campylobacter Jejuni o C. Fetus (2+).

MIR 97FAM (5009): Eritromicina es el antibiótico de primera elección en:

1. Brucelosis.
2. Neumonía neumocócica.
3. Cistitis en mujeres en edad fértil.
4. Otitis media.
5. Infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*.

MIR 97FAM (5140): Ante un enfermo con sospecha de infección producida por *Legionella* SP ¿Qué tratamiento antimicrobiano elegiría preferentemente, entre los siguientes?:

1. Amoxicilina
2. Claritromicina
3. Penicilina G sódica
4. Cefamandol
5. Cefalotina

MIR 03 (7626): Un paciente consulta por diarrea sanguinolenta y fiebre de 39° C de más de una semana de duración. En el coprocultivo se aísla *Campylobacter jejuni*. ¿Cuál de los siguientes antibióticos es el recomendado como de primera elección?:

1. Amoxicilina.
2. Ciprofloxacino.
3. Cefotaxima.
4. Gentamicina.
5. Eritromicina.*

MIR 07 (8665): Un paciente de 80 años con antecedentes de insuficiencia renal crónica y diabetes tipo 2, presenta desde hace 3 días tos con expectoración purulenta, fiebre alta, dificultad respiratoria y dolor costal derecho. En la exploración presenta una presión arterial de 120/60 mmHg, frecuencia cardíaca de 80 LPM, y respiratoria de 20 RPM. La temperatura es de 38°C; se encuentra algo confuso y parcialmente desorientado. Presenta crepitantes localizados en la base pulmonar derecha y la Rx de tórax muestra un infiltrado de pequeño tamaño en esa localización. ¿Cuál de las siguientes es la opción de tratamiento antibiótico más adecuada?:

1. Eritromicina iv más Cefuroxima Iviv hospitalizado.
2. Amoxicilina-clavulánico iv más Gentamicina iv, hospitalizado.
3. Ceftriaxona iv más Claritromicina vo, hospitalizado.*
4. Telitromicina iv hospitalizado.
5. Levofloxacino durante 7 días, ambulante.

- **Telitromicina** es un estólido (similar a Macrólido) estaba aceptada como monoterapia de neumonía comunitaria ambulatoria pues es activa contra la mayoría de cepas de neumococo resistentes a Macrólidos, y también patógenos atípicos. Sus efectos adversos (hepatopatía) han limitado su uso. No administrar junto a Estatinas, Antihistamínicos ni en pacientes con Miastenia Gravis o QT largo.
- **Efectos adversos:** bien tolerados salvo por Eritromicina que produce importantes molestias gastrointestinales. Eritromicina iv produce flebitis. Pueden favorecer la Hepatopatía colestásica y la ototoxicidad. Pueden ocasionar arritmias por QT largo (MIR).

MIR 09 (9261): Un paciente es traído a urgencias por haber presentado síncope, del cual se recuperó en la ambulancia. Está tomando pimizida por un trastorno de ansiedad desde hace 3 meses. Hace unos pocos días se tomó por su cuenta un antibiótico al presentar un cuadro pseudogripal. En el ECG llama la atención un alargamiento del espacio QT de nueva aparición. ¿Cuál de los siguientes antibióticos cree usted más probable como desencadenante del cuadro?:

1. Cefalexina.
2. Claritromicina.*
3. Cloxacilina.
4. Colistina.
5. Amoxicilina.



© Quirón Invasivo MIR Asturias 2003

Legionella: tratamiento con Macrólidos o Quinolonas

1.14. Lincosamidas

- Clindamicina (MIR), Lincomicina.
- **Mecanismo de acción:** bacteriostáticos por inhibición de la síntesis proteica-Subunidad 50S. Puede ser bactericida frente a estafilococos.
- **Mecanismo de resistencia:** idéntico a Macrólidos y por lo tanto cruzado con ellos
- **Indicaciones:** anaerobios GP y GN (7 MIR) y aerobios GP. Es de elección para las infecciones graves e invasoras por estreptococos del grupo A. Se utiliza en Toxoplasmosis y P. Jiroveci. Clindamicina tópica se usa en vaginosis bacteriana (anaerobios) (MIR).



repeMIR

Clindamicina se utiliza en Anaerobios (7+).

MIR 97FAM (4924): ¿Cuál de los siguientes es el tratamiento empírico de elección del absceso pulmonar probablemente causado por gérmenes anaerobios?

1. Metronidazol, durante un mínimo de 3 semanas.
2. Penicilina G i.v., 5 millones/día durante 2 meses.
3. Clindamicina durante 2 a 4 meses.
4. Ceftazidima i.v. durante 4 semanas.
5. Ciprofloxacino i.v. durante 3-4 semanas.

MIR 05 (8191): Una mujer de 38 años consulta por una secreción vaginal anormal con mal olor, como a "pescado podrido", que se hace más intenso después del coito. No tiene prurito genital. En la exploración se observa una abundante secreción blanco-grisácea, que no se adhiere a las paredes vaginales. Al mezclar una muestra de la secreción con una gota de hidróxido potásico al 10% se aprecia claramente el mal olor referido. ¿Cuál de los siguientes es el tratamiento de elección?

1. Amoxicilina con Ácido Clavulánico por vía oral.
2. Clotrimazol por vía intravaginal.
3. Doxiciclina por vía oral.
4. Clindamicina por vía intravaginal.*
5. Fluconazol por vía oral.

- **Efectos adversos:** diarrea aguda (30%). Puede favorecer colitis pseudomembranosa (3%), producida por la exotoxina secretada por Clostridium difficile (2 MIR). Actualmente, la colitis pseudomembranosa es más frecuentemente ocasionada por el uso de otros antibióticos de espectro más amplio como Cefalosporinas.

1.15. Oxazolidinona

- Linezolid
- **Mecanismo de acción:** bacteriostático. Su unión a la subunidad 50S interfiere en la formación del complejo de iniciación de la síntesis de proteínas.
- **Mecanismo de resistencia:** algunas cepas de S. Aureus y E. faecalis son resistentes por mutación del lugar de unión en el ribosoma. **NO** resistencia cruzada con ningún antibiótico.

- **Farmacocinética:** vía iv y oral (con biodisponibilidad aprox. del 100%). No precisa ajuste por IR. Metabolismo hepático pero no por CYP450.
- **Indicaciones:** sólo GP (MIR) SAMR resistentes a Vancomicina, Neumocos multirresistentes y Enterococo resistente a Vancomicina (útil en E. Faecalis y E. Faecium).
- **Efectos adversos:** gastrointestinales-hepáticos y hematológicos (anemia, trombocitosis, trombopenia, neutrofilia y eosinofilia y mielosupresión).
- **Interacciones:** no administrar en pacientes con aumento de catecolaminas por enfermedad (feocromocitoma) o fármacos como IMAO, ISRS (2 MIR) o Tricíclicos.



repeMIR

Linezolid está contraindicado en pacientes en tratamiento con ISRS (2+).

MIR 09 (9175): Ante un paciente en el que sospechemos participación etiológica de la flora Gram Positiva, ¿qué antimicrobiano NO utilizaremos?

1. Tigeciclina.
2. Linezolid.
3. Vancomicina.
4. Colistina.*
5. Daptomicina.

MIR 11 (9762): En una paciente de 35 años con un síndrome depresivo en tratamiento con inhibidores de la recaptación de la serotonina está contraindicado el empleo de uno de los siguientes antimicrobianos:

1. Doxiciclina.
2. Amoxicilina-Clavulánico.
3. Daptomicina.
4. Linezolid.*
5. Vancomicina.

1.16. Estreptográminas

- Quinupristina (B) + Dalfopristina (A) = Synercid®
- **Mecanismo de acción:** inhibición de la síntesis proteica uniéndose a la subunidad 50S ribosomal. Por separado son bacteriostáticas pero juntas son bactericidas.
- **Mecanismo de resistencia:** alteración del sitio unión fármaco al ribosoma. Esta resistencia está codificada por plásmidos y es común a Macrólidos, Lincosamidas y Quinupristina pero no para Dalfopristina. En las cepas resistentes, el efecto es bacteriostático.
- **Farmacocinética:** administración iv. Metabolismo hepático P450 (elevadas interacciones).
- **Indicaciones:** solo GP (MIR): SARM y E. Faecium resistentes a Vancomicina pero no es eficaz frente a E. Faecalis
- **Efectos adversos:** flebitis, artromialgias, trastornos gastrointestinales y hepatotoxicidad. Los trastornos hematológicos (anemia, trombopenia y trombocitosis, neutropenia y eosinofilia) son raros. Puede producir arritmias (QT largo).

1.17. Mupirocina

- **Mecanismo de acción:** inhibición de la síntesis proteica compitiendo con la isoleucina por el sitio de unión en el isoleucil-RNA sintetasa. Bacteriostático a dosis bajas y Bactericida a dosis más elevadas.
- **Mecanismo de resistencia:** producción de una isoleucil-RNA sintetasa con afinidad baja por Mupirocina (gen cromosómico) o incluso nula por Mupirocina (gen plásmido).
- **Indicaciones:** CGP (estafilococos) infecciones de la piel (impétigo, eliminar portador nasal de S. Aureus).
- **Efectos adversos:** dermatitis de contacto.

1.18. Metronidazol

- **Mecanismo de acción:** bactericida por ruptura de las hebras del DNA.
- **Mecanismo de resistencia:** Metronidazol precisa una reductasa bacteriana para ser activo. Su mutación imposibilita la activación y provoca resistencia.

- **Farmacocinética:** penetra adecuadamente en los tejidos incluyendo SNC (MIR). Metabolismo hepático (MIR) (debe reducirse la dosis en caso de insuficiencia hepática). La excreción es renal pero sólo requiere ajuste en la insuficiencia renal grave (MIR).

MIR 01 (7206): A una mujer de 53 años con una insuficiencia renal crónica (aclaramiento de creatinina 55 ml/minuto) se le diagnostica una tricomoniasis vaginal y se le prescribe metronidazol. ¿Cuál de las siguientes consideraciones sobre el tratamiento es **INCORRECTA**?:

1. Debe advertirse a la mujer que su pareja sexual debe tratarse.
 2. El metronidazol puede oscurecer la orina mientras dure el tratamiento.
 3. La dosis de metronidazol debe reducirse al 50% de la habitual para evitar acumulación en el organismo.*
 4. Si se administra junto a las comidas se minimizan las molestias gastrointestinales.
 5. Se debe desaconsejar la ingesta de alcohol mientras dure el tratamiento.
- **Indicaciones:**
 - o Anaerobios (5 MIR) especialmente GN y vaginosis bacteriana. Tratamiento de C. Difficile en colitis pseudomembranosa (MIR).
 - o Protozoos: Entamoeba Histolytica (2 MIR), y Giardia Lamblia (2 MIR).
 - o Otros: profilaxis en la cirugía colorrectal y ginecológica, encefalopatía hepática (MIR), fistulas anales de E. Crohn (MIR), acné rosácea, H pylori (2 MIR).

repeMIR

Indicaciones de Metronidazol: anaerobios (5+), Entamoeba Histolytica (2+), y Giardia Lamblia (2+).

- **Efectos adversos:** los gastrointestinales son los más frecuentes y se minimizan al administrarlo junto a las comidas (MIR); efecto antabús (debe desaconsejarse la ingesta de alcohol) (MIR); neuropatía periférica, encefalopatía en casos de insuficiencia hepática y coloración pardo-rojiza de la orina (MIR).
- **Contraindicaciones:** no administrar en el 1º trimestre del embarazo.

MIR 97 FAM (5145): Enferma de 37 años de edad, con vida sexual activa, que desarrolla un cuadro de vaginosis bacteriana. Habiendo sido tratada con Penicilina G sódica durante diez días no se constata mejoría. ¿Cuál sería el tratamiento antimicrobiano que emplearía?:

1. Cefsulodina.
2. Cotrimoxazol.
3. Cefaloridina.
4. Sulfisoxazol.
5. Metronidazol*

MIR 00 (6725): Son propios de la infestación por Giardia Intestinalis o Giardia Lamblia las siguientes características, **EXCEPTO** una:

1. Puede producir gastroenteritis agudas.
2. Puede producir diarreas prolongadas con malabsorción y pérdida de peso.
3. Con frecuencia hay que recurrir al examen del aspirado yeyunal para el diagnóstico.
4. Es causa frecuente de vulvovaginitis por su migración anovulvar.*
5. Puede eliminarse con Metronidazol oral.



1.19. Nitrofurantoína

- **Mecanismo de acción:** ruptura del DNA bacteriano. Bacteriostática a dosis baja y bactericida a dosis elevadas.
- **Mecanismo de resistencia:** Nitrofurantoína precisa una reducción bacteriana para ser activo. Su mutación imposibilita la activación y provoca resistencia.
- **Indicación:** ITU baja no complicada. Bacteriuria asintomática en embarazada alérgica a Penicilina. Reduce su actividad a pH alcalino, por lo que su uso no es aconsejable en ITU por Proteus (MIR).
- **Efectos adversos:** neumonitis intersticial; hepatopatía crónica (MIR) e hipertensión intracraneal (MIR).
- **Contraindicaciones:** embarazo (2TM 3TM) (MIR) y déficit de Glucosa-6-Fosfato deshidrogenasa (MIR).

MIR 03 (7607): Mujer de 32 años de edad, embarazada de 11 semanas, sin antecedentes personales de interés salvo alergia a las Penicilinas, acude a su médico de familia con el objeto de recoger los resultados de la analítica del primer trimestre, en el que se evidencia una bacteriuria, estando la paciente asintomática. Una vez comprobada la bacteriuria, ¿qué actuación terapéutica y de control debería ser aconsejada en este caso?:

1. Buena hidratación y vigilancia de síntomas urinarios o fiebre.
2. Cefalexina 500 mg/6h durante 3-7 días y cultivo urinario a la semana de haber finalizado el tratamiento.
3. Cotrimoxazol 800/160mg/12h durante 3-7 días y cultivo urinario mensual hasta el final de la gestación.
4. Nitrofurantoína 100 mg/6h durante 3-7 días y cultivo urinario mensual hasta el final de la gestación.*
5. Ciprofloxacino 500 mg/12h durante 10 días y cultivo urinario a la semana de haber finalizado el tratamiento.

MIR 03 (7727): Hombre de 20 años con clínica de infección urinaria. En el urocultivo se aísla una cepa con fenotipo sensible de Proteus Mirabilis. Señale el antimicrobiano **MENOS** apropiado para tratar esta infección:

1. Trimetoprim-sulfametoxazol.
2. Cefuroxima.
3. Ciprofloxacino.
4. Amoxicilina - Clavulánico.
5. Nitrofurantoína.*

1.20. Quinolonas

Generaciones			
1º	2º	3º	4º
Ác Nalidixico	Norfloxacino	Levofloxacino	Moxifloxacino
Ác Pipemidico	Ofloxacino		Trovofloxacino
	Ciprofloxacino		
BGN urinario	BGN	BGN CGP	BGN CGP Anaerobios

- **Mecanismo de acción:** bactericidas por inhibición de la replicación del DNA por unirse a la DNA girasa (MIR).
- **Mecanismo de resistencia:**
 - o Alteración de la entrada (modificación LPS).
 - o Alteración del sitio unión (sub-A de DNA girasa) es el más importante.

• Indicaciones

- o Primera generación: antisépticos urinarios.
- o Segunda generación
 - **Norfloxacin**: se utiliza en ITU bajas y en la profilaxis de la Peritonitis Bacteriana Espontánea (MIR).
 - **Ofloxacino ERA ÚTIL** para N. Gonorrhoeae y C. Trachomatis pero no se aconseja por el desarrollo de resistencias.
 - **Ciprofloxacino** es útil para BGN como las enterobacterias: E. Coli, Salmonella, Shigella por lo que se usa para ITU, Diarrea del viajero, Salmonelosis, Fiebre Tifoidea, Shigellosis, Prostatitis y Orquiepididimitis (MIR). Es el único tratamiento antipseudomonas oral (MIR). Útil para profilaxis de meningitis meningocócica en el adulto (dosis única) y de la PBE (MIR) y en su tratamiento si hay alergia a Betalactámicos.
- o Tercera y Cuarta generación. **Levofloxacino** y **Moxifloxacino** se utilizan en neumonía comunitaria. Levofloxacino se utiliza para Legionella (2 MIR) y H. pylori (MIR).

repeMIR

Levofloxacino indicado en la Legionella (2+).

MIR 97 (5399): Señale cuál es el único, de los siguientes antibióticos quinolónidos que alcanza una concentración sérica adecuada para el tratamiento de infecciones sistémicas y no sólo urinarias:

1. Ácido pipemídico.
2. Ácido nalidíxico.
3. Norfloxacino.
4. Ciprofloxacino.
5. Pefloxacino.

MIR 02 (7251): ¿Cuál de las siguientes recomendaciones es FALSA en relación con el tratamiento de la peritonitis bacteriana espontánea en un paciente cirrótico?:

1. El diagnóstico se basa en la existencia de más de 250 polimorfonucleares / μ L en el líquido ascítico.
2. El tratamiento de elección lo constituyen las cefalosporinas de tercera generación.
3. La administración de albúmina intravenosa previene el desarrollo de insuficiencia renal.
4. El tratamiento antibiótico debe mantenerse durante 15 días.*
5. Una vez resuelta la infección, debe iniciarse tratamiento profiláctico con Norfloxacino.

MIR 06 (8405) ¿Cuál de los siguientes antibióticos le parece más útil en el tratamiento de la legionelosis?:

1. Doxiciclina.
2. Penicilina.
3. Levofloxacino.*
4. Rifampicina.
5. Ceftriaxona.

MIR 09 (9174): Ante un paciente anciano, con trastornos de la deglución y que sufre un cuadro febril con escalofríos y es diagnosticado tras una RX de tórax de neumonía, ¿qué tratamiento antimicrobiano de los siguientes NO le prescribiría en monoterapia?:

1. Amoxicilina-Clavulánico.
2. Imipenem.
3. Ciprofloxacino.*
4. Ertapenem.
5. Piperacilina-tazobactam.

- **Efectos adversos:** gastrointestinales; SNC (mareo, insomnio y convulsiones); hepatotoxicidad (**Trovafloxacino**), fototoxicidad (Lomefloxacino), roturas tendinosas (raro pero típico).
- **Contraindicaciones:** embarazo (2 MIR) y niños ya que puede afectar a los cartílagos (MIR).

1.21. Sulfamidas

- **Mecanismo de acción:** bacteriostáticos. Antagonistas del ácido paraminobenzoico (PABA), imprescindible para la síntesis del ácido fólico bacteriano. Sin embargo, su uso combinado como **Cotrimoxazol** (5 Sulfametoxazol + 1 Trimetoprim = TMP-SMX) es bactericida (MIR).
- **Mecanismo de resistencia:** Rápido desarrollo de resistencias por:
 - o Bloqueo de entrada.
 - o Modificación de la enzima (nueva DHFR).
- **Indicaciones:**
 - o **Bacterias:** GP como S. Aureus y Nocardia (MIR) y también para GN como enterobacterias de ahí su utilidad en la ITU (2 MIR) y Brucella donde son la alternativa a la Doxiciclina en niños (MIR). La Dapsona es el tratamiento para M. Leprae (MIR). No es útil para Enterococcus ni Pseudomonas.
 - o **Hongos:** el TMP-SMX es el tratamiento de elección para P. jiroveci (9 MIR) y sirve para su profilaxis. Si no se tolera, usar Pentamidina, Dapsona o Clindamicina.
 - o **Protozoos:** Toxoplasma (Sulfadiacina + Pirimetamina (MIR)).

repeMIR

TMP-SMX es el tratamiento de elección para P. jiroveci (9+).

MIR 08 (8919): Paciente de 46 años con antecedentes de trasplante renal en tratamiento con Azatioprina y corticoides. Consulta por cuadro de una semana de evolución de fiebre y tos productiva con esputo denso y blanquecino. En la Rx de tórax se observan dos nódulos pulmonares de 3 y 6 cm en lóbulo superior izquierdo y lóbulo inferior derecho respectivamente con cavitación central. En el cultivo de esputo se observan filamentos arrosariados Gram (+). ¿Cuál sería el tratamiento de elección?:

1. Amoxicilina-Clavulánico.
2. Eritromicina.
3. Tetraciclinas.
4. Trimetoprim-Sulfametoxazol.*
5. Levofloxacino.

MIR 06 (8409): Señale la respuesta INCORRECTA en relación con la neumonía por Pneumocystis en pacientes con infección por VIH:

1. Los síntomas más frecuentes son tos no productiva, disnea y fiebre.
2. La Rx de tórax puede ser inicialmente normal.
3. La prueba diagnóstica más rentable es el lavado bronquial-veolar a través de broncoscopia.
4. El tratamiento de elección es el Cotrimoxazol.
5. No deben usarse esteroides en casos graves por el riesgo de agravar la inmunosupresión.*

MIR 12 (9889): Lactante de 13 meses que acude a urgencias por fiebre de hasta 39° C de 48 horas de evolución sin otra sintomatología asociada. Exploración por órganos y aparatos sin hallazgos significativos, destacando buen estado general. Usted le iba a entregar el alta domiciliaria pero el adjunto de Pediatría que está de guardia le pide un sistemático de orina y un urocultivo por sondaje. En la orina destaca leucocituria ++, hematuria + y nitritos ++ y en el Gram de orina se observan bacilos Gram negativos. En la analítica de sangre no existe leucocitosis y la proteína C reactiva es de 50 mg/L. El adjunto le dice ahora que no es preciso que el niño ingrese y que le pade un antibiótico oral. Señale el tratamiento empírico MENOS adecuado en este caso:

1. Amoxicilina.*
2. Amoxicilina-clavulánico.
3. Cefuroxima axetilo.
4. Cotrimoxazol.
5. Cefixima.

- **Efectos adversos:**
 - o **Gastrointestinales:** vómitos y diarrea (frecuentes).
 - o Hipersensibilidad.

- o Alteraciones hematológicas:
 - Anemia hemolítica si déficit G6PD.
 - Anemia megaloblástica evitable con fólico sin perder actividad antimicrobiana (MIR).
 - Aplasia medular.
- o Ictericia y kernickterus en el recién nacido si la gestante la toma en su último trimestre (MIR).
- o Hiperpotasemia.
- o IR por cristaluria en tratamientos prolongados.

1.22. Rifamicinas

A. RIFAMPICINA

- **Mecanismo de acción:** bactericida intra y extracelular. Inhibición de la RNA polimerasa dependiente de DNA.
- **Mecanismo de resistencia:** mutaciones de la subunidad B de la RNAPol que impiden unión al antibiótico. Rápido desarrollo de resistencias (2 MIR).

MIR 12 (9984): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es la correcta?

1. Los glicopéptidos son unos antibióticos de amplio espectro, con una más que aceptable actividad frente a bacterias GP y GN.
2. Ciprofloxacino es un buen antibiótico para tratar todas las infecciones producidas por bacterias GP.
3. Los aminoglucósidos son unos antibióticos con una magnífica biodisponibilidad oral.
4. La Rifampicina es un medicamento que hay que administrar con otros antibióticos, para reducir el riesgo de una rápida selección de resistencias.*
5. Las cefalosporinas son unos magníficos antibióticos con una buena actividad frente a Enterococcus faecalis.

- **Farmacocinética:** metabolización hepática siendo inductor enzimático del P450 (9 MIR). No precisa ajuste de dosis en la insuficiencia renal (3 MIR).

repeMIR

Rifampicina inductor hepático (9+) y es seguro en la insuficiencia renal (no ajuste dosis) (3+).

MIR 08 (9024): ¿Cuál de los siguientes antibióticos es el que puede generar un mayor número de interacciones medicamentosas?

1. Ciprofloxacino.
2. Cefazidima.
3. Azitromicina.
4. Rifampicina.*
5. Gentamicina.

MIR 10 (9492): Un paciente con insuficiencia renal moderada (filtrado glomerular de 55ml/min) es diagnosticado de tuberculosis pulmonar. ¿Cuál sería la actitud correcta respecto a la dosis de Rifampicina a emplear en su tratamiento?

1. No es preciso modificar la dosis habitual.*
2. Debe reducirse la dosis al 50% de la dosis habitual.
3. El periodo de tiempo interdosis debe duplicarse.
4. Esta contraindicada su utilización.
5. Debe reducirse la dosis a un tercio de la dosis habitual.

• Indicaciones:

- o Tuberculosis (12 MIR) (600mg/24h).
- o Legionella (asociado a Macrólido o Quinolona) (MIR).
- o Brucelosis (Doxiciclina + Rifampicina).
- o SARM (Rifampicina + Vancomicina) y S. Epidermidis (Vancomicina + Gentamicina + Rifampicina) (4 MIR).
- o Fiebre Q crónica (Doxiciclina + Rifampicina).
- o Profilaxis de meningitis meningocócica (2 días) (5 MIR), H. Influenzae b (4 días) (2 MIR), erradicación de portador nasal de estafilococo.

repeMIR

Indicaciones de Rifampicina: TBC (12+), S Epidermidis en endocarditis (4+), profilaxis para N. Meningitidis (5+) e H. Influenzae (2+).

- **Efectos adversos:** gastrointestinales son los más frecuentes. La administración continua produce hepatotoxicidad (2 MIR) y coloración naranja de líquidos corporales. La administración intermitente produce por mecanismo inmune: cuadro pseudogripal, nefritis intersticial, eosinofilia, trombocitopenia hemolisis e insuficiencia renal aguda por necrosis tubular aguda (MIR). No es teratogena (MIR).

MIR 96 (4748): Un paciente de 31 años con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha sido diagnosticado por cultivo de tuberculosis ganglionar. La respuesta inicial al tratamiento con Rifampicina, Isoniacida, Etambutol y Pirazinamida es satisfactoria, pero a los 19 días presenta fiebre alta, rash y síntomas pseudogripales. ¿Cuál es el responsable más probable de este cuadro?

1. Rifampicina.*
2. Pirazinamida.
3. Isoniacida.
4. Etambutol.
5. Una infección independiente de la tuberculosis.

B. RIFABUTINA

- **Indicaciones:**
 - o Profilaxis de MAI en SIDA con menos de 100 linfocitos CD4/mm³ (MIR).
 - o Tratamiento de tuberculosis resistente.
 - o Tratamiento de rescate de H. Pylori.

MIR 98F (5542): Señale cuál de las siguientes asociaciones, infección-opportunista, en pacientes VIH-profilaxis es FALSA:

1. Pneumocystis Jiroveci – Cotrimoxazol.
2. Citomegalovirus – Aciclovir.*
3. Mycobacterium tuberculosis – Isoniacida.
4. Toxoplasma gondii – Pirimetamina + Sulfadiazina.
5. Mycobacterium avium – Rifabutina.

- **Efectos adversos:** uveitis anterior (asociada a Claritromicina), hiperpigmentación, artrosis (en SIDA).
- **Interacciones:** menor que Rifampicina con los inhibidores de la proteasa.

C. RIFAPENTINE

- Activa frente a M. Tuberculosis, M. Leprae y M. Avium.

2. Antimicobacterias. Antituberculosos.



Los antituberculosos de primera línea son: Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida (bactericidas) y Etambutol (bacteriostático)

- **Tratamiento estándar (12 MIR)** (incluyendo embarazo) para formas pulmonares y extrapulmonares: RIPE 6/2 o sea Isoniacida y Rifampicina durante 6 meses, junto a Pirazinamida y Etambutol los dos primeros meses.
- **Tratamientos alternativos**
 - RIPS 6/2 : sustituir Etambutol por Estreptomina.
 - RIE 9/2: Etambutol 2 meses y RI durante 9 meses.
- **Formas especiales**
 - VIH RIPE 9/2 o 12/2 meses (no hay consenso sobre si se debe alargar durante 9 o 12 meses).
 - Tuberculoma y Meningitis TBC RIPE 12/2.
 - Silicosis y Espondilosis con afectación del SN RIPE 9/2.

MIR 11 (9643): En la relación con las pautas de tratamiento de la Tuberculosis en pacientes con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), ¿cuál de las siguientes respuestas es la correcta?:

1. Son más prolongadas que en los pacientes sin VIH.*
2. Deben incluir más fármacos que en los pacientes sin VIH.
3. Son las mismas que en los pacientes sin VIH.
4. No presentan interacciones farmacológicas con los antirretrovirales.
5. El tratamiento debe ser indefinido.

MIR 13 (10117): Un paciente con historia de consumo excesivo de alcohol ha sido diagnosticado de tuberculosis pulmonar por un cuadro de tos, fiebre, expectoración, aislándose en el cultivo de esputo *Mycobacterium tuberculosis*. El paciente ha iniciado tratamiento con Isoniacida, Rifampicina, Etambutol y Pirazinamida, con adecuada tolerancia. A los 20 días del inicio del tratamiento se recibe un informe de resistencia a Rifampicina del *M. tuberculosis* aislado en el esputo. ¿Que régimen seleccionarías en función de este informe?

1. Isoniacida, etambutol, Pirazinamida durante 12 meses.
2. Isoniacida, etambutol, Pirazinamida durante 12 meses y estreptomina por dos meses.
3. Isoniacida, etambutol, Pirazinamida durante 12 meses y una Quinolona por dos meses.
4. Isoniacida, Etambutol, Pirazinamida y una Quinolona durante 18 meses.*
5. Isoniacida, etambutol, Pirazinamida durante 18 meses y estreptomina y una Quinolona durante dos meses.

repeMIR

Isoniazida se emplea en la quimioprofilaxis de la TBC (13+), tratamiento de la TBC (12+). Efectos adversos: hepatotoxicidad (3+) y neurotoxicidad (2+).

MIR 07 (8666): Entre los principios básicos del tratamiento de la tuberculosis NO se encuentra uno de los siguientes:

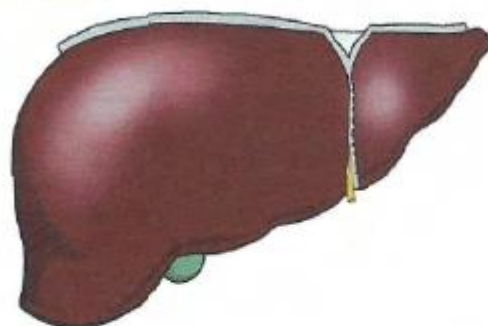
1. La utilización de más de un fármaco al que el microorganismo sea sensible.
2. La estrategia de inducción con un número elevado de fármacos durante dos meses, seguida de un tratamiento simplificado de duración prolongada.
3. En la actualidad el tratamiento de inicio recomendado está compuesto por Isoniacida, Rifampicina, Etambutol y Pirazinamida.
4. En casos de fracaso terapéutico se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de los fármacos.*
5. La utilización de procedimientos de administración directamente observada es recomendable en determinados pacientes.

MIR 12 (9877): Joven de 26 años natural de Guayaquil (Ecuador), residente en España desde hace 10 años, diagnosticado de psoriasis severa que ha recibido diversos tratamientos en Dermatología con falta de respuesta por lo que deciden en sesión clínica iniciar tratamiento con Infliximab (anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa). Por este motivo, se le realiza una prueba de tuberculina con una induración de 16 mm, una radiografía de tórax que es normal y es remitido a la consulta de Medicina Interna para valoración. ¿Cuál es el manejo más adecuado con este paciente?:

1. Iniciar tratamiento con Isoniacida durante 9 meses.*
2. Iniciar tratamiento con Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y etambutol.
3. Remitir nuevamente el paciente a dermatología por el bajo riesgo de desarrollo de enfermedad tuberculosa en este caso
4. Realizar prueba de imagen con tomografía computerizada del tórax y posteriormente fibrobroncoscopia para obtención de muestras microbiológicas para cultivo de micobacterias.
5. Iniciar tratamiento con Rifampicina y Pirazinamida durante 9 meses.

2.3. Pirazinamida

- **Mecanismo de acción:** bactericida intracelular.
- **Farmacocinética:** dosis 25-30mg/kg/día. No en embarazo.
- **Indicaciones:** sólo activo frente a *M. tuberculosis* (5 MIR).
- **Efectos adversos:** hiperuricemia (el más frecuente), hepatotoxicidad (MIR) (el más grave), erupciones cutáneas.



Son hepatotóxicos: Rifampicina, Isoniacida y Pirazinamida; pero no el Etambutol

2.4. Etambutol

- **Mecanismo de acción:** bacteriostático. Interferencia con la síntesis de ácidos nucleicos
- **Farmacocinética:** 25mg/kg/día. Reducir dosis en insuficiencia renal. No administrar en embarazadas ni en niños.
- **Indicaciones:** *M. tuberculosis* (11 MIR) y *M. Kansasii*.
- **Efectos adversos:**
 - Neuritis óptica (3 MIR)
 - Nefrototoxicidad (MIR)
 - Hiperuricemia (MIR).

repeMIR

Tratamiento de TBC pulmonares/extrapulmonares y embarazo: RIPE 6/2 o sea Isoniacida y Rifampicina durante 6 meses, junto a Pirazinamida y Etambutol los dos primeros meses (12+).

2.1. Rifampicina

- Ver apartado anterior

2.2. Isoniacida

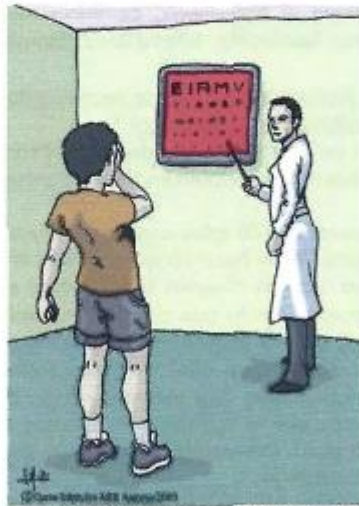
- **Mecanismo de acción:** bactericida extra e intracelular. Inhibición de la síntesis de pared celular de micobacterias inhibiendo la síntesis de ácido micólico.
- **Farmacocinética:** dosis 300mg/24h (MIR). Es inocua en el embarazo (3 MIR). Metabolismo hepático (acetilización) mediado genéticamente.
- **Indicaciones:** se utiliza en el tratamiento (12 MIR) y en la quimioprofilaxis (13 MIR) de *M. Tuberculosis*. Es activo para *M. Kansasii* pero poco para otras *Micobacterias* atípicas.
- **Efectos adversos:**
 - **Hepatotoxicidad** es el efecto adverso más frecuente. Los acetiladores rápidos son más susceptibles. Es un fenómeno precoz (primeras 12 semanas) y aumenta con la edad (>35 años) (3 MIR) y otras hepatotóxicos o alcohol. Únicamente suspender Isoniacida si AST/ALT se multiplican por cinco o FA lo hace por tres.
 - **Neurotoxicidad** se previene con B6 (Piridoxina) (2 MIR) y es más frecuente en pacientes con factores de riesgo para neuropatía (alcohólicos, diabéticos, IR...) y en los acetiladores lentos.

repeMIR

Etambutol puede producir neuritis óptica (3+).

MIR 95 FAM (3947): ¿Cuál de los siguientes fármacos anti-tuberculosos se ha relacionado con la aparición de neuritis óptica?

1. Isoniacida.
2. Rifampicina.
3. Pirazinamida.
4. Etambutol.*
5. Etionamida.



Etambutol: no utilizar en niños por riesgo de neuritis óptica

2.5. Estreptomicina

- Ver apartado anterior

REPASO: TRATAMIENTO TUBERCULOSIS

RIFAMPICINA	ISONIACIDA	PIRAZINAMIDA	ETAMBUTOL
Bactericida	Bactericida	Bactericida	Bacteriostático
Tratamiento	Prevención Tratamiento	Tratamiento	Tratamiento
Hepatotoxicidad	Hepatotoxicidad	Hepatotoxicidad	Neuritis Óptica
Nefrotoxicidad	Neurotoxicidad	Hiperuricemia	Hiperuricemia Nefrotoxicidad

3. Antivirales

3.1. Virus herpes

A. ACICLOVIR

- **Mecanismo de acción:** inhibición de la DNA polimerasa vírica. Aciclovir es un análogo de las purinas que es fosforilado a una forma monofosfato por una timidincinasa codificada por el virus (MIR). Posteriormente, usa enzimas celulares para convertirse en una forma trifosfato que inhibe de forma competitiva la DNA polimerasa vírica.
- **Farmacocinética:** administración 5 veces diarias. Valaciclovir es un profármaco del Aciclovir, con mejor biodisponibilidad oral (cada 12 horas). Famciclovir, profármaco de Penciclovir aporta similares ventajas.
- **Indicaciones:**
- **VHS I:** es útil en primoinfección del virus y especialmente en cuadros graves como la encefalitis herpética (4 MIR) o en infecciones que afectan a inmunocomprometidos.
- **VHS II:** es útil en la primoinfección en las úlceras genitales (MIR) produciendo alivio sintomático y acortando la duración de las úlceras. No es eficaz en la infección latente ni evita las recidivas (MIR).
- **VZV:** precisa mayor dosis (3 MIR).
- **NO es eficaz para CMV** (2 MIR).

repeMIR

Indicaciones de Aciclovir: VHS I (4+), VHS II (1+), VZV (3+) pero no CMV (2+).

MIR 09 (9173) ¿Qué es cierto de la encefalitis herpética?

1. Está causada por el virus del herpes tipo II.
2. Afecta con preferencia los lóbulos occipitales.
3. Causa un LCR purulento.
4. El tratamiento de elección es Aciclovir.*
5. La resonancia magnética es diagnóstica.

MIR 05 (8240): Una de las siguientes afirmaciones referidas a fármacos antiviricos es **FALSA**:

1. El Aciclovir posee acción selectiva contra los herpesvirus que codifican una timidina cinasa.
2. El Aciclovir es especialmente eficaz en las infecciones por virus del herpes simple, como encefalitis, herpes diseminado y otros cuadros graves.
3. El Ganciclovir tiene una actividad significativa sobre citomegalovirus.
4. La Azidotimidina, un análogo de la timidina, inhibe la transcriptasa inversa del VIH.
5. La Amantadina y la Rimantadina, análogos de los nucleósidos, se administran en forma de aerosol para el tratamiento de los niños con bronquiolitis grave por el virus sincitial-respiratorio.*

MIR 10 (9404) Mujer de 71 años con antecedentes de artritis reumatoide en tratamiento con Sulfasalazina 1 gr/8h, prednisona 15 mg/d y Etanercept 25 mg veces/semana. Acude a urgencias por clínica de 72h compatible con herpes zoster facial afectando a hemifacies derecha incluyendo pabellón auricular, respetando frente y quémosis conjuntival. ¿Cuál sería el tratamiento adecuado?

1. Tratamiento sintomático del dolor únicamente.
2. Tratamiento tópico con Aciclovir.
3. Tratamiento ambulatorio con Aciclovir. Valaciclovir o Famciclovir oral.
4. Ingreso hospitalario y tratamiento con Aciclovir o Famciclovir.*
5. Inmuglobulina parenteral y vacunación.

- **Efectos adversos:** nefrotoxicidad (nefropatía cristalínica reversible) y neurotoxicidad (encefalopatía, temblores, alucinaciones). Puede ser administrado en el embarazo.

B. CIDOFOVIR

- **Mecanismo de acción:** análogo de la citosina. No necesita fosforilación inicial por cinasa inducida por el virus.
- **Indicaciones:** CMV (retinitis) y VHS resistente a Aciclovir.
- **Efectos adversos:** neurotoxicidad (administrar con Probenecid para reducirla).

C. GANCICLOVIR

- Análogo del Aciclovir.
- **Mecanismo de acción:** inhibición de la DNA polimerasa de CMV.
- **Farmacocinética:** administración iv; el Valganciclovir con una mejor biodisponibilidad permite ser administrado de forma oral y ha sustituido en buena medida a Ganciclovir.
- **Indicaciones:** CMV (3 MIR).
- **Efectos adversos:** mielodepresión con trombocitopenia y neutropenia (Foscarnet en SIDA).

D. FOSCARNET

- **Mecanismo de acción:** inhibición de la DNA polimerasa de CMV y la transcriptasa inversa del VIH-1 (no análogo de nucleósidos) por lo que tiene efecto anti-VIH (MIR).
- **Indicaciones:** VHS, VZV y CMV resistentes a Aciclovir o Ganciclovir. Infección en situación de mielodepresión o SIDA.
- **Efectos adversos:**
- Toxicidad renal.
- Diselectrolitemia: $\downarrow Ca^{++}$ $\downarrow Mg^{++}$ $\downarrow K^{+}$.



Ganciclovir es el tratamiento de elección para CMV (3+) salvo mielodepresión que se usa Foscarnet (2+). (o cidofovir)

MIR 97 FAM (5006): Un paciente con infección por VIH, con inmunodepresión severa, acude al Servicio de Urgencias refiriendo disminución de la agudeza visual. En el examen del fondo de ojo presenta hallazgos típicos de retinitis por citomegalovirus. La analítica muestra glucosa 82 mg/dl, creatinina 0,7 mg/dl, 1.100 leucocitos/mm³ con 70% de segmentados, 15% de linfocitos y 12% de monocitos; 58.000 plaquetas/mm³, 8,5 g/dl de Hb y 27% de hematocrito. ¿Cuál sería el tratamiento de elección para iniciar el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en este caso?:

- 1 Ganciclovir i.v.
- 2 No es preciso ningún tratamiento.
- 3 Anfotericina B i.v.
- 4 Foscarnet i.v.*
- 5 Zidovudina i.v.

3.2. Virus gripe

A. AMANTADINA Y RIMANTADINA

- **Mecanismo de acción:** inhibición de la descapsidación de virus RNA antes de la transcripción y replicación (MIR).
- **Indicación:** profilaxis y tratamiento precoz (48h) de la gripe A en sujetos con riesgo de complicaciones.
- **Efectos adversos:** SNC (insomnio, inquietud). Precaución en epilépticos.

B. ZANAMIVIR Y OSELTAMIVIR (gripe A y B)

- **Mecanismo de acción:** inhibición de neuronaminidasas, enzimas de superficie del virus de la gripe que intervienen en su liberación de las células infectadas favoreciendo la diseminación.
- **Indicaciones:** gripe aviar y gripe A H1N1. Acortan la duración media de la gripe, reducen la transmisión y disminuyen complicaciones.
- **Efectos adversos:** náuseas, cefalea, insomnio y efectos neuropsiquiátricos (más en niños).

3.3. Virus hepatitis

A. RIBAVIRINA

- **Mecanismo de acción:** inhibición de las DNA y RNA polimerasas víricas.
- **Indicaciones**
 - Infección grave por VSR en lactantes con riesgo de complicaciones (aerosol) (3 MIR).
 - Hepatitis por VHC (oral) junto con INF (3 MIR).
 - Fiebre de Lassa y fiebre hemorrágica por Hantavirus (iv).

MIR 99 (6437): En un lactante con cardiopatía congénita, que sufre infección grave por virus respiratorio sincitial, el tratamiento antivírico, de los siguientes, que hay que recomendar es:

1. Ganciclovir oral.
2. Aciclovir i.v.
3. Aciclovir oral.
4. Amantadina i.v.
5. Ribavirina en aerosol.*

MIR 12 (9805): En relación al virus de la hepatitis C, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA?:

1. Es un virus RNA.
2. El genotipo más frecuente en España es el genotipo 1.
3. El genotipo 3 responde mejor al tratamiento que el genotipo 1.
4. Puede ser causa de cirrosis hepática.
5. El tratamiento consiste en administrar Ribavirina en monoterapia.*

B. INTERFERONES

- **Mecanismo de acción:** bloqueo de la traducción y/o transcripción del ARN vírico sin alterar la función celular. No es virus específico.
- **Indicaciones:** VHB VHC (3 MIR).
- **Efectos adversos:** síndrome pseudogripal, citopenias, alteraciones tiroideas.



Ribavirina está indicada en VRS (3+). Ribavirina está indicada en VHC (3+) junto con INF (3+).

MIR 06 (8286): Paciente de 50 años con antecedentes de transfusión 30 años antes por hemorragia digestiva por úlcera péptica. Talla 175 cm; Peso 70 Kg. No hábitos tóxicos ni antecedentes de drogodependencia. A raíz de un control de salud se detectan anticuerpos frente al virus C de la hepatitis, por lo que es diagnosticado de hepatitis C con los siguientes datos bioquímicos, virológicos e inmunológicos: GOT 130 UI/ml; GPT 203 UI/ml Genotipo 1b; PCR para el virus C de la hepatitis positiva con cuantificación de la carga viral de 5×10^6 UI/ml. Anticuerpos antinucleares positivos a título 1/40; Anticuerpos antimitocondriales y antimúsculo liso negativos. Se realizó una biopsia hepática en la que se demostró la existencia de infiltrado mononuclear portal y periportal y fibrosis con abundantes puentes porto-portales sin puentes portocentrales y sin pérdida de la arquitectura global del órgano. ¿Cuál de las siguientes respuestas es correcta? :

1. La información disponible apoya el diagnóstico de cirrosis hepática.
2. La presencia de anticuerpos antinucleares a títulos altos como en este caso es diagnóstica de hepatitis autoinmune asociada a la hepatitis C.
3. La elevada viremia detectada es un signo de mal pronóstico.
4. Existe indicación de tratamiento antiviral con interferón pegilado y Ribavirina durante 48 semanas.*
5. La presencia de genotipo 1b es un factor predictivo de buena respuesta al tratamiento.

C. INHIBIDORES DE LA PROTEASA VHC

- Boceprevir y Telaprevir
- **Mecanismo de acción:** inhibición de la proteasa del virus de la hepatitis C (MIR).
- **Indicación:** hepatopatía crónica por VHC en combinación con Ribavirina e Interferón Pegilado.
- **Efectos adversos:** anemia, disgeusia (Boceprevir), exantema (Telaprevir).

MIR 13 (10058): ¿Cuál de los siguientes virus de la hepatitis es subsidiario de tratamiento con inhibidores de la proteasa viral?

1. El virus de la hepatitis C.*
2. El virus de la hepatitis B.
3. El virus de la hepatitis A.
4. El virus de la hepatitis E.
5. El virus TTV.

REPASO

FÁRMACO	MEC. ACCIÓN	INDICACIONES	EFFECTOS ADVERSOS
VIRUS HERPES			
ACICLOVIR	Inhibidor DNA polimerasa	VHS-I Encefalitis (4MIR)	Nefrotoxicidad Neurotoxicidad
GANCICLOVIR		VHS-II Herpes genital (MIR) VZ (3MIR)	Mielodepresión
FOSCARNET		CMV (3MIR) CMV (SIDA-Mielodepresión) (2MIR)	Nefrotoxicidad
CIDOFOVIR		CMV	Neurotoxicidad
	Análogo de Citosina		
VIRUS GRIPE			
AMANTADINA RIMANTADINA	Inhibición de la descapsidación	Influenza (profilaxis y tratamiento < 48horas)	Neurotoxicidad
ZANAMIVIR OSELTAMIVIR	Inhibición de neuroaminidasas	Influenza (Gripe A H1 N1)	Neurotoxicidad Gastrointestinales
VIRUS HEPATITIS			
RIBAVIRINA	Inhibidor DNA y RNA polimerasa	VRS (comorbilidad) Inh. (3MIR) VHC (+PEG-INF) Oral (3MIR)	Conjuntivitis y rash (Inh) Neurológicos y gastrointestinales (Oral)
INTERFERON	Bloqueo traducción y transcripción RNA	VHC (3MIR) VHB	Hematológico Tiroideo Pseudogripal
BOCEPREVIR TELAPREVIR	Inhibidor de Proteasa	VHC junto con PEG-INF y Ribavirina (MIR)	Anemia Disgeusia Exantema

3.4. VIH

- El tratamiento del VIH está en constante evolución. Las anotaciones realizadas en este capítulo están basadas en los "Consenso para el tratamiento VIH de GESIDA y PNS" en enero 2014.
- El primer fármaco aprobado con éxito fue el AZT, posteriormente se desarrollaron otros inhibidores de la transcriptasa inversa. En 1996 se aprobaron los inhibidores de la proteasa. En enero 2014 se disponía de 26 fármacos:

TIPOS DE FÁRMACOS

INIBIDORES DE TI	Análogos de nucleósidos ITIAN	Zidovudina	ZDV
		Didanosina	ddl
		Estavudina	d4T
		Lamivudina	3TC
		Abacavir	ABC
		Emtricitabine	FTC
		Tenofovir	TDF
		Nevirapina	NVP
		Etravirina	ETR
		Efavirenz	EFV
INIBIDORES DE LA PROTEASA IP / IPr	No análogos de nucleósidos ITINN	Rilpivirina	RPV
		Indinavir	IDV
		Ritonavir	RTV
		Saquinavir	SQV*
		Nelfinavir	NFV
		Amprenavir	APV*
		Fosamprenavir	FPV*
		Lopinavir	LPV*
		Atazanavir	ATV
		Tipranavir	TPV*
INIBIDORES DE LA FUSIÓN		Darunavir	DRV*
		Enfuvirtide	ENF
ANTAGONISTAS DE CCR5		Maraviroc	MVC
INIBIDORES DE LA INTEGRASA InInt		Raltegravir	RAL
		Dolutegravir	DTG
		Elvitegravir	EVG**

IP potenciados con Ritonavir* o Cobicistat** (inhibidor del metabolismo hepático)

A. INIBIDORES ANÁLOGOS (4MIR)

- Se recomienda TDF+FTC o ABC+3TC. La pauta TDF+FTC debe usarse con precaución en IR. La pauta ABC + 3TC debe administrarse con precaución en pacientes con CVP > 10⁵.
- **Efectos adversos:** ZDV produce coloración azul oscuro ungual, miopatía proximal, mielodepresión, anemia macrocítica (MIR). ddl y d4T producen pancreatitis (MIR) y neuropatía periférica. ABC puede producir reacciones de hipersensibilidad en las primeras semanas y puede ocasionar un grave fallo multiorgánico. La presencia del alelo HLAB*5701 traduce un riesgo elevado de reacción de hipersensibilidad y por lo tanto la presencia de este alelo debe ser determinada si se decide iniciar ABC y si es positivo no se debe iniciar. TDF produce nefrotoxicidad en forma tubulopatía de Falconi. Todos ellos (salvo TDF) pueden producir trastornos gastrointestinales, lipodistrofia y raramente un cuadro de lactacidosis y esteatosis hepática (ALEH) potencialmente mortal. 3TC y TDF son los mejor tolerados.

MIR 01 (7112): ¿Qué antirretroviral puede producir **anemia grave**?

1. Zidovudina (AZT=ZDV).*
2. Estavudina (d4T).
3. Indinavir.
4. Didanosina (ddl).
5. Nevirapina.

B. INIBIDORES NO ANÁLOGOS

- No son activos frente a TI del VIH-2
- **Efectos adversos:** reacciones de hipersensibilidad cutánea que suele ser exantema y rara vez necrosis epidérmica tóxica. NVP y EVF pueden producir hepatotoxicidad. EFV puede producir somnolencia, falta de concentración, mareo, ansiedad, sueños vívidos y despersonalización en >50% de los pacientes. Estos efectos adversos desaparecen en el primer mes de tratamiento pero pueden obligar a suspenderlo.

RESUMEN DE ANTIMICROBIANOS

1.- ANTIBIÓTICOS

FACTORES PARA LA ELECCIÓN DE UN ANTIBIÓTICO



Eficacia

Bacteriostáticos

Inhiben el crecimiento de la bacteria
 Requiere INDEMNIDAD DEL SISTEMA INMUNE

Bactericidas

Destruyen a la bacteria
 DEBEN usarse en INMUNOSUPRIMIDOS

Farmacocinética

Dep Concentración: C_{máx}/ C_{MI}: Quinolonas Aminoglucósidos

Dep tiempo: (C_{máx}-C_{MT}) ½ intervalo administración Betalactámicos Glicopéptidos

Medio de actuación

Aerobios: Aminoglucósidos

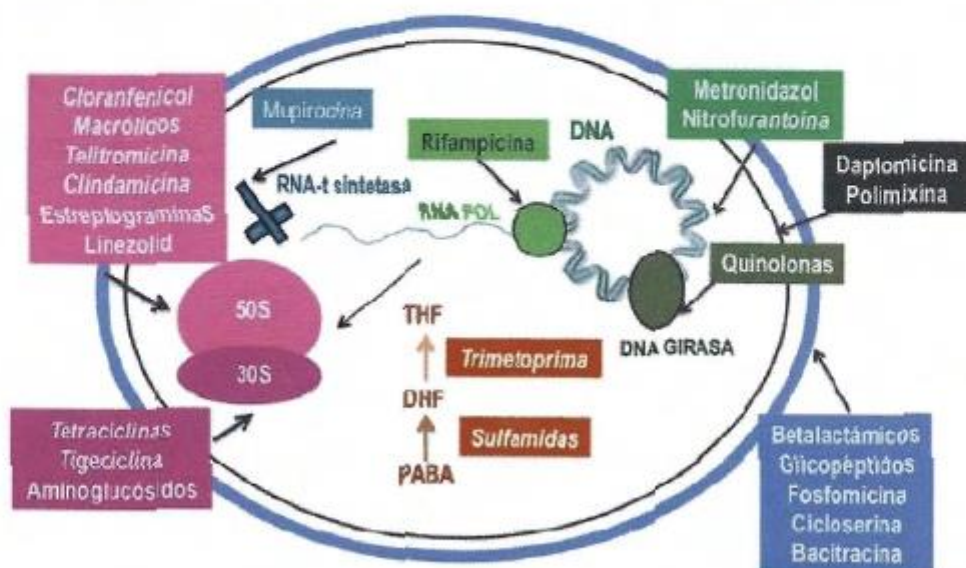
Intracelular: Macrólidos Quinolonas

Medio ácido: Tetraciclina y Nitrofurantoina

Medio básico: Aminoglucósidos, Macrólidos y Clindamicina

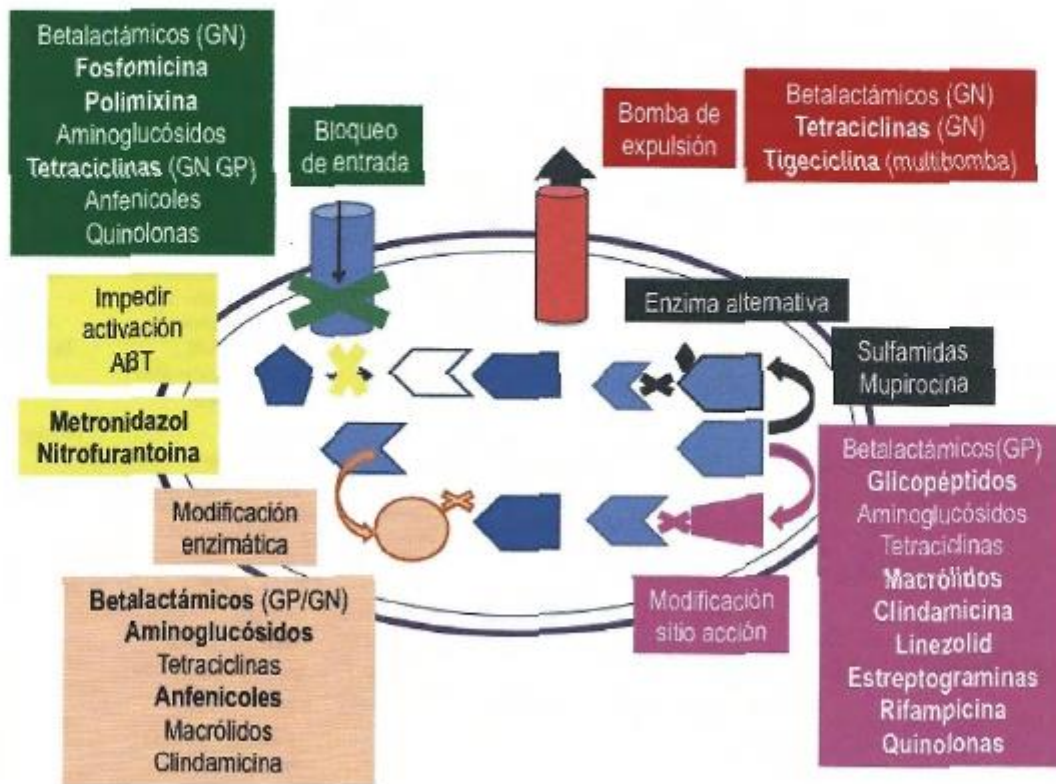
MECANISMO ACCIÓN

MECANISMO ACCIÓN	ANTIBIÓTICOS
Inhibidor de síntesis proteica	Subunidad 30S Tetraciclina Aminoglucósidos Subunidad 50S Macrólidos Lincosamidas Anfenicoles Linezolid Estreptograminas
Antimetabolitos (fólico)	Sulfamidas
Inhibidor de síntesis de pared	Betalactámicos Glicopéptidos Cicloserina Fosfomicina Bacitracina
Despolarización de membrana plasmática	Daptomicina Polimixina
Interferencia con síntesis o metabolismo ARN ADN	Quinolona Rifampicina



MECANISMO DE RESISTENCIA

- Bloqueo del transporte hacia el interior del antibiótico.
- Modificación de la enzima necesaria para activar el antibiótico.
- Modificación enzimática del antibiótico que produce inactivación. El más frecuente.
- Modificación del sitio de unión del antibiótico.
- Producción de una enzima alternativa que evita el efecto inhibitorio.
- Expulsión de un antibiótico por bomba de expulsión.



La **resistencia es cruzada** cuando aparece resistencia simultánea a varios antibióticos. Las razones pueden ser una o varias de estas: (1) Poseer una estructura similar (2) Mecanismo de acción similar (3) Compartir el mismo sistema de transport y (4) Mecanismos de resistencia similar.

ANTIBIÓTICOS

FÁRMACO	PRINCIPALES INDICACIONES	MEC. ACCIÓN	MEC. DE RESISTENCIA	EFFECTOS ADVERSOS
PENICILINAS				
Penicilinas Naturales • Penicilina V y G	Sífilis (6 MIR) S. Pyogenes (faringitis) (7MIR)	Inhibición de la síntesis de pared (3MIR)	Bloqueo de entrada GN Alteración sitio unión GP (2MIR) Betalactamasas GP/GN (MIR) Bomba expulsión GN	Hipersensibilidad (2MIR) Nefritis intersticial Discrasia sanguínea disimmune Trastornos Gastrointestinales
Aminopenicilina: Amoxicilina Aminopenicilina: Ampicilina	Otitis-Sinusitis, NAC, ITU. Añadir en meningitis si Listeria (2MIR)			
RT Betalactamasas GP: Cloxacilina	S. Aureus de la comunidad (3MIR) (ojo con RT)			
Carboxipenicilinas: Ticarcilina				
Ureidopenicilinas: Piperacilina RT a Betalactamasas GN: Tazocilina	Pautas de amplio espectro frente a GP y GN. Uso hospitalario			
CEFALOSPORINAS				
1° CefazOLina CefalOTina	Poco usadas	Inhibición de la síntesis de pared (3MIR)	Bloqueo de entrada GN Alteración sitio unión GP (2MIR) Betalactamasas GP/GN (MIR) Bomba expulsión GN	Hipersensibilidad Discrasia sanguínea disimmune Nefritis intersticial Nefrotoxicidad (NTA) Cefaloridina Diátesis hemorrágica
2° CefurOXIma CefOXItina	ITU			
3° Ceftriaxona Cefotaxima Ceftazidima	Meningitis (meningococo) (7MIR) ETS (gonococo) (6MIR) Lyme grave (corazón-SNC) Gravedad: NAC grave (3MIR), ITU grave, PBE del cirrótico (2MIR), Sepsis, Neutropenia febril—Enterococo (2MIR)			
4° Cefepima Cefpiroma	Enfermedad grave Enterococo (2MIR)			
CARBAPENEMES				
Imipenem Meropenem Ertapenem	GP GN y Anaerobios (MIR) E—Faerpenem SAMR			Reacción de hipersensibilidad Convulsiones (Imipenem) Locales (flebitis). No hipersensibilidad cruzada.
MONOBACTÁMICOS				
Aztreonam	GN aerobios			

GLICOPÉPTIDOS	Solo GP (4MIR) GN SAMR (7MIR) y S. Epidermidis: endocarditis protésica (4MIR) y alérgicos a Betalactámicos (5MIR) Neumococo (meningitis) (2MIR) C. difficile (colitis pseudomembranosa) [oral] (6MIR)	Inhibición de la síntesis de pared (MIR)	Alteración sitio unión	Flebitis (90%) Nefrotoxicidad (2MIR) Ototoxicidad (2MIR) Síndrome del Hombre Rojo (Vancomicina) (2MIR)
FOSFOMICINA	GP y GN comunes: ITU leve (MIR)	Inhibición de la síntesis de pared	Bloqueo de entrada	Trastornos gastrointestinales Reacción de hipersensibilidad.
LIPOGLUCOPÉPTIDOS	Exclusivamente GP (MIR) GN • Endocarditis S. Epidermidis • Infección de piel y partes blandas S. Aureus	Ruptura de membrana	NO descrita	Miopatía HiperCK-emia
POLIMIXINA	Exclusivamente GN (2MIR) -GP • Colistina	Ruptura de membrana	Bloqueo de la interacción con la membrana	Neurotoxicidad Nefrotoxicidad
AMINOGLUCÓSIDOS	GP GN Anaerobios • Pseudomonas Aeruginosa (4MIR) • S. Aureus (SAMS / SAMR) (6MIR) • M. tuberculosis (Estreptomycin) (6MIR)	Inhibición síntesis proteica 30S (3MIR)	Bloqueo de entrada Inactivación enzimática (3MIR) Modificación sitio unión	Nefrotoxicidad (tubular) (5MIR) Ototoxicidad (3MIR) Bloqueo Neuromuscular (MG) (3MIR)
TETRACICLINAS	• Chlamydia (ETS / Psitacosis) (8MIR) • Brucella (2MIR) • Rickettsias (3MIR) • Cólera y Yersinia (MIR)	Inhibición síntesis proteica 30S (MIR)	Bloqueo de entrada Bomba expulsión Modificación enzimática Protección sitio unión.	Trastornos gastrointestinales (MIR) Esteatosis microvesicular Fotosensibilidad (MIR) Alteración ósea y dentaria (MIR) Hipertensión intracraneal (MIR)
GLICILCICLINAS Tigeciclina	GP GN Anaerobios Pseudomonas	Inhibición síntesis proteica 30S	Bomba de multi-expulsión (ocasional)	Similar a Tetraciclina Prolongación de APTT y TP
ANFENICOLE	• Cloranfenicol • Tiamfenicol	NO ES DE PRIMERA ELECCIÓN	Bloqueo entrada Modificación enzimática	Aplasia medular dosis dependiente Anemia aplásica idiosincrásica Neuritis Óptica
MACRÓLIDOS	• S. Pyogenes alérgico Betalactámicos • Mycoplasma (4MIR) • Legionella (13MIR) • Campylobacter y H. Pylori (4MIR)	Inhibición síntesis proteica 50S (MIR)	Modificación enzimática Alteración sitio unión	Trastornos Gastrointestinales Hepatitis colestásica Ototoxicidad QT largo (MIR)
LINCOSAMIDAS	• Anaerobios (7MIR)	Inhibición síntesis proteica 50S	Modificación enzimática Alteración sitio unión.	Diarrea aguda (30%) (2MIR) Colitis pseudomembranosa (3%)
OXAZOLIDINONA	GN. GP multirresistentes incluido SARM y Enterococo resistentes a Vancomicina (MIR)	Inhibición síntesis proteica 50S	Alteración sitio unión	Tro gastrointestinales-hepáticos Trastornos hematológicos Contraindicaciones: ISRS (MIR)
ESTREPTOGRAMINAS	GN. GP multirresistentes incluido SARM y Enterococo RT a Vancomicina (E. Faecalis)	Inhibición síntesis proteica 50S	Alteración sitio unión	Artralgias Gastrointestinales-hepáticos
RIFAMPICINA	• M. Tuberculosis (13MIR) • Legionella (+Macrólido / Quinolona) (MIR) • SAMS / S. Epidermidis (4MIR) • Profilaxis N. Meningitis (5MIR) • Profilaxis H. Influenzae (2MIR) • Brucella y Fiebre Q.	Inhibición de la RNA polimerasa	Alteración del sitio unión (elevado índice de resistencias) (2MIR)	Tro gastrointestinal (continua) Hepatotoxicidad (continua) (2MIR) Sd pseudogripal (intermitente) Nefritis intersticial (intermitente) Anemia/trombopenia (intermitente)
METRONIDAZOL	• Anaerobios GN / C. Difficile (5MIR) • Protozoos: Giardia Lambia y Ameba (4MIR) • H. Pylori (coconcomitante) (2MIR)	Ruptura del DNA	Bypass Mutación de la reductasa bacteriana	Tro gastrointestinales (MIR) Efecto antabús (MIR) Neuropatía periférica (MIR)
NITROFURANTOÍNA	• ITU baja no complicada (MIR)	Ruptura del DNA	Bypass Mutación de la reductasa bacteriana	Neumonitis Intersticial (MIR) Hepatopatía crónica (MIR) Hipertensión intracraneal (MIR)

QUINOLONAS	1º G	Ác. Oxolínico Ác. Pi- pémidico	• Antisépticos urinarios			
		Norfloxacino	• Antisépticos urinario. • Profilaxis PBE			
	2º G	Ciprofloxacino	• Enterobacterias: Coli Salmonella Shigella • Pseudomonas Aeruginosa (única oral) • Profilaxis de PBE y N. Meningitidis	Inhibición de la DNA girasa (MIR)	Bloqueo de entrada Alteración sitio unión	Trastornos gastrointestinales Mareo-inestabilidad, Convulsiones especialmente asociadas a AINES Roturas tendinosas (raro / típico).
	3º G	Levofloxacino	• Legionella (2MIR) • H. Pylori (MIR) • NAC (añadir otro AB si Anaerobios)			
	4 G	Moxifloxacino	• NAC			
SULFAMIDAS			• GP: S. Aureus, Nocardia (MIR) • GN: Enterobacterias (ITU y Digestivo) (2MIR) y Brucella • Hongos: P. Jiroveci (9MIR) • M. Leprae (MIR) • Toxoplasma Gondii (MIR)	Antimetabolitos (fólico) (MIR)	Bloqueo de entrada Modificación enzima (diana del ABT)	Trastornos gastrointestinales Reacción de hipersensibilidad Alteraciones hematológicas (hemolíticas, megaloblásticas, aplasia) Hipertensión (TMP) IR - cristaluria (tratamientos largo).
		• TMP-SMX				
		• Dapsona				
		• Pirimetamina-Sulfamida				

2.- ANTIMICOBACTERIAS ANTITUBERCULOSOS

- Tratamiento estándar (12MIR) (incluyendo embarazo) para formas pulmonares y extrapulmonares: RIPE ó/2 o sea Isoniacida y Rifampicina durante 6 meses, junto a Pirazinamida y Etambutol los dos primeros meses.

TRATAMIENTO TUBERCULOSIS			
RIFAMPICINA	ISONIACIDA	PIRAZINAMIDA	ETAMBUTOL
Bactericida	Bactericida	Bactericida	Bacteriostático
Tratamiento	Prevención Tratamiento	Tratamiento	Tratamiento
Hepatotoxicidad Nefrototoxicidad	Hepatotoxicidad Neurotoxicidad	Hepatotoxicidad Hiperuricemia	Neuritis Óptica Hiperuricemia Nefrototoxicidad

3.- ANTIVÍRICOS

FÁRMACO	MEC. ACCIÓN	INDICACIONES	EFFECTOS ADVERSOS
VIRUS HERPES			
ACICLOVIR	Inhibidor DNA polimerasa	VHS-I Encefalitis (4MIR) VHS-II Herpes genital VZV (3MIR)	Nefrototoxicidad Neurotoxicidad
GANCICLOVIR		CMV (3MIR)	Mielodepresión
FOSCARNET		CMV (SIDA-Mielodepresión) (2MIR)	Nefrototoxicidad
CIDOFOVIR	Análogo de Citosina	CMV	Neurotoxicidad
VIRUS GRIPE			
AMANTADINA RIMANTADINA	Inhibición de la descapsidación	Influenza (profilaxis y tratamiento < 48horas)	Neurotoxicidad
ZANAMIVIR OSELTAMIVIR	Inhibición de neuroaminidasas	Influenza (Gripe A H1 N1)	Neurotoxicidad Gastrointestinales
VIRUS HEPATITIS			
RIBAVIRINA	Inhibidor DNA y RNA polimerasa	VRS (comorbilidad) Inh. (3MIR) VHC (+PEG-INF) Oral (3MIR)	Conjuntivitis y rash (Inh) Neurológicos y gastrointestinales (Oral)
INTERFERON	Bloqueo traducción y transcripción RNA	VHC VHB	Hematológico Tiroideo Pseudogripal
BOCEPREVIR TELAPREVIR	Inhibidor de Proteasa	VHC junto con PEG-INF y Ribavirina	Anemia Disgeusia Exantema

ANTIRRETROVIRALES

- Las anotaciones realizadas están basadas en las "Consenso para el tratamiento VIH de GESIDA y PNS" en enero 2014.
- Se recomienda tratar a todos los pacientes con VIH con diferente fuerza de recomendación.
- El factor más importante para el CONTROL de LA EFICACIA DE LA TERAPIA es la CARGA VIRAL (MIR) mientras que los CD4+ son determinantes para el inicio de pautas de profilaxis de microorganismos oportunistas.
- Estrategias de tratamiento (Pautas preferentes, Pautas Alternativas)

ITIAN	3º FÁRMACO	
TDF+FTC ABC+3TC	EFV o RPV o NVP EFV	ITINN
TDF+FTC ABC+3TC	ATV/r o DRV/r o LPV/r ATV/r o LPV/r	IP/r
TDF+FTC ABC+3TC	RAL o DTG o EVG+COBI RAL o DTG	InInt

4.- ANTIFUNGICOS**4.1 MACRÓLIDOS POLIÉNICOS****NISTATINA**

- Fungicida tópico útil en candidiasis mucocutáneas.

ANFOTERICINA B

- **Mecanismo de acción:** fungicida sistémico al interactuar con esteroides.
- **Farmacocinética:** existe una forma coloidal de administración exclusivamente iv y formas lipídicas (liposomal, complejo lipídico y dispersión coloidal).
- **Indicaciones:** amplio espectro. De elección en micosis graves y en inmunocomprometidos.
- **Efectos adversos:** reacciones febriles agudas, nefrotoxicidad.

4.2 AZOLES

- **Mecanismo de acción:** fungistáticos: alteran la membrana del hongo inhibiendo la síntesis de ergosterol.
- **Indicaciones:** amplio espectro de acción. Cotrimazol se emplea en candidiasis mucocutáneas. Fluconazol es de elección en las candidiasis sistémicas y en las meningitis por C. Neoformans. Itraconazol y Voriconazol se reservan para casos graves (Aspergilosis invasivas) y hongos multiresistentes (MIR).

4.3 OTROS ANTIFÚNGICOS**GRISEOFULVINA Y TERBINAFINA:**

- **Mecanismo de acción:** actúa inhibiendo la formación de ácidos nucleicos.
- **Indicaciones:** tiñas y onicomycosis (MIR).

TERBINAFINA

- **Mecanismo de acción:** alteración de membrana.
- **Indicaciones:** tiñas y onicomycosis.

FLUCITOSINA

- **Mecanismos de acción:** inhibe la formación de ácidos nucleicos.
- **Indicaciones:** asociada a Anfotericina-B para el tratamiento de candidiasis sistémica o meningitis por C. Neoformans.

CASPOFUNGINA

- **Mecanismo de acción:** inhibe la síntesis de glucanos en la pared.
- **Indicaciones:** Aspergilosis refractarias y candidiasis invasoras.

5.- ANTIPROTOZOARIOS

- Para la profilaxis de la malaria el fármaco más utilizado es la Cloroquina que puede producir retinopatía. Primaquina se utiliza para eliminar los parásitos acantonados en el hígado. Mefloquina se utiliza en áreas de resistencia a Cloroquina.
- Toxoplasmosis: se utiliza la Sulfadiazina + Pirimetamina.
- La enfermedad de Chagas se trata con Nifurtimox.

6.- ANTIHELMINTOS

- Tratamiento de las oncocercosis con Ivermectina (MIR).
- La cisticercosis se trata con Plaziquantel.

1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

1.1. Clasificación

ACIDOS			
Salicílico		Ácido Acetil salicílico	
Enólicos	Pirazolona	Metamizol Fenilbutazona	
	Oxicams	Piroxicam Meloxicam Tenoxicam	
		Indolacético	Indometacina Sulindac
			Arilacético
	Propiónico	Ibuprofeno Naproxeno Ketoprofeno	
Fenemato		Acido Mefenámico	
OTROS			
Paraaminofenoles		Paracetamol	
COXIBS		Celecoxib, Elicoxib	

1.2. Mecanismo de acción

- Su principal mecanismo de acción consiste en la inhibición de las ciclooxigenasas (COX) 1 y 2 (MIR) evitando la formación de prostaglandinas y tromboxanos (MIR) con efectos antiinflamatorio, analgésico y antipirético. La inhibición puede ser irreversible (AAS), reversible competitiva (Ibuprofeno) o reversible no competitiva (Paracetamol). Se han propuesto otros mecanismos de actuación: bloqueo de liberación de citoquinas, modulación de la función de las células T, interferencia en la activación de neutrófilos, estabilización de membranas lisosomales, inhibición de quimiotaxia...
- Existen dos formas de COX: COX-1 es constitutiva y está presente en la mayoría de tejidos que sintetizan PG como riñón, estómago, duodeno y plaquetas. COX-2 es inducible en procesos inflamatorios. Los COXIBS son inhibidores selectivos de la COX-2 lo que limita el desarrollo de efectos adversos; sin embargo, aumentan el riesgo de cardiopatía isquémica lo que limita su uso.

A. ACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Analgésicos:** dolores leve-moderados formando parte del 1º escalón analgésico de la OMS (2 MIR). Su acción deriva de la inhibición de la síntesis de PG en el lugar de actuación y de la inhibición del estímulo doloroso a nivel central. Útiles en dolores postraumático, postquirúrgico, cólico o muscular (2 MIR). Tienen techo analgésico. No se deben asociar dos AINE.
- Antipiréticos:** inhibición de la síntesis de PGE2 en el hipotálamo (centro termorregulador). Son antipiréticos (bajan la fiebre) pero no antitérmicos (no son útiles en el golpe de calor).
- Antiinflamatorios:** inhibición de la síntesis de PG, quimiotaxis y agregación de LPMN y actúan indirecta o directamente sobre otros mediadores de la inflamación. Paracetamol no tiene efecto antiinflamatorio.
- Antiagregantes:** AAS inactiva irreversiblemente la COX-1 plaquetaria. Suficiente 100-300 mg diarios.
- Uricosúricos:** AAS a dosis elevadas, Fenilbutazona, Diclofenaco por inhibición competitiva del transportador tubular de ácido úrico. AAS a dosis bajas provoca hiperuricemia (2 MIR).
- Queratinolíticos:** AAS tópica se usa para tratar verrugas plantares e hiperqueratosis.
- Otras acciones:** Sulindac disminuye el tamaño y número de pólipos en el colon (MIR). No está claro que disminuya la incidencia de Cáncer Colorrectal (3 MIR).

MIR 10 (9331): Hombre de 30 años, con antecedente familiar de padre fallecido por cáncer de colon a los 38 años. Se practica una colonoscopia que muestra cientos de adenomas a lo largo de todo el colon. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA**?:

- El paciente padece una poliposis adenomatosa familiar.
- El manejo más apropiado es sulindac, colonoscopias de vigilancia anuales y colectomía total a los 40 años.*
- De no someterse a tratamiento quirúrgico casi con toda seguridad el paciente desarrollará un cáncer colorrectal.
- Deben estudiarse los familiares de primer grado del paciente.
- Los hijos del paciente tienen un 50% de riesgo de padecer la misma enfermedad.

1.3. Farmacocinética

- Absorción:** oral aunque algunos pueden administrarse vía intravenosa (Paracetamol).
- Distribución:** elevada fijación a proteínas plasmáticas y escaso Vd. Existe una relación entre la concentración plasmática-efecto terapéutico-toxicidad gastrointestinal.
- Metabolismo:** hepático P450.
- Eliminación:** renal.

1.4. Indicaciones

- Efecto antiinflamatorio:**
 - Artritis reumatoide alivio sintomático (cualquiera).
 - Espondiloartropatías (Indometacina) (2 MIR).
 - Osteogénesis fracturaria (prevención: Indometacina).
 - Ataque de gota. Se usa típicamente Indometacina pero podrían usarse otros AINE (10 MIR).
 - Polimialgia reumática SIN arteritis de la temporal (MIR) pero lo habitual es que finalmente haya que utilizar corticoides a dosis bajas (3 MIR).
 - Tiroiditis de Quervain: AINE (4 MIR) y Betabloqueantes (4 MIR) pero no anti-tiroideos (5 MIR).

MIR 03 (7580): Hombre de 30 años, que presenta un cuadro clínico de 10 meses de evolución consistente en dolor lumbar continuo, que le despierta por la noche, y que se acompaña de rigidez matutina de tres horas de duración. ¿Cuál sería el tratamiento de primera elección?:

- Diazepam oral.
- Dexametasona intramuscular.
- Indometacina oral.*
- Metamizol intramuscular.
- Sales de oro intramuscular.

MIR 03 (7587): Indique cuál de los siguientes fármacos inhibe la osteogénesis fracturaria:

- Paracetamol.
- Indometacina.*
- Colchicina.
- Calcitonina
- Betabloqueantes.

MIR 04 (7838): Paciente mujer de 48 años, sin antecedentes médicos de interés que presenta cuadro de aproximadamente 3 meses de evolución consistente en: poliartritis de manos, muñecas y rodillas, con rigidez matutina de 2 horas y factor reumatoide elevado en la analítica que le realizó su médico de cabecera. Respecto a su enfermedad, ¿cuál de las siguientes afirmaciones resulta **INCORRECTA**?:

- Por la clínica que presenta la paciente padece una artritis reumatoide (AR).
- Parece adecuado comenzar tratamiento con AINEs y/o corticoides a bajas dosis para conseguir alivio sintomático.
- Es importante comenzar lo antes posible tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FME), incluso en combinación.
- Antes de empezar el tratamiento con FME se debe esperar otros 3 meses a comprobar la respuesta al tratamiento con AINEs y/o corticoides.*
- La presencia de erosiones radiológicas tempranas sería un signo de mal pronóstico.

MIR 05 (8085): Señale la respuesta **FALSA** referido a la **Tiroiditis subaguda** (de Quervain):

1. Los antiinflamatorios no esteroideos son un pilar del tratamiento.
2. Los β -bloqueantes son útiles si existe tirotoxicosis.
3. Cuando existen síntomas importantes, locales o sistémicos, es útil añadir corticoides.
4. El Propiltiouracilo y otros antitiroideos deben usarse si existe tireotoxicosis.*
5. La velocidad de sedimentación globular es característicamente normal.

MIR 08 (8882): Paciente varón de 53 años de edad que acude a la consulta por **dolor y tumefacción a nivel de la articulación metatarsfalángica** del primer dedo del pie derecho de una semana de evolución. Entre sus antecedentes personales destaca una **hipertensión arterial tratada con diuréticos**. Respecto a la patología que presenta el paciente, cuál de las siguientes es **FALSA**:

1. La colchicina es muy útil, reduciendo el número y la intensidad de los ataques en pacientes tratados o no con fármacos hipouricemiantes.
2. La disminución del aclaramiento renal de ácido úrico es la causa más común de hiperuricemia y gota.
3. La identificación de cristales de urato monosódico en líquido sinovial permite un diagnóstico preciso de la enfermedad.
4. El inicio del tratamiento hipouricemiante ha de comenzarse en el brote agudo asociado a AINEs.*
5. La práctica de radiografías en las articulaciones con ataques de gota es útil si se desea descartar otras entidades detectables radiológicamente.

MIR 13 (10009): Pregunta vinculada a la imagen nº5. En relación a este paciente, ¿cuál de los siguientes tratamientos **no** sería de utilidad?

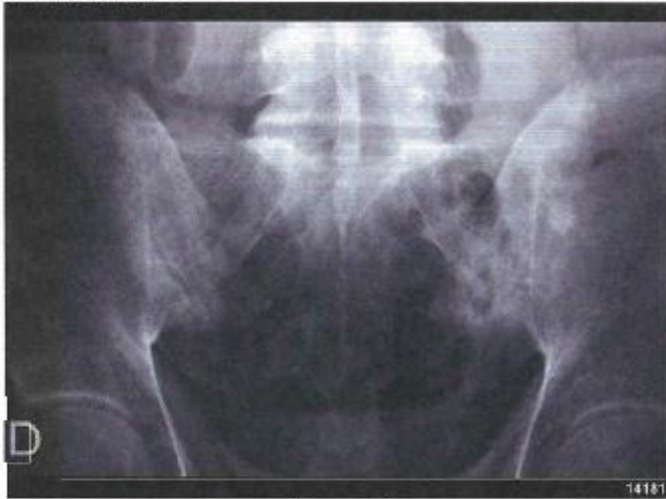


Imagen 5

1. Indometacina.
2. Etoricoxib.
3. Corticoides sistémicos.*
4. Fisioterapia.
5. Adalimumab.

- **Efecto analgésico (7 MIR):** menstrual, dental, postquirúrgico, postraumático, oncológico (especialmente hueso), mialgias, otalgias, cólico nefrítico (Diclofenaco) y biliar. En el tratamiento de la cefalea tensional y migraña se usa cualquier AINE. En la hemicránea paroxística, la Indometacina (MIR).
- **Efecto antitérmico:** fiebre (Indometacina es especialmente útil en fiebre de origen tumoral).
- **Efecto antiagregante: enfermedades cerebro-cardio-vasculares:** prevención de cardiopatía isquémica y enfermedad vascular cerebral: AAS (3 MIR).

1.5. Efectos adversos

A. GASTROINTESTINALES

- Son los más frecuentes

- El 30% de los pacientes puede presentar epigastralgia y dispepsia o alteraciones del ritmo intestinal. En 15-30% de los casos, aparecen úlceras (MIR) y aparición de perforación es rara (1%).
- Las lesiones duodeno-yeyunales son relativamente frecuentes (2 MIR) y su forma de presentación puede ser una anemia ferropénica por hemorragia digestiva baja inadvertida (MIR).
- Producen lesión por un mecanismo local (\uparrow secreción gástrica y \downarrow protección de mucosa) pero también sistémico (disminución del flujo sanguíneo) lo que favorece la aparición de lesiones.
- El riesgo aumenta con la edad, tabaquismo, dicumarínicos y disminuye si asociamos Inhibidores de la Bomba de Protones. Ibuprofeno es menos lesivo que el AAS y éste menos que el Ketorolac. Paracetamol no es gastrolesivo (MIR).

MIR 99 FAM (5944) Señale cuál de las siguientes afirmaciones es correcta respecto a la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE):

1. Su administración junto con corticoides no aumenta el riesgo de lesiones gastroduodenales.
2. La edad no influye en el riesgo de desarrollar lesiones digestivas.
3. Es preferible la administración rectal, ya que su efecto lesivo es fundamentalmente local.
4. El acúmulo de prostaglandinas en la mucosa gástrica o duodenal es el mecanismo patogénico más importante de las erosiones gastroduodenales inducidas por ellos.
5. Hasta en el 15-30% de los pacientes que los toman de forma crónica se demuestran úlceras gástricas y/o duodenales en la endoscopia digestiva alta.*

MIR 04 (7793): Señale la respuesta correcta respecto al shock:

1. En el shock hipovolémico la presión venosa central y la presión de enclavamiento pulmonar están elevadas.
2. El shock secundario a insuficiencia suprarrenal no precisa de volumen ni vasopresores para su tratamiento.
3. El tratamiento inicial del shock séptico debe ser la dobutamina.
4. El shock se define por hipotensión, gasto cardíaco bajo y resistencias vasculares altas.
5. El shock cardiogénico es un fallo primario de bomba que produce disminución del aporte de oxígeno a los tejidos y elevación de las presiones vasculares pulmonares.*

MIR 04 (7767): Una mujer de 81 años acude por astenia franca durante el último mes. La analítica revela una anemia microcítica y ferropénica (hemoglobina 10g/dL, hematocrito 29%, VCM 71fl, sideremia 15 μ g/dL). Es hipertensa por lo cual recibe un IECA y padece dolores osteomusculares generalizados atribuidos a artrosis que ella trata de forma espontánea con ácido acetilsalicílico. No refiere molestias digestivas, su hábito deposicional normal y nunca ha visto sangre en las deposiciones. Una prueba de sangre oculta en heces da resultado positivo. Usted indica una endoscopia digestiva alta y una colonoscopia total que no muestra lesión alguna. ¿Cuál sería la conducta más adecuada?:

1. Indicar una exploración del intestino delgado con cápsula endoscópica.
2. Indicar una arteriografía selectiva de tronco celiaco y ambas mesentéricas para descartar angiodisplasia.
3. Indicar una gammagrafía con Pertecnetato de Tc 99 para descartar divertículo de Meckel.
4. Limitarse a dar tratamiento con hierro oral.
5. Prohibir el uso de ácido acetilsalicílico u otros AINEs, dar hierro oral y repetir la analítica en un plazo de 2 meses.*

B. RENALES

- **Nefropatía aguda**
 - Síndrome nefrítico independiente de dosis
 - Nefritis intersticial (2 MIR).
 - Insuficiencia renal en situaciones de hipoperfusión ó de hiperactividad del sistema renina-angiotensina ó del SNV-Simpático: ICC, cirrosis con asciti: (3 MIR).
- El uso concomitante de otros nefrotóxicos favorece la insuficiencia renal. Indometacina y Fenilbutazona son dos de los AINE más nefrotóxicos.

MIR 97 (5294): Un paciente de 80 años es diagnosticado de artrosis de rodillas. Se comienza tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y una semana más tarde desarrolla una insuficiencia renal (IR). ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta?

1. El paciente padece probablemente amiloidosis.
2. La IR es probablemente secundaria al efecto diurético de los AINE.
3. La IR es probablemente debida a la disminución del filtrado glomerular causada por los AINE.*
4. Al aumentar la dosis de los AINE es probable que la IR mejore.
5. Se deben sustituir los AINE por Corticosteroides por vía oral.

- Nefropatía crónica: nefritis túbulo-intersticial (nefropatía por analgésicos) especialmente con el consumo asociado y prolongado de AAS y Paracetamol. Sulindac es de elección en caso de insuficiencia renal.
- Hipertensión arterial (elevación media 5mmHg) favoreciendo la retención de sodio y agua y la hiperpotasemia (especialmente Indometacina) (MIR). Disminuyen el efecto de Betabloqueantes, Diuréticos e IECAs.
- Hiperuricemia AAS a dosis bajas (2 MIR).

C. HIPERSENSIBILIDAD

- Rinitis alérgica, broncoespasmo (2 MIR), cutánea (desde urticaria hasta Sd. Stevens-Johnson), shock anafiláctico. Naproxeno puede producir fotosensibilidad. AAS en niños con viriasis puede provocar síndrome de Reye (2 MIR).

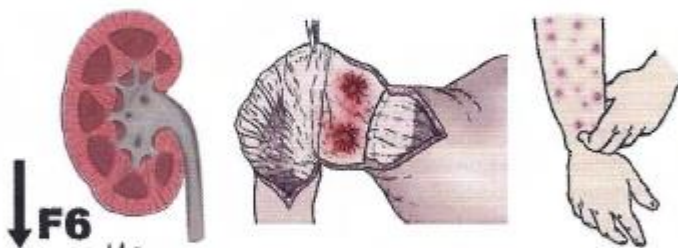
MIR 03 (7540): Los siguientes fármacos pueden asociarse con la inducción de un ataque agudo de asma EXCEPTO uno de ellos que es, en general, bien tolerado. Señálelo:

1. Aspirina.
2. Acetaminofen.*
3. Ácido Mefenámico.
4. Naproxeno.
5. Indometacina.

MIR 98 (5864)¿Cuál de los siguientes medicamentos parece aumentar el riesgo de que un niño con varicela se complique con un síndrome de Reye?

1. Ibuprofeno.
2. Ácido acetilsalicílico.*
3. Paracetamol.
4. Ampicilina.
5. Acidovir.

- Es más frecuente en asmáticos y pacientes con poliposis nasal, rinitis alérgica y urticaria. En ellos se debe evitar el uso de AAS.
- Puede existir reacción cruzada con otros AINEs. Por ejemplo, Indometacina presenta reacciones cruzadas con la AAS en el 100% de los casos.



©Curso Inmune MIR Asturias 2003
Efectos secundarios de los AINE: disminución del filtrado glomerular, hemorragias digestivas (gastroerosión) e hipersensibilidad

D. NEUROLÓGICOS

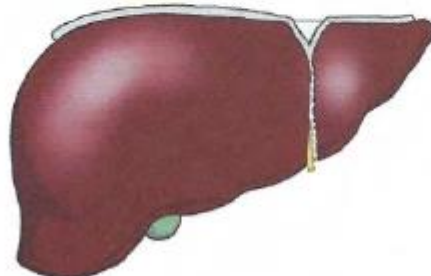
- Tinnitus, sordera, vértigo, mareo (ototoxicidad), irritabilidad, cefalea. Indometacina puede producir hipertensión intracraneal (2 MIR).

MIR 00 (6775) Mujer de 24 años que en los últimos 2 meses presenta episodios matutinos de cefalea acompañada de náuseas y visión borrosa; en el último episodio presentó además diplopia. En la exploración sólo cabe destacar papiledema bilateral y obesidad. La resonancia magnética cerebral es normal y el estudio de líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar es normal a excepción de un aumento de presión. ¿Cuál de las siguientes medidas terapéuticas NO suele estar indicada en el curso de la enfermedad de esta paciente?

1. Punciones lumbares repetidas.
2. Acetazolamida.
3. Derivación lumboperitoneal de LCR.
4. Esteroides.
5. Indometacina.*

E. HEPÁTICOS

- Desde elevación transitoria de transaminasas hasta intoxicación por Paracetamol. Produce necrosis centrolobular hepática aguda dosis-dependiente (>10 -15 g) (MIR). Su antídoto es N-acetil-cisteína (5 MIR).



Paracetamol es hepato y nefrotóxico, no gastroerosivo. La hepatotoxicidad es dosis dependiente y el efecto secundario más grave

F. HEMATOLÓGICOS

- Anemia aplásica o hemolítica, trombopenia o agranulocitosis. Idiosincrásicos. Más probable con Fenilbutazona y Metamizol.



repeMIR

repeMIR AINES	
INDICACIONES	EFECTOS ADVERSOS
Gota (10+)	Úlceras gastroduodenales (2+)
Espondiloartropatía (2+)	Nefritis Intersticial (2+)
Dolor (7+)	Insuficiencia Renal (3+)
Tiroiditis de Quervain (4+)	Broncoespasmo (2+)
Prevención de isquemia cardíaca y cerebro vascular (3+)	Hipertensión intracraneal (2+)

2. Analgésicos mayores (opioides)

2.1. Clasificación

Agonistas puros	Opioides menores	Codeína (MIR) Dextropropoxifeno Tramadol
	Opioides mayores	Morfina (MIR) Heroína (MIR) Fentanilo (MIR) Meperidina (MIR) Metadona
Agonistas-antagonistas mixtos		Pentazocina
Agonistas parciales		Buprenorfina
Antagonistas puros		Naloxona (MIR) Naltrexona (MIR)

2.2. Farmacodinamia

- Producen analgesia mediante la unión a receptores μ , κ y δ del SNC. Los opioides no solo elevan el umbral del dolor sino que también disminuyen la reactividad emocional al dolor al actuar en el sistema límbico (SNC). Su acción analgésica no presenta **techo analgésico** (2 MIR) salvo **Pentazocina** (agonista κ agonista parcial/antagonista μ) que sí tiene techo analgésico y puede antagonizar el efecto de los agonistas puros, produciendo incluso síntomas de abstinencia (MIR).
- Los antagonistas puros tienen afinidad pero no actividad sobre los receptores μ , κ y δ , por lo que se utilizan como antídoto en caso de intoxicación: **Naloxona**: semivida corta y **Naltrexona**: semivida larga. La depresión respiratoria por sobredosis de Buprenorfina se trata con estimulantes respiratorios (Doxapram) o con dosis más elevadas que las habituales de Naloxona.

2.3. Farmacocinética

- **Absorción**: múltiples vías de administración: oral, oral transmucosa, transdérmica, subcutánea, rectal, intravenosa (3 MIR). La biodisponibilidad oral presenta marcada variabilidad individual. Es preciso conocer que en la Morfina la dosificación equivalente es 1 dosis oral = 1 dosis rectal = 1/2 dosis subcutánea = 1/3 dosis intravenosa.

MIR 04 (7897): Un paciente de 52 años de edad con cáncer de pulmón metastásico en situación terminal recibe tratamiento habitual con morfina oral de liberación retardada 30 mg cada 12 horas. En este momento se encuentra en situación de agonia y no puede deglutir. ¿Cuál sería la dosis adecuada de morfina subcutánea en esta situación, teniendo en cuenta que su función renal previa era normal?:

1. 30 mg cada 12 horas.
2. 5 mg cada 4 horas.*
3. 10 mg cada 8 horas.
4. 15 mg cada 6 horas.
5. 30 mg cada 4 horas.

- **Metabolismo**: hepático con múltiples metabolitos activos.

2.4. Indicaciones

- **Tratamiento del dolor**
 - Dolores de intensidad moderada-severa que no responden a AINE en monoterapia (7 MIR).
 - Situaciones en las que se desea efecto analgésico sin enmascarar la fiebre (no son antipiréticos).
 - Meperidina no se usa para el dolor crónico por su breve acción, necesidad de administración parenteral y potencial epileptogénico (2 MIR) pero es útil en analgesia obstétrica por su escaso paso por barrera hemato-placentaria.
 - Fentanilo transdérmico permite controlar el dolor persistente en pacientes oncológicos (parche 72h) y el Fentanilo oral transmucoso, el dolor irruptivo (15 min).
 - Obstrucción intestinal maligna se trata con una combinación de los siguientes fármacos: Morfina, Haloperidol, Buscapina, Octreótide, Dexametasona (4 MIR).
 - Dolor en paciente en situación terminal se utiliza Morfina (MIR).

MIR 02 (7375): ¿Cuál de los siguientes opioides **NO** es adecuado para el tratamiento del **dolor crónico** de etiología cancerosa?:

1. Metadona.
2. Meperidina.*
3. Morfina.
4. Fentanilo.
5. Tramadol.

MIR 11 (9656): ¿Cuál es el tratamiento de la **obstrucción intestinal** por carcinomatosis peritoneal en la fase **terminal** de la enfermedad?:

1. Sonda nasogástrica, aspiración continua, sueroterapia intravenosa.
2. Cirugía desobstrutiva.
3. Alimentación parenteral total y laxantes.
4. Administración por vía subcutánea de morfina, buscapina, haloperidol y octeótido.*
5. Dieta absoluta y sueros por vía intravenosa o subcutánea.

MIR 13 (10162): Hombre de 84 años afecto de insuficiencia respiratoria grave secundaria a linfangitis carcinomatosa asociada a **cáncer gástrico**. Un compañero de su servicio ha iniciado, ese mismo día, tratamiento con **morfina oral 10 mg/4 horas**. El paciente está inquieto, a 34 respiraciones por minuto, la saturación de O₂ es de 80% con una FiO₂ de 28%. ¿Cuál debe ser su actitud?:

1. Retirar el tratamiento porque puede empeorar la insuficiencia respiratoria.
2. Aumentar las dosis hasta 20 mg/4 horas según evolución.*
3. Aumentar el flujo de oxígeno a 35%.
4. Cambiar el tratamiento de morfina por escopolamina.
5. Añadir al tratamiento risperidona.

- **Tratamiento de la tos**: Codeína, Dextropropoxifeno.

- **Tratamiento de la diarrea**: Loperamida.

- **Tratamiento de la disnea**:

- Edema Agudo de Pulmón junto con Oxigenoterapia al 100%, Furosemida, Nitroglicerina o Nitroprusiato si PA > 100 mmHg. Si antecedentes de cardiopatía isquémica mejor Nitroglicerina (7.MIR)
- Disnea de la fase terminal (2 MIR).

MIR 06 (8414): ¿Cuál es el tratamiento de elección de la **disnea** en la fase **terminal** de la enfermedad?:

1. Broncodilatadores.
2. Morfina.
3. Oxigenoterapia al 35% por mascarilla.
4. Digital y diuréticos.
5. Antibióticos y fisioterapia respiratoria.

MIR 12 (9847): Mujer de 80 años, que acude al Servicio de Urgencias a las 4 de la madrugada por referir disnea de reposo de aparición súbita con tos seca y dolor torácico opresivo irradiado a cuello. Antecedentes de HTA esencial de larga evolución e infarto agudo de miocardio. A la exploración: TA 220/130 mmHg, Fe 100 lpm. Fr 30 rpm Saturación de O₂ 70%. Auscultación: ruidos rítmicos, rápidos, con crepitantes y sibilancias generalizados en ambos hemitórax. ECG: Taquicardia sinusal a 110 lpm, con inversión de la onda T en V1-V6. Radiografía de tórax: patrón en "alas de mariposa". Analítica: péptido natriurético (pro-BNP) 400 pg/ml (normal <100 pg/ml). Señale lo **FALSO** respecto a las medidas terapéuticas:

1. Le colocaría ventilación no invasiva pues mejora la oxigenación, la función cardíaca y reduce la necesidad de intubación orotraqueal.
2. Le administraría morfina porque reduce la precarga y mejora la disnea y la ansiedad.
3. Le administraría nitroglicerina intravenosa por sus efectos venodilatadores y vasodilatadores coronarios.
4. El Nitroprusiato es el vasodilatador recomendado.*
5. Al administrar furosemida se reducirá la precarga antes de iniciar su efecto diurético.

- **Drogodependencia**

- Síndrome de dependencia a Opioides: Metadona (3 MIR). Este fármaco es útil para el alivio sintomático y el comienzo de la desintoxicación.
- Mantenimiento de la abstinencia de opiáceos: Naltrexona (NUNCA debe darse hasta que se haya concluido la desintoxicación (MIR)).
- Mantenimiento de la abstinencia del alcohol: Naltrexona reduce el craving o deseo compulsivo de consumir alcohol (MIR).

MIR 06 (8441): Una mujer viuda de 75 años que vive sola acude a consulta. Padece de hipertensión arterial e hiponatremia leve por diuréticos. Refiere encontrarse bien y únicamente se queja de pirosis. Preguntada sobre la ingesta de alcohol, dice tomar unas 4 copas al día. La presión arterial está más elevada que hace 1 año. La puntuación en el cuestionario "CAGE" es 1/4 pero no tiene criterios de dependencia de alcohol según el DSM-IV. Afirma que desea disminuir la ingesta de alcohol. Tres meses más tarde dice haber mejorado algo pero anhela el alcohol. Solicita alguna medicación que la ayude. ¿Cuál de los siguientes es el tratamiento más apropiado?:

1. Buspirona.
2. Disulfiram.
3. Fluoxetina.
4. Litio.
5. Naltrexona.*

• **Anestesia**

- o Fentanilo (potencia x 100 morfina y vida media 1h).
- o Producen anestesia profunda mantenida e hipnosis y amnesia por su actuación sobre el sistema límbico.
- o Fentanilo es especialmente útil en cirugía cardíaca ya que produce una mínima depresión cardíaca.

MIR 07 (8679) Los opioides son fármacos de uso sistemático durante la anestesia. En referencia a dichos fármacos. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA**?:

1. Reducen la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos inhalatorios.
2. Producen analgesia profunda y mínima depresión cardíaca.
3. Pueden producir hipnosis y amnesia.
4. Pueden producir bradipnea y depresión respiratoria.
5. Sólo son eficaces por vía intravenosa*.



repeMIR

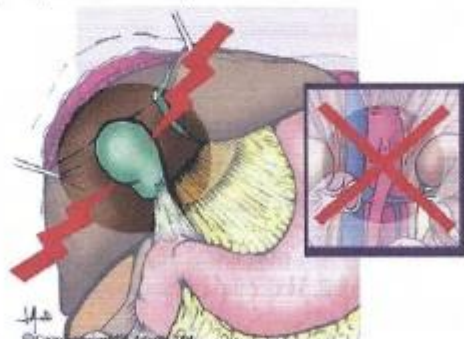
Indicaciones de Opioides:

- Dolores de intensidad moderada-grave que no responden a AINE en monoterapia (7+).
- Morfina: Obstrucción intestinal maligna junto a Haloperidol, Buscapina, Dexametasona u Octreótide (4+).
- Morfina: Disnea del Edema Agudo de Pulmón (7+) y de la enfermedad terminal (2+).
- Metadona se utiliza para el tratamiento de la dependencia a Opioides (3+).

2.5. Efectos adversos

A. GASTROINTESTINALES

- El **estreñimiento** es la reacción adversa más frecuente del uso crónico (MIR) (la Pentazocina no lo produce) y no se desarrolla tolerancia por lo que se deben mantener los laxantes (MIR).
- Las **náuseas y vómitos** son consecuencia del aumento de tono del antro gástrico y la estimulación del área postrema (prevenir con antieméticos). Aparecen al inicio del tratamiento pero se produce tolerancia en semanas. Los antieméticos de elección para las náuseas y vómitos producidos por los Opioides son los Neurolepticos a dosis bajas (MIR).
- Pueden producir espasmo del esfínter de Oddi (no se aconseja en cólico biliar) salvo Pentazocina.
- Dextropropoxifeno es hepatotóxico.



No se deben usar los opioides en cólico biliar, pues se producirá un empeoramiento del cuadro por espasmo del esfínter de Oddi

MIR 11 (9655): De las siguientes afirmaciones sobre el control sintomático en pacientes al final de la vida señale la correcta:

1. Si el paciente tiene dolor se emplearán siempre opiáceos potentes para control sin tener en consideración la severidad y características del dolor.
2. Si precisamos sedación para control de la fase agónica podemos realizarla de forma exclusiva con morfina
3. Los antidepressivos tricíclicos no se consideran medicación coadyuvante para el alivio sintomático del dolor.
4. Los neurolepticos a dosis bajas ayudan al control de las náuseas desencadenadas por el inicio de un tratamiento con opiáceos.*
5. El dolor de características viscerales es el que peor respuesta tiene al tratamiento con opiáceos.

B. NEUROLÓGICOS

- Sedación y somnolencia son los efectos más frecuentes pero se desarrolla tolerancia en unos días (MIR).
- Euforia dosis-dependiente, disforia en caso de Pentazocina. Puede controlarse con Clorpromacina.
- Depresión del centro respiratorio y a una menor sensibilidad de éste al CO₂. Éste es un efecto adverso raro a dosis terapéuticas (2 MIR). Puede revertirse con Naloxona (MIR) y tratarse con ventilación mecánica.
- La depresión del centro vasomotor del tronco del encéfalo puede producir vasodilatación periférica e hipotensión.
- La estimulación del núcleo de Edinger-Westphal del III por efecto agonista κ produce miosis.
- Mioclonias y convulsiones dosis dependientes con Meperidina (metabolito Norpetidina) (MIR). Naloxona no revierte las convulsiones (MIR).

C. NEFRO-UROLÓGICOS

- Glomerulonefritis segmentaria focal (uso crónico).
- Hiperreactividad del músculo detrusor (polaquiuria y tenesmo) y aumento del tono del esfínter (retención urinaria). Utilizar con precaución en ancianos y en pacientes con hipertrofia de próstata.

D. TOLERANCIA

- Supone la necesidad del aumento de la dosis para el mantenimiento del efecto analgésico inicial. Es una respuesta farmacológica normal en Opioides (MIR) y es tanto menos importante cuanto más prolongado es el tratamiento (tolerancia inversa). Cuando esto ocurre, se debe aumentar la dosis hasta conseguir analgesia o hasta que se desarrollen efectos adversos no tolerables (MIR). La necesidad de dosis mayores se debe a tolerancia pero también a la progresión de la enfermedad en muchos casos (MIR).

E. DEPENDENCIA FÍSICA

- La aparición del síndrome de abstinencia se relaciona con supresión o descenso brusco de la dosis en tratamientos prolongados. Meperidina es el Opiode que produce más rápidamente síndrome de abstinencia.

F. DEPENDENCIA PSICOLÓGICA

- La adicción en el contexto de tratamiento por dolor no está demostrada. Por lo tanto, este pretexto no debe limitar su uso en pacientes que precisen analgesia con Opioides.

MIR 07 (8675): Con respecto a la utilización de analgésicos opioides en enfermos con cáncer en situación paliativa. Indique la respuesta **INCORRECTA**:

1. El estreñimiento es un efecto secundario casi constante por lo que se debería utilizar un laxante para evitar su aparición.
2. Su uso continuado requiere aumentar la dosis administrada para obtener el mismo efecto analgésico debido a fenómenos de tolerancia y sobre todo a la progresión de la enfermedad.
3. La depresión respiratoria es un efecto secundario frecuente dada la disfunción orgánica que presentan estos pacientes.*
4. La morfina no tiene techo terapéutico por lo que no existe una dosis máxima que no pueda sobrepasarse si lo requiere el paciente.
5. Se deben pautar a intervalos regulares y no sólo si el paciente presenta dolor.

MIR 09 (9182): Con referencia al tratamiento del dolor agudo, señale la respuesta **INCORRECTA** entre las siguientes:

1. Los efectos secundarios de los opiáceos son frecuentes aunque no graves salvo la depresión respiratoria que se puede revertir con naloxona.
2. El primer signo de sobredosificación de opiáceos es la somnolencia.
3. La mayoría de los opiáceos actúan sobre los receptores μ .
4. La Normeperidina -metabolito de la petidina- puede provocar hiperexcitabilidad refractaria a la naloxona.
5. La combinación de opiáceos e inhibidores de la ciclooxigenasa (AINE) **no** aporta valor en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio.*

2.6. Intoxicación

- La sobredosis de Opioides produce un cuadro clínico característico: pupilas mióticas puntiformes (4 MIR), depresión respiratoria con bradipnea, cianosis (4 MIR), disminución del nivel de conciencia hasta coma (3 MIR).
- Se trata con **Naloxona** iv im (4 MIR). Es imprescindible mantener al paciente en observación porque la vida media de la mayoría de los Opioides es superior a la de la Naloxona (MIR).

repeMIR

Intoxicación aguda por opioide: pupilas puntiformes, coma y depresión respiratoria (3+)
Tratamiento Naloxona (4+)

MIR 08 (9052): Un paciente varón de unos 40 años es traído a urgencias por haber sido hallado caído en la vía pública en una zona de ocio nocturno. El paciente está poco reactivo, presenta una frecuencia respiratoria de 7 por minuto, una presión arterial de 90/60 y frecuencia cardíaca de 58 por minuto. Pupilas mióticas. Después de asegurar la permeabilidad de la vía aérea, ¿cuál sería el paso inmediato más apropiado a seguir?:

1. Administrar 0,4 mg de Naloxona im o iv.*
2. Obtener un hemograma y una bioquímica básica.
3. Solicitar un examen toxicológico de orina.
4. Realizar un ECG.
5. Solicitar una TC craneal.

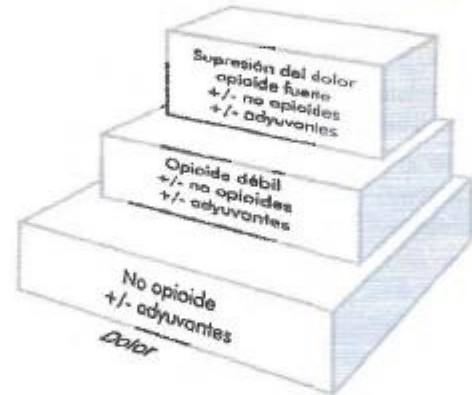
MIR 08 (8965): Un hombre de 23 años de edad es encontrado por la policía en estado comatoso y llevado al servicio de urgencias hospitalario. El paciente está hipoventilando a 4 respiraciones/min, cianótico y con pupilas mióticas. Existen múltiples señales de venopunción. Tras control de la vía aérea, ventilación y circulación, se administran 2,0 mg de naloxona intravenosa. El paciente despierta del coma, la frecuencia respiratoria aumenta a 24/min, está inquieto con diaforesis y midriasis. ¿Cuál de las siguientes acciones es la más adecuada en este momento?:

1. Alta a su domicilio aconsejando seguimiento en programa de deshabituación.
2. Observación en urgencias con exámenes frecuentes del estado mental durante un mínimo de 4 a 6 horas.*
3. Iniciar infusión de naloxona intravenosa con 2/3 de la dosis inicial por hora.
4. Administrar 10 mg de Metadona intramuscular.
5. Sujeción mecánica en prevención de cuadro de agitación y agresión.

3. Analgesia crónica oncológica

- El dolor tiene un origen multifactorial. Por lo tanto, el tratamiento debe ser multimodal: fármacos analgésicos y coadyuvantes y otras medidas (psicoterapia...) (MIR).
- Umbral del dolor es muy variable por lo tanto no hay pautas establecidas y se debe individualizar teniendo en cuenta que el aumento de dosis de algunos fármacos como los Opioides puede ser debido a tolerancia pero también a progresión de la enfermedad (MIR)

- La analgesia debe ser administrada de forma pautada con posibilidad de dosis de rescate (MIR) y preferentemente por vía oral y si no es posible, subcutánea (MIR).
- Combinación de analgésicos de la escalera analgésica de la OMS. NO combinar 2º y 3º escalón ni fármacos del 3º escalón entre sí (5 MIR).
 - o Primer escalón: AINEs.
 - o Segundo escalón: Opioides menores: Codeína / Tramadol.
 - o Tercer escalón: Opioides mayores: Morfina / Metadona / Fentanilo
- Tratar los efectos adversos de los fármacos (2 MIR).



Escalera analgésica de la OMS

MIR 00 (6863): Las siguientes afirmaciones sobre principios generales en el tratamiento del dolor en situaciones paliativas son adecuadas, **EXCEPTO** una. Indique cuál:

1. La vía de elección es la oral y en la mayoría de los casos es utilizable hasta los últimos días de vida.
2. El umbral del dolor es muy variable y está influido por numerosos factores, por lo que el tratamiento analgésico forma parte de un control multimodal del dolor.
3. El manejo de los analgésicos es similar al de la insulina en pacientes diabéticos, es decir, administración regular (pautada) para evitar que aparezca el dolor y dosis de rescate (a demanda) si aparece.
4. Utilizar ocasionalmente un placebo, ya que permite valorar el predominio del componente psicológico en la génesis del dolor.*
5. En general, son necesarios fármacos coadyuvantes o coanalgésicos (ansiolíticos, esteroides, antidepresivos, etc.) para optimizar el control del dolor.

MIR 06 (8415): Paciente de 70 años diagnosticado de adenocarcinoma de próstata con afectación ganglionar y metástasis óseas que consulta por dolores óseos persistentes a pesar de tratamiento analgésico con AINE a dosis plenas. En relación al tratamiento del dolor señale cuál le parece la actitud correcta:

1. Alternar AINE a dosis plenas con Paracetamol.
2. Cambiar de AINE.
3. Utilizar un opioide.
4. Utilizar un opioide y un AINE al mismo tiempo.*
5. Ingresar al paciente para tratamiento endovenoso con opioide mayor.

MIR 08 (8933): ¿Cuál de las siguientes combinaciones de fármacos analgésicos es **INCORRECTA** si aplicamos el tratamiento escalonado de la OMS?:

1. Paracetamol, Tramadol y dexametasona.
2. Naproxeno, morfina de liberación retardada y gabapentina.
3. Ketorolaco, morfina y tramadol.*
4. Ácido acetilsalicílico, ketorolaco y Tramadol.
5. Metadona, dexametasona y Paracetamol.

MIR 10 (9414): En relación a la escala analgésica de la OMS señale la respuesta **correcta**:

1. Los AINE y el Paracetamol están en el mismo escalón analgésico.*
2. Los opioides mayores y menores forman parte del mismo escalón analgésico.
3. Cuando cambiamos de escalón analgésico se debe mantener el fármaco del escalón anterior.
4. El Metamizol se corresponde con el tercer escalón.
5. Los opioides mayores se administran solamente por vía parenteral.

4. Corticoides

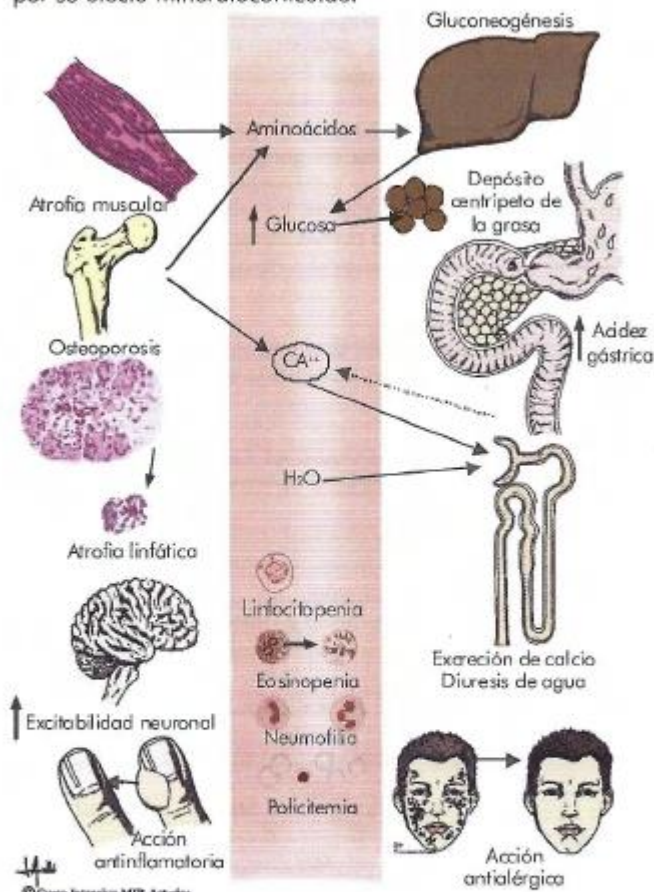
4.1. Clasificación

SISTÉMICOS	Potencia Gluco-CT	Potencia Mineralo-CT
Acción corta		
Cortisol	1	1
Cortisona	0.8	0.8
Acción intermedia		
Prednisona	4	0.25
Prednisolona	4	0.25
Metilprednisolona	5	<0.01
Triamcinolona	5	<0.01
Acción larga		
Parametasona	10	<0.01
Betametasona	25	<0.01
Dexametasona	30-40	<0.01
INHALADOS		
Beclometasona	Indicados: asma bronquial (9 MIR). Antiinflamatorios y potenciadores del efecto de agonistas B ₂ . Efecto 3-6 h. Efectos adversos locales: tos, disfonía, candidiasis orofaríngea.	
Budesonida (MIR)	400mcg/d Beclometasona = 15mg Prednisona	
Fluticasona		

4.2. Farmacodinamia

A. MECANISMO DE ACCIÓN

- **Antiinflamatorios e inmunosupresores:** inhibición de la fosfolipasa A₂, quimiotaxis, agregación proliferación y fagocitosis de los leucocitos.
- **Metabolismo:** influencia en el metabolismo de los hidratos de carbono produciendo hiperglucemia (2 MIR), lípidos (lipólisis y lipogénesis) produciendo una redistribución grasa y proteínas (catabolismo proteico).
- **Equilibrio hidroelectrolítico:** estimulación de la excreción de agua libre y el balance positivo de agua y sal a dosis altas por su efecto mineralocorticoide.



Efectos de los glucocorticoides

MIR 06 (8529): Uno de los siguientes efectos fisiológicos de los glucocorticoides (Cortisol) es FALSO:

1. Favorecen la gluconeogénesis en el hígado.
2. Disminuyen la eliminación de nitrógeno.
3. Inhibe la respuesta inmunitaria.
4. Aumenta la eliminación renal de agua exenta de solutos.
5. Protege contra el estrés.

4.3. Indicaciones

- **Enfermedades de la glándula suprarrenal**
 - Insuficiencia suprarrenal crónica (Addison: GC+MC) y aguda (supresión brusca de GC: altas dosis GC) (MIR).
 - Hiperplasia suprarrenal congénita.
- **Enfermedades pulmonares**
 - Asma bronquial. Los corticoides inhalados se utilizan en el Asma Persistente Leve (asociados a B₂ Agonistas corta duración de rescate); Asma Persistente Grave (asociados a B₂ Agonistas de larga duración pautados) (9MIR) y Asma Persistente Grave en el que pueden estar indicados de forma oral. Los corticoides intravenosos están indicados en el ataque agudo de asma grave (MIR).
 - Neumopatías crónicas como EPOC (MIR) y Fibrosis Intersticial Idiopática.

MIR 11 (9591): En un paciente con asma bronquial que presenta síntomas diurnos diarios, síntomas nocturnos más de una noche por semana y que muestra en su espirometría un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) del 70% del valor predicho. ¿Cuál es el tratamiento de mantenimiento más apropiado?:

1. Corticoides inhalados a dosis bajas y agonistas B₂-adrenérgicos inhalados de acción corta.
2. Corticoides inhalados a dosis bajas y agonistas B₂-adrenérgicos inhalados de acción prolongada.*
3. Corticoides inhalados a dosis elevadas y antagonistas de los leucotrienos.
4. Antagonistas de los leucotrienos y agonistas B₂-Adrenérgicos inhalados de acción prolongada.
5. Antagonistas de los leucotrienos y teofilinas.

MIR 09 (9114): Un paciente con EPOC acude a revisión. Realiza tratamiento habitual con agonistas B₂-adrenérgicos y anti-colinérgicos de acción prolongada. Ha presentado 3 exacerbaciones de su enfermedad en el último año que han requerido tratamiento con antibióticos y glucocorticoides orales, con mejoría. Se realiza una espirometría en la que se aprecia un patrón obstructivo grave con respuesta broncodilatadora positiva. ¿Cuál de los siguientes fármacos considera que es más apropiado añadir en primer lugar a su tratamiento de base?:

1. Teofilina.
2. Glucocorticoides inhalados.*
3. Antagonistas de los receptores de los leucotrienos.
4. N-acetilcisteína.
5. Cromoglicato.

• Enfermedades de base inmunológica

- Arteritis de Células Gigantes / Temporal (8 MIR). Se utilizan a dosis elevadas (1mg/Kg/día. Dosis mínima 60mg/día). Se utilizan de inicio (sin esperar a pruebas) en situaciones con sintomatología visual (riesgo de NOIA bilateral).

MIR 10 (9521): Una mujer de 78 años consulta por pérdida de visión aguda del ojo izquierdo. En las últimas 3 semanas ha presentado febrícula dolor en hombros cuello y caderas así como cefalea moderada. La fundoscopia evidencia un disco óptico pálido y edematoso. La movilización de hombros y caderas produce dolor. No se observan alteraciones en la palpación de las arterias temporales. Datos analíticos: hemoglobina 9,7 g/dL ferritina 450 ng/mL velocidad de sedimentación globular 115 mm/h. ¿Cuál es la acción inmediata más apropiada en esta paciente?:

1. Solicitar una ecografía doppler de arterias temporales.
2. Iniciar tratamiento con Prednisona 60 mg al día y aspirina 100 mg al día.*
3. Iniciar tratamiento con prednisona 10 mg al día
4. Solicitar una biopsia de arteria temporal.
5. Solicitar una resonancia nuclear magnética cerebral.

MIR 12 (9870): En relación con la arteritis de células gigantes, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?:

1. El tratamiento con corticosteroides invalida rápidamente el resultado de la biopsia de la arteria temporal.
2. Si se sospecha, en caso de síntomas visuales o si la biopsia se va a retrasar, se debe iniciar de inmediato el tratamiento con corticosteroides.*
3. La ausencia de cambios inflamatorios en el segmento de arteria temporal biopsiado descarta el diagnóstico.
4. Es suficiente con mantener el tratamiento con corticosteroides durante dos o tres meses.
5. Si durante la reducción progresiva de los corticosteroides sube lo más mínimo la velocidad de sedimentación globular, debe subirse la dosis, aunque el paciente esté asintomático.

- o Polimialgia Reumática sin Arteritis de Células Gigantes. Suele ser necesario añadir un tratamiento con dosis BAJAS de Prednisona (3 MIR).

MIR 10 (9385): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones NO es correcta en el tratamiento de la polimialgia reumática?:

1. Se debe asegurar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D debido al riesgo de osteoporosis esteroideas en los pacientes con edad avanzada.
2. El tratamiento de elección es 60 mg de Prednisona al día durante una semana y bajar a un ritmo de 10 mg por semana y suspender.*
3. En algunos pacientes la utilización de fármacos como el Metotrexate o la Azatioprina pueda ayudar a reducir las necesidades de esteroides para el control de los síntomas.
4. La mayor parte de los síntomas desaparecen a las 48-72h de comenzar el tratamiento.
5. Las dosis de esteroides deben ser incrementadas en el caso de una reactivación de los síntomas y no por elevaciones de la velocidad de sedimentación.

- o Otras vasculitis como Arteritis de Takayasu (MIR), Granulomatosis de Wegener asociado a Ciclofosfamida (4 MIR), Panangitis Microscópica (MIR)...

MIR 03 (7599): Paciente de 82 años de edad que refiere síndrome constitucional de tres semanas de evolución, con astenia, anorexia y pérdida de peso con oligoanuria progresiva en las veinticuatro horas previas al ingreso hospitalario. No signos de hiperhidratación. Creatinina plasmática 6 mg/dl. Proteinuria 1 gr/24h. Sedimento: microhematuria. Determinación de ANCA positivo, patrón p-ANCA anti MPO. ECO renal que muestra riñón derecho pequeño y riñón izquierdo de tamaño normal. ¿Cuál cree que es el procedimiento más adecuado y prioritario?:

1. Iniciar tratamiento sustitutivo con diálisis.
2. Proceder a practicar biopsia renal.
3. Iniciar tratamiento con pulsos intravenosos de Metilprednisona y Ciclofosfamida oral.*
4. Plantear plasmaféresis.
5. Iniciar tratamiento con Prednisona oral.

MIR 05 (8105): Paciente de 45 años de edad acude a consulta por un cuadro de 5 meses de evolución de secreción nasal purulenta, tos con expectoración hemoptoica y lesiones ulceradas en encías. En el control analítica destaca un creatinina de 2,3 mg/dL, y c-ANCA positivos. ¿Qué tratamiento sería el más adecuado para nuestro paciente?:

1. Metilprednisona endovenosa a dosis de 1mg/kg de peso hasta mejoría clínica.
2. Mantener en observación sin tratamiento.
3. Ciclofosfamida y Prednisona.*
4. Azatioprina y Prednisona.
5. Plasmaféresis y Ciclofosfamida.

MIR 06 (8359): Acude al servicio de urgencias una mujer de 28 años, brasileña, con un cuadro de hemiparesia derecha de horas de evolución. Durante los últimos meses se había quejado de entumecimiento y sensación de cansancio en extremidades superiores durante su utilización. En la exploración destaca la auscultación de un soplo diastólico en foco aórtico y una disminución muy marcada de ambos pulsos radiales. En relación con la patología que podría padecer la paciente, una de las siguientes afirmaciones es FALSA:

1. Puede aparecer una diferencia mayor de 10 mm Hg al medir la tensión arterial entre ambos brazos.
2. El estudio complementario fundamental para el diagnóstico es la arteriografía.
3. Aunque es más frecuente en las razas orientales y en ciertos países de Sudamérica, se han descrito casos en todas las razas.
4. El tratamiento inicial recomendado consiste en la administración de prednisona a dosis de 1 mg/kg/día.
5. La afectación de las arterias coronarias es extremadamente frecuente.*

- o Púrpura Trombocitopénica Idiopática (3 MIR).

MIR 07 (8650): ¿Cuál es el tratamiento de primera línea de un paciente con cifras de plaquetas inferiores a $10 \times 10^9/L$, diátesis hemorrágica y un aspirado de médula ósea con abundantes megacariocitos?:

1. Ciclosporina.
2. Prednisona.*
3. Hidrocortisona.
4. Esplenectomía.
5. Inmunoglobulinas intravenosas.

- o Enfermedad inflamatoria Intestinal en el tratamiento de las recaídas de la enfermedad. NO mantenimiento (3 MIR).

MIR 12 (9765): Pregunta vinculada a la imagen n° 1. Hombre de 35 años, ex-fumador desde hace 3 meses, que presenta un cuadro de 1 mes de evolución de aumento del número de deposiciones, hasta 15 diarias, blandas, con sangre mezclada, así como molestias abdominales, urgencia defecatoria y tenesmo. En las últimas 48 horas presenta fiebre de hasta 38.5 °C, motivo por el cual acude a Urgencias. A la exploración destaca presión arterial de 85/50 mmHg y frecuencia cardiaca de 120 lpm. El hemograma muestra una cifra de hemoglobina de 8 g/dL, leucocitos 12.400 por microlitro, plaquetas 435.000 por microlitro. La PCR es de 9 mg/dL. El estudio microbiológico de las heces, incluyendo coprocultivo, examen de parásitos y determinación de toxina de Clostridium difficile es negativo. La endoscopia muestra a lo largo de todo el colon la imagen que se muestra en la imagen n° 1. El examen histológico demuestra la presencia de un proceso inflamatorio crónico, con áreas de infiltración polimorfonuclear, abscesos cripticos y depleción de células calcificiformes. ¿Cuál es el tratamiento de primera elección del cuadro clínico que más probablemente presenta el paciente?:



1. Mesalazina 4.5 gramos diarios v.o.
2. Mesalazina 4.5 gramos diarios v.o. y mesalazina 1 gramo diario rectal.
3. Metilprednisolona 1 mg/kg/día por vía oral si el paciente tolera esta vía.*
4. Azatioprina 2.5 mg/kg/d por vía oral, repartidos en 3 tomas.
5. Infliximab 5 mg/kg, con dosis posteriores de mantenimiento cada 8 semanas.

- Esclerosis Múltiple en el tratamiento de las recaídas pero no para el mantenimiento (2 MIR).

MIR 05 (8074) Hombre de 32 años que hace 2 años fue diagnosticado de esclerosis múltiple. Acude urgente porque desde hace 4 días presenta paraparesia severa y progresiva que le dificulta el caminar. ¿Qué actitud terapéutica adoptaría en ese momento?:

1. Inmunoglobulinas intravenosas.
 2. Pulsos intravenosos de 1 gramo de Metil-prednisolona.*
 3. Plasmaféresis.
 4. Rehabilitación motora intensa.
 5. Copolímero I.
- Otras como sarcoidosis, pénfigo, parálisis de Bell, glomerulonefritis e cambios mínimos ...
 - **Neoplasias.**
 - Neoplasias especialmente hematológicas.
 - Metástasis cerebrales (MIR).

MIR 11 (9764): Paciente de 60 años diagnosticada de neoplasia de mama hace 10 años. Realizó tratamiento con radioquimioterapia y posteriormente tratamiento hormonal durante 5 años. Un estudio con gammagrafía ósea realizado por dolores óseos polifocales demostró la presencia de metástasis óseas. Actualmente está en tratamiento con opioides menores y AINE con buen control del dolor. Acude a consulta por cefalea que no cede con la actual analgesia realizando una TC cerebral que muestra imágenes compatibles con metástasis cerebrales. En relación al tratamiento del dolor indique la CORRECTA:

1. Se debe cambiar a opioides mayores.
2. Se deben administrar las dosis extras de opioides que sean necesarias.
3. Se deben añadir corticoides.*
4. Se debe cambiar a un opioide mayor y mantener los AINE.
5. Se debe ingresar al paciente para tratamiento endovenoso con opioide mayor.

- **Control de vómitos:**
 - En pacientes oncológicos se utiliza Dexametasona en conjunción con antagonistas 5HT3 administrados antes y después del tratamiento quimioterápico.
- Ante situaciones de estrés (cirugía, infección, trauma) en un paciente que ha recibido tratamiento ≥ 30 mg Prednisona diarios durante > 7 días, debemos dar un aporte extra de corticoides exógenos durante al menos un año (MIR).

MIR 95 (4189): La terapéutica profiláctica con esteroides, debe considerarse en las situaciones de estrés (traumatismos o cirugía mayor) en los siguientes tipos de pacientes:

1. Pacientes con asma extrínseco, en períodos asintomáticos para evitar una crisis severa.
2. Pacientes con insuficiencia renal para evitar que disminuya la perfusión renal.
3. Pacientes con enfermedad reumática tratados con antiinflamatorios no esteroideos, para evitar un rebrote de la enfermedad.
4. Pacientes tratados con esteroides, a dosis iguales o mayores a 30 mg de Prednisona por espacio superior a 7 días, en los pasados 12 meses.*
5. Pacientes que han recibido una única administración de esteroides en las dos semanas previas, pues puede ser insuficiente en estas situaciones.



repeMIR

Indicaciones de Corticoides:

- Arteritis de la temporal (dosis altas) (8+).
- Polimialgia reumática (a dosis bajas) (3+).
- Wegener junto con Ciclofosfamida (4+).
- Asma persistente leve-moderada inhalados junto con B₂ agonistas (9+).
- Púrpura Trombocitopénica Idiopática (3+).
- Recaídas de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (3+) y Esclerosis Múltiple (2+).

4.4. Efectos adversos

A. ENDOCRINOS

- Síndrome de Cushing por supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. La mejor medida para evitar síndrome de Cushing yatrogénico consiste en administrar la dosis total de 48 horas en una dosis única matutina de esteroide de acción intermedia a días alternos (MIR) (ese cambio puede realizarse una vez se haya obtenido el efecto deseado).
- Insulinorresistencia (MIR): Diabetes mellitus, hirsutismo.
- Aumento de peso (MIR).
- Dislipemia: elevación de LDL y TAG
- Trastornos menstruales.
- Retraso del crecimiento.

MIR 08 (8869): El uso clínico de los glucocorticoides frecuentemente conlleva el desarrollo de complicaciones. Todas las que se enumeran lo son **SALVO** una. Indíquela:

1. Aumento de peso.
2. Diabetes Mellitus.
3. Osteoporosis.
4. Disminución de la presión intraocular.*
5. Miopatía.

B. APARATO LOCOMOTOR

- Osteoporosis (2 MIR) añadir suplementos de calcio y vitamina D y Bifosfonatos en los pacientes con alto riesgo.
- Necrosis avascular (3 MIR) sobre todo de la cabeza del fémur.

MIR 09 (9146): Paciente de 48 años tratado con corticoides por haber sufrido anteriormente un proceso autoinmune, presenta dolor en región inguinal de la cadera derecha al que no dio importancia pero posteriormente ha ido en aumento progresivamente el dolor y la limitación funcional que no ceden actualmente a la medicación. ¿Cuál sería el diagnóstico?:

1. Artritis reumatoide.
2. Artritis postraumática.
3. Necrosis avascular de cabeza femoral.*
4. Artritis secundaria a displasia congénita de cadera.
5. Trocanteritis del trocánter mayor del fémur.

MIR 09 (9142): Un hombre de 70 años es diagnosticado de arteritis temporal de células gigantes. Se debería iniciar el tratamiento con:

1. Prednisona 20 mg cada día.
2. Prednisona 40-60 mg cada día.
3. Prednisona 40-60 mg cada día y ciclofosfamida.
4. Prednisona 40-60 mg cada día. Calcio y Vitamina D y isfosfonatos.*
5. Ciclofosfamida oral.

MIR 11 (9694): La necrosis de los maxilares está relacionada con la administración de:

1. Bifosfonatos.*
2. Terramicina.
3. Cisplatino.
4. Calcio.
5. Corticoides.

- Retraso de consolidación de fracturas (MIR).
- Miopatía (MIR).

C. DERMATOLÓGICOS

- Mala cicatrización de heridas.
- Atrfia dérmica.
- Acné.

D. OFTALMOLÓGICOS

- Catarata subcortical posterior.
- Glaucoma (2 MIR) indiferenciable del Glaucoma Primario de Ángulo Abierto o Glaucoma Crónico Simple.

MIR 94 (3748): En un paciente sometido a tratamiento con las siguientes drogas sistémicas, ¿cuál es la responsable más probable de aparición de un glaucoma?

1. Penicilina.
2. Betabloqueantes.
3. Acido acetil salicílico.
4. Corticoides.*
5. Tetraciclinas

E. NEUROPSICOLÓGICOS

- Depresión, manía (2 MIR) Psicosis. Insomnio. La aparición de un episodio depresivo no siempre anuncia una respuesta similar con un segundo tratamiento. Sin embargo, se aconseja el tratamiento profiláctico con Litio en el segundo tratamiento (MIR).

MIR 94 (3787): ¿Cuál puede ser el cuadro psicopatológico aquejado por una paciente afecta de Lupus Sistémico en tratamiento con corticoides, que presenta repentinamente una euforia desconocida en ella, frecuentando discotecas y vistiendo de manera extravagante, mostrándose ofensiva y a la vez seductora con el personal masculino de la clínica que la atiende?:

1. Fuga psicógena.
2. Estado crepuscular.
3. Trastorno del estado de ánimo por esteroides.*
4. Psicosis por Lupus Sistémico.
5. Trastorno bipolar por Lupus Sistémico.

F. CARDIOVASCULARES

- Hipertensión arterial y edemas.
- Alcalosis metabólica hipopotasémica.

G. GASTROINTESTINALES

- Úlcera y hemorragia digestiva (sospecha si anemia durante el tratamiento con corticoides) (MIR).
- Pancreatitis.

MIR 01 (6982): ¿En qué pacientes NO es necesario realizar la profilaxis de la gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos?:

1. Pacientes de edad avanzada.
2. Antecedentes previos de úlcera.
3. Antecedentes previos de sintomatología digestiva en relación con el consumo de antiinflamatorios no esteroideos.
4. Tratamiento concomitante con corticoides o anticoagulantes.
5. Cualquier paciente hospitalizado, con independencia de su situación clínica.*

H. INFECCIONES

- Favorece infecciones por Cándida.
- Quimioprofilaxis secundaria de TBC indicada en pacientes con Mantoux positivo en tratamiento prolongado con corticoides (MIR).



repeMIR

Efectos adversos de los corticoides:

- Osteoporosis (2+) y necrosis avascular de la cabeza del fémur (3+).
- Glaucoma (2+).
- Trastorno del ánimo (2+).

5. Cromonas

- Cromoglicato sódico, Nedocromil sódico.
- **Mecanismo de acción:** inhibición de la degranulación de mastocitos y células cebadas (MIR). Son fármacos de acción preventiva no broncodilatadores (2 MIR).
- **Indicaciones:**
 - Rinitis y Conjuntivitis alérgica (MIR).
 - Hipersensibilidad a la leche de vaca (MIR).
 - Prevención del ataque de asma en alérgeno conocido (especialmente útiles en ataques por ejercicio o aire frío y en asma por alérgeno conocido, profesional) (2 MIR).
- **Efectos adversos:** no posee efectos adversos significativos. Irritación local.

6. Antagonistas de los leucotrienos

- Montelukast
- **Mecanismo de acción:** antagonista de leucotrienos. Efecto broncodilatador y en menor medida antiinflamatorio.
- **Farmacocinética:** administración oral en dosis única nocturna con adecuada biodisponibilidad. Metabolismo hepático y excreción biliar.
- **Indicaciones:**
 - Asma persistente leve-moderada en los que no sea posible o suficiente el uso de B₂ agonistas + CT inhalados.
 - Rinitis alérgica.
 - Profilaxis del asma por ejercicio físico.
- **Efectos adversos:** cefalea, dolor abdominal, insomnio.

MIR 06 (8502): Los antagonistas de los receptores cisteinil leucotrienos:

1. Causan alta incidencia de reacciones adversas.
2. Son el tratamiento de primera elección en el asma aguda.
3. Tienen efecto antiagregante plaquetario.
4. Son útiles como tratamiento complementario en el asma leve y moderada.*
5. Son de primera elección en bronquitis aguda.

7. Antigotosos

7.1. Gota aguda

- El tratamiento de elección del ataque de gota son los AINE (10 MIR).
- Colchicina inhibe la liberación del factor quimiotáctico leucocitario inducido por cristales y también es eficaz para el ataque de gota (8MIR). Sus efectos adversos frecuentes (80%) han limitado su uso: gastrointestinales (vómitos, dolor abdominal y diarrea), melodepresión, depresión respiratoria, convulsiones, depresión... Colchicina es útil en la fiebre mediterránea familiar (MIR).
- Alternativas: Glucocorticoides intraarticulares o sistémicos (3 MIR).



repeMIR

Gota aguda: AINEs (10+), Colchicina (8+) o Glucocorticoides (3+).

MIR 06 (8361): En relación con el tratamiento de la artritis gótica aguda, indique cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA**:

1. A pesar de su gran eficacia, la Colchicina produce efectos secundarios en el 80% de los pacientes.
2. Las inyecciones intraarticulares de glucocorticoides pueden ser útiles.
3. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) deben mantenerse hasta 3 o 4 días después de la desaparición de todos los signos inflamatorios.
4. Si existe hiperuricemia asociada, debe iniciarse tratamiento con Alopurinol sin esperar a la resolución del episodio agudo, para prevenir así futuros ataques de gota.*
5. Una alternativa a la Colchicina y los AINE es emplear glucocorticoides a dosis bajas.

7.2. Hipouricemiantes

- El tratamiento hipouricemiante está indicado en caso de hiperuricemia sintomática (2 MIR).
- En situaciones de hiperuricemia tenemos dos opciones:
 - Aumentar la excreción renal de ácido úrico.
 - Disminuir la síntesis de ácido úrico.

A. URICOSÚRICOS Sulfpirazona, Probenecid

- Mecanismo de acción: aumento de la secreción renal de ácido úrico (MIR).
- Indicaciones: <60 años, $\text{ClCr} > 80 \text{ ml/min}$ (2 MIR), uricosuria <700 mg/día con dieta normal (MIR), sin antecedentes de cálculos (2 MIR).
- Efectos adversos: hipersensibilidad y gastrointestinales.

B. ANTIHIPERURICÉMICOS Alopurinol

- Mecanismo de acción: inhibición de xantina oxidasa (disminuye síntesis de ácido úrico) (MIR).
- Indicaciones: $\text{ClCr} < 80 \text{ ml/min}$, uricosuria >700 mg/día (2 MIR), gota con tofos (2 MIR), nefrolitiasis de ácido úrico (2 MIR), o intolerancia a uricosúricos. Su introducción debe demorarse hasta que se haya resuelto al ataque actual con antiinflamatorios o con Colchicina (5 MIR) y la introducción debe de ser gradual hasta una dosis que consiga una uricemia inferior a 6 mg/dL (MIR). En los primeros meses de tratamiento se aconseja asociar dosis bajas de Colchicina para prevenir nuevos ataques (MIR). En el caso de que un paciente que ya estaba en tratamiento con Alopurinol presente un ataque de gota no es recomendable suspender el Alopurinol para evitar cambios bruscos en los niveles plasmáticos de ácido úrico (MIR).



repeMIR

Si existe hiperuricemia y gota conviene retrasar el inicio de Alopurinol (5+) pero en el paciente que ya lo tomaba debe mantenerse (1+).

MIR 02 (7343): Hombre de 56 años, con antecedentes de ataque agudo de gota hace 2 años y ácido úrico elevado (8,5 mg/dl), que refiere dolor tipo cólico en fosa renal derecha ocasionalmente; en la ecografía de aparato urinario tiene una imagen con sombra acústica posterior compatible con litiasis de 2x1 cm., en pelvis renal derecha. En la urografía intravenosa se aprecia una imagen radiotransparente en pelvis renal derecha de aproximadamente 2 cm. de diámetro máximo. ¿Cuál de las siguientes opciones constituirá el tratamiento inicial más apropiado?

1. Litotricia extracorpórea por ondas de choque.
2. Nefrolitotomía percutánea.
3. Hidratación y ácido acetohidroxámico.
4. Ureteroscopia y extracción endoscópica del cálculo.
5. Hidratación, alcalinización de la orina con citrato potásico y Alopurinol.*

MIR 11 (9620): Hombre de 62 años con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento con Captoprilo, úlcera duodenal y urolitiasis por ácido úrico. Consulta por crisis de podagra típica similar a otras presentadas en los últimos dos años. En la exploración se observan tofós en ambos pabellones auriculares. Los análisis muestran ácido úrico 10.1 mg/dl, creatina 1.5 mg/dL. Indique cuál de las siguientes respuestas es **FALSA** en relación con su posible tratamiento con Alopurinol.

1. Su empleo es de segunda elección, cuando han fracasado los uricosúricos.*
2. Su empleo por tiempo prolongado es prácticamente obligado porque existen tofos.
3. Su introducción debe demorarse hasta que se haya resuelto al ataque actual con antiinflamatorios o con Colchicina.
4. Su introducción debe ser gradual hasta una dosis que consiga una uricemia inferior a 6 mg/dL.
5. En los primeros meses de tratamiento se aconseja asociar dosis bajas de Colchicina para prevenir nuevos ataques.

MIR 11 (9602): Un paciente hiperuricémico que habitualmente toma 100 mg de Alopurinol al día acude a urgencias con dolor agudo y signos inflamatorios en rodilla derecha. Se realiza artrocentesis y en el microscopio de luz polarizada se observan cristales intracelulares con birrefringencia negativa. ¿Qué actitud terapéutica entre las que a continuación se indica, es la más adecuada en este caso?

1. Suspender Alopurinol e iniciar tratamiento con Colchicina.
2. Suspender Alopurinol y comenzar con AINE.
3. Añadir un AINE hasta que la crisis remita*
4. Aumentar la dosis de Alopurinol a 300 mg/día.
5. Sustituir el Alopurinol por un uricosúricos.

- Efectos adversos: gastrointestinales, hepatitis, vasculitis, depresión, erupción cutánea.

8. Fármacos antirreumáticos de acción lenta (FARAL)

8.1. Indicaciones

- Sección poco importante ya que los inmunosupresores como Metotrexate y los nuevos inmunomoduladores los han dejado obsoletos en la mayoría de las indicaciones. La pregunta más reciente se refiere a la utilidad de la Cloroquina para la porfiria cutánea tarda.
- Indicaciones
 - Antipalúdicos (Cloroquina e Hidroxicloroquina (MIR) son útiles en la porfiria cutánea tarda (MIR).
 - D-Penicilamina, en Wilson, esclerodermia y cistinuria.

MIR 06 (8352) Hombre de 50 años que consulta por presentar lesiones ampollasas y erosiones tras exposición solar. Señala que la orina, ocasionalmente, adquiere una tonalidad oscura. El laboratorio nos informa de la existencia de un discreto aumento de transaminasas, siendo la excreción urinaria de uroporfirina superior a 200 ug/l. Ante este cuadro el diagnóstico y tratamiento correcto es:

1. Porfiria de Doss, debiendo indicar profilaxis con compuestos de plomo.
2. Porfiria aguda intermitente, cuyas crisis se evitan con clorodiacepóxido.
3. Porfiria cutánea tarda, siendo eficaz la cloroquina.
4. Protoporfiria eritropoyética. Su tratamiento consiste en sangrías periódicas.
5. Porfiria congénita de Günther. En algunas ocasiones son eficaces las tetraciclinas al ser estos antibióticos excelentes protectores solares.

8.2. Efectos adversos

- Alteraciones mucocutáneas, mielod depresión y trastornos gastrointestinales son RAM comunes a todos FARAL.
- Antipalúdicos: retinopatía (3 MIR) por la alta concentración que alcanza en la capa del epitelio pigmentario de la retina y alteraciones cutáneas.

- D-penicilamina: síndrome lupus-like y otras enfermedades de tipo inmune como Miastenia Gravis, Pénfigo y Glomerulonefritis membranosa.



repeMIR

Cloroquina produce retinopatía (3+).

9. Nuevos inmunomoduladores

Ver tema XI



RESUMEN DE FARMACOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN Y ANALGESIA

1.- ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)-ANALGÉSICOS MAYORES-CORTICOIDES

	AINEs	OPIOIDES	CORTICOIDES
Mecanismo de Acción	<ul style="list-style-type: none"> Inhibición de Ciclooxygenas 1 y 2 (MIR) <ul style="list-style-type: none"> o Antiinflamatorios o Analgésicos (Techo Analgésico) o Antitérmicos o Antiagregante 	<ul style="list-style-type: none"> Agonistas / Antagonistas de receptores μ κ y δ del SNC <ul style="list-style-type: none"> o Analgesia (Techo Analgésico) o Antitusígenos o Antidiarreicos o Tratamiento Disnea o Tratamiento Drogodependencias o Anestesia 	<ul style="list-style-type: none"> Antiinflamatorios e Inmunosupresores Metabolismo: Hiperglucemiante y Lipólisis periférica y Lipogénesis central (obesidad central) Retención hidrosalina
Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedades inflamatorias: AR (MIR) EAP (2MIR) Gota (10MIR), Tiroiditis Quervain (4MIR). Analgesia: cólico, cefalea, artromialgias, dismenorrea (7MIR) Antitérmicos Antiagregante (AAS) prevenir ECV (3MIR) 	<ul style="list-style-type: none"> Dolor intensidad moderada-grave (7MIR): Morfina, Fentanilo TD y oral submucosa. Tos: Codeína Dextropropoxifeno Diarrea: Loperamida Disnea: Edema Agudo Pulmón (7MIR) y terminal (2MIR) Drogas: Metadona: dependencia a Opiáceos (3MIR) y Naltrexona: mantenimiento abstinencia a Opiáceos y Alcohol (MIR) Anestesia: Fentanilo 	<ul style="list-style-type: none"> GRS: insuficiencia suprarrenal e Hiperplasia Suprarrenal Congénita (MIR) Neuropatías: Asma (9MIR) EPOC o Fibrosis Pulmonar Idiopática... (MIR) Enf. inmunomediadas: Arteritis Temporal (8MIR); Polimialgia Reumática (3MIR); Arteritis Takayasu; Wegener (4MIR); PTI (3MIR). Tratamiento brotes de EEII (3MIR) y EM (2MIR) Neoplasias hematológicas y metástasis SNC (MIR).
Efectos Adversos	<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinales (dispepsia, úlceras duodeno-yeyunales) (2MIR) Nefrotoxicidad aguda (2MIR) y Crónica (3MIR) Hipertensión arterial (MIR) Hipersensibilidad (2MIR) / Reye (2MIR) SNC: mareo Hic (2MIR) Hepatotoxicidad (Paracetamol) (5MIR) 	<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinales (Vómitos y Estreñimiento) (MIR) SNC: Sedación (MIR); depresión del CR (raro) (2MIR). Meperidina: Mioclonias Genitourinarios: polaquiuria y tenesmo. Tolerancia, dependencia física y psicológica (2MIR) 	<ul style="list-style-type: none"> Endocrinos: Cushing (MIR) Insulinorresistencia y dislipemia (MIR) Cardiovasculares: hipertensión arterial Locomotor: Osteoporosis (2MIR); Necrosis avascular (3MIR) y Miopatía SNC: Manía > Depresión (2MIR) Oftalmológico: Catarata y Glaucoma (2MIR) Dérmicos: Acné y Atrfia Dérmica Gastrointestinales: úlcera (+IBP) (MIR)

2.- CROMONAS

- Cromoglicato sódico, Nedacromil sódico.
- Mecanismo de acción:** inhiben la degranulación de mastocitos y células cebadas. No son broncodilatadores
- Indicaciones:** rinitis alérgica.
- Efectos adversos:** no posee efectos adversos significativos.

3.- ANTAGONISTAS DE LEUCOTRIENOS.

- Montelukast
- Mecanismo de acción:** antagonista de leucotrienos. Efecto broncodilatador y antiinflamatorio bronquial.
- Indicaciones:** asma leve-moderada. Rinitis alérgica.
- Efectos adversos:** cefalea, dolor abdominal, insomnio.

4.- ANTIGOTOSOS

TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA

ATAQUE AGUDO DE GOTA

Elección AINEs (10MIR).

Alternativas: Colchicina (8MIR) o glucocorticoides intrarticulares / sistémicos (3MIR).

Terapia Hipouricemiante: demorar la introducción (5MIR) pero mantener si ya lo tomaba (MIR).

TRATAMIENTO HIPOURICEMIANTE

Indicado: Hiperuricemia sintomática (gota, cálculo, tofo...).

Objetivo: ácido úrico < 6mg /dL

URICOSÚRICOS: Sulfinpirazona

Aumentan excreción renal ácido úrico

HIPOURICEMIANTES: Alopurinol

Disminuyen síntesis de ácido úrico

INDICADO	URICOSÚRICOS: Sulfinpirazona
I	Edad < 60 años
N	Función renal FG > 80ml/min (2MIR)
D	Á. úrico orina/ 24h < 700mg dieta normal
C	Nefrolitiasis-(MIR)
A	Tefos
D	
O	
R	Hipersensibilidad
A	Trastornos gastrointestinales
M	

INDICADO	HIPOURICEMIANTES: Alopurinol
I	Edad > 60 años
N	Función renal alterada FG < 80mg/dl (2MIR)
D	Á úrico orina/24h > 700mg dieta normal
C	Á úrico orina/24h > 600mg restricción purinas
A	Nefrolitiasis (indep de ataque gota)
D	Tofos (2MIR)
O	
R	Hipersensibilidad
A	Trastornos gastrointestinales
M	Hepatopatía

5.- ANTIRREUMÁTICOS DE ACCIÓN LENTA FARAL

Tema poco rentable. Recordar que la Cloroquina se usa en la porfiria cutánea tarda y puede provocar retinopatía (3MIR).

1. Antitrombóticos

1.1. Clasificación

A. INHIBIDORES DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO

• **AAS:** inhibición irreversible de COX disminuyendo la producción de TXA2 (una sola dosis inhibe el correcto funcionamiento de las plaquetas durante 4-6 días). Son suficientes dosis diarias de 100-300mg.

• **Trifusal:** inhibición irreversible de COX.

B. ACTUACIÓN SOBRE LA MEMBRANA

• **Ticlopidina (500 mg/día)** inhibición irreversible del receptor plaquetario P2Y12 lo que impide la unión del ADP a su receptor plaquetario. Esto reduce la activación de la GP IIb/IIIa inhibiendo la agregación plaquetaria. Efectos adversos: diarrea, rash, neutropenia y Púrpura Trombocitopénica Trombótica.

• **Clopidogrel:** (75 mg/día): estructura y mecanismo similar a Ticlopidina. Eficacia igual a AAS en la prevención secundaria del ictus isquémico aterotrombótico, IAM y de la mortalidad en angina inestable.

• **Abciximab:** antagonismo del complejo GP IIb/IIIa (MIR). Uso exclusivo hospitalario en SCASEST.

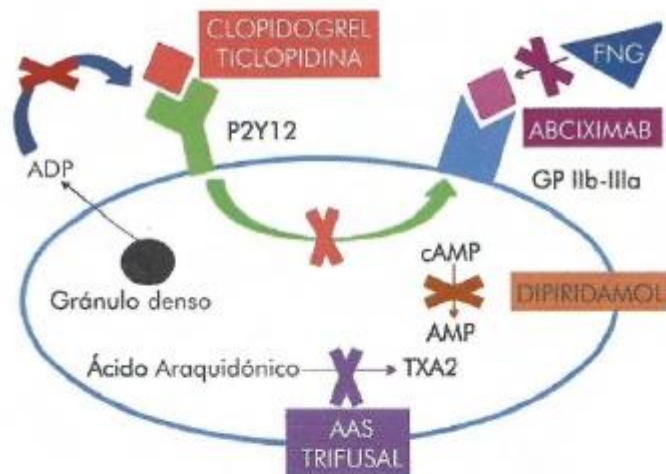
C. ELEVADORES DEL AMPC

• **Dipiridamol:** inhibición de la captación celular de adenosina que es vasodilatadora y antiagregante. Requiere ser asociado a AAS.

• **Prostaciclina:** (PG-I₂) y derivados (Iloprost, Ciprosteno). La Prostaciclina es un potente antiagregante. Iloprost (MIR) es un análogo de la PG-I₂ utilizado en enfermedad vascular periférica por sus efectos antiagregante y vasodilatador.

D. OTRAS MEDIDAS

• Medidas terapéuticas para elevar la cifras de plaquetas: Corticosteroides, Danazol, Azatioprina, Ciclofosfamida. Gamma globulina IV, eleva rápidamente las plaquetas ya que consigue un bloqueo temporal de fagocitos (MIR) pero tiene un efecto transitorio y supone un elevado coste, por lo que se emplea para aumentar el recuento plaquetario de manera temporal.



1.2. Indicaciones

• Síndrome Coronario Agudo

- SCACEST (3 MIR): AAS + Heparina + Angioplastia.
- SCASEST (3 MIR): AAS + Clopidogrel + Heparina + Abciximab.

MIR 06 (8306): Paciente de 50 años con episodios recurrentes de dolor precordial en la última semana, motivo por el que acude al servicio de urgencias de un hospital comarcal que no tiene laboratorio de hemodinámica. El electrocardiograma muestra descenso transitorio del segmento ST durante uno de los episodios de dolor y la primera determinación analítica muestra valores de troponina T de 2,35 ng/mL (rango normal del laboratorio 0.00-0.20 ng/mL). ¿Cuál de las siguientes pautas de tratamiento anti-trombótico le parece más adecuada?:

1. AAS y Acenocumarol.
2. AAS y Heparina.
3. AAS, Clopidogrel, Heparina y un inhibidor de la GP IIb/IIIa.*
4. AAS, Heparina y Bivaluridina.
5. Con un inhibidor de la GP IIb/IIIa es suficiente.

• Prevención primaria y secundaria de:

- Enfermedad cerebrovascular aterotrombótica (MIR).
- Enfermedad cardiovascular (2 MIR).

MIR 98 (5489): Un paciente de 65 años, con antecedentes de HTA e hipercolesterolemia, sufre un accidente isquémico transitorio en territorio carotideo derecho. La valoración clínica y el ECG no muestran evidencia de cardiopatía. Se realiza arteriografía cerebral que muestra estenosis de la arteria carótida interna derecha del 30%. ¿Qué medida terapéutica estaría indicada en este paciente?:

1. Anticoagulación.
2. Cirugía carotídea.
3. Angioplastia carotídea.
4. Antiagregantes plaquetarios.*
5. Ninguna.

MIR 10 (9342): Tras el alta hospitalaria en un paciente que ha sufrido un infarto agudo de miocardio todo lo siguiente está indicado EXCEPTO:

1. Tratamiento con betabloqueantes.
2. Reposo.*
3. Control estricto de niveles de colesterol LDL.
4. Antiagregantes plaquetarios.
5. Abandono hábito tabaquico.

- Prevención de oclusión de injerto tras realizar un by-pass arterial.
- Prevención de oclusión de stent coronario: AAS + Clopidogrel durante tiempo variable según stent recubierto/no recubierto (2 MIR). Si es necesaria una cirugía, hay que retirar Clopidogrel 7 días antes y sustituirlo por Heparina de bajo peso molecular, administrando la última dosis 12 horas antes de la intervención y mantener AAS hasta el día de la intervención (MIR).

MIR 12 (9778): Respecto a la anatomía coronaria de este paciente, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es INCORRECTA?:

1. El tronco de la coronaria izquierda es normal, sin placas de aterosclerosis.*
2. El catéter llega a la coronaria izquierda por vía arterial, pudiendo emplearse diversas vías de acceso (femoral, radial...).
3. La necesidad de revascularización coronaria, percutánea o quirúrgica, depende de la gravedad de las lesiones, de los síntomas y de la extensión de la isquemia miocárdica.
4. Si se realiza tratamiento de la estenosis de la descendente anterior con angioplastia e implante de stent fármacoactivo, se debe mantener durante meses un tratamiento antiagregante plaquetario doble, con aspirina asociada a clopidogrel, prasugrel o ticagrelor.
5. Las lesiones responsables de los síndromes coronarios agudos son placas aterosclerosas que sufren roturas o erosiones.

MIR 12 (9901): Un paciente de 56 años de edad va a ser intervenido por un cáncer de esófago en las próximas cuatro semanas. Entre sus antecedentes personales destaca una cardiopatía isquémica que precisó de la implantación, 11 meses antes, de 4 endoprótesis coronarias ("stents") recubiertas con fármacos. Por ese motivo se encuentra en tratamiento con doble antiagregación plaquetaria con 100 mg de ácido acetilsalicílico y 75 mg de clopidogrel al día. ¿Qué decisión se debería tomar sobre la antiagregación preoperatoria del paciente?:

1. Suspender ambos antiagregantes plaquetarios 7 días antes de la operación, por el riesgo de hemorragia durante la intervención.
2. Sustituir la doble antiagregación 7 días antes de la intervención por heparina de bajo peso molecular, a una dosis de 0,5 mg por Kg de peso cada 12 horas, administrando la última dosis 12 horas antes de la intervención quirúrgica.
3. Suspender el clopidogrel 7 días antes de la operación y mantener el ácido acetil salicílico hasta el día de la intervención, para prevenir la obstrucción de los "stents" coronarios sin aumentar en exceso el riesgo de hemorragia intraoperatoria.*
4. Mantener los dos antiagregantes plaquetarios 7 días antes de la intervención, dado que existe un riesgo muy elevado de obstrucción de los "stents" coronarios.
5. Suspender el ácido acetil salicílico, mantener el clopidogrel hasta la intervención y complementar con heparina de bajo peso molecular hasta 12 horas antes de la misma.

- Enfermedad arterial periférica para evitar la progresión.



Antiagregación indicada en SCASEST (3+), SCACEST (3+), prevención de la enfermedad cardio-cerebro-vascular (3+) y prevención de oclusión de stent coronario (2+).

1.3. Efectos adversos

- AAS: consultar apartados anteriores.
- Clopidogrel: gastrointestinales, vértigo, mareo.
- Ticlopidina: PPT.

MIR 13 (10105): Una paciente de 67 años en tratamiento con Ticlopidina acude a urgencias con cefalea, astenia y petequias en extremidades inferiores. En la analítica presenta hemoglobina 8,2 g/dl, VCM 100 fl, plaquetas 25000/ul y leucocitos 7500/ul con fórmula normal. La cifra de reticulocitos está elevada y en el frotis de sangre se observan numerosos esquistocitos. Los estudios de coagulación (TTPA, TP y Fibrinógeno) son normales. En la bioquímica destaca LDH 2700 UI/l y bilirrubina 2,6 mg/dl. ¿Cuál es el diagnóstico más probable de la paciente?

1. Púrpura trombocitopénica autoinmune.
2. Púrpura trombótica trombocitopénica.*
3. Aplasia medular.
4. Trombocitopenia inducida por fármacos.
5. Coagulación intravascular diseminada.

1.4. Interacciones

- El uso de Omeprazol y Esomeprazol reduce el efecto antiagregante del Clopidogrel. El Clopidogrel es un profármaco que debe ser metabolizado por CYP3A4 para obtener su metabolito activo. Omeprazol es metabolizado por la misma enzima por lo que su competición produce menor metabolización del Clopidogrel. Estas recomendaciones no se aplican actualmente al resto de IBP.

2. Anticoagulantes

2.1. Anticoagulantes orales

- **Acenocumarol**
- **Mecanismo de acción:** inhibidores de la epóxido reductasa (MIR). Los factores de la coagulación II, VII, IX y X, y las proteínas C y S (el factor más sensible es el VII) necesitan vitamina K en forma oxidada y esta reducción está catalizada por la epóxido reductasa.
 - El efecto aparece a las 24-72 horas (MIR) por lo que NO es útil para la anticoagulación inmediata.
 - Se controla con el tiempo de protrombina (2 MIR) expresado como INR. El INR debe estar entre 2-3 (4 MIR) pero los pacientes con el anticoagulante lúpico con tromboembolias o portadores de válvulas cardíacas mecánicas requieren INR de 3-4 (MIR).



Acenocumarol se controla con el tiempo de protrombina (2+) que debe de estar habitualmente entre 2-3 (4+).

MIR 00FAM (6510): El objetivo terapéutico a alcanzar en un paciente en el que se inicia tratamiento con Acenocumarol por haber presentado un segundo episodio de embolismo pulmonar es prolongar el tiempo de protrombina hasta alcanzar un INR (International Normalized Ratio) entre:

1. 1-2
2. 1,5-2
3. 2-3*
4. 3-4
5. 4-5

MIR 04 (7582): En el tratamiento del síndrome antifosfolípido es cierto que:

1. La presencia de anticuerpos antifosfolípido en una embarazada sin antecedente de trombosis o abortos es una indicación para iniciar el tratamiento.
2. La anticoagulación se realiza en la actualidad con heparina de bajo peso molecular, ya que con este procedimiento no se requieren controles.
3. La anticoagulación manteniendo un INR alto (~3) es el tratamiento de elección en pacientes que ya han tenido trombosis.*
4. La anticoagulación no es efectiva si no va acompañada de tratamiento inmunosupresor.
5. En episodios trombóticos se deben emplear los corticoides además de la aspirina.

- **Indicaciones:**

- **PREVENCIÓN** de eventos embólicos:

- Prevención primaria de eventos embólicos en pacientes con fibrilación auricular y comorbilidad vascular (MIR).
- Prevención secundaria de ictus en pacientes con fibrilación auricular y antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) de origen embólico (8 MIR).

MIR 07 (8656): Hombre de 76 años con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento con Enalapril que consulta por presentar de forma brusca disartria y hemiparesia derecha que desaparece en doce horas. Eco-Doppler de troncos supraaórticos: ateromatosis carotídea bilateral con estenosis del 55% en la carótida izquierda, y del 30% en la derecha. Electrocardiograma: fibrilación auricular con respuesta ventricular a 90 lpm. TAC craneal: normal. Para la prevención de nuevos episodios su tratamiento inicial sería:

1. Acenocumarol, ajustándolo a la dosis que consiga un INR de 2.5.*
2. Ácido acetil salicílico: 300 mg al día.
3. Clopidogrel: 75 mg al día.
4. Angioplastia transluminal percutánea carotídea izquierda.
5. Endarterectomía carotídea izquierda.

- Prevención primaria o secundaria de eventos embólicos en pacientes con disfunción ventricular (3 MIR).

MIR 11 (9577): Una mujer de 78 años con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento con amlodipino ingresó hace 3 meses por debut de insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular. Acude a su consulta para revisión cardiológica. El informe de alta muestra el resultado del ecocardiograma que evidencia disfunción ventricular izquierda moderada y el tratamiento al alta: se suspendió el amlodipino y se inició furosemida y enalapril. La paciente refiere encontrarse mejor sin cansancio y con menos edema de piernas pero todavía no está del todo bien. A la exploración física comprueba que no existen signos de insuficiencia cardíaca pero llama la atención unas cifras de presión arterial y frecuencia cardíaca de 150/90 mm Hg y 120 lpm, respectivamente. El ECG muestra una fibrilación auricular a 110-120 lpm. ¿Qué tratamiento tiene más probabilidades de mejorar los síntomas y reducir la mortalidad por eventos cardiovasculares?:

1. Digoxina y Ácido Acetilsalicílico.
2. Atenolol y Ácido Acetilsalicílico.
3. Verapamilo y Acenocumarol.
4. Carvedilol y Acenocumarol.*
5. Carvedilol y Clopidogrel.

- Prevención primaria o secundaria de eventos embólicos en pacientes con valvulopatía mitral y FA (2 MIR) y en aquellos con prótesis metálicas (4 MIR).

MIR 04 (7794): Mujer de 55 años que es sometida a recambio valvular mitral mediante una prótesis mecánica bivalva. El postoperatorio cursa de forma normal, la paciente es dada de alta al séptimo día en ritmo sinusal y con un ecocardiograma de control que muestra una prótesis normofuncionante y una función ventricular izquierda conservada. ¿Qué régimen de anticoagulación y/o antiagregación recomendaría a largo plazo en dicha paciente?:

1. Anticoagulación oral durante 3 meses para mantener INR entre 2,5-3,5 y posteriormente Clopidogrel, 1 comprimido al día, suspendiéndola anticoagulación oral.
2. Anticoagulación oral para mantener INR entre 4-5 de forma indefinida.
3. Anticoagulación oral para mantener INR entre 3-4 de forma indefinida.*
4. AAS 250mg/24h de forma indefinida.
5. Anticoagulación oral para mantener INR entre 2-3 más AAS 125 mg/24 de forma indefinida.

MIR 13 (10073): En la elección del tipo de prótesis valvular cardiaca (biológica o mecánica) a implantar en un paciente se deben considerar diversos aspectos y características del enfermo y de la prótesis. Atendiendo a lo mencionado, señale el enunciado **INCORRECTO**:

1. La anticoagulación permanente es necesaria en las prótesis mecánicas.
 2. En general las prótesis biológicas se indican en pacientes jóvenes, con esperanza de vida larga.*
 3. Las prótesis biológicas estarían indicadas en casos que presenten contraindicación formal para la anticoagulación.
 4. La velocidad de deterioro estructural de una prótesis biológica es inversamente proporcional a la edad del sujeto.
 5. Las prótesis biológicas no precisan anticoagulación permanente.
- o Prevención de nuevos eventos tromboticos en pacientes con trombofilia (2 MIR).

MIR 03 (7582): (83) En el tratamiento del síndrome antifosfolípido es cierto que:

1. La presencia de anticuerpos antifosfolípido en una embarazada sin antecedente de trombosis o abortos es una indicación para iniciar el tratamiento.
2. La anticoagulación se realiza en la actualidad con heparina de bajo peso molecular, ya que con este procedimiento no se requieren controles.
3. La anticoagulación manteniendo un INR alto (~3) es el tratamiento de elección en pacientes que ya han tenido trombosis.
4. La anticoagulación no es efectiva si no va acompañada de tratamiento inmunosupresor.
5. En episodios tromboticos se deben emplear los corticoides además de la aspirina.

- Tratamiento de mantenimiento (tras Heparinización en fase aguda) de Tromboembolismo Pulmonar (TEP) (3 MIR) y Trombosis Venosa Profunda (TVP) (MIR).

MIR 95 (4336): Un varón de 40 años, no fumador, deportista y sin antecedentes patológicos de interés, acude a la urgencia porque, tras una semana encamado por un esguince de tobillo, nota en las últimas doce horas dolor a lo largo de la cara interna del muslo derecho. Una hora antes de llegar al centro, ha notado dolor de instauración brusca en costado izquierdo, que aumenta con la respiración y la tos y ligera disnea. A la exploración se observa dolor a la presión del muslo, con aumento local de temperatura y un diámetro del muslo, aumentado respecto al contralateral; la exploración cardiopulmonar y la placa de tórax son absolutamente normales. Una ecografía con Doppler del muslo derecho muestra una trombosis venosa profunda a ese nivel que se confirma con flebografía. ¿Qué opción considera más eficiente, de entre las siguientes, en esa situación?:

1. Practicar inmediatamente una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión, antes de iniciar tratamiento, para estar seguros de la existencia o no de embolismo pulmonar y poder decidir el tratamiento sobre bases objetivas.

2. Como la placa de tórax es absolutamente normal, basta con hacer, de entrada, la gammagrafía de perfusión para poder decidir el tratamiento sobre bases objetivas, pues la de ventilación no aportará nada al caso.
3. Iniciar el tratamiento con heparina y hacer, con menos urgencia, la gammagrafía de ventilación/perfusión con objeto de modificar el tratamiento, si la misma es anormal.
4. Poner tratamiento con heparina y cambiarlo a los quince días a dicumarínicos, hasta completar tres a seis meses, sin hacer gammagrafías pulmonares.*
5. Hacer gammagrafía pulmonar de perfusión solamente. Si es positiva, poner tratamiento con heparina y cambiarlo posteriormente a dicumarínicos, hasta completar tres a seis meses. Si es negativa, dar de alta al enfermo indicándole que tome dicumarínicos durante una semana.



repeMIR

Acenocumarol indicaciones: Prevención primaria o secundaria de eventos embólicos en pacientes con fibrilación auricular (9+) o con disfunción ventricular (3+) o con valvulopatía mitral y fibrilación auricular (2+) y en aquellos con prótesis metálicas (4+) o en pacientes con trombofilia (2+). Tratamiento de mantenimiento del TEP y TVP (4+).

• Efectos adversos

- o Hemorragia: el más frecuente e importante. Su antídoto inmediato es el plasma fresco congelado o complejo protrombínico ya que si se administrara vitamina K, su antídoto específico, se tardaría 6-8 horas en inhibir la hemorragia.
- o Necrosis cutánea (vénulas y capilares del TCS) por impedir la activación de las proteínas C y S. Aparece en la primera semana de tratamiento especialmente en pacientes con déficit previo de estos factores.
- o Otros: alopecia, impotencia, alergia, anemia hemolítica y síndrome del dedo púrpura (cianosis y frialdad en los dedos de los pies).

- **Contraindicaciones:** embarazo (podrían administrarse en 2TM) (5 MIR), puerperio y portadoras de DIU.



repeMIR

Acenocumarol contraindicado en el embarazo (5+).

• Interacciones:

- ↑efecto: AAS, Indometacina, Clofibrato (MIR), Tiroxina, Alopurinol, Eritromicina, Isoniacida, Corticosteroides, Biguanidas, Sulfonilureas...
- ↓efecto: Estrógenos (MIR), Colestiramina, Alcohol, Rifampicina y Cidospolina A...

2.2. Heparinas

A. CLASIFICACIÓN

1. Heparinas no fraccionadas: (HNF): sódica (iv) y cálcica (sc) cada 12h. Se usa la Heparina sódica iv.

- **Mecanismo de acción:** cofactor de la antitrombina III (MIR) reversible multiplicando por 1000 su efecto: neutraliza los factores de la coagulación IIa, Xa y IXa, y en menor medida los factores XIa, XIIa y calicreína (vía intrínseca).

• Farmacocinética:

- o Su efecto es inmediato (MIR).
- o Se dosifica en función del peso y posteriormente en función del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) con el objetivo de alcanzar un valor aproximadamente el doble que el valor previo del sujeto antes del inicio del tratamiento (4 MIR).

2. Heparinas fraccionadas ó de bajo peso molecular (sc): Dalteparina, Enoxaparina.

- **Mecanismo de acción:** inhibición de alta afinidad por Xa y baja por IIa.
- **Farmacocinética:** amplia biodisponibilidad por vía subcutánea (2 MIR), vida media más larga. Eliminación renal (MIR). No requieren controles a dosis terapéuticas (3 MIR) salvo gestación, insuficiencia renal y obesidad (actividad anti-Xa).



Heparina sódica iv requiere controles con tiempo de tromboplastina parcial activada (4+) mientras que la Heparina de Bajo Peso Molecular habitualmente no requiere controles (3+).

MIR 01 (7099): Señale la respuesta **FALSA** sobre las Heparinas de bajo peso molecular:

1. Algunas son compuestos obtenidos a partir de la Heparina no fraccionada.
2. Todas se eliminan por el riñón.
3. Su biodisponibilidad es superior a la de la Heparina no fraccionada.
4. Es preciso monitorizar sus efectos en la mayoría de los pacientes.
5. Producen trombocitopenia con menor frecuencia que la Heparina no fraccionada.

MIR 07 (8655): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) es **FALSA**?:

1. En pacientes con TVP confirmada objetivamente, recomendamos tratamiento agudo con Heparina de bajo peso subcutánea o Heparina no fraccionada.
2. Para pacientes con elevada sospecha clínica de trombosis, se recomienda tratamiento anticoagulante mientras se espera el resultado de las pruebas diagnósticas.
3. El tratamiento con Heparina se dice debe controlarse realizando TPT (tiempo parcial de tromboplastina).
4. Se recomienda iniciar la administración de anticoagulantes orales junto con Heparina en el primer día del tratamiento, e interrumpir la administración de Heparina cuando el INR sea estable y superior a 2.
5. En los pacientes tratados con Heparina de bajo peso es necesario hacer mediciones sistemáticas de la actividad antiXa con el fin de ajustar la dosis. *

MIR 09 (9171): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relativas a los fármacos anticoagulantes es **cierta**?:

1. Los cumarínicos tienen pocas interacciones farmacológicas.
2. El tratamiento de la trombocitopenia inducida por Heparina consiste en la disminución de la dosis de Heparina.
3. Los cumarínicos son seguros durante todo el embarazo.
4. El test más utilizado para el control de la Heparina no fraccionada es el TTPA (tiempo de tromboplastina parcial activada).*
5. El Fondaparinux es un nuevo anticoagulante de administración oral.

B INDICACIONES:

• Tratamiento de eventos embólicos

- o Tratamiento de la cardiopatía isquémica SCASEST asociado a AAS + Clopidogrel o Aspirina (3 MIR) y SCACEST junto con AAS y Angioplastia (2 MIR). Generalmente con Heparina sódica.

MIR 10 (9520): Un paciente de 50 años con antecedentes de tabaquismo dislipemia y diabetes consulta por presentar desde hace 36 horas episodios repetidos de dolor torácico opresivo con sudoración. El último y más prolongado tuvo una duración de 45 minutos. El ECG muestra descenso persistente del ST de 2 mm en derivaciones DII y aVF. Señale la afirmación más correcta: El tratamiento inicial debe incluir (salvo contraindicación):

1. Únicamente Aspirina.
 2. Aspirina, clopidogrel y heparina.
 3. Nifedipino, Aspirina y Clopidogrel.
 4. Fibrinólisis, Betabloqueantes y aspirina.
 5. Aspirina, Clopidogrel, Heparina y Betabloqueantes.*
- o Tratamiento INMEDIATO del TEI (11 MIR). Actualmente se prefiere HBPM siempre que el TEI sea súbito. En el caso de TEP masivo (sobrecarga de ventrículo derecho) utilizar Heparina Sódica + fibrinolítico (3 MIR). NO se debe demorar la anticoagulación para realizar las pruebas diagnósticas. Si está indicada la anticoagulación pero existen contraindicaciones, colocar un filtro de cava (2 MIR).

MIR 09 (9117): Un hombre de 78 años de edad es remitido al hospital por presentar unas horas antes en su domicilio disnea de comienzo brusco. Había sido intervenido quirúrgicamente para implantación de prótesis total de cadera tres semanas antes. El paciente estuvo tratado con heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas hasta el alta hospitalaria. No presentaba fiebre, expectoración ni ningún otro síntoma acompañante. En la exploración física existía TA 150/90, taquicardia a 110 lat por mn y taquipnea siendo el resto normal. Como único antecedente patológico cinco años antes tuvo un episodio de trombosis venosa profunda de miembro inferior derecho. ¿Cuál es la actitud inicial correcta?:

1. Se debe realizar un estudio complejo para llegar a un diagnóstico inicial, pudiendo descartarse de entrada la existencia de embolia de pulmón dado que se realizó tratamiento profiláctico con heparina tras la cirugía.
2. Aunque la probabilidad clínica de embolia de pulmón es baja debe realizarse una TAC de arterias pulmonares para descartarla, antes de iniciarse ningún tratamiento.
3. Debe realizarse la determinación dímero D y si es positiva iniciarse tratamiento con heparina.
4. La probabilidad clínica de embolia de pulmón es alta debiendo iniciarse tratamiento con heparina y después realizar con una TAC de arterias pulmonares para confirmar el diagnóstico.*
5. El paciente probablemente padece una embolia de pulmón y debe iniciar tratamiento fibrinolítico.

- o Tratamiento de la TVI (4 MIR): HBPM.

MIR 00F (6521): Paciente de 65 años, intervenido de fractura de cadera derecha de 15 días antes, que consulta por dolor e hinchazón en miembro inferior derecho. A la exploración destaca aumento de la temperatura local con edema hasta la raíz del miembro. ¿Cuál de las siguientes considera que es la actitud a seguir?:

1. Realizar una gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión. Si fuera negativa indicar tratamiento con heparina subcutánea a dosis profiláctica.
2. Indicar la colocación de un filtro de la cava inferior dada la contraindicación de establecer un tratamiento anticoagulante por la proximidad de la cirugía.
3. Solicitar una radiografía de la cadera intervenida.
4. Solicitar una ecografía-doppler color para confirmar el diagnóstico de trombosis venosa profunda, e iniciar tratamiento con heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas.*
5. Poner una bomba de infusión i.v. de heparina ajustando dosis según el APTT.

- o Trombosis arterial periférica aguda.

- o La Heparina sódica es el anticoagulante idóneo cuando se requiere un estrecho control o puede existir la necesidad de tener que retirar rápidamente la anticoagulación (cirugía, parto) (MIR). El control sobre la Heparina es muy superior que sobre los Dicumarínicos por lo que la posibilidad de revertir una hemorragia es mayor si el paciente se encuentra en tratamiento con Heparina (MIR). Si existe una intervención se puede sustituir la anticoagulación oral por Heparina (MIR), o bien interrumpir la cirugía si es admisible por indicaciones médica (MIR).

MIR 01 (7097): Paciente de 63 años que está en tratamiento con heparina i.v. y desarrolla un cuadro compatible con apendicitis que requiere intervención en las próximas 24 horas. ¿Qué actitud plantearía?:

1. Suspender la Heparina y operar pasadas > ó = 6 horas.*
2. Administrar sulfato de Protamina.
3. Administrar complejo Protrombínico.
4. Pasar a heparina de bajo Pm.
5. Administrar plasma fresco congelado.

- o Anticoagulación en embarazada (5 MIR) tanto en situaciones que requieren anticoagulación por su vida como Factor V Leiden (MIR) como en situaciones propiciadas por una hipercoagulabilidad durante el embarazo como TVP o TEP

(2 MIR). Es el tratamiento de elección del síndrome antifosfolípido con clínica previa durante el embarazo (MIR). Pueden usarse HBPM o Heparina sódica en función del cuadro clínico.

MIR 11 (9630): Mujer de 25 años de edad que acude a consulta porque desea quedar embarazada y quiere saber qué tratamiento debe realizar durante el eventual embarazo, ya que es portadora del Factor V Leiden en heterocigosis. Nunca ha tenido ningún fenómeno trombotico. Se realizó la determinación del mencionado factor como estudio familiar tras un episodio de embolia del pulmón en un hermano. ¿Qué tratamiento se debe aconsejar?:

1. Dado que la gestación es un estado protrombótico, existiría alto riesgo de tromboembolia venosa por lo que se debe desaconsejar el embarazo.
2. Se debe realizar tratamiento con heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas en el puerperio inmediato siendo opcional realizar igual tratamiento durante el embarazo.*
3. El Factor V Leiden en heterocigosis es una trombofilia de bajo riesgo y no hay necesidad de ningún tratamiento en el embarazo y puerperio.
4. Se debe aconsejar aspirina a bajas dosis durante todo el embarazo y puerperio.
5. Debe realizar tratamiento con fármacos anti vitamina K (Acenocumarol) durante el embarazo.

MIR 10 (9380): Mujer de 25 años gestante de 9 semanas. Acude a Urgencias por presentar tumefacción de la pantorrilla izquierda de dos días de evolución. Eco-doppler venoso de miembros inferiores: ocupación de la vena poplítea femoral superficial femoral profunda del miembro inferior izquierdo por material ecogénico con mala compresibilidad de dichos vasos. ¿Cuál sería el tratamiento más adecuado?:

1. Heparina de bajo peso molecular solapada con dicumarínicos al menos los 5 primeros días, hasta obtener INR entre 2 y 3. Después, dicumarínicos solos.
2. Sólo heparina de bajo peso molecular mientras dure el embarazo, pasando a dicumarínicos tras el parto si es preciso prolongar el tratamiento.*
3. Sólo dicumarínicos desde el principio.
4. Fibrinolisis con activador tisular del plasminógeno (tPA).
5. Los anticoagulantes están contraindicados en el embarazo. Sólo medias de compresión fuerte.

MIR 02 (7326): Una mujer de 28 años con anticuerpos anticardiolipina y antecedentes de tres abortos en el primer trimestre del embarazo es evaluada en la sexta semana de un cuarto embarazo. El embarazo actual transcurre con normalidad. Nunca ha sido tratada por la positividad de los anticuerpos anticardiolipina. ¿Cuál de las siguientes es la conducta más apropiada?:

1. Observación estrecha.
 2. Pednisona.
 3. Aspirina.
 4. Infusión intravenosa de inmunoglobulinas.
 5. Heparina y Aspirina.*
- **Prevención de eventos embólicos**
 - Profilaxis de TVP (dosis profilácticas, mitad que las terapéuticas) en pacientes con inmovilización (COT, ingresos) para prevenir TVP.
 - Heparinización de catéteres y vías para mantenerlas permeables en tratamientos prolongados vía iv.



Tanto el efecto de la Heparina como de su antidoto, el sulfato de protamina es inmediato

C. EFECTOS ADVERSOS DE LAS HEPARINAS

- El más frecuente es la hemorragia. El antidoto es Sulfato de Protamina y es inmediato.
- La principal complicación no hemorrágica es la trombopenia: aparece más frecuentemente entre los 5-10 días del inicio del tratamiento (3 MIR). Es menos frecuente en HBPM (2 MIR).



repeMIR

Heparina produce trombopenia (3+) Sódica > HBPM

MIR 11 (9629) De todas las siguientes, ¿cuál es la complicación que puede observarse en los enfermos que reciben Heparina?:

1. Insuficiencia renal aguda.
 2. Anemia hemolítica autoinmune.
 3. Trombosis venas suprahepáticas.
 4. Síndrome leucoeritoblástico.
 5. Plaquetopenia.*
- **Otros efectos adversos:**
 - Osteoporosis (dosis altas >6 meses, debido a una activación de los osteoclastos), remite al cesar el uso y es menos frecuente en HBPM.
 - Reacciones de hipersensibilidad.
 - Necrosis cutáneas.
 - Alopecia.
 - Hepatotoxicidad: elevación de transaminasas reversible tras suspender tratamiento.
 - Hipoaldosteronismo.

2.3. Hirudina y derivados

- **Dabigatran (Pradaxa®)** es un nuevo inhibidor directo competitivo y reversible de la trombina.
 - **Indicaciones:**
 - Profilaxis primaria de los fenómenos tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de cadera o rodilla.
 - Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular con uno o más de los siguientes factores de riesgo: ictus o AIT previos, IC > clase II, ≥ 75 años, diabetes mellitus o HTA.
- **Contraindicaciones:** insuficiencia renal (FG < 30ml /min) y hepática graves. No debe usarse con Heparinas ni con antiagregantes. En pacientes tratados con Amiodarona o Verapamilo debe reducirse la dosis.
- **Efectos adversos:** hemorragia y en menor medida trastornos gastrointestinales.
- **No tiene antidoto.** Sus niveles no pueden monitorizarse.

2.4. Inhibidores del factor Xa

Rivaroxaban (Xarelto®) y Apixaban (Eliquis®) es un inhibidor del factor Xa por lo que así se inhibe la conversión de protrombina en trombina (a diferencia de los anteriores que al no interferir en la síntesis de la trombina pueden dejar moléculas libres).

- **Indicaciones:**
 - Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con SCA en combinación con AAS o AAS + Clopidogrel.



repeMIR

Heparina indicaciones: tratamiento del SCAEST (3+) y SCAEST (2+); TEP (11+) que en el caso de ser masivo (disnea + sobrecarga corazón derecho) requiere Heparina Sódica + Fibrinolisis (3+). HBPM es el tratamiento de la TVP (4+). Anticoagulación en la embarazada (5+).

- **Antídoto:** Sulfato de protamina (MIR).

- Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, diabetes mellitus, edad ≥ 75 , ictus o ataque isquémico transitorio previos.
- Prevención de TVP en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de cadera y rodilla.
- **Contraindicaciones:** insuficiencia hepática con riesgo de sangrado. Cualquier situación con un riesgo elevado de hemorragia. IR grave con $FG < 15 \text{ ml/min}$.
- **Interacciones:** importantes con antifúngicos e inhibidores de la proteasa (CYP3A4).
- **No tiene antidoto.** Sus niveles no pueden monitorizarse.

MIR 13 (10044): ¿Cuál de los siguientes emparejamientos entre fármaco anticoagulante y mecanismo de acción es **INCORRECTO**?

1. Heparina – cofactor de la antitrombina III.
2. Acenocumarol - inhibe la vitamina K. epóxido reductasa.
3. Dabigatrán - inhibe la trombina.
4. Rivaroxabán - inhibe el factor Xa.
5. Warfarina - inhibe la absorción de la vitamina K. *

3. Fibrinolíticos

- El activador tisular del plasminógeno (rtPA) es un fibrinolítico de segunda generación con elevada eficacia fibrinolítica.
- Su objetivo es la **lisis del trombo** ya formado. Actúan activando el plasminógeno a plasmina. Aunque la fibrinólisis comienza justo tras la lesión vascular, la lisis del coágulo y la recanalización de los vasos tarda en completarse 7-10 días.

MIR 07 (8568): El mecanismo principal de acción de la **Tenecteplasa (TNK)** en los síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST es:

1. Estimular el complejo protrombinasa y la formación de trombina.
2. Estimular la conversión de plasminógeno en plasmina.*
3. Bloquear el receptor GP IIb/IIIa de las plaquetas.
4. Inhibir la formación de trombina y plasminógeno.
5. Estimular la producción de heparinoides.

• **Indicaciones:**

- Cardiopatía isquémica SCACEST (MIR) en casos en los que no es posible angioplastia.
- Ictus isquémico (4 MIR) (ventana terapéutica $< 4,5 \text{ h}$ o mayor si se demuestra que existe isquemia sin necrosis).
- TEP masivo junto a Heparina (3 MIR).
- Embolias arteriales periféricas.
- Trombosis de venas axilares.
- Restablecimiento de la permeabilidad de las fistulas arteriovenosas.

• **Efectos adversos:** hemorragia.



repeMIR

Fibrinolíticos indicados en ictus isquémico (4+) y TEP masivo junto a Heparina (3+)

MIR 08 (8852): En un paciente de 58 años sin antecedentes de interés que acude a urgencias con una **hemiparesia derecha** y **afasia motora** de noventa minutos de evolución, que tiene una glucemia de 132, con una coagulación normal y una TAC craneal sin hallazgos, usted indicaría:

1. Anticoagulación con Heparina sódica.
2. Anticoagulación con Heparina de bajo peso molecular.
3. Fibrinólisis con rt-PA. *
4. Antiagregación con AAS.
5. Antiagregación con Clopidogrel.

MIR 11 (9594): Un hombre de 37 años sin antecedentes de interés acude a Urgencias por haber sufrido un **síncope** mientras caminaba. Había comenzado dos días antes con **disnea** de esfuerzo. Exploración: peso 75 kg, TA 75/50 mmHg. Saturación de oxígeno 89%. Auscultación pulmonar normal. Auscultación cardiaca: tonos rítmicos taquicárdicos a 130 lpm. Abdomen normal. Extremidades: sin alteraciones. Hemograma: normal. Troponina: 1.2 ng/mL (normal: < 0.04). ECG: Taquicardia sinusal a 130 lpm. **T invertida en V1-V4**. AngioTC torácica: **defecto de repleción en ambas arterias pulmonares principales**. Una hora después de su llegada a Urgencias persiste TA 70/55 mmHg. ¿Cuál sería el tratamiento inicial más adecuado?

1. Heparina no fraccionada, 10000 U iv ante la sospecha clínica. Fibrinólisis con activador tisular del plasminógeno (tPA), 100 mg iv, una vez confirmado el diagnóstico.*
2. Enoxaparina: 80 mg sc cada 12 horas, comenzando ante la sospecha diagnóstica.
3. Enoxaparina: 80 mg sc cada 12 horas, comenzando tras la confirmación diagnóstica.
4. Fondaparinux: 7,5 mg sc diarios.
5. Tromboendarterectomía pulmonar de urgencia.

MIR 12 (9842): ¿En cuál de las siguientes situaciones estaría indicada la **fibrinólisis endovenosa** para tratar un infarto cerebral?

1. Hombre de 73 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial, con clínica de hemiparesia derecha y afasia de 2,5 horas de evolución y TC craneal normal.*
2. Hombre de 91 años de edad con antecedentes de demencia tipo Alzheimer y dependiente para la mayoría de las actividades de la vida diaria, con clínica de hemiparesia derecha y afasia de 1 hora y 30 minutos de evolución. En el TC craneal se evidencia discreta atrofia cerebral global.
3. Hombre de 37 años de edad sin ningún antecedente de interés con clínica de cefalea, hemiparesia y hemihipoestesia izquierda de 30 minutos de evolución en el que no se puede realizar TC craneal por motivos técnicos.
4. Mujer de 53 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 y hemiparesia e hemihipoestesia derecha acompañada de disartria de instauración brusca y que a partir de 1 hora y 50 minutos de inicio de los síntomas inicia una mejoría espontánea del déficit neurológico hasta su total resolución.
5. Hombre de 73 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial y con clínica de hemiparesia derecha y afasia de 2.5 horas de evolución y TC craneal con lesión ocupante de espacio que capta contraste en anillo, con edema perilesional y herniación subfalcial incipiente.

MIR 12 (9859): Una mujer de 63 años de edad, ingresada en el hospital para tratamiento quirúrgico de un cáncer de colon presenta **dolor pleurítico en hemitórax izquierdo y disnea de comienzo brusco**. A la exploración la enferma está taquipneica, con signos de mala perfusión periférica y TA sistólica de 70 mmHg. Un ECG muestra inversión de la **onda "T" de V1 a V4**. ¿Cuál es la conducta clínica más adecuada para realizar o continuación?

1. Pautar morfina, furosemida y dopamina y vigilar evolución.
2. Se debe solicitar determinación de dímero D para confirmar o descartar el diagnóstico de embolia de pulmón.
3. Hay alta sospecha de embolia de pulmón y se debe iniciar tratamiento con heparina de bajo peso molecular sin realizar más estudios.
4. Existe alta sospecha de embolia de pulmón masiva y se debe realizar angioTC para confirmarla y valorar tratamiento fibrinolítico.*
5. Se debe solicitar determinación de NT-proBNP y Troponinas y conocer el resultado antes de realizar un nuevo procedimiento diagnóstico.

MIR 96 (4850): Señale la afirmación correcta, respecto al activador tisular del plasminógeno:

1. Es la única sustancia que activa el proceso de la fibrinólisis.
2. Su administración puede provocar fenómenos hemorrágicos.*
3. Se produce en el endotelio únicamente en presencia de un trombo.
4. Se libera directamente en forma activa.
5. Su producción endotelial es inhibida por la trombina.

Quimioterápicos-inmunosupresores clásicos

Se incluye en este capítulo un repaso breve de los quimioterápicos clásicos.

	MECANISMO DE ACCION	MELOD	INDICACIONES	EFFECTOS SECUNDARIOS
ANTIMETABOLITOS				
Sirven de falsos sustratos en rutas metabólicas. Predominantemente específicos de la fase S (MIR). Producen mielosupresión, mucositis y diarrea pero no carcinogénesis (MIR)				
<ul style="list-style-type: none"> • Metotrexate (MIR) • Pemetrexed 	<p>Antifólico. Inhibe DHF-reductasa (2 MIR)</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Mama (CMF) y trofoblástico gestacional • Cabeza y cuello • LLA, LNH • Artritis Reumatoide (6 MIR) • Arteritis Temporal no responde a CT (MIR) • Melanoma • Pulmón no escamoso 	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonitis • Fibrosis pulmonar • Toxicidad renal y hepática • Toxicidad hematológica reversible con fólico (2 MIR)
<ul style="list-style-type: none"> • 5-FU (MIR) • Capecitabina oral 	<ul style="list-style-type: none"> • Análogo de Pirimidina • En presencia de leucovorin (folato reducido) se une a timidilato sintetasa inhibiendo la síntesis de dTMP 		<ul style="list-style-type: none"> • CCR (MIR) (+ Oxaliplatino) • Mama (CMF, CAF CEF) • Esófago y estómago y Cabeza y cuello (+ Cisplatino +/- Docetaxel) • Páncreas (+ Erlotinib) • Pulmón y vejiga (+ Cisplatino) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal. • Isquemia miocárdica • Ataxia cerebelosa (MIR) • Dermatológicos • Disestesia palmo-plantar
<ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabina 	Análogo de Pirimidina		<ul style="list-style-type: none"> • LMA, LLA, LNH • Carcinomatosis meníngea 	<ul style="list-style-type: none"> • Sd pseudogripal
<ul style="list-style-type: none"> • Citarabina 	Análogo de Pirimidina		<ul style="list-style-type: none"> • SMD (MIR) • LMA (MIR) • LLA (MIR) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal • Hepatotoxicidad (Colestasis)
<ul style="list-style-type: none"> • Azacitidina 	Análogo de Pirimidina	SI	<ul style="list-style-type: none"> • EII (3 MIR) • Esclerosis Múltiple • Miastenia Gravis • Trasplante (5 MIR) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer piel • Hepatotoxicidad • SDM • Pancreatitis (MIR)
<ul style="list-style-type: none"> • 6-MP y 6 TG (MIR) 	Análogo de Purina		<ul style="list-style-type: none"> • Trasplante (MIR) • AR • LLC 	<ul style="list-style-type: none"> • Dispepsia • Dolor abdominal
<ul style="list-style-type: none"> • Azatioprina (MIR) 	Análogo de Purina		<ul style="list-style-type: none"> • Tricoleucemia <small>Talasemias</small> 	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunodepresión • Inmunosupresión • Alteraciones renales • SNC • Hepatotoxicidad
<ul style="list-style-type: none"> • Micofenolato Mofetil • Fludarabina 	Análogo de Purina		<ul style="list-style-type: none"> • Tricoleucemia <small>Talasemias</small> • Tricoleucemia • Waldeström 	<ul style="list-style-type: none"> • GI • Hepática
<ul style="list-style-type: none"> • Pentostatina • Cloroadenosina • Cladribina 	Análogo de Purina Inhibe ADA			<ul style="list-style-type: none"> • Inmunodepresión
<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxiurea (MIR) 	Inhibe ribonucleótido reductasa y con ello la síntesis y reparación del DNA		<ul style="list-style-type: none"> • SMP 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia • Gastrointestinal • Dermatológica
<ul style="list-style-type: none"> • L-Asparaginasa 	↓ Niveles intracelulares de asparagina aminoácido esencial para crecimiento celular	NO	<ul style="list-style-type: none"> • LLA 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad • Hiperglucemia • Coagulopatías • ↓ Síntesis proteica



	MECANISMO DE ACCION	MIELOD	INDICACIONES
INHIBIDORES DEL HUSO MITÓTICO (ANTIMICROTÚBULOS)			
Alcaloides de la vinca			
<ul style="list-style-type: none"> • Vincristina (MIR) (Oncovin®) • Vinblastina • Vinorelbina 	Se unen a la tubulina inhibiendo polimerización de microtúbulos	NO	<ul style="list-style-type: none"> • LNH (CHOP) y LH (MOPP) • Wilms, Edwing, Neuroblastoma, Rbdomiosarcoma • Neurotoxicidad(5MIR) • SIADH (Vincristina)
<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel • Paclitaxel • Nab-Paclitaxel (Paclitaxel + partículas Aluminio) • Cabazitaxel 	Bloquear desmielinización de microtúbulos	SI	<ul style="list-style-type: none"> • LH (ABVD) • Mama y Pulmón • Neurotoxicidad • Neurotoxicidad
Taxanos			
<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel • Paclitaxel • Nab-Paclitaxel (Paclitaxel + partículas Aluminio) • Cabazitaxel 			
			<ul style="list-style-type: none"> • Pulmón • Próstata y Mama • Sarcoma de Kaposi • Cabeza y cuello • Esófago y estómago • Pulmón • Mama • Ovario (MIR): Carboplatino + Paclitaxel y Bevacizumab. • Sarcoma Kaposi • Próstata refractario a Docetaxel • Hipersensibilidad (requiere premedicación salvo Nab-Paclitaxel) • Neurotoxicidad • Neutropenia **
Estramustina			
<ul style="list-style-type: none"> • Estramustina (Estradiol + Mostaza Nitrogenada) 	Bloquear los microtúbulos	SI	<ul style="list-style-type: none"> • Próstata resistente a otros QT • Ginecomastia • Emesis severa
INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA			
Epipodofilotoxinas			
<ul style="list-style-type: none"> • Etopóxido (MIR) • Tenipóxido 	Interaccionan con la Topoisomerasa II	SI	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmón (microcítico) (+ Cisplatino) • Testículo (germinal) (BEP) • Sarcoma pediátrico • LA infantil (2ª línea) • Leucopenias • Anafilaxis • LAM (mayor riesgo si mut crs. 11)
Análogos de la camptotecina			
<ul style="list-style-type: none"> • Irinotecan • Topotecan 	Inhiben la Topoisomerasa I	SI	<ul style="list-style-type: none"> • CCR metastásico • Cérvix (+ cisplatino) • Diarrea secretora, síndrome colinérgico • Astenia
Antraciclinas			
<ul style="list-style-type: none"> • Doxorrubicina (Adriamicina) (MIR) • Daunorrubicina • Idarrubicina 	Interaccionan con la Topoisomerasa II	SI	<ul style="list-style-type: none"> • LNH (CHOP) y LH (ABVD) • Sarcomas • Tiroides • Pulmón • Estómago • Mama (CEF - CAF) (Epirubicina=E) • Vejiga • Próstata. • LMA, LLA • LMA • GI • Necrosis de piel • Cardiotoxicidad (3MIR): miocardiopatía dilatada
Antracenedionas			
<ul style="list-style-type: none"> • Mitoxantrona 	Interacciona con la Topoisomerasa II	SI	<ul style="list-style-type: none"> • Mama (no primera línea) • Cardiotoxicidad • Toxicidad de piel
ANTIBIOTICOS ANTITUMORALES			
<ul style="list-style-type: none"> • Bleomicina • Dactinomicina 	Roturas del ADN por radicales libres	Poco	<ul style="list-style-type: none"> • LH (ABVD) • Testículo (germinal) (BEP) • Rbdomiosarcoma • Sarcoma de Ewing • Ca. Trofoblástico • Fibrosis pulmonar • Dermatitis veteada • Gastrointestinal

	MECANISMO DE ACCION	MELOD	INDICACIONES	EFFECTOS SECUNDARIOS
AGENTES ALQUILANTES: Inhiben la síntesis de DNA formando enlaces covalentes con los ácidos nucleicos. Activos durante el ciclo celular y no específicos de fase (MIR). RAM: Azoospermia, Amenorrea y atrofia ovárica. Leucemias 2ª (MIR). Gastrointestinales.				
Mostazas Nitrogenadas				
<ul style="list-style-type: none"> Ciclofosfamida Iofosfamida Melfalán Mecloretamina Clorambucil Dacarbacina Procarbacina 		SI	Neoplasias <ul style="list-style-type: none"> Mama (CMF, CAF, CEF), pulmón, ovario, vejiga LNH (CHOP), LLA, LLC, Mieloma, Wilms, Neuroblastoma Vasculitis <ul style="list-style-type: none"> Churg-Strauss (MIR) Wegener (7MIR) Testículo (germinal) Sarcoma Ovario Mieloma Múltiple LH Micosis fungoide LLC, Waldeström Melanoma, LH Tumores cerebrales, LH	<ul style="list-style-type: none"> Cistitis hemorrágica (4MIR) Dosis altas mensuales menor riesgo que dosis bajas diarias. Profilaxis MESNA Tumores vesicales Necrosis miocárdica SIADH (MIR) IR e hiperuricemia (2MIR) Neurotóxico Cistitis hemorrágica Muy leucemógeno. Fibrosis pulmonar Gastrointestinal Neurotoxicidad Gastrointestinal
Etileniminas				
<ul style="list-style-type: none"> Tiotepa 		SI	Mama Ovario	<ul style="list-style-type: none"> Cistitis hemorrágica Hipersensibilidad
Nitrosureas				
<ul style="list-style-type: none"> Carmustina Lomustina Fotemustina Estreptozotocina 		SI	SNC, LNH, LH Melanoma con metástasis SNC Insulinoma y carcinoide	<ul style="list-style-type: none"> Leucemias 2ª Fibrosis pulmonar Renal Leucemias 2ª Leucemias 2ª
Platinos				
<ul style="list-style-type: none"> Cisplatino (MIR) Carboplatino (MIR) Menos eficaz que Cisplatino y menos tóxico En pulmón y ovario es igual de eficaz y menos tóxico Oxaliplatino 		SI	Testículo (germinal) Ovario (MIR) (Carboplatino) Endometrio y Cérvix Vejiga Cabeza y Cuello Esófago y Estómago Pulmón (microcítico) (Carboplatino). CCR	<ul style="list-style-type: none"> Nefrotoxicidad(MIR) Ototoxicidad Neuropatía Mielosupresión CARBO>CIS Neuropatía, espasmo laríngeo por frío
INMUNOSUPRESORES				
<ul style="list-style-type: none"> Ciclosporina Tacrolimus 	Inhibidor de la calcineurina (MIR) inhibiendo las células T-CD4 al bloquear la activación dependiente de I12		Trasplante renal (4MIR) Exacerbación de CU (3MIR) Aplasia Medular no susceptible de TMO (MIR) Trasplante (2MIR)	<ul style="list-style-type: none"> Nefrotoxicidad (MIR) Hepatotoxicidad Hiperglucemia Nefrotoxicidad Hepatotoxicidad Hiperglucemia Neurotoxicidad

El busulfán es un agente alquilante. En comparación con las mostazas nitrogenadas y las nitrosureas, el busulfán afecta principalmente las células mieloides. En las dosis usuales, el busulfán tiene una citotoxicidad selectiva hacia las células blancas de la sangre sin afectar notablemente a plaquetas y células rojas de la sangre. Con los regímenes de dosis altas, todas las líneas celulares mieloides se ven afectadas. Se utiliza para tratar la LMC en pacientes que no son candidatos a la terapia con interferón o el trasplante de médula ósea. Tb se usa junto a ciclofosfamida en el acondicionamiento mieloablativo del BM.

MIR 93 (3368): ¿Cuál de entre los siguientes quimioterápicos causa con frecuencia como efecto adverso neuropatías periféricas?

1. Vincristina.*
2. Glucocorticoides.
3. Arabinósido de Citosina.
4. Metotrexate.
5. Nitroso

MIR 97 (5398): ¿Cuál de los siguientes fármacos quimioterápicos produce ataxia cerebelosa como efecto secundario por excelencia?

1. 5-fluorouracilo.*
2. Nitrosoureas.
3. Cisplatino.
4. Vincristina.
5. Metotrexate.

MIR 04 (7981): ¿Cuál de los siguientes fármacos NO se utiliza en la actualidad como terapia inmunosupresora a largo plazo en el trasplante cardíaco?

1. Ciclosporina.
2. Micofenolato Mofetil.
3. Azatioprina.
4. Tacrolimus.
5. Anticuerpos Monoclonales OKT3.*

MIR 05 (8105): Paciente de 45 años de edad acude a consulta por un cuadro de 5 meses de evolución de secreción nasal purulenta, tos con expectoración hemoptoica y lesiones ulceradas en encías. En el control analítico destaca un creatinina de 2,3 mg/dL, y c-ANCA's positivos. ¿Qué tratamiento sería el más adecuado?

1. Metilprednisolona endovenosa a dosis de 1mg/kg de peso hasta mejoría clínica.
2. Mantener en observación sin tratamiento.
3. Ciclofosfamida y Prednisona.*
4. Azatioprina y prednisona.
5. Plasmaféresis y ciclofosfamida.

MIR 11 (9624): ¿Cuál de las siguientes drogas es útil en el síndrome mielodisplásico?

1. Azacitidina.*
2. Imatinib.
3. Bortezomib.
4. Rituximab
5. Zoledronato.

MIR 11 (9539): De las alternativas terapéuticas iniciales, ¿cuál es, probablemente, la más indicada en este caso?:

(TUMOR DE PULMÓN AVANZADO)

1. Prednisona iv (1 mg / Kg / día) y ciclofosfamida en bolus (500 mg / m² / tres semanas).
2. Cirugía.
3. Isoniazida (300 mg / día), rifampicina (600 mg / día), Pirazinamida (25 mg / kg / día) y etambutol (25 mg / Kg / día).
4. Carboplatino con Etopóxido*
5. Inmunoglobulinas iv y Plasmaféresis.

MIR 12 (9977): En el caso de un trasplante de órganos sólidos, si queremos inhibir la enzima calcineurina en las células del paciente trasplantado, ¿qué inmunosupresor deberíamos utilizar?

1. Ciclofosfamida.
2. Sirolimus.
3. Azatioprina.
4. Micofenolato Mofetil.
5. Ciclosporina.*

MIR 13 (10027): Una vez confirmado el diagnóstico de sospecha (Adenocarcinoma de ovario). ¿Cuál es la conducta terapéutica más correcta?

1. Cirugía citorréductora y quimioterapia con Taxol-carboplatino.*
2. Gastrectomía con doble anexectomía.
3. Laparoscopia con lavados peritoneales e infusión de Mitomicina y 5-fluoracilo.
4. Quimioterapia sistémica con cisplatino y Pemetrexed.
5. Cirugía laparoscópica y quimioterapia con Oxaliplatino y 5-fluoracilo (FOLFOX).

MIR 13 (10082): Mujer de 37 años afecta de una colitis ulcerosa extensa, presenta un brote grave por el que se inicia tratamiento con prednisona en dosis de 1 mg/Kg. Tras una semana de tratamiento, la paciente no presenta mejoría. ¿Cuál es la siguiente medida terapéutica a realizar?

1. Colectomía subtotal de urgencia y en un segundo tiempo proctectomía y reservorio ileoanal.
2. Asociar un inmunosupresor como Azatioprina.
3. Asociar mesalazina en dosis de 4 gramos al día oral y Triamcinolona rectal 1 aplicación cada 12 horas
4. Ciclosporina endovenosa 2 mg/Kg.*
5. Debe valorarse el tratamiento con Etanercept (un anticuerpo anti-TNF α).

MIR 13 (10102): Hombre de 71 años de edad que presenta analítica con pancitopenia severa sin presencia de células inmaduras y con estudio medular sugestivo de anemia aplásica grave. ¿Cuál sería el abordaje terapéutico fundamental?

1. Tratamiento con metilprednisolona a dosis de 1 g/Kg/día durante 5 días.
2. Estudio de hermanos y si alguno es HLA compatible, trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos.
3. Terapia inmunosupresora con Ciclosporina e inmunoglobulina antitímocítica.*
4. Soporte hemoterápico.
5. Quimioterapia y si respuesta trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos.

MIR 13 (10153): NO es cierto respecto a la Artritis Reumatoide:

1. Es fundamental el diagnóstico precoz, un tratamiento intensivo y un control estrecho de la enfermedad.
2. El Metotrexate es el fármaco de primera elección para controlar la actividad de la enfermedad.
3. El factor reumatoide es típico de la enfermedad y es un criterio obligado para el diagnóstico.*
4. La especificidad de los anticuerpos anti péptidos citrulinados es muy elevada y tienen valor pronóstico.
5. Los fármacos biológicos, como los anti TNF han revolucionado el tratamiento.

MIR 13 (10156): El tratamiento de elección de la Arteritis de Células Gigantes (Arteritis de la Temporal o Arteritis de Horton) corticodependiente es:

1. Etanercept.
2. Ciclofosfamida endovenosa.
3. AINE.
4. Metotrexate.*
5. Rituximab.

Nuevas dianas-inmunomodulación

Se incluyen en este capítulo las nuevas moléculas y los anticuerpos monoclonales indicados tanto para terapia oncológica como para terapia inflamatoria (tema 9).

Los nuevos Inmunomoduladores son proteínas recombinantes o anticuerpos que van dirigidos contra dianas específicas.

El uso de los nuevos inmunomoduladores requiere haber descartado previamente infección (especialmente por TBC), neoplasia, cardiopatía susceptible de producir insuficiencia cardíaca y enfermedades desmielinizantes (salvo para moléculas indicadas para EM). De ahí que conviene realizar pruebas para descartar infección por VHB, VHC, VIH, TBC y Rx Tórax (MIR).

MIR 13 (10092): Ante un paciente con enfermedad de Crohn que va a comenzar tratamiento con terapia biológica antiTNF (anticuerpos anti factor de necrosis tumoral alfa), ¿cuál de las siguientes pruebas diagnósticas **NO** es necesaria antes de iniciar dicha terapia?

1. Valoración del estadio inmunitario mediante conteo linfocitario.*
2. Serología del virus de hepatitis B (VHB).
3. Prueba de la tuberculina.
4. Radiografía de tórax.
5. Serología del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Los anticuerpos monoclonales se denominan según el origen:

- Ratón (0% humano) NO SE USA
- Quimérico (70% humano) -IMAB
- Humanizado (90% humano) -ZUMAB
- Humano (100% humano) -MUMAB

Si aumenta el componente humano, incrementa la tolerancia (disminuye la hipersensibilidad) pero desciende la especificidad.

En general, todos ellos tienen como efectos adversos: **aumento de las infecciones, riesgo de neoplasia, reacciones de hipersensibilidad** y en el punto de inyección.

Nombre	Mecanismo	Indicaciones	Efecto adverso típico
Anakinra	Proteína recomb anti R α II-1	Artritis Reumatoide	
Etanercept	Proteína recombinante R α TNF + Fc IgG1	Artritis Reumatoide Artritis Crónica Juvenil Espandilitis Anquilosante Psoriasis y Artritis Psoriásica	Frecuente reacción local en punto de inyección
Adalimumab	Ac TNF- α	Artritis Reumatoide (MIR) Artritis Crónica Juvenil Espandilitis Anquilosante Psoriasis y Artritis Psoriásica Enf. Inflamatoria Intestinal (EC y CU)	Dislipemia Hiperglucemia
Infliximab	Ac TNF α	Artritis Reumatoide Espandilitis Anquilosante Psoriasis y Artritis Psoriásica Enf. Inflamatoria Intestinal (EC y CU)	Síndrome asociado a perfusión con hipotensión, fiebre, astenia, dolor torácico, urticaria...
Natalizumab	Ac Integrina α 4- β 1	Esclerosis Múltiple	Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva
Omalizumab	Ac contra IgE circulante	Asma alérgico grave (MIR)	
Rituximab	Ac CD 20 de linfocitos B	AR sin respuesta a TNF Inducción en Wegener y PAM Linfoma NH Folicular Linfoma NH Difuso B CD20+ (MIR) Leucemia Linfática Crónica	
Alemtuzumab	Ac CD52 de Lf-B y Lf-T	Leucemia Linfática Crónica B	PTI y disfunción tiroidea
Ositumomab- ¹³¹ I Ibritumomab- ⁹⁰ Y	Ac CD20 unido a Yodo radiactivo	Linfoma NH refractario	
Ofatumumab	Ac CD20	Leucemia Linfática Crónica	
Gemtuzumab	Ac CD33 unido a antibiótico	LMC refractaria	
Basiliximab Daclizumab	Ac CD25 (R α 12)	Profilaxis del rechazo agudo del trasplante renal alogénico	
Trastuzumab	Ac EGFR erbB2	Mama erbB2 (2MIR) Gástrico metastásico erbB2	Cardiotoxicidad (MIR)
Ipilimumab	Ac CTLA-4 (linfocito T)	Melanoma con mutación V600 B-RAF	
Cetuximab Panitumomab	Ac EGFR HER1	CCR metastásico con gen RAS no mutado (ambos) Cabeza y cuello (Cetuximab)	Rash acneiforme (MIR)
Bevacizumab	Ac VEGF	CCR metastásico (MIR) Pulmón no microcítico Mama y Ovario metastásico Renal	HTA, hemorragia, trombosis
Ranibizumab	Ac VEGF	DMAE húmeda (MIR) Edema macular por DM u oclusión VCR Neovascularización coroidea por miopía maligna	

MIR 04 (7936): Señale, de los que a continuación se refieren, cuál es el oncogén implicado en la patogénesis del cáncer de mama que se utiliza actualmente como una diana terapéutica mediante un anticuerpo monoclonal específico frente a este oncogén:

1. BRCA1.
2. ERBB2 ó HER-2.*
3. ATM.
4. K-RAS.
5. APC.

MIR 06 (8393): El anticuerpo monoclonal antiCD20 (Rituximab®) mejora los resultados de la quimioterapia cuando se asocia a ella en el tratamiento de:

1. Leucemia Mieloide Aguda.
2. Mieloma Avanzado.
3. Linfoma no Hodgkin B CD20+ *
4. Linfomas T.
5. Tricoleucemia.

MIR 06 (8406): ¿Cuál de las siguiente situaciones no es una indicación de quimioprofilaxis de la tuberculosis?:

1. Menores de 35 años con test de la tuberculina negativo y contacto con un paciente bacilífero.
2. Menores de 35 años con test de la tuberculina positivo y contacto con un paciente bacilífero.
3. Paciente inmunodeprimidos de cualquier edad con test de la tuberculina negativo y contacto con un paciente bacilífero.
4. Pacientes que van a recibir tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-TNFalfa y con test de la tuberculina negativo.*
5. Pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y con test de la tuberculina positivo.

MIR 06 (8458): ¿Cuál de estas sentencias sobre el cáncer de mama y el oncogén Her-2 (neu) es INCORRECTA:

1. Se sobreexpresa en un 20-25% de los cánceres de mama.
2. Las pacientes con cánceres que sobreexpresan el oncogén Her-2 se pueden beneficiar del tratamiento con Trastuzumab.
3. Los cánceres de mama que sobreexpresan el oncogén Her-2 tienen mejor pronóstico.*
4. La sobreexpresión de Her-2 se ha relacionado con resistencia al tratamiento antihormonal.
5. Existen datos que señalan que se benefician del tratamiento con antraciclinas.

MIR 09 (9185): Bevacizumab es un fármaco activo en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado. Señale cuál es el mecanismo de acción de este fármaco:

1. Es un anticuerpo monoclonal anti-EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico).
2. Es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular).*
3. Es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD20.
4. Es una pequeña molécula que inhibe la tirosina-quinasa de EGFR.
5. Es un anticuerpo monoclonal anti-HER2/neu.

MIR 09 (9186): Una paciente con un carcinoma de mama ha sido tratada con quimioterapia que incluye Adriamicina y actualmente está recibiendo tratamiento con Trastuzumab. ¿Cuál de los siguientes estudios cree que es necesario realizar de forma regular en su seguimiento actual?:

1. Radiografía de abdomen.
2. Doppler venoso.
3. Niveles sanguíneos de magnesio.
4. Ecocardiograma.*
5. Electroforesis en sangre.

MIR 11 (9597): Una paciente de 42 años de edad refiere dolor de características inflamatorias y tumefacción en ambas muñecas, 2ª y 3ª metacarpofalángicas e interfalángicas proximales de forma bilateral y tobillo izquierdo de 4 meses de evolución acompañada de rigidez matutina de más de una hora de duración. En la radiografía de manos se objetiva una erosión en la apófisis estiloides del cubito en el carpo derecho. En la analítica destaca una Hb: 10 g/dL con VSG de 45 mm en 1ª hora, PCR 16 mg/L, factor reumatoide 160 UI/mL. Tras 6 meses de tratamiento con indometacina y Metotrexate la paciente persiste con dolor y tumefacción de ambos campos, rigidez matutina de 30 minutos de duración y una analítica donde destaca una VSG 30 mm en 1ª hora y una PCR 9 mg/dL. Respecto a la actitud a tomar, cuál de las siguientes es verdadera:

1. Suspender el tratamiento pautado por la falta de respuesta e iniciar prednisona a dosis altas para el control de los síntomas exclusivamente.
2. Mantener la actitud terapéutica tomada dado que sólo llevamos 6 meses y habría que esperar un mínimo de 9 meses para valorar respuesta terapéutica.
3. Si no existe contraindicación médica, valorar asociar al tratamiento un anti-TNF alfa.*
4. Iniciar lo antes posible un segundo fármaco modificador de la enfermedad dado que no se podría iniciar tratamiento con terapia biológica sólo tras Metotrexate
5. Valorar iniciar tratamiento con terapia anti-CD20 asociada al Metotrexate.

MIR 11 (9652): Cetuximab es un anticuerpo monoclonal anti-EGFR empleado en el tratamiento del cáncer colorrectal izquierdo avanzado. Existe un efecto secundario característico de este fármaco cuya intensidad es directamente proporcional a la eficacia antitumoral, señale cual:

1. Hipertensión arterial.
2. Ictus.
3. Hemorragia.
4. Infarto agudo de miocardio
5. Rash cutáneo acneiforme.*

MIR 12 (9908): ¿Cuál es el tratamiento de primera elección de la degeneración macular húmeda asociada a la edad?:

1. Triamcinolona intravítrea.
2. Plasmina intravítrea.
3. Somatostatina intravítrea.
4. Terapia fotodinámica.
5. Ranibizumab intravítreo.*

MIR 12 (9815): Acude a revisión a la consulta de alergia una mujer de 53 años de edad con asma bronquial. Refiere repetidas agudizaciones con clínica nocturna, utilización frecuente de medicación de rescate y disnea de esfuerzo al caminar en llano. Tiene una espirometría que muestra un cociente prebroncodilatador del FEV1/FVC del 60% y un FEV1 del 55%. Las pruebas cutáneas son positivas para ácaros y la IgE total de 150 UI/ml. La paciente está siendo tratada con una combinación de salmeterol/Budesonida a dosis altas (50/500mg: 2 inhalaciones dos veces al día), prednisona oral de mantenimiento (10mg/día) y teofilina. De las siguientes opciones, ¿cuál es la actitud terapéutica más aconsejable?:

1. Añadir sulfato de magnesio.
2. Aumentar la dosis de prednisona a 30 mg/día.
3. Añadir Omalizumab.*
4. Pautar tratamiento nebulizado en el domicilio.
5. Cambiar a una combinación con dosis altas de Budesonida y formoterol.

MIR 13 (10009): En relación a este paciente (Espondiloartropatía), ¿cuál de los siguientes tratamientos NO sería de utilidad?:

1. Indometacina.
2. Etoricoxib.
3. Corticoides sistémicos.*
4. Fisioterapia.
5. Adalimumab.

NUEVOS FARMACOS

	MECANISMO DE ACCION	INDICACIONES	EFFECTOS ADVERSOS
• Imatinib Mesilato	Inhibidor de transducción de señal de la proteína tirosincinasa BCR/ABL. Oncogén cKit PDGFR	• LMC (2MIR) • GIST (Tumor del estroma GI) (2MIR)-Si es pequeño cirugía • LLA Ph + y LMMC	• Edema • Gastrointestinales • Hepatotoxicidad
• Dasatinib • Nilotinib		• LMC resistente/intolerante a Imatinib • LLA Ph+ con crisis blástica procedente de LMC (Solo Dasatinib)	• Edema • Mielodepresión
• Lapatinib	EGFR HER1 EGRF erbB2	• Mama metastásico erbB2+ refractario a Trastuzumab	• Rash • Diarrea
• Bortezomib	• Proteasoma	• Mieloma Múltiple refractario	• Neurotoxicidad
• Vemurafenib	B-RAF	• Melanoma con mutación V600 B-RAF	• Fotosensibilidad
• Erlotinib • Gefitinib • Vandetanib	EGFR HER1	• Pulmón no microcítico (ambos) (MIR) Gefitinib si mutación EGFR • Páncreas (Erlotinib) • Medular de Tiroides (Vandetanib)	• Rash • Diarrea
• Crizotinib	EML4-ALK	• Pulmón no microcítico con fusión EML4-ALK	• Mielodepresión • QT largo
• Pazopanib	PDGF EVGF FGF	• Sarcoma de tejidos blandos • Carcinoma renal avanzado	• Síndrome eritrodiseptesia palmoplantar
• Sunitinib • Sorafenib	FLT3 y RET (Sunitinib) y RAF (Sorafenib) Oncogén cKit Antiangiogénesis (anti-VEGFR) PDGFR	• Carcinoma renal avanzado (Sunitinib y Sorafenib) • GIST (Sunitinib) • Tumores neuroendocrinos pancreáticos (Sunitinib) • Hepatocarcinoma paciente Child A-B y estadio avanzado con metástasis BCLC-C (Sorafenib) (MIR)	• Hipertensión • Síndrome palmo-plantar • Diarrea • Cambio color de pelo
• Temsirolimus • Everolimus	mTOR (Rapamicina)	• Renal (mal px o claras): 1º Temsirolimus y 2º Everolimus • Linfoma del manto (Temsirolimus). • Neuroendocrino del páncreas (Everolimus)	• Neumonitis
• Lenalidomida	Inhibidores de la inflamación Retardan la proliferación celular Limitan la formación de vasos sanguíneos tumorales	• Mieloma Múltiple • Sd Mielodisplásicos con alteración cromosoma 5	• Neutropenia • Estreñimiento
• Nelarabina	Profármaco nucleósido análogo de purinas	• LLA-T (en recidivas) • Linfoma linfoblástico de células T (en recidivas)	• Neurotoxicidad • Hematológicos

MIR 04 (7875): El tratamiento de primera línea de un paciente de 65 años de leucemia mieloide crónica en primera fase crónica debe basarse en:

1. Quimioterapia intensiva hasta alcanzar la remisión completa.
2. Hidroxiurea oral para mantener valores leucocitarios normales.
3. Imatinib Mesilato de forma indefinida.
4. Interferón alfa hasta máxima respuesta citogenética.
5. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

MIR 04 (8002): En el desarrollo actual de nuevos agentes Inmunomoduladores para las enfermedades autoinmunes y los cuadros tumorales, se estudian fármacos cuya diana es inmunológica. Señale cuál de los siguientes NO es una diana inmunológica de este tipo de terapia en la actualidad:

1. Enzima tirosina Kinasa.
2. Factor de necrosis tumoral alfa.
3. Interleukina-1.
4. Proteína CTLA-4.
5. Interleukina-10.*

MIR 11 (9567): Hombre de 64 años con cirrosis hepática Child A sin antecedentes de descompensación. Tras detección de una lesión focal hepática en ecografía de cribado se completa el estudio con una TC toracoabdominal. En esta exploración se objetiva la presencia de 4 lesiones hepáticas (una de ellas de hasta 6 cm) con patrón de captación típico de hepatocarcinoma, invasión vascular tumoral y una metástasis en glándula suprarrenal derecha. No se observa ascitis. El paciente refiere únicamente astenia, pero no presenta síndrome general. El tratamiento de elección en este paciente sería:

1. Tratamiento sintomático y de soporte, ya que presenta un hepatocarcinoma avanzado con invasión vascular y metástasis.
2. Quimioembolización transarterial (TACE), ya que este tratamiento aumenta la supervivencia en los pacientes con hepatocarcinoma avanzado.
3. Quimioterapia sistémica con Doxorubicina iv ya que presenta enfermedad diseminada pero mantiene buen estado general.
4. Tratamiento con Sorafenib oral, ya que se trata de un enfermo con buen estado general, Child A y hepatocarcinoma en estadio avanzado BCLC-C*
5. El tratamiento adecuado es el trasplante hepático ya que es el único procedimiento que elimina completamente el tumor primario y evita las complicaciones futuras de la cirrosis.

MIR 12 (9768): Pregunta vinculada a la imagen nº2. En referencia al paciente del caso clínico anterior, señale cuál es la opción terapéutica más apropiada para el tratamiento sistémico de su tumor:



- 1. Imatinib.*
- 2. Doxorubicina.
- 3. Lapatinib.
- 4. Bevacizumab.
- 5. Cisplatino y Paclitaxel.

MIR 13 (10167): En relación con el tratamiento de una mujer no fumadora con carcinoma de pulmón no microcítico, adenocarcinoma estadio IV, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

- 1. Es obligado hacer la determinación de la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).*
- 2. Gefitinib de entrada es el tratamiento estándar sin determinación de EGFR.
- 3. Tiene un tratamiento estándar basado en camptotecina.
- 4. Cualquier tipo de quimioterapia estándar es válido.
- 5. No hay ningún factor predictivo para esta enfermedad.

- **Toxicología:** ciencia que se encarga del estudio de los venenos, origen, propiedades, mecanismo de acción, clínica y aspectos terapéuticos.
- **Manejo de una intoxicación**
- El paso inicial es comprobar el estado de la vía aérea y circulatoria y si fuera preciso, realizar medidas de soporte vital.
 - **Mecanismos para evitar absorción:**
 - **CUTÁNEA:** retirada de ropa y lavado con agua y jabón. En caso de cáusticos irrigación con agua durante 20 minutos.



Lavado ocular

- **INHALATORIA:** retirada del paciente del ambiente contaminado. En la intoxicación por monóxido de carbono (CO), se produce la unión química del CO a la hemoglobina de los hematíes (MIR) y esto confiere una coloración rojo cereza (MIR) a la piel. Para diagnosticar si una persona ha vivido en el foco de un incendio se valoran los residuos de combustión en vías respiratorias y la existencia de CO en sangre (MIR).
- **DIGESTIVA:**
 - **Lavado gástrico:** aspirado por una sonda nasogástrica del contenido gástrico donde se encuentra el tóxico. Es útil en las 4 primeras horas.
 - **Carbón activado:** sustancia orgánica que se fija al tóxico y evita su absorción. Se administra por la sonda tras realizar el lavado gástrico; máxima eficacia en la primera hora.
- **Administración del antídoto.**

En la intoxicación por	Se utiliza...
repeMIR	
BENZODIAZEPINAS	Flumazenil (3MIR)
PARACETAMOL	N-Acetil-Cisteína (5MIR)
OPIOIDES	Naloxona (4MIR)
Anticolinérgicos	Fisostigmina (5MIR)
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS	Bicarbonato Si persiste Fisostigmina
Anticolinesterásicos	Atropina
Insecticida organofosforado	Atropina (MIR) Pralidoxima
Setas (con clínica Ach)	Atropina (MIR)
DIGOXINA	K ⁺ (MIR), Acs antidigoxina
Cocaína	Cloruro/gluconato cálcico
Buprenorfina	Doxapram (+ respiración)
Sulfato de Magnesio	Gluconato cálcico
Metanol, etilenglicol	Etolol
Hierro	Desferroxamina
Metales pesados	BAL, EDTA, D-Penicilamina
Cianuro	Vitamina B ₁₂ , Nitrito de amilo

- MIR 01 (7209):** Ante un paciente en coma, con pupilas mióticas, que responde a una dosis de prueba de Atropina, 2 mg. i.v. ¿Cuál es la causa más posible del cuadro tóxico?
1. Metanol.
 2. Insecticidas organofosforados.*
 3. Barbitúricos.
 4. Amitriptilina.
 5. Cocaína.

- MIR 08 (9052):** Un paciente varón de unos 40 años es traído a urgencias por haber sido hallado caído en la vía pública en una zona de ocio nocturno. El paciente está poco reactivo, presenta una frecuencia respiratoria de 7 por minuto, una presión arterial de 90/60 y frecuencia cardiaca de 58 por minuto. Pupilas mióticas. Después de asegurar la permeabilidad de la vía aérea, ¿cuál sería el paso inmediato más apropiado a seguir?
1. Administrar 0,4 mg de Naloxona im o iv.*
 2. Obtener un hemograma y una bioquímica básica.
 3. Solicitar un examen toxicológico de orina.
 4. Realizar un ECG.
 5. Solicitar una TC craneal.

- MIR 11 (9651):** Una mujer de 30 años con antecedentes personales de drogadicción en periodo actual de desintoxicación es traída con somnolencia, sin otra sintomatología. Logramos averiguar que en su tratamiento se incluyen Olanzapina y Benzodiazepinas. Qué es lo que debemos hacer en primer lugar?
1. Proceder a intubación endotraqueal.
 2. Realizar una radiografía de cráneo.
 3. Administrar flumazenilo.*
 4. Administrar naloxona.
 5. Esperar a que despierte

- MIR 11 (9730):** Un niño de 2 años de edad se ha tomado el contenido del frasco de Apiretal® (paracetamol). El niño tiene buen estado general y la exploración física es anodina. Se inicia la administración de carbón activado y se mantiene en observación. ¿Cuál es la actitud a seguir a partir de ese momento?
1. Solicitar las transaminasas hepáticas en sangre y si no están alteradas darle el alta.
 2. Mantenerlo en observación hasta que hayan pasado 4 h desde la ingesta, extraer sangre para determinar la concentración de Paracetamol y comprobar que se dispone de N-acetilcisteína iv por si hubiera que administrarla.*
 3. Mantenerlo en observación hasta que hayan pasado 4 h desde la ingesta, extraer sangre para determinar la concentración de paracetamol y comprobar que se dispone de Protamina que es el antídoto necesario.
 4. Mantenerlo en observación hasta que hayan pasado 6 h desde la ingesta, extraer sangre para determinar la concentración de paracetamol y comprobar que se dispone de Atropina que es el antídoto necesario.
 5. Ponerse en contacto con el Coordinador de trasplantes por si fuera necesario el trasplante hepático

- MIR 13 (10170):** En relación a la intoxicación por agentes anticolinérgicos, señale la respuesta correcta.
1. En su tratamiento se utiliza la atropina
 2. La encefalopatía grados III-IV, insuficiencia renal aguda y coagulopatía grave indican trasplante hepático.
 3. El dantroleno está indicado en caso de convulsiones.
 4. El tratamiento básico consiste en la administración repetida de carbón activado y medidas de soporte.*
 5. El descenso de la colinesterasa plasmática confirma el diagnóstico.