

MANUAL NORMON

SEPTIMA EDICION



MANUAL NORMON

CONTENIDO DE ESTA EDICION:

GUIA DEL LECTOR

Páginas: 11 a 13

ABREVIATURAS

Páginas: 15 a 16

SUMARIO

Páginas: 17 a 63

PARTE I PRUEBAS DE LABORATORIO Y FUNCIONALES

Páginas: 65 a 309

PARTE II FARMACOLOGIA Y TOXICOLOGIA

Páginas: 311 a 708

PARTE III URGENCIAS

Páginas: 709 a 787

PARTE IV ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Páginas: 789 a 973

BIBLIOGRAFIA

Páginas: 975 a 976

INDICE ANALITICO

Páginas: 977 a 1023

MANUAL NORMON

PRIMERA EDICIÓN: 1970
SEGUNDA EDICIÓN: 1972
TERCERA EDICIÓN: 1976
CUARTA EDICIÓN: 1981
QUITA EDICIÓN: 1985
SEXTA EDICIÓN: 1990

© LABORATORIOS NORMON, S. A.
Nieremberg, 10 - 28002 Madrid.

Depósito legal: M-13203-1999

Imprime: Torreangulo Arte Gráfico, S.A.
Batalla de Belchite, 19 - 28045 Madrid.

Reservados todos los derechos.

No puede reproducirse por cualquier procedimiento
sin previo permiso de los autores y editor

MANUAL NORMON

**SEPTIMA
EDICION**

Dr. Jesús Govantes Betes

Dr. en Farmacia.

Presidente de Laboratorios Normon, S.A.

Prof. Pedro Lorenzo Fernández

Catedrático. Jefe del Departamento de Farmacología.

Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Dr. Carlos Govantes Esteso

Especialista en Farmacología Clínica y Psiquiatría.

Director Médico de Laboratorios Normon, S.A.

EDITA:

LABORATORIOS NORMON S. A.

DEPARTAMENTO DE PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

HAN COLABORADO EN ESTA EDICION:

Golvano Benito, Eva

Especialista en Microbiología Clínica. Jefe del Departamento de Microbiología de Laboratorios Normon, S.A.

Govantes Betes, Jesús

Doctor en Farmacia. Presidente de Laboratorios Normon, S.A.

Govantes Esteso, Carlos

Especialista en Farmacología Clínica y Psiquiatría. Director Médico de Laboratorios Normon, S.A.

Ladero Quesada, José María

Profesor Titular del Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Lorenzo Fernández, Pedro

Catedrático. Jefe del Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Jiménez Madridejos, Rafael

Médico adjunto. Servicio de Urgencias. Hospital Clínico de Madrid.

Moreno Olmedilla, Nieves

Especialista en Bioquímica Clínica.

PROLOGO

Manual Normon es un libro considerado actualmente como una obra de consulta clásica en el ambiente sanitario, que pronto cumplirá sus 30 años de vida. Su última edición, la sexta, fué publicada en 1990, y ante la gran cantidad de peticiones recibidas se decidió el pasado año publicar la séptima edición con motivo de celebrarse el 60 Aniversario de la creación de nuestra empresa, considerando todos los avances terapéuticos, farmacológicos, etc. surgidos en estos últimos años. Hoy tenemos el placer de haber cumplido el objetivo tomado en su momento y poner a disposición de los facultativos un nuevo **Manual Normon** muy ampliado y con un desarrollo práctico de su contenido.

Como podrán comprobar, se han respetado la mayor parte de los capítulos, pero enriquecidos con importantes novedades, anulando conceptos que han sido superados. La parte dedicada a Inmunología se ha suprimido, ya que no es posible resumirla como tema de consulta para un manual de las características del nuestro.

Como es lógico, esta actualización sólo ha sido posible con el trabajo de colaboradores expertos en determinadas materias que han dedicado muchas horas en resumir y validar la multitud de datos que las constituyen. Su coordinación ha sido realizada eficazmente por el Dr. Carlos Govantes Estesó. Sin la colaboración de todos ellos no hubiese sido posible llevar a cabo esta obra que espero será bien acogida por muchos sanitarios, especialmente por una gran cantidad de médicos que suelen tener siempre la última edición al alcance de su mano.

Debido a lo complejo que sería en un prólogo concretar cada una de las partes del libro les aconsejo que lo primero que hagan sea leerse detenidamente la **Guía del lector**, páginas 11 a 13 y a continuación el **Sumario**, páginas 17 al 63 para obtener una idea completa del Manual.

Además, de mi reconocimiento a las personas que han colaborado en la redacción del Manual, deseo también expresar mi gratitud a las editoriales o instituciones que, en puntos muy concretos, nos han facilitado información con un enriquecimiento científico del Manual. Un ejemplo a citar es el de la Fundación Faustino Orbegoza y Eizaguirre de Bilbao por habernos permitido utilizar las curvas realizadas por el equipo técnico del Instituto de Crecimiento y Desarrollo.

Igualmente quiero dedicarle un recuerdo a una persona entrañable para mí y de gran ayuda por su gran formación científica. Se trata del Dr. Martín Niclós, médico sevillano con el que publiqué en los años sesenta varias monografías que constituyeron en 1970 la base del primer Manual Normon.

Por último, deseo expresar lo grato que es para Laboratorios Normon S.A. ofrecer este libro de consulta a los profesionales sanitarios con la esperanza de que les sea útil en su trabajo.

Jesús Govantes Betes
Presidente de Laboratorios Normon S.A.
Madrid, Febrero de 1999

*A Angelines con el
cariño de los autores*

MANUAL NORMON

CONTENIDO DE ESTA EDICION:

GUIA DEL LECTOR

Páginas: 11 a 13

ABREVIATURAS

Páginas: 15 a 16

SUMARIO

Páginas: 17 a 63

PARTE I PRUEBAS DE LABORATORIO Y FUNCIONALES

Páginas: 65 a 309

PARTE II FARMACOLOGIA Y TOXICOLOGIA

Páginas: 311 a 708

PARTE III URGENCIAS

Páginas: 709 a 787

PARTE IV ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Páginas: 789 a 973

BIBLIOGRAFIA

Páginas: 975 a 976

INDICE ANALITICO

Páginas: 977 a 1023

GUIA DEL LECTOR

La estructuración del Manual Normon se ha realizado tomando como referencia la forma de distribuir cada una de las materias en las anteriores ediciones de este libro, teniendo en cuenta el que se han suprimido algunos apartados (p.e. algunos temas de Inmunología) y añadido nuevo temario (p.e. la Farmacología). Todo ello con el fin de conseguir una información eminentemente práctica.

Como se puede observar este libro se divide en cuatro partes: *Pruebas de laboratorio y funcionales*, *Farmacología y Toxicología*, *Urgencias y Enfermedades infecciosas*. Aunque la mayor parte de las pruebas diagnósticas que se citan en las tres últimas secciones se comentan en la primera parte, existen otras pruebas, fundamentalmente las microbiológicas que no se mencionan en aquella, y sí en la última parte, ya que consideramos que se ajustaban mejor a citada sección.

Asimismo, en la primera parte, *Pruebas de laboratorio y funcionales* (pág. 65), en los capítulos dedicados a las pruebas funcionales específicas para los distintos aparatos o sistemas (capítulos XV-XXIII), se citan algunas determinaciones que tienen elevada relevancia al evaluar las alteraciones de estos sistemas, pero que vienen mejor y más extensamente descritas en los capítulos dedicados a la valoración de los fluidos o excreciones corporales (capítulos I-XIII).

Con respecto a la segunda parte, *Farmacología y Toxicología* (pág. 311), en su introducción se describen las instrucciones de empleo y se hace una descripción general de las cuatro diferentes materias sobre las que posteriormente se trata para cada grupo de fármacos en general: Efectos adversos, fármacos en el embarazo y la lactancia, interacciones medicamentosas e intoxicaciones.

En la introducción de *Farmacología y Toxicología* se hacen también unas recomendaciones sobre la administración de los medicamentos por diferentes vías (oral, parenteral y nasogátrica), así como sobre su dosificación en pacientes con insuficiencia renal o hepática, apoyándose en una serie de tablas, en las que se menciona a cada fármaco en particular.

En el apartado *Relación general de tóxicos* (pág. 623). *Clínica y tratamiento* se describe la clínica y el tratamiento de las intoxicaciones causadas por otros productos no farmacológicos o sobre los que no se ha tratado en los 35 grupos terapéuticos antes comentados.

En la parte de *Urgencias* (pág. 709) se describen por sistemas los trastornos más habituales que requieren valoración y tratamiento apremiantes, exceptuando la práctica totalidad de procesos infecciosos, que serán desarrollados en *Enfermedades infecciosas*.

La última parte dedicada a *Enfermedades infecciosas* (pág. 789) se subdivide en varios capítulos. En el primero se detallan las pruebas de laboratorio microbiológicas habituales, incluyendo tanto las pruebas de aislamiento y visualización directa como las serológicas; en el segundo se informa sobre los diferentes factores que participan en la decisión de escoger uno u otro antibióticos; en el tercero se presentan y describen los diferentes antibióticos agrupados por familias, siguiendo prácticamente un orden alfabético; en el siguiente capítulo se clasifican los gérmenes, indicándose los antimicrobianos más eficaces para su erradicación; y en el último se describen, también alfabéticamente, los procesos infecciosos más significativos, lo que resulta muy práctico tras diagnosticar una enfermedad, para iniciar el tratamiento antimicrobiano cuando sea pertinente en ausencia de los resultados de antibiograma.

Al tratar sobre las características de los antimicrobianos en el capítulo *Clasificación de antimicrobianos y quimioterápicos* (pág. 817), no se mencionarán sus efectos adversos, los datos referentes a su empleo en el embarazo, sus interacciones medicamentosas ni sus intoxicaciones, ya que ya se han referido en diferentes capítulos de la parte *Farmacología y Toxicología*.

La numeración de los capítulos, las figuras y las tablas se realiza de forma independiente en cada una de las cuatro partes principales.

Para facilitar el significado de las abreviaturas más utilizadas sin la necesidad de buscar las palabras de las que derivan en el texto se ha elaborado una *lista de abreviaturas* (pág. 15), ubicada en este Manual.

Con relación a los tratamientos, y sobre todo a la elección y dosificación de fármacos, para las diversas patologías, se debe indicar que, aunque se ha sido muy cuidadoso para presentar los conocimientos más recientes, con los que exista un menor desacuerdo, así como se ha sido cauteloso realizando múltiples revisiones por diferentes especialistas, no se puede descartar que en una obra tan densa y extensa pueda presentarse algún dato que haya sido últimamente reformado o que exista algún error aislado. Por estas razones es aconsejable cuando se planteen dudas, especialmente para aquellos profesionales que no tengan suficiente práctica en un tema determinado, la verificación de esta información antes de pautar o administrar un tratamiento.

La bibliografía presentada al final del libro se ciñe a un número limitado de publicaciones sobre las que se ha apoyado para la elaboración de este trabajo y que son recomendables para incrementar la información aquí servida.

Los términos expuestos en el [índice analítico](#) (pág. 977) han sido escogidos con la finalidad de poder encontrar los datos más relevantes sobre el tema con que se asocian en el texto. Esto no quiere significar que únicamente aparezcan en las páginas referidas en este índice, ya que incluso algunas palabras pueden presentarse un mayor número de veces sin citar que en el mismo. En muchas ocasiones esto se deberá a que por la estructuración del Manual, con el que se ha tratado conseguir la máxima organización, será sencillo encontrar directamente esos términos guiándose por el índice principal, sin ser preciso buscarlo previamente en el índice analítico.

ABREVIATURAS

ACP-	Fosfatasa ácida
ACTH-	Hormona adrenocorticotropa o corticotropina
ADA-	Adenosín-deaminasa
ADH-	Hormona antidiurética
AFP-	Alfafetoproteína
AINE-	Antiinflamatorio no esteroideo
ALP-	Fosfatasa alcalina
ALS-	Aldolasa
APTT-	Tiempo parcial de tromboplastina activada
AST-	Aspartato aminotransferasa
BUN-	Balance ureico nitrogenado
CEA-	Antígeno carcinoembrionario
CPK o CK-	Creatín-fosfo-quinasa
CRH-	Hormona liberadora de corticotropina
DHEA-	Dehidroepiandrosterona
DMID-	Diabetes mellitus insulino-dependiente
DMNID-	Diabetes mellitus no insulino-dependiente
DTP-	Difteria-tétanos-tos ferina
ECG-	Electrocardiograma
EEG-	Electroencefalograma
FDA-	Food and Drug Administration
FOD-	Fiebre de origen desconocido
FR-	Factor reumatoide
FSH-	Hormona foliculoestimulante
GGT-	Gammaglutamil-transpeptidasa o transferasa
GH-	Hormona de crecimiento
GOT-	Glutámico-oxalacético-transaminasa o aspartato-amino-transferasa
ALT-	Glutámico-pirúvico-transaminasa o alanín-amino-transferasa
GST-	Glutation-S-transferasa
G6PD-	Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
B-HCG-	Gonadotrofina coriónica humana
HCM-	Hemoglobina corpuscular media
HLA-	Complejo principal de histocompatibilidad humano
HTA-	Hipertensión arterial

IECA- Inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina
Ig- Inmunoglobulina
i.m.- Intramuscular
i.v.- Intravenoso
IMAO- Inhibidores de la monoaminooxidasa
LCR- Líquido cefalorraquídeo
LDH- Lactato deshidrogenasa
LH- Hormona luteinizante
LHRH- Hormona liberadora de hormona luteinizante
MAO- Monoaminooxidasa
MHPG- 3-Metoxi-4-hidroxifenilglicol
NSE- Enolasa específica neuronal
OMS- Organización Mundial de la Salud
ORL- Otorrinolaringólogo
PaCO₂- Presión parcial de CO₂
PaO₂- Presión parcial de O₂
PAO₂- Presión alveolar de O₂
PAP- Fosfatasa ácida prostática
PK- Piruvato-quinasa
PM- Peso molecular
PPD- Purified protein derivative. Tuberculina.
PSA- Antígeno prostático específico
PTH- Hormona paratiroidea
RCP- Reanimación cardiopulmonar.
s.c.- Subcutáneo
SCC- Carcinoma de células escamosas
SIDA- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNC- Sistema nervioso central
TAC- Tomografía axial computadorizada
TBG- Tioglobulina
TBPA- Prealbúmina tiroligante
TPA- Antígeno polipeptídico tisular
TRH- Hormona liberadora de tirotropina
TSH- Hormona estimulante del tiroides o tirotropina
T₃- Triyodotironina
T₄- Tiroxina
UI- Unidades internacionales
VCm- Volumen corpuscular medio
v.o.- Vía oral

PRIMERA PARTE

PRUEBAS DE LABORATORIO Y FUNCIONALES

CAPITULO I. ORINA

1. ANALISIS MACROSCOPICO Y PRUEBAS FISICOQUIMICAS.	67
1.1. Examen físico	67
a) Volumen	
b) Olor	
c) Aspecto (color y turbidez)	
d) Densidad	
e) Osmolalidad	
1.2. Examen químico	69
a) pH urinario	
b) Proteínas	
c) Azúcares	
d) Cetonas	
e) Bilirrubina	
f) Sangre y mioglobina	
g) Bacterias	
h) Leucocitos	
i) Porfirinas y precursores del hemo	
j) Melanina	
2. ANALISIS MICROSCOPICO O SEDIMENTO URINARIO	75
2.1. Cristales	76
2.2. Células	76
a) Hematíes	
b) Leucocitos	
c) Células epiteliales de los túbulos renales	
d) Células del epitelio de transición	
e) Células epiteliales escamosas	
f) Espermatozoides	

g) Cuerpos ovales grasos	77
2.3. Fragmentos tisulares	77
2.4. Cilindros renales	77
3. OTROS PARAMETROS BIOQUIMICOS Y SUS	
ALTERACIONES EN ORINA	78
3.1. Creatinina	78
3.2. Urea	78
3.3. Sodio	79
3.4. Cloruro	79
3.5. Potasio	79
3.6. Calcio	80
3.7. Amonio	80
3.8. Fosfatos	80
3.9. Cobre	81
3.10. Lisozima	81
3.11. Amilasa	81
3.12. Acido úrico	81
3.13. Hierro	82
3.14. Magnesio	82
3.15. 17-Cetosteroides y 17-Hidroxycorticosteroides	82
3.16. Hidroxiprolina	82
3.17. Aminoácidos	83
3.18. Acido homogentésico	84
3.19. Indican	84
3.20. Acidos urinarios	85
3.21. 3-Metoxi-4-hidroxifenilglicol	85
3.22. Catecolaminas	85
 CAPITULO II. ANALISIS HEMATOLOGICO CLINICO	
1. HEMATOPOYESIS	87
1.1. Eritropoyesis	87
1.2. Leucopoyesis	89
1.3. Trombopoyesis	89
1.4. Regulación de la hematopoyesis	90
2. HEMOGRAMA	90
3. ALTERACIONES DE LA SERIE ROJA	91
3.1. Anemias	91

3.2.	<i>Poliglobulias</i>	94
4.	ALTERACIONES LEUCOCITARIAS	95
4.1.	<i>Leucocitosis</i>	95
4.2.	<i>Leucopenia</i>	96
4.3.	<i>Alteraciones cualitativas de la serie blanca</i>	97
4.4.	<i>Desviaciones de la fórmula leucocitaria</i>	97
5.	ALTERACIONES PLAQUETARIAS	98
5.1.	<i>Trombocitosis</i>	98
5.2.	<i>Trombopenia</i>	98
5.3.	<i>Disfunciones plaquetarias</i>	98
6.	HEMOSTASIA	98
6.1.	<i>Fisiología</i>	98
6.2.	<i>Pruebas para la evaluación del proceso hemostático</i>	101
	a) Tiempo de hemorragia	
	b) Tiempo de coagulación	
	c) Tiempo de protrombina (Quick). INR	
	d) Tiempo parcial de tromboplastina activada o tiempo de cefalina	
	e) Tiempo de trombina	
	f) Retracción del coágulo	
	g) Anticuerpos antifosfolípido	
6.3.	<i>Fibrinógeno y productos de degradación de la fibrina</i>	104

CAPITULO III. PRUEBAS DE LABORATORIO Y PARAMETROS BIOQUIMICOS EN SANGRE

1.	METABOLITOS DE LOS HIDRATOS DE CARBONO	105
1.1.	<i>Acidos láctico y pirúvico</i>	105
1.2.	<i>Cuerpos cetónicos</i>	105
1.3.	<i>Fructosamina</i>	106
1.4.	<i>Glucosa</i>	106
2.	ENZIMAS	108
2.1.	<i>Adenosín-deaminasa</i>	108
2.2.	<i>Aldolasa</i>	108
2.3.	<i>Amilasa</i>	109
2.4.	<i>Colinesterasa</i>	109
2.5.	<i>Creatín-fosfo-quinasa (CPK o CK)</i>	110
2.6.	<i>Fosfatasa ácida</i>	111

2.7.	<i>Fosfatasa alcalina</i>	111
2.8.	<i>Gammaglutamil- transpeptidasa o transferasa (GGT)</i>	113
2.9.	<i>Aspartato-amino-transferasa (AST) o glutámico-oxalacético-transaminasa (GOT) y alanín-amino-transferasa (ALT) o glutámico-pirúvico-transaminasa (ALT)</i>	113
2.10.	<i>Glutation-S-transferasa</i>	114
2.11.	<i>Lactato-deshidrogenasa (LDH)</i>	114
2.12.	<i>Leucín-aminopeptidasa</i>	115
2.13.	<i>Lipasa</i>	115
2.14.	<i>Lipoproteinlipasa</i>	116
2.15.	<i>Lisozima</i>	116
2.16.	<i>5'-Nucleotidasa</i>	116
2.17.	<i>Piruvato-quinasa</i>	116
3.	PROTEINAS PLASMATICAS	116
3.1.	<i>Totales</i>	116
3.2.	<i>Albúmina</i>	117
3.3.	<i>Globulinas α-1</i>	119
3.4.	<i>Globulinas α-2</i>	120
3.5.	<i>Globulinas β</i>	120
3.6.	<i>Globulinas γ</i>	121
3.7.	<i>Reactantes de fase aguda</i>	122
3.8.	<i>Ferritina</i>	122
3.9.	<i>Hemoglobina</i>	123
3.10.	<i>Lipoproteínas</i>	124
3.11.	<i>Mioglobina</i>	124
4.	AMINOACIDOS	124
5.	COMPUESTOS NITROGENADOS NO PROTEICOS	125
5.1.	<i>Acido úrico</i>	125
5.2.	<i>Amoníaco</i>	127
5.3.	<i>Bilirrubina</i>	127
5.4.	<i>Creatinina</i>	129
5.5.	<i>Urea</i>	129
6.	ACIDOS BILIARES	130
7.	AMP CICLICO	130
8.	IONES	130
8.1.	<i>Calcio</i>	130
8.2.	<i>Cloro</i>	131

8.3.	<i>Cobre</i>	132
8.4.	<i>Fósforo</i>	132
8.5.	<i>Hierro</i>	133
8.6.	<i>Plomo</i>	134
8.7.	<i>Potasio</i>	134
8.8.	<i>Sodio</i>	135
8.9.	<i>Zinc</i>	135
9.	LIPIDOS	136
9.1.	<i>Lipoproteínas</i>	136
9.2.	<i>Colesterol</i>	137
9.3.	<i>Triglicéridos</i>	140
9.4.	<i>Fosfolípidos</i>	140
9.5.	<i>Acidos grasos libres</i>	140
10.	VITAMINAS	140
10.1.	<i>Vitaminas liposolubles</i>	141
10.2.	<i>Vitaminas hidrosolubles</i>	141
11.	MARCADORES TUMORALES	143
11.1.	<i>Alfafetoproteína (AFP)</i>	143
11.2.	<i>Gonadotropina coriónica humana (β-HCG)</i>	143
11.3.	<i>β-2-microglobulina</i>	144
11.4.	<i>CA 15.3</i>	144
11.5.	<i>CA 19.9</i>	145
11.6.	<i>CA 125</i>	143
11.7.	<i>Calcitonina</i>	145
11.8.	<i>Antígeno carcinoembrionario (CEA)</i>	145
11.9.	<i>Enolasa específica neuronal (NSE)</i>	146
11.10.	<i>Fosfatasa ácida prostática (PAP)</i>	146
11.11.	<i>Antígeno prostático específico (PSA)</i>	146
11.12.	<i>Receptores hormonales</i>	146
11.13.	<i>Carcinoma de células escamosas (SCC)</i>	147
11.14.	<i>Tiroglobulina (TGB)</i>	147
11.15.	<i>Antígeno polipeptídico tisular (TPA)</i>	147
11.16.	<i>CYFRA 21.1</i>	147
11.17.	<i>Otros marcadores tumorales</i>	145
12.	MONITORIZACION TERAPEUTICA DE FARMACOS	149
13.	DROGAS DE ABUSO	149
13.1.	<i>Anfetaminas</i>	149

13.2.	<i>Barbitúricos</i>	149
13.3.	<i>Benzodiacepinas</i>	149
13.4.	<i>Cannabinoides</i>	149
13.5.	<i>Cocaína</i>	151
13.6.	<i>Fenciclidina</i>	151
13.7.	<i>Opiáceos</i>	151
13.8.	<i>Etanol</i>	151

CAPITULO IV. LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

1.	CARACTERISTICAS FISICAS	153
1.1.	<i>Aspecto</i>	153
1.2.	<i>Color</i>	153
1.3.	<i>Presión</i>	153
2.	CARACTERISTICAS QUIMICAS	154
2.1.	<i>Cloruros</i>	154
2.2.	<i>Glucosa</i>	154
2.3.	<i>Proteínas</i>	154
2.4.	<i>Enzimas</i>	155
3.	CELULAS	156
4.	DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LAS MENINGITIS	156

CAPITULO V. LIQUIDO SINOVIAL

1.	CARACTERISTICAS FISICAS	158
1.1.	<i>Volumen</i>	159
1.2.	<i>Color</i>	159
1.3.	<i>Viscosidad</i>	160
1.4.	<i>Densidad</i>	160
2.	CARACTERISTICAS QUIMICAS	160
2.1.	<i>Proteínas</i>	160
2.2.	<i>Mucopolisacáridos</i>	160
2.3.	<i>Enzimas</i>	160
2.4.	<i>Glucosa</i>	160
2.5.	<i>Nitrógeno no proteico (urea y ácido úrico)</i>	160
2.6.	<i>pH</i>	161
2.7.	<i>Parámetros inmunológicos</i>	161
3.	CELULAS	161

4. CRISTALES	161
5. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	161
CAPITULO VI. LIQUIDO PLEURAL	
1. CARACTERISTICAS FISICAS	163
1.1. Color.....	163
1.2. Densidad.....	163
2. CARACTERISTICAS QUIMICAS	163
2.1. Proteínas	163
2.2. Enzimas	164
2.3. Proteínas especiales	164
2.4. Lípidos	165
2.5. Glucosa.....	165
2.6. Cobre	165
2.7. pH	165
3. ELEMENTOS CELULARES	165
3.1. Neutrófilos	165
3.2. Linfocitos	166
3.3. Eosinófilos	166
3.4. Células mesoteliales	166
3.5. Eritrocitos	166
4. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	166
CAPITULO VII. LIQUIDO ASCITICO	
1. CARACTERISTICAS MACROSCOPICAS	169
2. CARACTERISTICAS QUIMICAS	169
2.1. Proteínas	169
2.2. Enzimas	170
2.3. Densidad.....	170
2.4. pH	170
2.5. Lípidos	170
2.6. Lactato	171
3. ELEMENTOS CELULARES	171
3.1. Neutrófilos	171
3.2. Linfocitos	171
3.3. Células mesoteliales	171

3.4. Eritrocitos.....	171
4. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	171
CAPITULO VIII. LIQUIDO AMNIOTICO	
1. AGUA Y ELECTROLITOS	173
2. PROTEINAS	173
3. HORMONAS.....	174
3.1. Gonadotrofina coriónica humana	174
3.2. Estrógenos	174
3.3. Cortisol.....	174
3.4. Lactógeno placentario.....	174
4. FOSFOLIPIDOS.....	174
5. BILIRRUBINA INDIRECTA.....	175
CAPITULO IX. PLASMA SEMINAL.....	177
CAPITULO X. JUGO GASTRICO	
1. CATETERISMO EN AYUNAS	179
2. PRUEBAS DE ESTIMULACION DE LA SECRECION ACIDA GASTRICA.....	179
3. MICROSCOPIA	180
CAPITULO XI. HECES	
1. CARACTERISTICAS MACROSCOPICAS	181
1.1. Cantidad	181
1.2. Consistencia	181
1.3. Color.....	181
1.4. Moco.....	182
1.5. Pus.....	182
1.6. Sangre.....	182
2. CARACTERISTICAS QUIMICAS	182
2.1. Grasas	182
2.2. Compuestos nitrogenados	183
2.3. Hidratos de carbono.....	183
2.4. Calcio	183
2.5. Potasio.....	183
2.6. Urobilinógeno	183

2.7. Coproporfirinas	183
----------------------------	-----

CAPITULO XII. SUDOR

CAPITULO XIII. ESPUTOS

1. CARACTERES MACROSCOPICOS	187
1.1. Cantidad	187
1.2. Color	187
1.3. Olor	187
1.4. Aspecto	188
2. CARACTERES MICROSCOPICOS	188
2.1. Cristales	188
2.2. Productos orgánicos moldeados	189
2.3. Fragmentos de tejidos	189
2.4. Células	189
2.5. Hematíes	190
2.6. Leucocitos	190
2.7. Otros hallazgos	190

CAPITULO XIV. MEDULA OSEA

1. INDICACIONES DE LA PUNCION MEDULAR	191
2. INDICACIONES DE LA BIOPSIA MEDULAR	192
3. CITOLOGIA MEDULAR	193
4. DETERMINACION DEL CONTENIDO FERRICO	193
5. TECNICAS CITOQUIMICAS	193

CAPITULO XV. METABOLISMO Y NUTRICION

1. NECESIDADES NUTRICIONALES	195
2. METABOLISMO BASAL	195
3. ACCION DINAMICO-ESPECIFICA DE LOS ALIMENTOS	196
4. CALORIAS PERDIDAS CON LA EXCRETA	196
5. ENERGIA CONSUMIDA EN LA ACTIVIDAD FISICA	196
6. ENERGIA CONSUMIDA EN EL CRECIMIENTO	196

7. DETERMINACION FINAL DE LAS NECESIDADES ENERGETICAS NUTRICIONALES	196
8. PESO IDEAL.....	197
9. EVALUACION DEL ESTADO NUTRICIONAL.....	197
10. RECOMENDACIONES NUTRICIONALES	198

CAPITULO XVI. DESARROLLO INFANTIL. PARAMETROS ANTROPOMORFICOS

1. VALORACION DEL RECIEN NACIDO	199
2. CRECIMIENTO	200
2.1. <i>Peso</i>	200
2.2. <i>Talla</i>	200
2.3. <i>Relación entre peso y talla</i>	200
2.4. <i>Determinación de la superficie corporal</i>	213
2.5. <i>Relación entre el peso y la superficie corporal</i> <i>Índice de masa corporal.....</i>	213
2.6. <i>Perímetro torácico</i>	213
2.7. <i>Perímetro craneal.....</i>	217
2.8. <i>Otros parámetros.....</i>	217
3. DENTICION.....	217
4. OSIFICACION.....	217
5. DESARROLLO PSICOMOTOR	224

CAPITULO XVII. SISTEMA ENDOCRINO

1. EJE HIPOTALAMO-HIPOFISARIO	229
1.1. <i>Introducción</i>	229
1.2. <i>Hormona del crecimiento (GH)</i>	229
a) IGF-I	
b) IGFBP-3	
c) Pruebas de estimulación	
1.3. <i>Corticotropina (ACTH)</i>	231
1.4. <i>Hormona estimulante del tiroides (TSH)</i>	232
1.5. <i>Prolactina</i>	232
a) Niveles basales	
b) Pruebas de estimulación y supresión	
c) Técnicas de neuroimagen	

1.6.	<i>Hormonas foliculoestimulantes (FSH) y luteinizante (LH).....</i>	233
a)	Prueba de estimulación con la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)	
1.7.	<i>Vasopresina</i>	234
a)	Niveles basales	
b)	Test de restricción hídrica	
c)	Infusión de solución salina hipertónica	
1.8.	<i>Oxitocina</i>	235
2.	CORTEZA SUPRARRENAL.....	235
2.1.	<i>Glucocorticoides</i>	236
a)	Determinación de las concentraciones de cortisol	
b)	Cortisol libre urinario	
c)	17-hidroxycorticosteroides	
d)	Prueba de supresión de ACTH con dexametasona	
e)	Prueba de estimulación con ACTH	
f)	Prueba de estimulación con CRH	
g)	Prueba de la tolerancia a la insulina	
h)	Prueba de la metirapona	
i)	Prueba del pirógeno de Engal	
2.2.	<i>Andrógenos.....</i>	240
a)	Niveles de testosterona	
b)	Niveles de dehidroepiandrosterona (DHEA)	
c)	17-cetosteroides urinarios	
2.3.	<i>Mineralocorticoides</i>	241
a)	Determinación de potasio, sodio, y magnesio séricos y pH	
b)	Actividad de renina plasmática	
c)	Prueba de la sobrecarga salina	
d)	Prueba de deambulaci3n	
3.	MEDULA SUPRARRENAL.....	243
3.1.	<i>Dosificaci3n de catecolaminas en plasma</i>	243
3.2.	<i>Dosificaci3n de catecolaminas y sus metabolitos en orina.....</i>	244
3.3.	<i>Prueba de la clonidina</i>	244
3.4.	<i>Pruebas de provocaci3n.....</i>	245
3.5.	<i>Pruebas adrenol3ticas.....</i>	245
4.	GLANDULA TIROIDEA.....	245
4.1.	<i>Niveles séricos de tiroxina (T4).....</i>	245
4.2.	<i>Niveles séricos de triyodotironina (T3).....</i>	245
4.3.	<i>Niveles séricos de T3 reversa (rT3)</i>	246
4.4.	<i>Niveles de TSH</i>	246

4.5.	<i>Captación de T3 e índice de T4 libre</i>	246
4.6.	<i>Concentración de T4 libre.....</i>	247
4.7.	<i>Determinación de tiroglobulina sérica</i>	247
4.8.	<i>Captación de iodo radiactivo</i>	248
4.9.	<i>Iodo plasmático y proteico</i>	248
4.10.	<i>Prueba de estimulación con TRH.....</i>	248
4.11.	<i>Prueba de inhibición con T3</i>	249
4.12.	<i>Estudio de las alteraciones de la inmunidad</i>	249
4.14.	<i>Calcitonina</i>	249
5.	GLANDULAS PARATIROIDES.....	250
5.1.	<i>Calcemia.....</i>	250
5.2.	<i>Fosfatemia</i>	250
5.3.	<i>Calciuria.....</i>	251
5.4.	<i>Concentraciones plasmáticas de paratohormona.....</i>	251
5.5.	<i>Proteína relacionada con la hormona paratiroidea</i>	251
5.6.	<i>Determinación del AMPc urinario.....</i>	251
5.7.	<i>Prueba de estímulo con PTH</i>	251
5.8.	<i>Determinación de la subunidad de la proteína G estimuladora (Gs)</i>	251
6.	GONADAS.....	252
6.1.	<i>Gónadas masculinas</i>	252
	a) Niveles de testosterona	
	b) Niveles de globulina transportadora de testosterona	
	c) Concentraciones de dehidrotestosterona	
	d) Cetosteroides urinarios	
	e) Testosterona urinaria	
	f) Prueba de estimulación con gonadotropinas	
	g) Espermograma	
	h) Biopsia testicular	
	i) Otros signos	
6.2.	<i>Gónadas femeninas</i>	256
	a) Aspecto externo de los órganos sexuales	
	b) Temperatura corporal	
	c) Frotis vaginal	
	d) Estriol	
	e) Progesterona	
	f) Gonadotrofina coriónica humana (HCG)	
	g) Calendario obstétrico	
7.	PANCREAS ENDOCRINO	259
7.1.	<i>Glucosa.....</i>	259

7.2.	<i>Prueba de tolerancia a la glucosa</i>	259
7.3.	<i>Insulina</i>	260
7.4.	<i>Péptido conector de insulina</i>	260
7.5.	<i>Prueba de ayuno</i>	260

CAPITULO XVIII. APARATO RESPIRATORIO

1.	ESTUDIO DE LA FUNCION VENTILATORIA	263
1.1.	<i>Espirometría simple</i>	263
1.2.	<i>Espirometría forzada</i>	265
1.3.	<i>Diagnóstico diferencial entre los diferentes trastornos ventilatorios.</i>	266
1.4.	<i>Pruebas broncodinámicas</i>	266
2.	EXPLORACION DE LA DIFUSION	267
3.	GASES Y EQUILIBRIO ACIDO-BASE	268
3.1.	<i>pH, presión parcial de CO₂ (PaCO₂) y presión parcial de O₂ (PaO₂)</i>	268
3.2.	<i>Acido carbónico (CO₂)</i>	269
3.3.	<i>Saturación de O₂</i>	269
3.4.	<i>Presión parcial alveolar de O₂ (PAO₂)</i>	269
3.5.	<i>Diferencia alveolo-arterial de O₂</i>	269
3.6.	<i>Cociente PaO₂/PAO₂</i>	269
3.7.	<i>Cociente PaO₂/FIO₂</i>	269
3.8.	<i>Bicarbonato</i>	270
3.9.	<i>Exceso de base</i>	270
3.10.	<i>Anion gap</i>	270

CAPITULO XIX. HIGADO

1.	SINDROMES DE AFECTACION HEPATICA	271
1.1.	<i>Colestasis</i>	271
1.2.	<i>Citolisis</i>	272
1.3.	<i>Insuficiencia hepatocelular</i>	272
2.	PRUEBAS FUNCIONALES	272
2.1.	<i>Excreción de bromosulfaleína</i>	273
2.2.	<i>Excreción de verde indocianina</i>	273
2.3.	<i>Prueba de galactosa</i>	273
3.	OTRAS PRUEBAS PARA EL DIAGNOSTICO ETIOLOGICO	273
3.1.	<i>Patología hepática autoinmune</i>	273
3.2.	<i>Hepatitis víricas</i>	274
3.3.	<i>Hepatocarcinoma</i>	274

3.4. Trastorno por depósito elevado de metales.....	274
---	-----

CAPITULO XX. RIÑON

1. PRUEBAS PREFERENTEMENTE GLOMERULARES	275
1.1. Aclaramiento de inulina	276
1.2. Aclaramiento de creatinina	276
1.3. Aclaramiento de urea	276
2. PRUEBAS PREFERENTEMENTE TUBULARES	277
2.1. Prueba de concentración	276
2.2. Prueba de la vasopresina	278
2.3. Prueba de la dilución	278
2.4. Test de sobrecarga con cloruro amónico (ClNH_4)	278
2.5. Prueba de titulación de bicarbonato	278

CAPITULO XXI. PRUEBAS DE ESTUDIO DE LA FUNCION DIGESTIVA Y DE LA ABSORCION INTESINAL

1. PRUEBAS DE ESTIMULACION DE LA SECRECION PANCREATICA.....	279
1.1. Prueba de estimulación con secretina.....	279
1.2. Prueba de estimulación con secretina con colecistoquinina	280
1.3. Prueba de estimulación con colecistoquinina.....	280
1.4. Prueba de Lundh	280
2. PRUEBAS DE DETERMINACION EN ORINA	280
2.1. Prueba de Schilling	280
2.2. Prueba de benzoil-tirosil-p-aminobenzoico (Bz-Ti-PABA) o de la bentiromida	281
2.3. Prueba de la xilosa.....	281
2.4. Prueba del pancreolauril	281
3. PRUEBAS DE DETERMINACION EN SANGRE	281
3.1. Bioquímica sanguínea	281
3.2. Prueba de tolerancia a la lactosa	281
4. PRUEBAS DE DETERMINACION EN ALIENTO	282
4.1. Prueba de la ^{14}C -trioleína	282
4.2. Prueba de la ^{14}C -coliglicina.....	282
4.3. Prueba de la lactosa.....	282
4.4. Prueba de la lactulosa.....	282

5. PRUEBAS DE DETERMINACION EN HECES	282
5.1. <i>Determinación de grasa en heces</i>	282
5.2. <i>Determinación de hidratos de carbono en heces</i>	283
5.3. <i>Determinación de proteína en heces</i>	283
5.4. <i>Determinación de quimiotripsina.....</i>	283

CAPITULO XXII. PRUEBAS INMUNOLOGICAS

1. EVALUACION DEL ESTADO INMUNOLOGICO	285
2. PRUEBAS DIAGNOSTICAS EN LOS FENOMENOS DE HIPERSENSIBILIDAD	289
3. VACUNACIONES.....	290

CAPITULO XXIII. PRUEBAS PSICOLOGICAS

1. EVALUACION DEL ESTADO COGNITIVO.....	295
1.1. <i>Mini-Mental State Examination de Folstein</i>	295
1.2. <i>Mini-examen cognoscitivo de Lobo.....</i>	296
1.3. <i>Test de Pfeiffer (cuestionario portátil de estado mental)</i>	297
1.4. <i>Test del informador</i>	297
1.5. <i>Escala de deterioro de Blessed (Dementia Rating Scale).....</i>	297
1.6. <i>Brief-cognitive Rating Scale</i>	300
2. EVALUACION DEL ESTADO AFECTIVO	302
2.1. <i>Escala de Hamilton para la depresión.....</i>	302
2.2. <i>Escala de depresión geriátrica.....</i>	304
2.3. <i>Escala de Hamilton para la ansiedad</i>	304
3. VALORACION FUNCIONAL	306
3.1. <i>Indice de Katz.....</i>	306
3.2. <i>Indice de Barthel</i>	306
3.3. <i>Indice de Lawton</i>	309

SEGUNDA PARTE

FARMACOLOGICA Y TOXICOLOGIA

CAPITULO I. INTRODUCCION

1. INSTRUCCIONES DE EMPLEO	314
2. EFECTOS ADVERSOS FARMACOLOGICOS	314
3. FARMACOS EN EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA	316
4. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS. GENERALIDADES..	317
5. MANEJO GENERAL DE LAS INTOXICACIONES.....	318
5.1. <i>Valoración de la toxicidad de las sustancias</i>	<i>318</i>
5.2. <i>Efectos sobre sistemas orgánicos específicos</i>	<i>318</i>
5.3. <i>Monitorización del paciente intoxicado</i>	<i>331</i>
5.4. <i>Tratamiento de las intoxicaciones.....</i>	<i>333</i>
a) Extracción del tóxico	
<i>Inducción del vómito</i>	
<i>Lavado gástrico y aspiración</i>	
<i>Carbón activado</i>	
<i>Purgantes y enemas</i>	
b) Neutralización con antidotos	
<i>Atropina</i>	
<i>Azul de metileno</i>	
<i>BAL (British anti-lewisite)</i>	
<i>Deferoxamina</i>	
<i>EDTA</i>	
<i>Etanol</i>	
<i>N-acetilcisteína</i>	
<i>Naloxona</i>	
<i>Penicilamina</i>	
<i>Protamina</i>	
<i>Vitamina K (menadiona)</i>	
c) Eliminación de la porción absorbida	
<i>Diuresis forzada</i>	
<i>Díálisis</i>	
<i>Hemoperfusión</i>	
<i>Exanguinotransfusión</i>	
d) Tratamiento sintomático de sostén	
<i>Permeabilidad de las vías aéreas y ventilación</i>	

Obtención de una vía vascular
 Colapso
 Tratamiento del paciente en estado de coma
 Oliguria y anuria
 Alteraciones electrolíticas
 Arritmias cardíacas
 Hipertensión
 Crisis convulsivas
 Estados de agitación y excitación
 Alteraciones térmicas

6. RECOMENDACIONES SOBRE LA ADMINISTRACION DE FARMACOS	351
6.1. Administración por vía oral	351
6.2. Administración por vía parenteral	351
6.3. Administración por sonda nasogástrica	368
6.4. Dosificación farmacológica en pacientes especiales	370

CAPITULO II. FARMACOS: EFECTOS ADVERSOS, EMPLEO EN EL EMBARAZO, INTERACCIONES E INTOXICACIONES

1. ANALGESICOS ANTIPIRETICOS Y ANTIINFLAMATORIOS ..	375
1.1. Efectos adversos	375
1.2. Empleo en el embarazo	377
1.3. Interacciones	379
1.4. Intoxicaciones.....	382
a) Intoxicación por salicilatos	
b) Intoxicación por otros AINEs	
c) Intoxicación por paracetamol	
2. ANTIARRITMICOS	387
2.1. Reacciones adversas	388
2.2. Empleo en el embarazo	395
2.3. Interacciones con los antiarrítmicos	397
2.4. Intoxicación	401
a) Intoxicación por digitálicos	
b) Intoxicación por antiarrítmicos de la clase IA	
c) Intoxicación por antiarrítmicos de la clase IB	
d) Intoxicación por antiarrítmicos de la clase IC	
e) Intoxicación por antiarrítmicos de la clase II	

f)	Intoxicación por antiarrítmicos de la clase III	
g)	Intoxicación por antiarrítmicos de la clase IV	
3.	ANTIBIOTICOS	406
3.1.	<i>Efectos adversos</i>	406
3.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	415
3.3.	<i>Interacciones</i>	419
3.4.	<i>Intoxicaciones</i>	424
a)	Intoxicación por antibióticos en general	
b)	Intoxicación por cloranfenicol	
4.	ANTICOAGULANTES	425
4.1.	<i>Efectos adversos</i>	425
4.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	426
4.3.	<i>Interacciones</i>	426
4.4.	<i>Intoxicación</i>	429
5.	ANTICONCEPTIVOS	430
5.1.	<i>Reacciones adversas</i>	430
5.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	431
5.3.	<i>Interacciones</i>	431
5.4.	<i>Intoxicación</i>	432
6.	ANTIDEPRESIVOS	433
6.1.	<i>Efectos adversos</i>	433
6.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	437
6.3.	<i>Interacciones</i>	438
6.4.	<i>Intoxicaciones</i>	442
a)	Intoxicación por antidepresivos tricíclicos	
b)	Intoxicaciones por IMAO	
c)	Intoxicaciones por otros antidepresivos	
7.	ANTIEMETICOS	444
7.1.	<i>Efectos adversos</i>	444
7.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	446
7.3.	<i>Interacciones</i>	446
7.4.	<i>Intoxicación</i>	447
8.	ANTIEPILEPTICOS	447
8.1.	<i>Efectos adversos</i>	447
8.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	452
8.3.	<i>Interacciones</i>	454
8.4.	<i>Intoxicaciones</i>	459

a)	Intoxicación por fenitoína	
b)	Intoxicación por fenobarbital	
c)	Intoxicación por carbamacepina	
d)	Intoxicación por ácido valproico	
9.	ANTIGOTOSOS	461
9.1.	<i>Efectos adversos</i>	461
9.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	463
9.3.	<i>Interacciones</i>	464
9.4.	<i>Intoxicación</i>	464
a)	Intoxicación por alopurinol	
b)	Intoxicación por colchicina	
c)	Intoxicación por sulfipirazona	
10.	ANTIHIPERTENSIVOS	466
10.1.	<i>Efectos adversos</i>	466
10.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	462
10.3.	<i>Interacciones</i>	476
10.4.	<i>Intoxicación</i>	480
a)	Intoxicación por antagonistas del calcio	
b)	Intoxicación por antagonistas de los receptores α-adrenérgicos	
c)	Intoxicación por β-bloqueantes	
d)	Intoxicación por clonidina	
e)	Intoxicación por hidralazina	
f)	Intoxicación por IECAs	
11.	ANTIISTAMINICOS H₁	484
11.1.	<i>Efectos adversos</i>	484
11.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	486
11.3.	<i>Interacciones</i>	487
11.4.	<i>Intoxicación</i>	487
12.	ANTIMICOTICOS	488
12.1.	<i>Reacciones adversas</i>	488
12.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	490
12.3.	<i>Interacciones</i>	491
12.4.	<i>Intoxicación</i>	492
13.	ANTIMIGRAÑOSOS	492
13.1.	<i>Reacciones adversas</i>	492
13.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	493

13.3.	<i>Interacciones</i>	493
13.4.	<i>Intoxicaciones</i>	494
14.	ANTINEOPLASICOS	495
14.1.	<i>Efectos adversos</i>	495
14.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	498
14.3.	<i>Interacciones</i>	499
14.4.	<i>Intoxicaciones</i>	501
15.	ANTIPARASITARIOS	502
15.1.	<i>Efectos adversos</i>	502
15.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	507
15.3.	<i>Interacciones</i>	509
15.4.	<i>Intoxicaciones</i>	510
	a) Intoxicación por metronidazol	
	b) Intoxicación por cloroquina	
	c) Intoxicación por dapsona	
16.	ANTIPARKINSONIANOS	511
16.1.	<i>Efectos adversos</i>	511
16.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	514
16.3.	<i>Interacciones</i>	514
16.4.	<i>Intoxicaciones</i>	515
	a) Intoxicación por levodopa	
	b) Intoxicación por fármacos anticolinérgicos	
	c) Intoxicación por antiparkinsonianos	
17.	ANTITUBERCULOSOS	517
17.1.	<i>Efectos adversos</i>	517
17.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	520
17.3.	<i>Interacciones</i>	521
17.4.	<i>Intoxicaciones</i>	523
	a) Intoxicación por rifampicina	
	b) Intoxicación por isoniazida	
18.	ANTIULCEROSOS	525
18.1.	<i>Efectos adversos</i>	525
18.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	527
18.3.	<i>Interacciones</i>	528
18.4.	<i>Intoxicaciones</i>	529
	a) Intoxicación por bloqueantes de los receptores H₂	
19.	ANTIVIRALES	530
19.1.	<i>Efectos adversos</i>	530

19.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	535
19.3.	<i>Interacciones</i>	536
19.4.	<i>Intoxicaciones</i>	538
	a) Intoxicación por zidovudina	
	b) Intoxicación por aciclovir	
20.	CORTICOIDES	538
20.1.	<i>Efectos adversos</i>	538
20.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	539
20.3.	<i>Interacciones</i>	540
20.4.	<i>Intoxicaciones</i>	540
21.	DISULFIRAM	540
21.1.	<i>Efectos adversos</i>	541
21.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	541
21.3.	<i>Interacciones</i>	541
22.	DIURETICOS	541
22.1.	<i>Efectos adversos</i>	541
22.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	545
22.3.	<i>Interacciones</i>	546
22.4.	<i>Intoxicaciones</i>	547
	a) Intoxicación por tiazidas	
	b) Intoxicación por diuréticos de asa	
	c) Intoxicación por ahorradores de potasio	
23.	DROGAS DE ABUSO	548
23.1.	<i>Empleo en el embarazo</i>	548
23.2.	<i>Interacciones</i>	550
23.3.	<i>Intoxicaciones</i>	552
	a) Intoxicación por opioides	
	b) Intoxicación por LSD	
	c) Intoxicación por anfetaminas y análogos	
	d) Intoxicación por fenciclidina	
	e) Intoxicación por cannabis	
	f) Intoxicación por cocaína	
	g) Intoxicación por nicotina	
	h) Intoxicación por etanol	
24.	HIPNOTICOS, SEDANTES Y ANSIOLITICOS	559
24.1.	<i>Efectos adversos</i>	559
24.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	561
24.3.	<i>Interacciones</i>	562

24.4.	<i>Intoxicaciones</i>	563
25.	HIPOGLUCEMIANTES	564
25.1.	<i>Efectos adversos</i>	564
25.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	564
25.3.	<i>Interacciones</i>	566
25.4.	<i>Intoxicaciones</i>	567
26.	HIPOLIPEMIANTES	568
26.1.	<i>Efectos adversos</i>	568
26.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	571
26.3.	<i>Interacciones</i>	572
26.4.	<i>Intoxicaciones</i>	572
27.	HORMONAS	573
27.1.	<i>Hormonas de la glándula tiroides y fármacos empleados en la patología de este órgano</i>	573
27.1.1.	<i>Efectos adversos</i>	573
27.1.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	574
27.1.3.	<i>Interacciones</i>	575
27.1.4.	<i>Intoxicaciones</i>	575
27.2.	<i>Hormonas hiotalamo-hipofisarias y análogos</i>	576
27.2.1.	<i>Efectos adversos</i>	576
27.2.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	578
27.2.3.	<i>Intoxicaciones</i>	578
27.3.	<i>Hormonas sexuales y análogos</i>	578
27.3.1.	<i>Efectos adversos</i>	578
27.3.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	582
27.3.3.	<i>Interacciones</i>	582
27.3.4.	<i>Intoxicaciones</i>	583
28.	INMUNOSUPRESORES	583
28.1.	<i>Efectos adversos</i>	583
28.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	584
28.3.	<i>Interacciones</i>	585
28.4.	<i>Intoxicaciones</i>	585
29.	LAXANTES	586
29.1.	<i>Efectos adversos</i>	586
29.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	586
29.3.	<i>Intoxicación</i>	587
30.	LITIO	587
30.1.	<i>Efectos adversos</i>	587

30.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	589
30.3.	<i>Interacciones</i>	590
30.4.	<i>Intoxicación</i>	590
31.	NEUROLEPTICOS	592
31.1.	<i>Efectos adversos</i>	592
31.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	596
31.3.	<i>Interacciones</i>	597
31.4.	<i>Intoxicaciones</i>	598
32.	NITROVASODILADORES	599
32.1.	<i>Efectos adversos</i>	599
32.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	600
32.3.	<i>Interacciones</i>	600
32.4.	<i>Intoxicaciones</i>	600
33.	OPIACEOS Y SUS ANTAGONISTAS	601
33.1.	<i>Efectos adversos</i>	601
33.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	603
33.3.	<i>Interacciones</i>	605
33.4.	<i>Intoxicaciones</i>	605
34.	RELAJANTES Y BLOQUEANTES MUSCULARES	605
34.1.	<i>Efectos adversos</i>	605
34.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	609
34.3.	<i>Interacciones</i>	609
34.4.	<i>Intoxicaciones</i>	610
35.	VITAMINAS Y ANALOGOS	611
35.1.	<i>Efectos adversos</i>	611
35.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	615
35.3.	<i>Interacciones</i>	616
35.4.	<i>Intoxicaciones</i>	617
36.	XANTINAS	618
36.1.	<i>Efectos adversos</i>	618
36.2.	<i>Empleo en el embarazo</i>	618
36.3.	<i>Interacciones</i>	619
36.4.	<i>Intoxicaciones</i>	620

CAPITULO III. RELACION GENERAL DE TOXICOS. CLINICA Y TRATAMIENTO

—	Acetona	623
—	Acido acético	623

— Acido bórico y bórax	623
— Acido cianhídrico y cianuros	624
— Acido clorhídrico	625
— Acido fénico o fenol	626
— Acido fenoxiacético	627
— Acido fluorhídrico	627
— Acido láctico	627
— Acido lisérgico	627
— Acido nítrico	627
— Acido oxálico	627
— Acido pícrico	628
— Acido sulfhídrico	628
— Acido sulfúrico	629
— Acido sulfuroso	629
— Acidos fuertes	629
— Aconita y aconitina	631
— Acrilato etílico	632
— Adelfa	632
— Adonis	633
— Alcalis fuertes	633
— Alcanfor	634
— Alcohol etílico	634
— Alcohol amílico	635
— Alcohol metílico	635
— Alimentos	636
— Almorta	638
— Aloes	639
— Alucinógenos	639
— Amoníaco	639
— Anhídrido carbónico	639
— Anhídridos nítrico y nitroso	640
— Anhídrido sulfuroso	640
— Anilina	640
— Arácnidos	641
— Antimonio	642
— Arsénico	642
— Bario	644
— Belladona	644
— Benceno o benzol	645
— Bismuto	645

— Boratos y bórax	645
— Bromo y bromuros	645
— Bromoformo.....	646
— Cadmio	646
— Café.....	647
— Cáñamo indio.....	647
— Cicuta	647
— Cloratos	648
— Cloro	648
— Cloroformo.....	649
— Cloruro de metilo	649
— Cobalto	649
— Cobre	649
— Cólchico.....	650
— Coloquintida	650
— Convalaria.....	650
— Cornezuelo de centeno	650
— Cosméticos	650
— Cresolina y cresol	652
— Criolita	652
— Cromo.....	652
— Curare	653
— Datura	653
— DDT	653
— Depilatorios.....	653
— Desodorantes.....	653
— Detergentes	653
— Diazinas	655
— Dinitrados	655
— Dinitrofenol.....	655
— Drásticos.....	656
— Escopolamina.....	656
— Esencia de trementina.....	656
— Eserina.....	657
— Estaño	657
— Estramonio.....	657
— Estricnina	657
— Eter etílico	658
— Etilenglicol	659
— Eumidrina	660

— Fenol	660
— Fisostigmina	660
— Flúor y fluoruros	660
— Formol o formaldehído	662
— Fósforo	663
— Gas natural	663
— Gas de escape de motores	664
— Gas-oil	664
— Gasolina	664
— Haba común	664
— Helecho macho	664
— Hexaclorofeno	665
— Hidrocarburos alifáticos	665
— Hidrocarburos aromáticos	665
— Hiedra	666
— Hierro	666
— Hiosciamina	668
— Insecticidas	668
— Insectos	668
— Iodiona	669
— Iodo-ioduros	669
— Ipecacuana	670
— Jabones	670
— Lisol	670
— Lobelina	670
— Magnesio	670
— Mandrágora	671
— Manganeso	671
— Medusas	671
— Mercurio	671
— Metaldehído (meta)	674
— Metanol	674
— Miriápodos	674
— Naftalina	674
— Níquel	675
— Nitrato de plata	675
— Nitratos y nitritos	675
— Nitrobenceno y derivados	676
— Nitrofuránicos	676
— Nuez moscada	677

— Opio	677
— Oro	677
— Oxido de carbono	677
— Paraldehído	679
— Patatas alteradas	679
— Peletierinas	679
— Permanganato potásico.....	680
— Petróleo	680
— Picrotoxina	682
— Pilocarpina	682
— Pinturas	682
— Plaguicidas	682
— Plata	692
— Plomo	693
— Potasa	695
— Potasio	695
— Prostigmina	696
— Quenopodio	696
— Quitamanchas	696
— Raíz de granado.....	696
— Raticidas	696
— Ricino	696
— Rodenticidas	697
— Rododendro	698
— Rotenona	698
— Ruibarbo	698
— Sabina	699
— Salicilatos	699
— Santonina	699
— Sauquillo	699
— Selenio	699
— Sen	700
— Serpientes	700
— Setas.....	702
— Solanáceas	704
— Sosa	705
— Sulfuro de carbono	705
— Talio	705
— Tetracloroetileno.....	705
— Tetracloruro de carbono	706

—	Timol	706
—	Tintas	706
—	Tintes para cabello	707
—	Toluol o tolueno	707
—	Triazinas	707
—	Tricloroetileno	707
—	Trinitrofenol	707
—	Veratrina	707
—	Verde París	707
—	Xilol	707
—	Zinc	708
—	Zotal y similares	708

TERCERA PARTE

URGENCIAS

INTRODUCCION

CAPITULO I. URGENCIAS CARDIOVASCULARES

1. ANGINA DE PECHO.....	703
2. INFARTO DE MIOCARDIO.....	715
3. EDEMA AGUDO DE PULMON.....	717
4. ARRITMIAS	719
4.1. Bradiarritmias	719
4.2. Taquiarritmias	719
5. PARADA CARDIORRESPIRATORIA.....	721
5.1. Reanimación cardiopulmonar básica	721
5.2. Reanimación cardiopulmonar avanzada.....	722
5.3. Suspensión de la reanimación cardiopulmonar	723
6. SHOCK	723
7. PERICARDITIS AGUDA	725
8. TAPONAMIENTO CARDIACO.....	725
9. PERICARDITIS CONSTRICTIVA	725
10. ANEURISMAS Y DISECCIONES AORTICOS	725

CAPITULO II. URGENCIAS RESPIRATORIAS

1. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA EN LA NEUMOPATIA CRONICA	729
2. TROMBOEMBOLISMO PULMONAR	730
3. NEUMOTORAX ESPONTANEO.....	732
4. ASMA BRONQUIAL	733

CAPITULO III. URGENCIAS GASTROINTESTINALES

1. ABDOMEN AGUDO	735
------------------------	-----

2. COLEDOCOLITIASIS	737
3. PERFORACIONES GASTRICA Y DUODENAL	737
4. APENDICITIS AGUDA	737
5. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.....	739
6. DIVERTICULITIS AGUDA.....	739
7. ILEO INTESTINAL	740
8. ENFERMEDAD ISQUEMICA INTESTINAL	740
9. PANCREATITIS AGUDA	741
10. HEMORRAGIA DIGESTIVA	743
11. DIARREA AGUDA.....	744

CAPITULO IV. URGENCIAS NEUROLOGICAS

1. COMA	745
2. ENCEFALOPATIA HEPATICA	747
3. CETOACIDOSIS DIABETICA	748
4. COMA HIPEROSMOLAR.....	749
5. COMA HIPOGLUCEMICO	749
6. COMA UREMICO	750
7. ENCEFALOPATIA ANOXICA.....	751
8. ENCEFALOPATIA HIPERCAPNICA.....	752
9. ACCIDENTES CEREBROVASCULARES	752
10. EPILEPSIA.....	756
10.1. Clasificación Internacional de las crisis epilépticas	756
10.2. Crisis parciales o focales	757
10.3. Crisis generalizadas primarias	758
10.4. Status epilepticus.....	758

CAPITULO V. URGENCIAS ENDOCRINO-METABOLICAS

1. INSUFICIENCIA SUPRARRENAL AGUDA	759
--	-----

CAPITULO VI. TRASTORNOS ELECTROLITICOS

1. HIPERKALIEMIA	761
2. HIPOKALIEMIA	761
3. HIPERNATREMIA	762
4. HIPONATREMIA.....	762
5. HIPERCALCEMIA.....	763
6. HIPOCALCEMIA	764

CAPITULO VII. URGENCIAS UROLOGICAS

1. COLICO NEFRITICO.....	765
2. PIELONEFRITIS AGUDA.....	766

CAPITULO VIII. TRAUMATISMOS

1. POLITRAUMATISMO	767
1.1. <i>Investigación primaria</i>	<i>767</i>
1.2. <i>Investigación secundaria.....</i>	<i>768</i>
1.3. <i>Protocolo de manejo del paciente traumatológico</i>	<i>768</i>
2. TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO.....	769
3. QUEMADURAS.....	770

CAPITULO IX. URGENCIAS OTORRINOLARINGOLOGICAS

1. EPISTAXIS.....	773
2. OBSTRUCCIONES AGUDAS DE LAS VIAS RESPIRATORIAS ALTAS	774
2.1. <i>Clínica</i>	<i>774</i>
2.2. <i>Faringe</i>	<i>774</i>
2.3. <i>Laringe</i>	<i>775</i>
2.4. <i>Tráquea.....</i>	<i>776</i>
2.5. <i>Tratamiento</i>	<i>776</i>

CAPITULO X. URGENCIAS OFTALMOLOGICAS

1. PERDIDA AGUDA DE VISION	779
1.1. <i>Oclusión vascular aguda.....</i>	<i>779</i>

1.2.	<i>Desprendimiento de retina</i>	780
1.3.	<i>Hemorragia vítrea</i>	780
1.4.	<i>Uveítis posterior aguda.....</i>	781
1.5.	<i>Glaucoma agudo de ángulo estrecho</i>	781
1.6.	<i>Neuritis óptica</i>	782
2.	LESIONES CORNEALES.....	782
2.1.	<i>Queratitis actínica.....</i>	782
2.1.	<i>Erosiones corneales</i>	782
2.1.	<i>Úlceras corneales.....</i>	782
2.1.	<i>Lesiones cáusticas de la córnea</i>	782
 CAPITULO XI. URGENCIAS OBSTETRICAS		
1.	ABORTO.....	783
2.	EMBARAZO ECTOPICO.....	785
3.	PREECLAMPSIA Y ECLAMPSIA.....	786

CUARTA PARTE

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

CAPITULO I. ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

1. TOMA DE MUESTRAS.....	791
1.1. Normas generales.....	791
1.2. Hemocultivos	792
1.3. Cultivo de anaerobios	792
1.4. Urocultivo	793
1.6. Tracto gastrointestinal	794
a) Heces	
b) Hisopos rectales	
c) Muestras digestivas altas	
<i>Aspirados</i>	
<i>Biopsias y tomas obtenidas por endoscopias</i>	
d) Muestras digestivas bajas	
1.7. Tracto respiratorio	796
a) Tracto respiratorio superior	
<i>Faringoamigdalino</i>	
<i>Nasofaringe</i>	
<i>Cavidad oral</i>	
b) Tracto respiratorio inferior	
<i>Espuito</i>	
<i>Jugo gástrico</i>	
<i>Aspirado traqueobronquial simple</i>	
<i>Fibrobroncoscopia</i>	
<i>Líquido pleural</i>	
1.8. Líquido cefalorraquídeo.....	799
1.9. Líquidos orgánicos: Peritoneal, de diálisis peritoneal, sinovial, pericárdico, sinovial.....	799
2. EXAMEN EN FRESCO. TINCIONES.....	799
2.1. Examen en fresco.....	800
2.2. Tinciones.....	800
a) Tinción de Gram	
b) Azul de metileno en heces	
c) Tinción ácido resistente de Kinyoun	
d) Tinción de Ziehl-Neelsen	
e) Tinta china	

3. SIEMBRA DE MUESTRAS	801
3.1. <i>Medios de cultivo</i>	801
3.2. <i>Material empleado</i>	802
3.3. <i>Incubación de las muestras</i>	802
3.4. <i>Procesamiento de las muestras</i>	802
a) L.C.R. y otros líquidos	
b) Orina	
c) Exudados	
d) Material de biopsia	
4. VIRUS Y OTROS MICROORGANISMOS DE CULTIVO DIFICIL	803
5. SEROLOGIA	803
5.1. <i>Infección estreptocócica (grupo A)</i>	803
5.2. <i>Brucelosis</i>	804
5.3. <i>Fiebre Q</i>	804
5.4. <i>Fiebre botonosa.....</i>	804
5.5. <i>Herpes simplex</i>	805
5.6. <i>Hepatitis A, B, C, D, E</i>	805
5.7. <i>Legionelosis</i>	805
5.8. <i>Leishmania</i>	805
5.9. <i>Mycoplasma</i>	806
5.10. <i>Mononucleosis infecciosa</i>	806
5.11. <i>Rubeola</i>	806
5.12. <i>Salmonelosis</i>	806
5.13. <i>Sífilis</i>	807
6. INTRADERMORREACCION DE MANTOUX	807
 CAPITULO II. NORMAS GENERALES PARA EL EMPLEO DE LOS ANTIBIOTICOS	
1. ELECCION DEL ANTIBIOTICO	809
2. LOCALIZACION DEL PROCESO INFECCIOSO	811
3. TOXICIDAD	812
4. VIA DE ADMINISTRACION	813
5. ASOCIACIONES	813
5.1. <i>Razones microbiológicas</i>	814
5.2. <i>Razones clínicas</i>	815
5.3. <i>Normas para la asociación de antibióticos.....</i>	815

CAPITULO III. CLASIFICACION DE LOS ANTIMICROBIANOS Y QUIMIOTERAPICOS

1. BETALACTAMICOS	817
1.1. <i>Clasificación</i>	817
1.2. <i>Mecanismos de acción y actividad</i>	819
1.3. <i>Resistencias bacterianas</i>	819
1.4. <i>Penemas (penicilinas)</i>	820
a) Amoxicilina	
b) Ampicilina	
c) Bacampicilina	
d) Carbenicilina	
e) Cloxacilina	
f) Mezlocilina	
g) Penicilina G	
h) Penicilina V (fenoximetilpenicilina)	
i) Piperacilina	
j) Ticarcilina	
1.5. <i>Cefemas</i>	828
Cefalosporinas parenterales	830
a) Cefalotina	
b) Cefapirina (1ª)	
c) Cefazolina (1ª)	
d) Cefadrina (1ª)	
e) Cefamandol (2º)	
f) Cefonicid (2ª)	
g) Cefuroxima (2ª)	
h) Cefotaxima (3ª)	
i) Ceftazidima (3ª)	
j) Ceftizoxima (3ª)	
k) Ceftriaxona (3ª)	
l) Cefepima (4ª)	
m) Cefpiroma (4ª)	
Cefalosporinas orales	838
a) Cefalexina (1ª)	
b) Cefaclor (2ª)	
c) Cefadrina (1ª)	
d) Cefuroxima-axetilo (2ª)	
e) Cefixima (3ª)	
f) Ceftibuteno (3ª)	

g) Cefpodoxima-proxetil (3 ^a)	
Cefamicinas	842
a) Cefmetazol	
b) Cefoxitina	
c) Cefminox	
1.6. Carbapenems.....	843
a) Imipenem	
1.7. Monobactámicos	845
a) Aztreonam	
2. AMINOGLUCOSIDOS Y AMINOCICLITOLES	846
2.1. Mecanismo de acción	847
2.2. Farmacocinética.....	847
a) Absorción	
b) Distribución	
c) Metabolismo	
d) Excreción	
2.3. Mecanismos de resistencia	848
2.4. Combinación con otros antibióticos.....	849
2.5. Incompatibilidades	849
2.6. Aminoglucósidos	849
a) Amikacina	
b) Estreptomina	
c) Gentamicina	
d) Kanamicina	
e) Neomicina	
f) Netilmicina	
g) Paromomicina	
h) Tobramicina	
2.7. Aminociclitoles	855
a) Espectinomicina	
3. ANFENICOLES	855
3.1. Principios activos	855
a) Cloranfenicol	
b) Tiamfenicol	
4. GLICOPEPTIDOS	857
4.1. Principios activos	857
a) Vancomicina	
b) Teicoplanina	

5. LINCOSAMINAS	858
5.1. <i>Principios activos</i>	858
a) Clindamicina	
6. MACROLIDOS.....	859
6.1. <i>Clasificación.....</i>	859
6.2. <i>Mecanismos de acción</i>	860
6.3. <i>Espectro de actividad</i>	860
6.4. <i>Mecanismos de resistencia</i>	860
6.5. <i>Principios activos.....</i>	860
a) Claritromicina	
b) Eritromicina	
c) Espiramicina	
d) Diacetil-midecamicina	
e) Roxitromicina	
7. NITROFURANOS	864
7.1. <i>Principios activos.....</i>	864
a) Nitrofurantoína	
8. NITROIMIDAZOL	865
8.1. <i>Principios activos.....</i>	865
a) Metronidazol	
b) Ornidazol	
c) Tinidazol	
9. POLIPEPTIDOS	867
9.1. <i>Principios activos</i>	867
a) Bacitracina	
b) Colistina	
c) Polimixina B	
10. QUINOLONAS	869
10.1. <i>Clasificación.....</i>	869
10.2. <i>Mecanismos de acción.....</i>	869
10.3. <i>Espectro de actividad</i>	869
10.4. <i>Mecanismo de resistencia.....</i>	869
10.5. <i>Principios activos</i>	869
a) Ciprofloxacino	
b) Norfloxacino	
c) Ofloxacino	
d) Pefloxacino	

11. RIFAMICINAS (ANSAMICINAS)	872
11.1. Principios activos	872
a) <i>Rifampicina</i>	
12. SULFONAMIDAS Y TRIMETOPRIMA	873
12.1. Clasificación	873
12.2. Mecanismo de acción	874
12.3. Espectro de actividad	874
12.4. Mecanismo de resistencia	874
12.5. Principios activos	875
a) <i>Cotrimoxazol</i>	
13. TETRACICLINAS	876
13.1. Clasificación	876
13.2. Mecanismo de acción	876
13.3. Espectro de resistencia	876
13.4. Espectro de actividad	877
13.5. Principios activos	877
a) <i>Clortetraciclina</i>	
b) <i>Doxiciclina</i>	
14. MEDICAMENTOS ACTUALES FRENTE A MICOBACTERIAS	878
14.1. Fármacos de primera línea	878
a) Isoniacida	
b) Rifampicina	
c) Etambutol	
d) Estreptomicina	
e) Pirazinamida	
14.2. Fármacos de segunda línea	879
a) Acido para-aminosalicílico	
b) Amikacina	
c) Capreomicina	
d) Cicloserina	
e) Ciprofloxacino	
f) Clofacimina	
g) Dapsona	
h) Etionamida	
i) Tiacetazona	
j) Viomicina	

CAPITULO IV. TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES

1. BACTERIAS	883
1.1. <i>Aerobias</i>	883
a) Cocos grampositivos	
<i>Enterococcus spp.</i>	
<i>Gemella morbillorum</i>	
<i>Leuconostoc spp.</i>	
<i>Pediococcus acidilactaci</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	
<i>Streptococcus agalactie</i>	
<i>Streptococcus del grupo viridans</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupo A)	
<i>Streptococcus grupo G</i> (<i>S. canis</i> , <i>S. disgalactiae</i>)	
y <i>C</i> (<i>S. equi</i> , <i>S. equisimilis</i>)	
b) Cocos gramnegativos	
<i>Kingella kingae</i>	
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i>	
c) Bacilos grampositivos	
<i>Bacillus anthracis</i>	
<i>Bacillus spp.</i> (<i>B. subtilis</i> , <i>B. cereus</i>)	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
<i>Corynebacterium (C. urealiticum)</i>	
<i>Corynebacterium minutissimum</i>	
<i>Corynebacterium spp.</i>	
<i>Erysipelothrix rhusopathiae</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Rhodococcus equi</i>	
a) Bacilos gramnegativos	
Enterobacterias	
<i>Citrobacter freundii</i>	
<i>Enterobacter spp.</i> (<i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i>)	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Hafni alvei</i>	
<i>Kingella kingae</i>	

Klebsiella spp.
Kluyvera spp.
Morganella morganii
Proteus spp. (*P. vulgaris*, *P. mirabilis*)
Providencia spp.
Salmonella spp.
Salmonella typhi, *S. paratyphi*
Serratia spp.
Shigella spp.
Yersinia pestis
Yersinia spp.
No enterobacterias
Acinetobacter spp.
Actinobacillus spp.
Aeromonas spp.
Agrobacterium radiobacter
Alcaligenes xylosoedans
Bartonella bacilliformis
Bergeyella zoohelcum
Bordetella spp.
Brucella spp.
Burkholderia mallei
Burkholderia pseudomallei
Burkholderia cepacia
Campylobacter fetus
Campylobacter spp. (*C. jejuni*, *C. coli*)
Cardiobacterium hominis
Chromobacterium violaceum
Eikenella corrodens
Flavimonas oryzyhabitans
Francisella tularensis
Gardnerella vaginalis
Haemophilus ducreyi
Haemophilus influenzae
Haemophilus spp.
Helicobacter pylori
Legionella spp.
Pasteurella spp.
Plesiomonas shigelloides
Pseudomonas aeruginosa

	<i>Shewanella putrefaciens</i>	
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
	<i>Spirillum minus</i>	
	<i>Streptobacillus moniliformis</i>	
	<i>Vibrio cholerae</i>	
	<i>Vibrio spp.</i>	
1.2.	<i>Anaerobias</i>	902
	a) Cocos grampositivos	
	<i>Peptococcus niger</i>	
	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	
	b) Cocos gramnegativos	
	<i>Vellonella</i>	
	c) Bacilos grampositivos	
	<i>Eubacterium lentum, E. nodatum</i>	
	<i>Clostridium spp.</i>	
	<i>Propionibacterium spp. (P. acnes y otras formas)</i>	
	d) Bacilos gramnegativos	
	<i>Bacteroides spp.</i>	
	<i>Fusobacterium (F. nucleatum, F. necrophorum,</i>	
	<i>F. mortiferum, otras especies)</i>	
	<i>Leptotrichia</i>	
	<i>Porphyromonas (P. asacharolitica, P. gingivalis,</i>	
	<i>P. endodontalis)</i>	
	<i>Prevotella</i>	
1.3.	<i>Espiroquetas</i>	905
1.4.	<i>Micobacterias</i>	906
	<i>Mycobacterium avium complex (M. avium y M. intracellulare)</i>	
	<i>Mycobacterium bovis</i>	
	<i>Mycobacterium fortuitum-chelonae</i>	
	<i>Mycobacterium kansasii</i>	
	<i>Mycobacterium leprae</i>	
	<i>Mycobacterium marinum</i>	
	<i>Mycobacterium escrofulaceum</i>	
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
	<i>Mycobacterium ulcerans</i>	
1.5.	<i>Actinomicetos</i>	907
1.6.	<i>Rickettsia y Chlamydia</i>	908
1.7.	<i>Mycoplasma</i>	909
2.	HONGOS	909

2.1. Clasificación.....	909
a) Cigomicetos (o ficomicetos)	
b) Ascomicetos	
c) Basidiomicetos	
d) Deuteromicetos	
e) Blastomicetos (hongos imperfectos)	
f) Hifomicetos no dematiáceos	
g) Dermatofitos	
h) Hongos dimórficos	
i) Hifomicetos dematiáceos	
3. PROTOZOOS	914
3.1. Clasificación.....	914
a) Ciliados	
b) Coccidios	
c) Esporozooos	
d) Flagelados	
e) Rizópodos	
4. PARASITOS	917
4.1. Helmintos	917
a) Platelmintos	
b) Nematodos	
5. SARNA, NIGUAS Y OTROS ECTOPARASITOS.....	919
 CAPITULO V. SINDROMES INFECCIOSOS Y AGENTES CAUSANTES DE LOS MISMOS	
1. ABSCESO CEREBRAL.....	921
1.1. Etiología	921
a) Extensión por contigüidad	
b) Propagación hematógena	
1.2. Claves para el diagnóstico.....	922
1.3. Tratamiento	922
2. ABSCESOS INTRAABDOMINALES Y PERITONITIS.....	922
2.1. Etiología	922
a) Peritonitis primaria	
b) Peritonitis secundaria	
2.2. Claves diagnósticas.....	923
2.3. Tratamiento	923

3. ADENITIS INFECCIOSA	924
3.1. <i>Etiología</i>	924
3.2. <i>Claves diagnósticas</i>	924
3.3. <i>Tratamiento</i>	924
4. AMIGDALITIS Y EPIGLOTITIS.....	925
4.1. <i>Etiología</i>	925
a) Amigdalitis	
b) Epiglotitis	
4.2. <i>Claves diagnósticas</i>	925
4.3. <i>Tratamiento</i>	925
a) Amigdalitis	
b) Epiglotitis	
5. ARTRITIS REACTIVA.....	926
5.1. <i>Etiología</i>	926
5.2. <i>Claves diagnósticas</i>	926
5.3. <i>Tratamiento empírico</i>	926
6. ARTRITIS SEPTICA Y BURSITIS INFECCIOSAS	926
6.1. <i>Etiología</i>	926
6.2. <i>Claves diagnósticas</i>	927
6.3. <i>Tratamiento</i>	928
7. CELULITIS, INFECCIONES NECROTIZANTES Y ABSCESOS CUTANEOS.....	928
7.1. <i>Etiología</i>	928
a) Celulitis	
b) Infecciones necrotizantes	
c) Abscesos cutáneos	
7.2. <i>Claves diagnósticas</i>	929
7.3. <i>Tratamiento</i>	929
8. CERVICITIS.....	930
8.1. <i>Etiología</i>	930
8.2. <i>Claves diagnósticas</i>	930
8.3. <i>Tratamiento</i>	930
9. COLANGITIS Y COLECISTITIS.....	930
9.1. <i>Etiología</i>	930
9.2. <i>Clínica</i>	931
9.3. <i>Diagnóstico</i>	931
9.4. <i>Tratamiento</i>	931

10. ENDOCARDITIS INFECCIOSA	932
10.1. <i>Etiología</i>	932
a) Válvula nativa	
b) Válvula protésica	
10.2. <i>Claves diagnósticas</i>	932
10.3. <i>Tratamiento empírico</i>	933
11. ENDOFTALMITIS	933
11.1. <i>Etiología.....</i>	933
a) Bacterianas	
b) Micóticas	
c) Víricas	
11.2. <i>Claves diagnósticas</i>	934
11.3. <i>Tratamiento</i>	934
12. ENDOMETRITIS	934
12.1. <i>Etiología</i>	934
12.2. <i>Claves diagnósticas</i>	935
12.3. <i>Tratamiento.....</i>	935
13. ENFERMEDAD INFLAMATORIA PELVICA.....	935
13.1. <i>Etiología</i>	935
13.2. <i>Clínica</i>	936
13.3. <i>Diagnóstico.....</i>	936
13.4. <i>Tratamiento.....</i>	937
14. ERITEMA NODOSO	937
14.1. <i>Etiología</i>	937
14.2. <i>Claves diagnósticas</i>	938
14.3. <i>Tratamiento.....</i>	938
15. FIEBRE.....	939
15.1. <i>Fiebre y granulomas hepáticos</i>	939
a) Diagnóstico	
b) Tratamiento	
15.2. <i>Fiebre en pacientes drogadictos por vía parenteral activos</i>	939
a) Diagnóstico	
b) Tratamiento empírico	
15.3. <i>Fiebre de larga evolución sin causa aparente.....</i>	940
a) Etiología	
<i>Infecciones sistémicas</i>	
<i>Infección localizada</i>	
b) Diagnóstico	

	c) Tratamiento	
15.4.	<i>Fiebre en paciente con infección por VIH</i>	941
	a) Etiología	
	b) Diagnóstico	
	c) Tratamiento	
15.5.	<i>Fiebre en el paciente granulocitopénico</i>	942
	a) Etiología	
	b) Diagnóstico	
	c) Tratamiento empírico	
16.	GASTROENTERITIS AGUDA	943
16.1.	<i>Etiología</i>	943
16.2.	<i>Clasificación. Clínica. Tratamiento específico</i>	944
	a) Vírica	
	b) Bacteriana	
	c) Por protozoos	
16.3.	<i>Situaciones especiales</i>	945
16.4.	<i>Diagnóstico</i>	945
	a) Análisis de las heces	
	b) Colonoscopia	
16.5.	<i>Tratamiento empírico</i>	946
17.	HEPATITIS VIRALES	946
17.1.	<i>Principales características de los virus de la hepatitis</i>	947
17.2.	<i>Virus A (VHA)</i>	947
	a) Patogenia	
	b) Historia natural	
	c) Diagnóstico	
	d) Tratamiento	
17.3.	<i>Virus B (VHB)</i>	948
	a) Patogenia	
	b) Diagnóstico	
	c) Tratamiento	
17.4.	<i>Virus C (VHC)</i>	950
	a) Patogenia	
	b) Diagnóstico	
	c) Tratamiento	
17.5.	<i>Virus D (VHD)</i>	951
	a) Patogenia	
	b) Diagnóstico	
	c) Tratamiento	

17.6.	<i>Virus E (VHE)</i>	951
	a) Patogenia	
	b) Historia natural	
	c) Diagnóstico	
	d) Tratamiento	
18.	MENINGITIS	953
18.1.	<i>Etiología</i>	953
	a) Aguda	
	b) Crónica	
	c) Recurrente	
18.2.	<i>Factores de riesgo</i>	954
18.3.	<i>Claves diagnósticas</i>	954
	a) Meningitis aguda	
	b) Meningitis crónica	
	c) Meningitis tuberculosa	
	d) Meningitis recurrente	
18.3.	<i>Tratamiento</i>	955
	a) Meningitis aguda	
	b) Meningitis crónica	
	c) Meningitis recurrente	
19.	NEUMONIA	956
19.1.	<i>Etiología</i>	956
	a) Edad pediátrica	
	b) Adulto sano	
	c) Paciente con enfermedad de base	
19.2.	<i>Clínica</i>	956
19.3.	<i>Diagnóstico</i>	958
19.4.	<i>Tratamiento</i>	958
	a) Edad pediátrica	
	b) Adulto	
20.	ORINA: CISTITIS, PIELONEFRITIS, PROSTATITIS	960
20.1.	<i>Etiología</i>	960
20.2.	<i>Claves diagnósticas</i>	960
20.3.	<i>Tratamiento</i>	960
21.	INFECCIONES OROFACIALES	961
21.1.	<i>Clasificación y etiología</i>	961
	a) Caries dental y sus complicaciones	
	b) Infecciones periodontales y postimplantarias	

c) Otros trastornos	
21.2. <i>Tratamiento</i>	964
22. OSTEOMIELITIS	966
22.1. <i>Etiología</i>	966
a) Diseminación hematológica	
b) Infección a partir de un foco séptico contiguo	
22.2. <i>Claves diagnósticas</i>	966
22.3. <i>Tratamiento</i>	966
23. OTITIS MEDIA Y SINUSITIS AGUDA	967
23.1. <i>Etiología</i>	967
23.2. <i>Claves diagnósticas</i>	967
a) Otitis media	
b) Sinusitis	
23.3. <i>Tratamiento</i>	968
24. VAGINITIS	968
24.1. <i>Etiología</i>	968
24.2. <i>Claves diagnósticas</i>	968
24.3. <i>Tratamiento</i>	969
25. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)	969
25.1. <i>Clasificación de la infección por el VIH, criterios del SIDA para adultos y adolescentes (1993)</i>	969
a) Categoría A	
b) Categoría B	
c) Categoría C	
24.2. <i>Infecciones oportunistas asociadas y su profilaxis</i>	971
24.3. <i>Tratamiento de los pacientes VIH en situaciones especiales</i>	971
a) Infección aguda	
b) Embarazo	
c) Postexposición (exposición accidental)	
BIBLIOGRAFIA	975
INDICE ANALITICO	977
VADEMECUM NORMON	1025
<i>Especialidades Farmacéuticas Normon</i>	1027
Por orden alfabético de las especialidades	1027
Por orden de principios activos	1035
Por acción farmacológica	1039
<i>Genéricos Normon E.F.G.</i>	1043
<i>Línea dental Normon</i>	1045

PARTE



**PRUEBAS
DE LABORATORIO
Y FUNCIONALES**

CAPITULO

I

ORINA

1. ANALISIS MACROSCOPICO Y PRUEBAS FISICOQUIMICAS

1.1. Examen físico

a) **Volumen:** Varía en función de la ingesta de líquidos y de las pérdidas extrarrenales (transpiración y respiración). Aumenta con la ingesta de líquidos y con la temperatura fría. Disminuye con el régimen seco y con el aumento de temperatura, especialmente si hay sudoración. Se adapta pues para mantener la homeostasis del agua. Los valores normales diarios según la edad y el peso se citan en la tabla 1.

Edad	Volúmen diario	Por Kg de peso y día
Primera semana	30 a 50 ml	5 a 10 ml
Un mes	200 a 400 ml	70 a 80 ml
Un año	600 a 700 ml	65 a 70 ml
10 años	900 a 1100 ml	40 a 50 ml
Adultos	1200 a 1500 ml	20 a 25 ml

Tabla 1: *Volumen de orina diario.*

Se hablará de aumento de orina verdadero (poliuria) cuando el mismo no sea dependiente de las condiciones climáticas o alimenticias. Se producirá en las siguientes circunstancias:

- Diabetes mellitus no controlada.
- Disminución del número de nefronas en la insuficiencia renal crónica.
- Fase poliúrica de la insuficiencia renal aguda.
- Diabetes insípida.
- Diabetes nefrogénica.
- Tubulopatías renales.
- Hipercalcemias.

- Pérdida de potasio.
- Polidipsia primaria.

La disminución de orina u *oliguria* se presenta con nefropatías agudas, insuficiencia cardíaca, diarreas y otras causas de deshidratación..

b) Olor: La orina fresca normal es inodora. En los pacientes con infecciones de las vías urinarias por microorganismos que degradan la urea huele a amoníaco, en tanto que la de los pacientes con cetoacidosis metabólica huele a acetona. Un olor dulce desagradable sugiere pus o inflamación. En defectos metabólicos congénitos como la fenilcetonuria, enfermedad del jarabe de arce, acidemia isovalérica y malabsorción de metionina se eliminan sustancias con olor característico.

c) Aspecto (color y turbidez): La intensidad del color varía con la cuantía de orina. Es pálida cuando se produce en gran cantidad y de un color amarillo intenso cuando es menos abundante debido a pigmentos derivados de la sangre, incluyendo la riboflavina.

Existen circunstancias patológicas que afectan al color:

FACTORES ENDOGENOS

- Bilirrubina conjugada
- Hemoglobina y mioglobina
- Hematíes intactos
- Precusores porfirínicos
- Melanógenos
- Acido homogentísico
- Indicán
- Quiluria y piuria

COLOR DE LA ORINA

- Amarilla intensa
- Roja-parduzca
- Rojo-turbia
- Roja
- Marrón-negra
- Marrón-negra
- Verde-azul
- Blanquecina

FACTORES EXOGENOS

- Antocianinas (remolacha)
- Antraquinonas (laxantes)
- Rifampicina y fenazopiridina
- Azul de metileno
- L-dopa

COLOR DE LA ORINA

- Roja
- Naranja
- Naranja
- Verde
- Parda

Normalmente la orina fresca es clara, pero puede hacerse turbia al cabo del tiempo por precipitación de cristales amorfos como fosfatos (solubles a 6.º C en medio ácido), oxalatos (solubles en HCl diluido) y uratos (solubles a 6.º C o en medio alcalino). La orina de los pacientes con una infección piogénica de las vías urinarias es frecuentemente turbia.

d) Densidad: Indica la capacidad concentradora del riñón. En los adultos sanos varía entre 1,002-1,035 g/ml. En condiciones extremas la orina puede ser concentrada hasta una densidad de 1,040.

A continuación se relacionan diversas enfermedades con los valores de densidad:

- Densidad >1,025: En estados de deshidratación, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia adrenal.
- Densidad <1,010: En pacientes con hipotermia y en los que usan diuréticos.
- Densidad fija=1,010: En pacientes con enfermedad renal grave.

Para determinar la densidad se han usado hidrómetros de vidrio (urinómetros) que requieren grandes volúmenes de orina, también existen refractómetros, que sólo necesitan una gota de orina; actualmente se dispone de un método de tiras reactivas que cambian de color según la densidad.

La densidad es especialmente útil en el tratamiento de los pacientes con riesgo de litiasis de las vías urinarias, para monitorizar la ingesta de líquidos.

e) Osmolalidad: Tiene una relación lineal con la densidad, de modo que una densidad de 1,032, corresponderá a una osmolalidad de 1.200 mOsm/kg. En adultos jóvenes varía entre 50 a 1300 mOsm/kg, aunque los valores normales son de 300 a 1200 mOsm/kg para adultos y 200 a 220 mOsm/kg para lactantes.

Se mide en la evaluación de pacientes con alteraciones de la hidratación y en el diagnóstico diferencial de oligurias.

Aumenta en el síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca y en el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

La osmoluria disminuye en pacientes tratados con diuréticos y en aquéllos con insuficiencia renal.

1.2. Examen químico

a) pH urinario: indica la concentración de hidrogeniones libres. Varía en los adultos sanos entre 4,5 y 8,0. Los valores son más bajos después del ayuno nocturno, en la acidosis (excepto la acidosis tubular), dieta proteica, deshidratación, diarrea, y en presencia de bacterias productoras de ácido, y aumentan después de las comidas, en la alcalosis, en infección por microorganismos que degradan la urea como *Proteus* (olor amoniacal), dieta vegetariana, vómitos e insuficiencia renal crónica.

Se mide habitualmente mediante un papel indicador incluido en tiras reactivas múltiples.

b) Proteínas: La orina normal contiene aproximadamente 40% de albúmina, 20% de otras proteínas plasmáticas filtradas a nivel glomerular y 40% de mucoproteínas de Tamm-Horsfall, procedentes de la secreción tubular. En el adulto se considera anormal una excreción superior a 150 mg/24 h.

La determinación con tiras reactivas no es muy exacta, miden la concentración de proteínas en una muestra única, en tanto que la proteinuria se define en términos de excreción en 24 horas. Las tiras son sensibles al pH produciendo un cambio de color en el colorante que la impregna. El área de la tira reactiva es más sensible a albúmina que a globulinas, hemoglobina, proteína de Bence-Jones y mucoproteínas, por lo que un resultado negativo no puede descartar la presencia de éstas. Los resultados deben confirmarse con una prueba más específica para evitar falsos positivos, como la del ácido sulfosalicílico, que consiste en desnaturalizar la proteína con ácido, que al precipitar hace que la orina se vuelva más turbia con el fin de determinar después su absorbancia en un espectrofotómetro a 415 nm.

En general el pronóstico de la proteinuria depende del grado de la misma, del patrón de excreción y del sedimento urinario. Puede ser causada por distintos tipos de proteínas que se examinan en el proteinograma electroforético, donde normalmente predomina la fracción de la albúmina, acompañada de una considerable fracción de prealbúmina de origen tubular.

La tasa normal de excreción de albúmina en orina es menor de 20 µg/min o inferior o igual a 30 mg/día. Estos valores resultan orientativos del nivel de permeabilidad capilar a nivel renal, valores elevados sugieren que existe un incremento de esa permeabilidad con extravasación proteica. Se considera microalbuminuria a valores de excreción entre 30 y 150 µg/min. La hiperalbuminuria subclínica es un predictor del desarrollo de nefropatía en el paciente diabético.

Se distinguen los siguientes casos:

- Proteinuria selectiva común o nefropática. De origen glomerular, hallada en los síndrome nefrótico asociado a la nefropatía de cambios mínimos, con un 80% de albuminuria sobre el total de proteínas. El aumento de albúmina (200 mg/dl) que ocurre cuando las cifras de proteínas totales en orina están dentro del intervalo de referencia (resultado negativo en la tira reactiva) se sigue denominando en la literatura como “microalbuminuria” y junto a las hemoglobinas glicadas son buenos métodos para controlar a los pacientes diabéticos, además su determinación es útil para establecer el diagnóstico precoz de la diabetes y de

otras nefropatías. Las cifras superiores a 300 mg/dl se definen como macroalbuminuria que corresponde a lo que tradicionalmente se llama proteinuria (resultado positivo de la orina en la tira reactiva). Las pruebas de inmunoturbidimetría/inmunonefelometría para medir albúmina en orina son fáciles y están automatizadas.

- Proteinuria no selectiva o global. De origen glomerular, está presente en la glomerulonefritis y amiloidosis renal. Además de la albúmina (50-60%), se observan todas las fracciones globulínicas.- Proteinuria de triple globulinuria. Debido a tres fracciones: postalbúmina, alfa-2-globulina y beta-globulina. Es de origen tubular, típica de tubulopatías congénitas. Concretamente la beta-2-microglobulina es un índice de tubulopatía proximal. Su valor normal oscila entre 0,02- 0,23 g/l. (véase dicha proteína en **sangre**).
- Proteinuria disglobulinúrica. En la que predomina sobre las demás una paraproteína, como la de Bence Jones, presente en mieloma multiple, carcinoma metastásico, sarcoma, osteomalacia, hiperparatiroidismo, leucemias mieloides o linfoides crónicas, de origen plasmático y constituida por la estructura de las cadenas ligeras de una gammaglobulina monoclonal. Se detecta fácilmente por inmunofijación o por inmunoelectroforesis con anticuerpos frente a cadenas ligeras kappa o lambda.

Otras proteinurias son:

- Proteinuria ortostática. Cuando el paciente está en posición erecta. Es benigna y ocurre en individuos jóvenes.
- Proteinuria funcional. Por frío, estrés, fatiga y en el embarazo.
- Proteinuria orgánica. En infecciones, coma acidótico, neoplasias, enfermedad de Hodgkin, insuficiencia cardíaca congestiva, ciertas enfermedades alérgicas y del colágeno, lupus eritematoso diseminado, periarteritis nodosa e ictericias parenquimatosas graves. Existen proteinurias falsas por contaminación de una leucorrea vaginal, menstruación, semen y secreciones perineales o rectales.

c) **Hidratos de carbono:**

- Glucosa. En condiciones normales la orina no tiene glucosa. Su presencia produce un incremento en la densidad de la orina.

La prueba cualitativa con tira reactiva es muy específica para la glucosa. Está basada en el método de la glucosa oxidasa, que consiste en una reacción enzimática

ca que transforma la glucosa en ácido glucónico. Otro método se basa en la reacción de Benedict para sustancias reductoras, pero no es específico para la glucosa, pues también es positivo para lactosa, fructosa y galactosa, así como para el ácido homogentísico.

La *glucosuria* es casi siempre consecuencia de una hiperglucemia (>180 mg/dl). Existe en la diabetes mellitus, la glucosuria renal y la alteración de la tolerancia a la glucosa. También aparece en hipertiroidismo, hiperpituitarismo (acromegalia, gigantismo), hipersuprarrenalismo (síndrome de Cushing, feocromocitoma), traumatismo cerebral, infarto de miocardio.

Cuando la glucemia es normal, la glucosuria tiene otras causas como nefropatías, diabetes renal, síndrome de Fanconi, embarazo, enfermedad de Wilson y alteraciones yatrogénicas.

La presencia de ácido ascórbico puede enmascarar la glucosa y conducir a resultados erróneos. También producen falsos negativos, los salicilatos, tetraciclinas, levodopa, ácido nalidíxico, algunas cefalosporinas y probenecid.

Los falsos positivos ocurren en orinas contaminadas con detergentes, hipoclorito o peróxidos.

- Galactosa. La galactosuria se manifiesta en algunos lactantes con trastornos gastrointestinales, hepatopatías y galactosemia familiar hereditaria.
- Lactosa. La lactosuria puede ocurrir en el embarazo, justo antes del parto, y en la mujer lactante, en la intolerancia a la lactosa y en la lactosuria alimenticia.
- Fructosa: Aumenta en la fructosuria esencial congénita, la fructosuria alimenticia y la diabetes grave.
- Pentosas: Se analizan para evitar errores de identificación de la glucosa. Se elevan en la pentosuria esencial (1-xilocetosa), la pentosuria alimenticia (xilosa o arabinosa), algunos casos de diabetes y en la distrofia muscular progresiva (d-ribosa).

d) Cetonas: Son el ácido acetoacético (20%), la acetona (2%) y el 3-hidroxi-butarato (78%), que proceden del metabolismo de los lípidos.

La cetonuria aparece precozmente en los niños en ayunas, así como en adultos con inanición como en situaciones de ayuno prolongado, dietas extremas, anorexia nerviosa, vómitos y enfermedades febriles. En pacientes con déficit de insulina se produce una degradación constante de grasas con la consiguiente

hiperproducción de cuerpos cetónicos. La cetonuria presente en pacientes tratados con insulina sugiere tratamiento insuficiente, por lo que su monitorización junto a la glucosuria puede aportar importantes beneficios para los pacientes diabéticos.

La cetonuria se determina con tiras reactivas (Acetest y Ketostix) mediante la propiedad del nitroprusiato sódico de formar un color púrpura con la acetona y el acetoacetato, en presencia de un álcali. No se detecta el 3- hidroxibutirato. Por otro lado, la prueba del cloruro férrico de Gerhardts es inespecífica para el ácido aceto-acético y ya no se utiliza.

Los resultados falsos positivos aparecen en pacientes que toman aspirina y grandes cantidades de levodopa, en aquéllos con fenilcetonuria, así como en las pruebas de excreción de bromosulfoftaleína e inyección de fenofaleína para evaluar las funciones hepática y renal, respectivamente.

e) Bilirrubina y urobilinógeno: Son los dos principales pigmentos biliares. El urobilinógeno es un producto de la degradación de la bilirrubina, que a su vez es el producto final del metabolismo del hemo. Se incrementa, por lo tanto, en enfermedades caracterizadas por un excesivo recambio de hemoglobina debido a una disminución de la vida media de los hematíes, como la esferocitosis hereditaria o la presencia de hemoglobinas anormales (HbS en la anemia de células falciformes). Si la eritropoyesis es irregular, puede aumentar la bilirrubina, es el caso de las talasemias y las anemias megaloblásticas.

En el adulto sano la excreción de urobilinógeno es inferior a 5 mg/día, y se incrementa cuando existe un recambio excesivo de bilirrubina en los procesos hemolíticos y en una eritropoyesis ineficaz. También aumenta en las enfermedades hepatocelulares y está ausente en la obstrucción biliar completa.

La bilirrubinuria positiva junto con la ausencia de urobilinuria son características de la ictericia obstructiva. La determinación urinaria de bilirrubina y de urobilinógeno ayudan a tipificar el tipo de ictericia. Una prueba negativa indica que la ictericia se debe a acumulación de bilirrubina no conjugada, mientras que un resultado positivo refleja el exceso de bilirrubina conjugada en el plasma. Una bilirrubinuria sin aumento del urobilinógeno pueden facilitar el diagnóstico precoz de hepatitis vírica.

Los análisis se realizan mediante tiras reactivas Multistix, que son específicas y consisten en una reacción de diazotación, o mediante tabletas Ictotest, que son más sensibles (hasta 10 mg/l), para confirmar los resultados positivos. Los falsos negativos aparecen en la orina que no es fresca porque la bilirrubina puede oxidarse o hidrolizarse por exposición a la luz.

f) Sangre y mioglobina: La orina normal contiene 2-3 hematíes por microlitro, o lo que es lo mismo menos de 5 hematíes por campo de gran aumento. Cifras superiores se deben considerar patológicas.

La *hematuria* se puede deber a causas urológicas como traumatismos, litiasis, neoplasias, hiperplasia benigna de prostata, angiomas, divertículos vesicales, estenosis uretral, endometriosis, y úlcera de Hunner; a enfermedades generales con predisposición a las hemorragias (púrpuras, leucemias, poliglobulia, hepatopatías, etc.); pero la mayoría las causas son nefrológicas, tales como glomerulonefritis, riñón poliquístico, anemia de células falciformes, vasculitis, enfermedades del colágeno, síndrome de dolor lumbar e infecciones (cistitis, prostatitis, uretritis, tuberculosis y esquistosomiasis). También puede aparecer después del ejercicio, pero es totalmente benigna. La hematuria combinada con proteinuria en ausencia de infección sugiere patología renal.

La hemoglobina en orina se asocia a hemosiderinuria y aparece en la hemólisis intravascular crónica.

La mioglobina, derivada de la degeneración del músculo ante lesiones por compresión y traumatismos musculares, es rápidamente excretada por el riñón. La *mioglobinuria* es causa también de orina de color rosa-rojo. Se debe confirmar por inmunodifusión o radioinmunoanálisis.

Los hematíes intactos, la hemoglobina y la mioglobina libres se determinan por tiras reactivas que detectan la actividad peroxidasa de la hemoglobina. Estas son sumamente fiables y sólo hay falsos positivos cuando existen agentes oxidantes, peroxidasa bacteriana y soluciones de hipoclorito y falsos negativos con agentes reductores (vitamina C, ácido gentísico).

g) Nitritos: La *bacteriuria* se determina por un método químico de *screening*, que se efectúa con la primera orina de la mañana mediante tiras reactivas y que se basa en la reducción de nitratos a nitritos por la acción enzimática de determinadas bacterias (gramnegativas). Esta prueba es bastante específica pero poco sensible (60 % de sensibilidad) La mayoría de los microorganismos reducen los nitratos urinarios a nitritos, con excepción de *Enterococcus sp*, *S. saprophyticus*, *Acinetobacter* y *Candida spp*. El valor de las pruebas de *screening* aumenta si se combinan varias de ellas, ya que cuando la detección de sangre, piuria y proteínas es negativa, seguramente no existe infección.

h) Leucocitos: La esterasuria leucocitaria se cuantifica por una prueba en tira reactiva basada en la actividad de las esterasas que contienen los neutrófilos. La intensidad del color es proporcional al número de leucocitos en la orina. Es un excelente método para investigar la piuria, que existe cuando el número de leuco-

cidos supera el millón por minuto. Siempre que se encuentre es recomendable el cultivo, que podrá ser negativo en caso de inflamación no infecciosa (como una conectivopatía) o si se trata de gérmenes que requieran medios de cultivo especiales (tuberculosis).

i) Porphirinas y precursores del hemo: Las cantidades encontradas en orina son:

- Ácido -aminolevulínico (ALA) = indicios (2,5 mg/l). La excreción de este precursor puede llegar a 180 mg/24 h. Se determina también con el reactivo de Ehrlich.
- Coproporfirina I y III : 50-160 µg/24 h.
- Porfobilinógeno (PBG), del que en personas sanas se pueden hallar indicios. Este precursor no se detecta en condiciones normales (< 2mg/l ó 1 mg/24 h), pero su excreción puede llegar a 150-200 mg/24 h.
- Uroporfirina : 10-30 µg/24 h.

Las uro y coproporfirinas se determinan normalmente por cromatografía con una resina de intercambio aniónico y posterior cuantificación espectrofotométrica. Existen otras técnicas fluorométricas, electroforesis, cromatografía en papel y en capa fina. PBG y ALA se detectan con la reacción de Hoesch.

Los perfiles de porfirina urinaria que demuestran más metabolitos son detectados por cromatografía líquida de alto rendimiento.

El exceso de porfirinas se reconoce por el color rosado o rojo de la orina. El incremento anómalo de éstas o de los precursores del hemo puede darse en las porfirias primarias como la eritropoyética congénita (uroporfirina I y PBG), porfiria aguda intermitente (PBG y ALA), porfiria variegata (PBG y ALA) y porfiria hepatocutánea tarda (uroporfirina III). Los niveles fecales y globulares de coproporfirina III están aumentados en la coproporfiria hereditaria. En la intoxicación por plomo aumentan en orina los niveles de ALA y de uroporfirinas I y III

j) Melanina: Es un pigmento oscuro que es excretado en la orina de los pacientes con melanoma maligno. Procede de la oxidación de la dihidroxifenilalanina (dopa).

2. ANALISIS MICROSCOPICO O SEDIMENTO URINARIO

Existen dos técnicas de estudio del sedimento:

- Recuento de Addis (sedimento cuantitativo), que detecta en 10 ml de orina centrifugada, unos 130.000 hematíes, 1 millón de leucocitos y

1.000 cilindros aproximadamente. La orina se recoge en un período de doce horas, previa restricción de líquidos. Tiene pues como inconveniente la incomodidad de la recogida de orina y la posible destrucción de hematíes en el curso de 12 horas.

- Recuento de Hamburger (sedimento minuto), que determina en la orina de 3 horas, menos de 100 hematíes/minuto, menos de 1.000 leucocitos/minuto y menos de 3 cilindros/minuto. Es más práctico por lo comentado que el recuento de Addis.

La microscopía óptica estandarizada común, es la técnica que actualmente se utiliza en el laboratorio.

2.1. Cristales

Se encuentran fácilmente en el sedimento urinario y su tipo depende del pH. Tienen poco significado clínico.

- Los cristales de ácido úrico aparecen en orinas con pH ácido, con especial predisposición en pacientes con quimioterapia y gota.
- La determinación de ácido oxálico, presente a diferentes valores de pH, es de poco interés diagnóstico. La oxaluria aumenta en la intoxicación glicólica.
- La cistina se observa en la cistinosis.
- El colesterol urinario indica daño renal.
- La tirosina y la leucina están presentes en la aminoaciduria y en la patología hepática.
- La orina alcalina suele contener cristales de fosfato tricálcico, carbonato cálcico y uratos incoloros.
- Otros cristales que se pueden encontrar son de bilirrubina, sulfonamidas, etc...

2.2. Células

Se cuantifican generalmente observando campos de gran aumento. Las técnicas especiales como la de citocentrifugación-Papanicolau son para reconocer cilindros celulares, células mononucleares como plasmocitos, linfocitos y macrófagos, y células neoplásicas.

a) Hematíes: No se deben sobrepasar los 5 por campo. La hematuria micro y a veces macroscópica se puede observar en pacientes con infección urinaria (cis-

titis hemorrágica), cálculos, tumores, vasculitis, glomerulonefritis y tuberculosis renal.

b) Leucocitos: La orina se centrifuga (2000 rpm, 5 min.) y se examina al microscopio (x 100), representando cada leucocito observado unas 5-10 células/mm³. Por ejemplo, 5-10 leucocitos/campo, representan de 50-100 células/mm³, que es el límite superior de la normalidad. La piuria es un hallazgo inespecífico y puede ser o no signo de infección, pero la gran mayoría de los pacientes con bacteriuria sintomática o asintomática, tendrán piuria.

c) Células epiteliales de los túbulos renales: Normalmente hay menos de 2 células renales por campo de elevado aumento. Son poligonales, mononucleares y con un tamaño ligeramente superior al de los leucocitos. Un aumento indica lesión tubular renal, como necrosis tubular aguda.

d) Células del epitelio de transición: También son escasas en un sedimento urinario normal. Son redondas u ovales, con un núcleo central y su incremento ocurre en condiciones inflamatorias, cateterización o en neoplasias.

e) Células epiteliales escamosas: Son las de mayor tamaño y tienen núcleos pequeños. Se observan cuando existe contaminación vaginal o metaplasia escamosa de la vejiga.

f) Espermatozoides: Tienen poca significación clínica.

g) Cuerpos ovales grasos: Son células epiteliales tubulares que han absorbido lípidos. Se observan en el síndrome nefrótico y la diabetes melitus. Están asociados a lipidurias.

2.3. Fragmentos tisulares

Se identifican rápidamente debido a su gran tamaño. Aparecen en la necrosis papilar renal y los tumores de vejiga.

2.4.- Cilindros renales

Son estructuras que se desprenden de las nefronas, cuya composición es la mucoproteína de Tamm-Horsfall, que precipita como consecuencia de un aumento en la concentración de sales y cuando disminuye el pH urinario. Normalmente se forman en la porción distal de la nefrona y en los conductos colectores.

Hay distintos tipos cilindros:

- Granulosos. Por ejercicio, deshidratación, fiebre y acumulación de proteínas plasmáticas.

- Hialinos. Por ejercicio y deshidratación.
- Céreos. En la degeneración celular grasa.
- Hemáticos. En la hemorragia del parénquima renal y por fuga glomerular.
- Leucocitarios. En inflamación renal, pielonefritis, síndrome nefrótico e infección.
- Epiteliales tubulares. En daño tubular (edema intersticial peritubular).
- Fúngicos. En infección renal probablemente por sepsis.
- Grasos. En lipiduria.
- Biliares. Por fuga de sales biliares.
- Cristalinos. Por degeneración celular y malabsorción.
- Bacterianos. Por infección renal.

3. OTROS PARAMETROS BIOQUIMICOS Y SUS ALTERACIONES EN ORINA

3.1. *Creatinina*

Procede espontáneamente de la creatina del músculo esquelético. Se filtra libremente a nivel del glomérulo sin sufrir reabsorción tubular, por lo que se emplea para calcular el índice de filtración glomerular mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Depuración o aclaramiento de creatinina} = UV/P$$

Donde U es la creatinina urinaria en mg/ml, V es el volumen de orina en ml/min y P es la creatinina plasmática en mg/ml. El intervalo normal para una superficie corporal de 1,73 m² es de 90 a 120 ml/min.

La concentración de creatinina en una orina normal es de 14-22 mg/kg/24 h (0,8-1,8 g/24 h) en mujeres y 20-26 mg/kg/24 h (1-2 g/24 h) en hombres. El método de análisis es el del ácido pícrico. Véase **creatinina en suero**.

En caso de insuficiencia renal hay un descenso de la creatinina urinaria. Aumenta en patologías generalmente extrarrenales, como azoemia prerrenal, miopatías, hipertiroidismo, diabetes mellitus con acidosis, encefalitis, hemorragias gastrointestinales o ingesta excesiva de proteínas.

3.2. *Urea*

Es otro de los productos nitrogenados del catabolismo proteico que por su bajo peso molecular es fácilmente filtrable, aunque un 40-50% es reabsorbido de forma pasiva con el sodio. Por lo tanto los valores de depuración de la urea indican un 60% del índice de filtración glomerular.

Los valores normales son de 6-20 g/24 h en el adulto, 2-3 g/día en el lactante y 13-15/24 h en los niños.

Hay un incremento en regímenes de dietas cárnicas, síndrome febril e hipertiroidismo, y un descenso en dietas hipoproteicas, ciertas nefropatías e insuficiencia hepática.

3.3. Sodio

Se filtra libremente a través del glomérulo y se reabsorbe activamente a nivel tubular regulando otros electrolitos. Su excreción varía con la ingestión del mismo.

El intervalo de referencia del sodio urinario es de 130 a 260 mEq/24 h. Su determinación proporciona datos diagnósticos cuando la concentración es menor a 10 mEq/l, como en insuficiencia renal aguda, hiponatremia con retención renal de sodio en la cirrosis, síndrome nefrótico e insuficiencia cardíaca congestiva. Una concentración elevada se observa en la insuficiencia adrenal y la necrosis tubular aguda.

3.4. Cloruro

También depende de la dieta. Su rango de referencia oscila entre 110 y 250 mEq/24 h. Tiene valor clínico en los casos de alcalosis metabólica, aunque sólo en pacientes con un régimen salino conocido y si se realiza durante varios días seguidos.

Disminuye en dietas sin sal, nefropatías con retención de cloruros, deshidratación salina y enfermedades febriles como la neumonía.

Aumenta con las dietas ricas en sal, en la convalecencia de enfermedades febriles, en la resolución de edemas, en nefropatías, como la pielonefritis, y en la insuficiencia suprarrenal de la enfermedad de Addison.

3.5. Potasio

Es filtrado libremente a nivel glomerular y reabsorbido a nivel tubular. El rango de referencia está entre 25 y 100 mEq/24 h (1,5-2,5 g/24 h) y también varía con la dieta.

En pacientes con hipokalemia, una concentración mayor de 10 mEq/l indica pérdida renal de potasio, si es menor sugiere pérdida de potasio a nivel gastrointestinal.

La hiperpotasuria aparece en afecciones renales (insuficiencia renal aguda en fase poliúrica, pielonefritis crónica), tratamiento con diuréticos (salvo los distales), hiperaldosteronismo primario, alcalosis, hiperaldosteronismo secundario por hiperreninemia, síndrome de Cushing, inanición y deshidratación hipotónica.

La hipopotasuria se observa en diarreas, insuficiencia renal aguda en fase oligúrica, crisis de la parálisis familiar periódica y en trastornos de la absorción intestinal.

3.6. Calcio

Se reabsorbe en los túbulos proximales bajo la influencia de la hormona paratiroidea. La cantidad que se excreta depende de la ingestión. Al día se eliminan entre 55 y 220 mg/día (2,5 y 20 mEq/día).

Cuando la calciuria es mayor de 300 mg/día, se trata de un cuadro de hipercalciuria provocada por hipercalcemia, como hiperparatiroidismo primario, neoplasias óseas, atrofia ósea, enfermedad de Addison, síndrome de Cushing, acromegalia, enfermedad de Paget, hipercalcemia idiopática infantil y dieta con exceso de lácteos. También en la intoxicación por vitamina D existe hipercalciuria, pero aparece antes que la hipercalcemia. La hipercalciuria de causa idiopática por déficit congénito de reabsorción tubular, de la acidosis renal y sistémica, de la osteoporosis, y de la enfermedad de Wilson se caracterizan por la ausencia de hipercalcemia.

La calciuria disminuye en raquitismo, insuficiencia renal aguda o crónica, insuficiencia paratiroidea (tetania), mixedema, osteopetrosis y ciertas osteomalacias.

3.7. Amonio

Normalmente se elimina de 20 a 70 mEq/día, alcanzando a veces los 400 mEq/día.

La amoniuria se incrementa con las dietas proteicas y en la acidosis metabólica o respiratoria para compensar el desequilibrio ácido-base.

Desciende en dietas vegetarianas, pielonefritis y alcalosis metabólica o respiratoria, también con el fin de neutralizar estos desequilibrios.

3.8. Fosfatos

La eliminación renal de estos compuestos participa en su equilibrio orgánico y varía según la dieta. Esta puede oscilar entre 0,5 y 3 g/24 h, aunque la media está en 1 g/24 h. Se presenta como fosfato bicálcico, tricálcico amónico-magnésico.

La fosfaturia disminuye en casos de osteomalacia, insuficiencia paratiroidea, hipovitaminosis D, hiperparatiroidismo secundario o renal, insuficiencia renal crónica y dieta rica en calcio o magnesio, con los que el fosfato forma sales insolubles que no se absorben.

Aumenta en situaciones del hiperparatiroidismo primario, mieloma, dieta rica en fósforo y pobre en calcio, raquitismo resistente a la vitamina D, síndrome de Fanconi e intoxicación por vitamina D.

La falsa fosfaturia ocurre cuando se alcaliniza la orina en determinadas situaciones como la marea alcalina postprandial.

3.9. Cobre

Su cifra normal de eliminación debe ser inferior a 60 $\mu\text{g}/24\text{ h}$.

La cupruria aumenta en casos de enfermedad de Wilson, síndrome nefrótico, hepatitis crónica autoinmune e insuficiencia hepática aguda con disminución de la ceruloplasmina.

3.10. Lisozima

Es posible detectar un aumento de esta enzima en lesiones tubulares y después de un ejercicio intenso.

3.11. Amilasa

Su nivel de excreción depende del volumen de orina y del tiempo. El valor normal debe ser menor de 9 UI/h (0-4 U/l) y de 6 a 105 U/24 h, aunque también se puede medir en orina de 6 horas). El aclaramiento de amilasa es un 3 % del de creatinina. Se determina por la técnica iodométrica de Somogyi.

La amilasuria o diastasuria aumenta en la pancreatitis aguda y a veces en la parotiditis y en la litiasis salival.

Disminuye en la fibrosis por pancreatitis crónica, el cáncer de la glándula y la insuficiencia renal.

3.12. Ácido úrico

La cantidad que se elimina oscila normalmente entre los 250 y 750 mg/día, con una media de 500 mg/día, pero puede llegar desde 0,1 hasta 2 g/24 h.

La uricuria aumenta en la dieta con sobrecarga purínica, neoplasias, leucemias, anemias, neumonía, tratamiento con citostáticos, ataque de gota y enfermedad de Wilson.

Disminuye con la dieta pobre en purinas y rica en grasas y temporalmente en los esfuerzos físicos violentos y en la gota crónica.

3.13. Hierro

Sus valores de referencia están comprendido entre 0,15-0,30 mg/24 h. La homeostasia del hierro está regulada por la absorción y no por la excreción.

3.14. Magnesio

Su excreción urinaria varía con la dieta, pero suele equivaler a un tercio de la ingestión diaria. Normalmente los valores son de 100-150 mg/24 h.

3.15. 17-Cetosteroides y 17-Hidroxicorticosteroides

Son los productos de excreción del cortisol. Se determinan por espectrofotometría colorimétrica a 520 nm.

Los valores normales descartan una posible insuficiencia adrenal y son para los 17-cetoesteroides de 12,6-18,4 mg/24 h en hombres y 5,6-10,8 mg/24 h en mujeres y para los 17-hidroxicorticosteroides de 10,8-17,0 mg/24 h en hombres y 6,2-11,0 mg/24 h en mujeres.

Los niveles que están elevados son característicos del síndrome de Cushing y resultados inferiores aparecen en pacientes con caquexia, hepatopatías, hipotiroidismo y depresión grave.

Los esteroides fraccionados se determinan por cromatografía de gases, previa purificación en cromatografía de capa fina o de columna, y son los siguientes: pregnandiol, androsterona, eticolanolona, dehidroepiandrosterona, pregnantriol, cetoandrosterona, ceto-eticolanolona, hidroxí-androsterona, hidroxí-eticolanolona, pregnantriolona, pregnantetrol, beta-cortolona, cortol, tetrahidrocortisol, tetrahidrodexoxicorticosterona, tetrahidrodexoxicortisol, cortisol e isobutirato de colesterol.

3.16. Hidroxiprolina

Procede de la digestión del colágeno presente en el hueso y la piel mayoritariamente. Es pues un indicador fidedigno de las modificaciones del metabolismo del colágeno, especialmente del colágeno óseo.

La muestra de orina (24 h) se recoge tras mantener una dieta sin colágeno. Para poder valorarlo es preciso conocer la edad, el peso corporal y la estatura del paciente. Su excreción urinaria es de 55-220 mg/24 h/m² en menores de un año, de 25 a 80 mg/24 h/m² hasta la adolescencia y de 6 a 17 mg/24 h/m² en adultos. Se cuantifica por espectrofotometría (a 560 nm).

La hidroxiprolinuria aumenta en casos de enfermedad de Paget, osteomalaicia, osteopatía neoplásica, hipertiroidismo, osteomielitis, quemaduras, acromegalia.

lia, artritis reumatoide, osteoporosis, insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo primario.

Disminuye en el hipotiroidismo.

3.17. Aminoácidos

La eliminación de aminoácidos en orina es muy variable (tablas 2 y 3). Se eliminan en una concentración menor a 1 g/24 h. Actualmente se cuantifican por cromatografía en papel.

La aminoaciduria se eleva en cuadros de insuficiencia hepática grave (tirosinuria y leucinuria), enfermedad de Wilson, síndrome de Toni-Fanconi, por causas metabólicas (cistinosis, enfermedad del jarabe de arce, hiperglicinemia, tirosinosis y fenilcetonuria), aminoaciduria hiperdibásica (aumento de lisina, ornitina y arginina

	PM	μmol/24 h	mg/24 h
Acido aspártico	133,1	90 a 196	12 a 26
Hidroxiprolina	131,1	2 a 7	0,3 a 0,9
Treonina	119,1	110 a 380	13 a 45
Serina	105,1	220 a 740	23 a 79
Acido glutámico	147,1	20 a 80	3 a 12
Glutamina	146,2	180 a 570	26 a 83
Prolina	115,1	2 a 15	0,2 a 1,7
Glicina	75,1	370 a 2.000	28 a 150
Alfa-amino-butírico	103,1	10 a 40	1 a 4,1
Cistina	240,3	4 a 30	1 a 7,2
Valina	117,2	15 a 75	1,8 a 8,8
Metionina	149,2	20 a 55	3 a 8,2
Isoleucina	131,2	15 a 100	2 a 13
Leucina	131,2	25 a 145	3,3 a 19
Tirosina	181,2	40 a 115	7,2 a 21
Fenilalanina	166,2	35 a 140	5,8 a 23
Homocistina	268,5	ausencia	ausencia
Triptófano	204,2	ausencia	ausencia
Ornitina	132,2	ausencia	ausencia
Lisina	146,2	80 a 300	12 a 44
Histidina	155,2	500 a 1.000	76 a 155
1-Metilhistidina	170,2	50 a 550	8,5 a 93
3-Metilhistidina	170,2	80 a 330	14 a 56
Arginina	174,2	5 a 40	0,9 a 7

Tabla 2: Aminoácidos en la orina de niños hasta 2 años.

	μmol/24 h	mg/24 h
Acido aspártico	20 a 130	0,7 a 17
Hidroxiprolina	trazas	trazas
Treonina	125 a 450	15 a 53
Serina	200 a 630	21 a 68
Acido glutámico	40 a 120	6 a 12
Glutamina	220 a 550	32 a 80
Prolina	trazas	trazas
Glicina	800 a 2.500	60 a 180
Alanina	110 a 540	9,8 a 48
Alfa-amino-butírico	ausencia	ausencia
Cistina	25 a 95	6 a 12
Valina	45 a 105	5,3 a 12
Metionina	20 a 75	3 a 11
Isoleucina	60 a 180	7,9 a 24
Leucina	40 a 160	5,2 a 21
Tirosina	75 a 165	13,6 a 30
Fenilalanina	60 a 165	9,9 a 2,7
Homocistina	ausencia	ausencia
Triptófano	ausencia	ausencia
Ornitina	trazas	trazas
Lisina	50 a 240	7,3 a 35
Histidina	500 a 1.200	78 a 186
1-Metilhistidina	200 a 950	34 a 161
3-Metilhistidina	180 a 420	30 a 71
Arginina	10 a 60	1,7 a 10

Tabla 3: *Aminoácidos en la orina de niños de más de 2 años y adultos.*

en orina), enfermedad de Hartnup (aumento de los aminoácidos neutros y en anillo), síndrome de Lowe, hipertiroidismo, distrofia muscular progresiva, cetosis diabética, intoxicación por plomo y otros metales, escorbuto, raquitismo y anemia perniciosa.

3.18. *Acido homogentísico*

Es un metabolito intermediario entre la fenilalanina y la tirosina. Aparece en la orina en la alcaptonuria, que es una rara enfermedad hereditaria. Su identificación ya ha sido citada en el apartado de las **melaninas**.

3.19. *Indican*

Procede del metabolismo del triptófano. Normalmente se eliminan de 20 a 60 mg/24 h. Su determinación ha sido citada en el apartado de las **melaninas**.

La indicanuria aumenta con el incremento de la actividad bacteriana intestinal, afecciones intestinales, peritonitis y enfermedad de Hartnup.

3.20. *Ácidos urinarios*

Las unidades siempre son en mg/24 h:

- Ácido 5-hidroxiindolacético o HIAA (metabolito de la serotonina): 1,1-5,9
- Ácido indolacético o IAA (metabolito de la triptamina): 0,4-3,4
- Ácido homovanílico o HVA (metabolito de la dopamina): 2,3-7,9
- Ácido vanilmandélico o VMA (metabolito de las catecolaminas): 2,3-5,1

Actualmente se pueden cuantificar por numerosos métodos, pero la sensibilidad es mayor en la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), siendo el método de elección ya que además elimina interferencias.

Su determinación está indicada en el seguimiento de pacientes con hipertensión para establecer un diagnóstico temprano de feocromocitoma, neuroblastomas en niños y carcinoides específicos, como el tumor de la cresta neural, donde los valores están elevados. Mientras que los incrementos del VMA y el HVA son propios del feocromocitoma, los del HIAA y el IAA lo son del tumor carcinoide.

3.21. *3-Metoxi-4-hidroxifenilglicol*

El 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) es el metabolito urinario de la noradrenalina. También se determina por cromatografía de gases y sus valores normales en orina oscilan entre 0,77-1,57 mg/24 h.

Su detección da idea del grado de síntesis y degradación de la neurona adrenérgica central en ciertos trastornos genéticos, como en la fase depresiva de la enfermedad bipolar que presenta una disminución urinaria de MHPG.

3.22. *Catecolaminas*

Su determinación es útil en el diagnóstico del feocromocitoma. Sus valores, que se indican en mg/24 h, son los siguientes:

- Catecolaminas totales: <0,15
- Noradrenalina: <0,08
- Adrenalina: <0,02
- Dopamina: <0,04

1. HEMATOPOYESIS

La producción de células sanguíneas o hematopoyesis se lleva a cabo, en el individuo adulto, en la médula ósea. Sin embargo, durante la vida fetal, la hematopoyesis se localiza en el saco vitelino, hígado, bazo y, por último, en la médula ósea. La transición de un órgano hematopoyético a otro es progresiva, superponiéndose la función de varios órganos simultáneamente.

Según la concepción actual del proceso, todas las células derivan de un precursor común indiferenciado, la célula germinal pluripotente (CFC o CF-ML), que está definida por dos características: a) su capacidad de **autorreplicación**, que permite disponer siempre en la médula de una reserva de unidades formadoras de células (CFU); y b) su **pluripotencialidad**, que la capacita para desarrollar las diferentes líneas celulares que integran el sistema hemático. A su vez, en el proceso hematopoyético, se pueden considerar tres compartimentos: I) el compartimento de células no condicionadas; II) el compartimento proliferativo; y III) el compartimento de maduración. El paso de la célula CFU, a través de estas secuencias, irá dando origen a todas las líneas hematopoyéticas existentes en el organismo según el esquema de la figura 1.

1.1. Eritropoyesis

En el proceso de formación de los glóbulos rojos o *eritrocitos*, se produce la multiplicación celular con un aumento progresivo de hemoglobina y una disminución del tamaño nuclear hasta su completa desaparición en la célula adulta. La secuencia de transformación es como sigue:

1. Proeritroblasto
2. Eritroblasto basófilo I.
3. Eritroblasto basófilo II, en el que se inicia la síntesis de hemoglobina.
4. Eritroblasto policromatófilo.
5. Eritroblasto ortocromatófilo, en el que termina la proliferación celular.

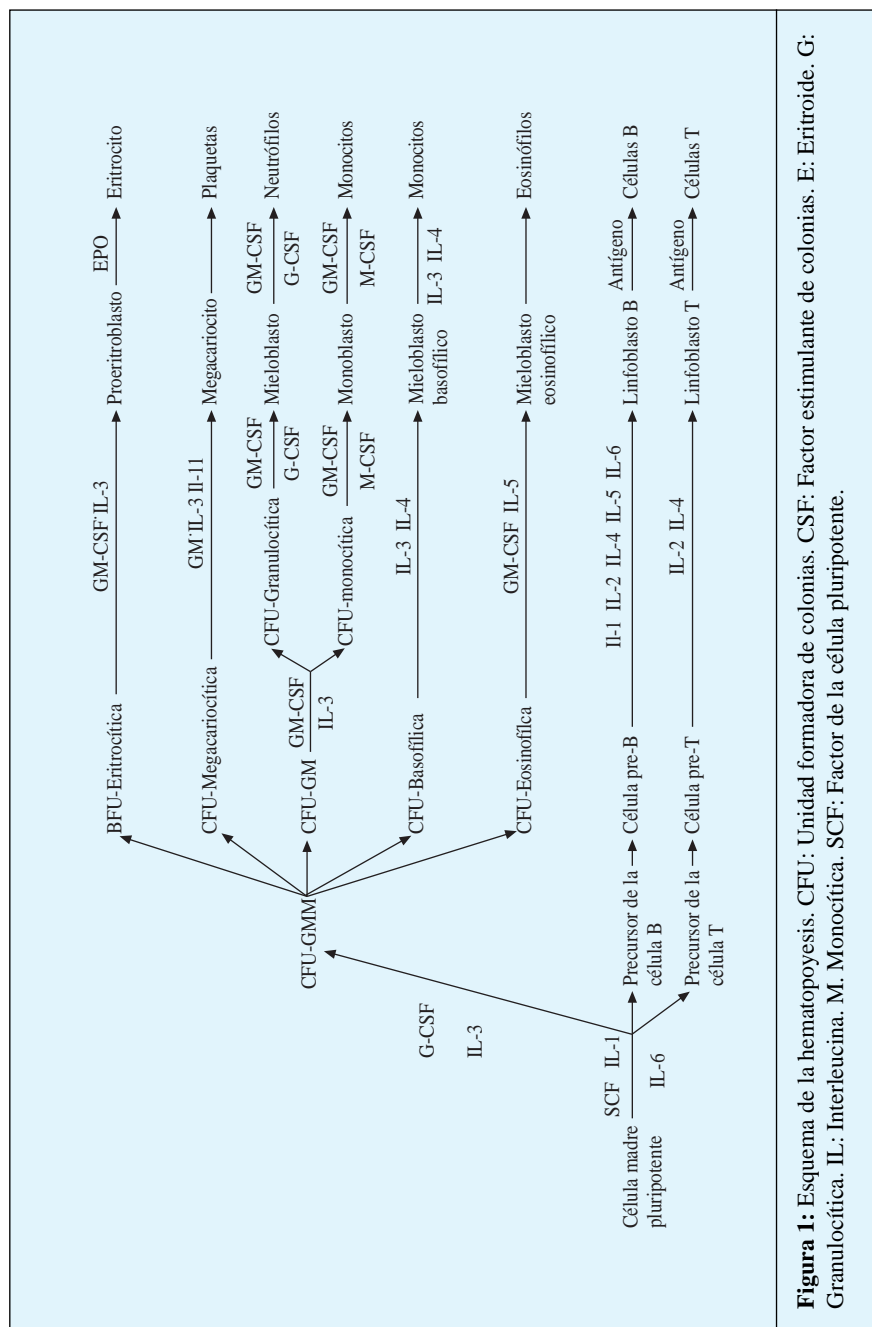


Figura 1: Esquema de la hematopoyesis. CFU: Unidad formadora de colonias. CSF: Factor estimulante de colonias. E: Eritroide. G: Granulocítica. IL: Interleucina. M: Monocítica. SCF: Factor de la célula pluripotente.

6. Reticulocito, en el que existen restos intracelulares de orgánulos y núcleo en destrucción.
7. Eritrocito o glóbulo rojo normal.

1.2. Leucopoyesis

Dentro de este conjunto celular encontraremos dos grandes líneas bien caracterizadas por su estructura y función. Los linfocitos, principales células modificadoras y efectoras del sistema inmune, y los granulocitos-monocitos que son células con función fagocítica, también incluidas dentro de la compleja red del sistema inmune, y con funciones reguladoras y efectoras.

Los granulocitos se diferencian de acuerdo con los siguientes estadios y promedio de duración:

1. Mieloblasto (M_1). De 1 a 1,5 días.
2. Promielocito (M_2). 2 días.
3. Mielocito (M_3, M_4). 4 días.
4. Metamielocito (M_5). 2 días.
5. Cayado (M_6). 2 días.
6. Segmentado (M_7), polimorfonuclear (PMN). 5 días.

El estudio de los diferentes tipos celulares, tanto en los frotis sanguíneos como en las muestras de médula ósea, tiene gran importancia, puesto que en los procesos mieloproliferativos permite determinar el tipo anatómico-clínico, en tanto que en los procesos reactivos (p.e. infecciones), el número de cayados indica la velocidad de producción de granulocitos. La vida media de los PMN es de cinco días en el compartimento marginal y de unas ocho horas en la circulación periférica. El número de lobulaciones nucleares de un PMN varía de 2 a 5 y las células con más de 6 lóbulos son indicadoras de defecto en la maduración (anemia megaloblástica).

Los monocitos en sus estadios iniciales, tienen una difícil diferenciación de la serie celular precedente. En el proceso se distinguen las siguientes fases:

1. Monoblasto.
2. Promonocito.
3. Monocito, en sangre periférica.
4. Macrófago, en tejidos periféricos.

1.3. Trombopoyesis

El proceso trombocitopoyético presenta los siguientes estadios:

1. Megacarioblasto.

2. Promegacariocito.
3. Megacariocito, célula grande y con núcleo lobulado que por partición da lugar a plaquetas circulantes.

1.4. Regulación de la hematopoyesis

Los procesos de formación de las distintas células hematopoyéticas están perfectamente regulados mediante factores estimulantes e inhibidores controlados según diversos mecanismos de homeostasis orgánica de los que se da una idea resumida en la figura 1.

Como puede verse, existen varios factores u hormonas de crecimiento hematopoyético que actúan sobre el crecimiento y diferenciación de diferentes líneas celulares. Entre ellas citar el stem cell factor (SCF), la interleuquina-1 (IL-1), la IL-3, la IL-6, el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y el estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Otros factores actúan exclusivamente sobre una línea celular, como la eritropoyetina, glicoproteína de 30 Kd, que se produce en el riñón en sus porciones cortical más interna y medular más externa. Esta hormona actúa sobre los receptores de las células precursoras de la serie roja, estimulando su diferenciación y proliferación y es estimulada por la hipoxia.

Por otro lado, en la regulación de la serie mieloide intervienen otras sustancias, aparte de las comunes a todas las vías, entre las que se debe citar de nuevo al G-CSF, el factor estimulante de colonias macrocitarias (M-CSF), y compuestos con actividad inhibitoria, como la lactoferrina o determinadas prostaglandinas. La regulación de la síntesis de estos productos se ve a su vez influida por otros factores, tales como IL-1, factor de necrosis tumoral α , IL-6 e interferón-

En cuanto a la regulación de la trombopoyesis, se sabe que el consumo normal de plaquetas induce a nivel renal la producción de factores estimulantes, citados previamente y mostrados en la figura 1.

2. HEMOGRAMA

Los valores de referencia establecidos por el laboratorio dentro de los límites normales en individuos sanos se citan en la tabla 4.

A continuación se citan otros parámetros hematológicos de interés clínico.

— Fórmula leucocitaria (%):

- Neutrófilos: 40 - 74
- Linfocitos: 19 - 48

	Adulto varón	Adulto mujer	Recién nacido	Tres meses	Un año	De 3 a 6 años	De 10 a 12 años
Hematíes (U x 10⁶/mm³)	4,7-6,1	4,2-5,4	4-6	3,2-4,8	3,6-5,2	4-5,5	4-5,5
Hemoglobina (g/dl)	14-18	12-16	13,5-19,5	9,5-12,5	11-13	12-14	11,5-14,5
Hematocrito (%)	42-52	37-47	53-55	32-44	36-44	36-44	37-45
VCM (fl)	80-94	81-99	106	95	70-86	73-89	77-91
HCM (pg)	27-31	27-31	34	24-34	24-30	24-30	—
CHCM (g/dl)	33-36	33-36	—	—	29,5-34,5	—	—
Leucocitos (U x 10³/mm³)	4,8-10,8	4,8-10,8	10-26	6-18	6-15	5-15	4,5-13,5
Plaquetas (U x 10³/mm³)	130-400	130-400	—	—	200-400	200-400	200-400

Tabla 4: *Parámetros hematológicos en niños y adultos. VCM: volúmen corpuscular medio de los eritrocitos. CHM: hemoglobina corpuscular media. CHCM: concentración corpuscular media de hemoglobina.*

- Monocitos: 3 - 9
- Eosinófilos: 0 - 5
- Basófilos: 0 - 1,5
- Cayados: 0 - 3

- Reticulocitos en el adulto. Su valor normal es de < 1%. Aumentan con la actividad medular en el tratamiento de las anemias hemolíticas, tras hemorragias, etc. Pueden presentar punteado basófilo, que se detecta con la tinción de azul de cresilo.
- Velocidad de sedimentación. El resultado se obtiene a la hora, siendo < 15 mm en hombres y < 20 mm en mujeres. Se altera en estados de desequilibrio humoral de las proteínas plasmáticas, pero en general es un parámetro inconstante e inespecífico. Aumenta en los procesos inflamatorios agudos por infecciones, neoplasias, lesiones traumáticas, infarto, etc. En el recién nacido es inferior a 3 mm.

3. ALTERACIONES DE LA SERIE ROJA

3.1. Anemias

Cuando existe un déficit de hemoglobina, aunque la cifra de hematíes sea normal. Para la valoración de las anemias se debe ir desde las causas más frecuentes a las más raras, investigando ordenadamente según un esquema fisiopatológico con el fin de evitar la realización de pruebas innecesarias. Siempre deberán

seguirse los estudios básicos señalados a continuación, salvo que determinados indicios clínicos o de la anamnesis orienten hacia una causa específica que deba ser confirmada:

I. Estudio de los parámetros eritrocitarios. Este es el punto de partida para diagnosticar una anemia y situar la misma dentro de uno de los grandes grupos de clasificación. Se dice que la anemia es normocítica cuando el VCM se halla dentro de los valores habituales de la población, microcítica cuando se halla por debajo del límite inferior de normalidad y macrocítica cuando está por encima del límite superior de su rango. Con frecuencia la anemia microcítica es hipocroma, debido a que la HCM tiene los valores disminuidos. El diagnóstico diferencial de este tipo de anemia se realizará con otras pruebas, determinando la capacidad total de captación de hierro (TIBC) y la concentración de hemoglobina A2, así como los niveles séricos de hierro, ferritina y la concentración de protoporfirina eritrocítica (Tabla 5).

II. Investigar la posible pérdida de sangre, para lo que se puede estudiar si se halla oculta en heces, ya que la causa más importante de la anemia ferropénica es la pérdida crónica de sangre por hemorragia de origen digestivo.

III. Examen del frotis de sangre, ya que la morfología eritrocitaria es de vital importancia en algunos cuadros. Los tipos de eritrocitos anormales más frecuentes son:

- Acantocitos: Eritrocitos con espículas poco numerosas e irregulares, que se pueden observar en casos de abetalipoproteinemia, malabsorción lipídica, cirrosis alcohólica, hepatitis neonatal, esplenectomía e hipertiroidismo.
- Codocitos: Hematíes muy pequeños en forma de campana o cúpula. Se encuentra en ciertas anemias hipocrómicas, talasemias, hemoglobinopatías (anemia de células falciformes) o en caso de obstrucción biliar.

Capacidad total de captación de hierro (TIBC) o transferrina	20-45 %
Concentración de hemoglobina A2	1,5-3,5 %
Niveles séricos de Fe	70-140 µg/100 ml
Niveles séricos de ferritina:	
Hombres	1,5-40 µg/100 ml
Mujeres	1-20 mg/100 ml
Concentración de protoporfirina eritrocitaria	16-36 µg/100 ml

Tabla 5: *Parámetros a considerar en el diagnóstico de anemia microcítica hipocrómica. Valores en individuos normales.*

- Dacriocito: Hematíe en forma de lágrima. Aparece en mielofibrosis, cánceres metastásicos, tuberculosis, talasemias y otras hemoglobinopatías.
- Drepanocitos: Hematíes en forma de hoz, que existen en diversas hemoglobinopatías, como la anemia de células falciformes.
- Eliptocitos: Eritrocito oval o en forma de bastón. En eliptocitosis hereditaria y numerosas anemias, talasemias, carencias de hierro y anemias megaloblásticas.
- Esferocitos: Eritrocito bicóncavo, que se aproxima más o menos a la forma esférica en la esferocitosis hereditaria y también en diversas anemias hemolíticas (autoinmunes-isoimunes).
- Esquistocitos: Fragmentos de hematíes que aparecen como consecuencia de la rotura del hematíe por filamentos de fibrina. Observado en las mismas circunstancias que el queratocito. En la anemia perniciosa. La forma esferocitaria (esferoesquistocito) se observa en las quemaduras graves.
- Queratocito: Eritrocito de volumen normal que presenta dos o varias expansiones en forma de cuernos. Se encuentra en casos de CID, enfermedad de Moskowitz, rechazo renal, hemangiomas cavernosos, prótesis valvulares, etc..
- Macrocito: Hematíe maduro de VCM superior a $100\ \mu\text{m}^3$, netamente bicóncavo, observado en casos de regeneración de anemias agudas (cuando se trata de reticulocitos el término de macrocitos es impropio), hipotiroidismo y cirrosis alcohólica.
- Megalocito: Hematíe maduro de VCM aumentado, a menudo oval y sin depresión central. Se reserva el término para aquel caso en que se presentan megaloblastos (eritroblastos gigantes con retraso de la maduración nuclear), en anemias megaloblásticas, anemias refractarias y tóxicas, anemias megalocíticas del niño.
- Microcitos: Eritrocitos de VCM disminuido. Pueden tener un diámetro normal, disminuido o aumentado. Se observan en anemias hipocrómicas ferropénicas.

Además de estos elementos con morfología anormal pueden observarse algunas alteraciones intracelulares, apareciendo:

- Hematíes con anillo de Cabot, que es una inclusión anular de color púrpura, que puede aparecer en el saturnismo o en la anemia perniciosa.

- Hematíes con punteado basófilo: Se ven en el saturnismo, las talasemias y las hemoglobinopatías. El punteado consiste en RNA ribosómico.
- Hematíes con cuerpos de Howell-Jolly: Estos son corpúsculos azulados que corresponden a restos nucleares que se tiñen con la tinción de Wright. Se ven en la anemia perniciosa y en situación de hipoesplenismo.
- Hematíes con inclusiones de Heinz: Son inclusiones redondeadas correspondientes a restos de hemoglobina oxidados, situadas en la periferia del eritrocito. Aparecen en algunas anemias hemolíticas como en el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, o en caso de talasemia por hemoglobina H, algunas hemoglobinopatías y de tratamiento con fenacetina.
- Siderocitos: Hematíes con gránulos de hierro que se tiñen con azul de Prusia y con tinción de Wright. Aparecen en anemias hemolíticas, anemias por mala utilización de hierro y en el hipoesplenismo.

En estos estudios morfológicos hay que tener en cuenta que los eritrocitos anormales también pueden presentar imágenes alteradas que son simples artefactos con significación diagnóstica, como son:

- Cuerpos en media luna (selenocitos): Artefactos observados como consecuencia del estallido de un eritrocito frágil. También se ven en las hemólisis (paludismo, anemia perniciosa) y en casos de hiperlipidemia.
- Dianocitos: Artefactos correspondientes a eritrocitos anormales que presentan una bolsa central. Es frecuentemente encontrado en los frotis sanguíneos. Puede ser resultado de una mala extensión de un codocito.

IV. La determinación de la capacidad de saturación de la transferrina, así como los niveles séricos de hierro, transferrina y ferritina y la concentración de protoporfirina eritrocítica (tabla 5), son pruebas que pueden facilitar el diagnóstico de anemia ferropénica.

V. Examen de médula ósea. Se realizarán en tipos especiales de anemias, o en casos aparentemente “inexplicables”. Se describirá en el apartado dedicado al mielograma.

3.2. Poliglobulias

Se denominan poliglobulias a aquellas situaciones en las que la cifra de eritrocitos circundantes es superior a los límites de la normalidad.

- Poliglobulias primarias. Es el caso de la policitemia vera.
- Poliglobulias secundarias. Pueden clasificarse en:
 - a) Compensadoras: Por hipoxia exógena o endógena.
 - b) Irritativas: Renales, paraneoplásicas, diencefálicas, hepáticas o idiopáticas.

Para su diagnóstico, el primer indicio es un aumento del número de eritrocitos y del valor de hematocrito, aunque estos valores pueden estar falseados en estados de hemoconcentración, como puede suceder en la deshidratación. A pesar de todo, un hematocrito superior al 60% es indicativo del aumento de la masa celular en casi todos los casos. En consecuencia, debe tomarse como única referencia el cálculo de la masa eritrocítica total.

La presencia de síntomas debidos al aumento de la viscosidad sanguínea (cefaleas, insuficiencia arterial periférica, etc.) son orientativos, así como el cambio de coloración de la piel. Para el diagnóstico diferencial entre la policitemia vera y otros síndromes mieloproliferativos, la presencia de diversos datos asociados es útil. Así, por ejemplo, aunque la eritropoyetina aparece normal o disminuida en ellas, una esplenomegalia intensa suele ser consecuencia de una leucemia mieloide crónica (LMC). Las plaquetas pueden estar aumentadas en la policitemia vera, mientras que en la LMC puede existir un discreto aumento o una disminución. La fosfatasa alcalina leucocitaria es baja o nula en la LMC, mientras que en la policitemia vera se halla frecuentemente elevada.

4. ALTERACIONES LEUCOCITARIAS

4.1. *Leucocitosis*

Por un elevado número de leucocitos. Es fisiológica en el recién nacido y en el niño con predominio linfocitario, al final del embarazo y en el postparto, por calor externo, esfuerzo muscular y emociones intensas.

- Leucocitosis infecciosa: Es la más frecuente. Se presenta en infecciones bacterianas, víricas y en sobreinfecciones del cáncer.
- Leucocitosis no infecciosas: Existen varias causas posibles: dolor agudo como en el cólico nefrítico, crisis hemolíticas y procesos posthemorrágicos, coma (diabético, urémico o salicílico), gota, quemaduras, irradiación, hipertermia, neoplasias, linfogranuloma y distintos casos de leucocitosis tóxica, etc..
- Neutrofilia: Es el aumento anormal del número de neutrófilos en el sistema circulatorio. Aparte de la inflamación, casi cualquier factor sus-

ceptible de causar el menor grado de destrucción tisular originará neutrofilia. Una hemorragia aguda, una intoxicación, cualquier intervención operatoria, una hemorragia ligera en la cavidad peritoneal, la inyección de una proteína extraña, la existencia de un cáncer o incluso la propia fatiga pueden ser motivo de un aumento considerable del número de neutrófilos en el sistema circulatorio. En resumen, la neutrofilia resulta de casi cualquier proceso que lesiona los tejidos, tanto si se acompañan como si no de inflamación. Con mucha frecuencia aumentan las formas inmaduras, es decir los cayados, los metamielocitos y los mielocitos

- Basofilia: Su presencia es de interés al comienzo de las leucemias mieloides crónicas. Los basófilos aumentan en muchos procesos como en el mixedema, en el síndrome nefrótico, diabetes, etc..
- Eosinofilia: Puede ser idiopática, parasitaria, alérgica, pulmonar, para-neoplásica, endocrina, tóxica, en dermatopatías, etc..
- Linfocitosis: Se destacan de entre todas:
 - a) Infecciosas agudas. Entre ellas se citará como patología especial la mononucleosis infecciosa, infección frecuente en niños y que se debe diferenciar de las leucemias agudas con blastos.
 - b) Otras linfocitosis: Postinfecciosa, en las hemopatías, endocrina, tóxica, carencial, metabólica, por radiaciones, etc..
- Monocitosis: En afecciones del sistema retículoendotelial (aparición de los macrófagos hísticos). Aparecen en procesos crónicos y en la fase de defensa de los agudos.

4.2. Leucopenia

Cuando los leucocitos están por debajo de $5.000-4.000/\text{mm}^3$. Existen leucopenias infecciosas bacterianas (especialmente salmonelosis), víricas y por protozoos, leucopenias tóxicas, derivadas de hemopatías como anemias, en leucemias agudas, agranulocitosis, hemoglobinuria y mieloma. Asimismo se observan leucopenias alérgicas, carenciales, por radiaciones, en afecciones reumáticas, endocrinas, hepáticas, esplénicas, neoplásicas, en colagenosis (LES), epilepsia, etc..

- Neutropenia: Cuando la cifra de neutrófilos es inferior a $2.000/\text{mm}^3$. Es grave cuando es menor a $500/\text{mm}^3$ (agranulocitosis). Puede ser idiopática o secundaria (tóxica, infecciosa, por radiaciones y por endocrinopatías y otras hemopatías).
- Eosinopenia: Aparece en infecciones agudas y por lo general en estados de shock.

- Linfopenia: Existe cuando el recuento de linfocitos es menor de $1.500/\text{mm}^3$ en adultos y $3.000/\text{mm}^3$ en niños. Puede ser infecciosa, adenopática (enfermedad de Hodgkin y otros linfomas), tóxica, endocrina, y derivada de otras hemopatías. También aparece en el SIDA y en las collagenosis (LES).
- Monocitopenia: Ocurre en infecciones agudas, diversas hemopatías, tratamiento con corticoides y en situación de estrés.

4.3. *Alteraciones cualitativas de la serie blanca*

Se refieren fundamentalmente a aquellos trastornos que impiden o dificultan el normal funcionamiento de los polimorfonucleares. Esto ocurre, por ejemplo, en la falta de respuesta de los granulocitos a los factores quimiotácticos de la infección. Lo mismo sucede en la enfermedad granulomatosa crónica, consistente en una incapacidad funcional del granulocito para destruir las bacterias. Otra anomalía es el síndrome de Chediak- Higashi, en el que se observan lisosomas gigantes en los granulocitos. En estos enfermos hay un descenso de la resistencia a las infecciones.

Además de las anomalías funcionales existen las morfológicas como:

- Anomalía de Pelger-Huet: Consistente en la disminución o ausencia de segmentación de los neutrófilos.
- Anomalía de May-Hegglin. Los polimorfonucleares presentan inclusiones citoplasmáticas basófilas (cuerpos de Döhle) con presencia de plaquetas gigantes.
- Anomalía de Undritz: En donde los polimorfonucleares tienen núcleos hipersegmentados (4 a 5 lóbulos).

4.4. *Desviaciones de la fórmula leucocitaria*

Se considera una desviación a la izquierda cuando existe un aumento de cayados y presencia de metamielocitos. Aquí puede haber leucocitosis, pero puede haber excepciones. Casi siempre corresponde a un cuadro infeccioso agudo, subagudo o tóxico. Cuando la desviación a la izquierda transcurre con leucopenia y linfocitosis relativa o absoluta puede ser indicativa de una infección por enterobacterias y más concretamente salmonelosis, endocarditis lenta y brucelosis.

Cuando predominan los neutrófilos polisegmentados y hay normalidad en los cayados se habla de desviación a la derecha.

Algunos cuadros que pueden cursar con desviación a derecha e izquierda son:

- Infecciones agudas y crónicas.
- Salmonelosis asociadas a leucopenias discretas y linfocitosis.

- Intoxicaciones.
- Hemorragias

Otros que pueden cursar con desviación a la derecha:

- Enfermedades hepáticas.
- Anemia megaloblásticas.
- Tratamiento con citostáticos. Neoplasias.
- Infecciones agudas.

5. ALTERACIONES PLAQUETARIAS

5.1. *Trombocitosis*

Consiste en el incremento del número de plaquetas por encima de los valores normales. Puede ser primaria o esencial, llamada trombocitemia hemorrágica, y secundaria o sintomática, asociada generalmente a un estado mieloproliferativo

5.2. *Trombopenia*

La disminución del número de plaquetas puede causar defectos del coágulo y hemorragias. Para el diagnóstico diferencial véase la tabla 6.

5.3. *Disfunciones plaquetarias*

Procesos en los que pueden aparecer hemorragias a pesar de existir cifras normales de plaquetas. Esto es debido a la alteración de sus receptores específicos en la membrana plaquetaria y por anomalías en los mecanismos de funcionamiento bioquímico (tabla 7).

6. HEMOSTASIA

6.1. *Fisiología*

Los procesos de hemostasia se pueden dividir en dos fases (Fig. 2).

Hemostasia 1.^a: Comprende la formación de tapones plaquetarios en el sitio de la lesión, lo que va precedido por una fase inmediata de espasmo vascular.

Hemostasia 2.^a: Es el proceso encaminado a la formación de fibrina. Precisa más tiempo para producirse. Se realiza mediante las reacciones del sistema plasmático de la coagulación, que está compuesto por una serie de factores:

- Factor I o fibrinógeno
- Factor II o protrombina

Bazo	Médula ósea	Mecanismos de la trombopenia	Posibles cuadros patológicos responsables
Esplenomegalia	Normal	Secuestro esplénico	Tumor, hipertrofia esplénica, hipertensión portal
Esplenomegalia	Alterada	Disfunción combinada	Leucemia, linfoma, metaplasia fibrosa
Normal	Alterada	Defecto de producción, con una cifra de megacariocitos disminuida	Insuficiencia de médula ósea, infiltración tumoral, lesión medular (por radiación, infección, etc.), déficit de trombopoyetina
Normal	Alterada	Defecto de maduración, con una cifra normal de megacariocitos: a) Hereditaria b) Adquirida	Síndrome de Wiskott-Aldrich Disminución de B12, disminución de ácido fólico
Normal	Normal	Aumenta la destrucción de células periféricas: a) Inmune. Autoanticuerpos b) No inmune	Púrpura trombocitopénica idiopática, LES, fármacos, incompatibilidad materno-fetal, post-transfusiones. Hemorragia masiva, destrucción mecánica o consumo de plaquetas (CID, válvulas cardíacas, sepsis, vasculitis, PTT, SHU)

Tabla 6: Diagnóstico y fisiopatología de los diferentes procesos trombopénicos. LES: Lupus eritematoso sistémico, CID: Coagulación intravascular diseminada, PTT: Púrpura trombocitopénica trombótica, SHU: Síndrome urémico hemolítico.

Proceso alterado	Déficit bioquímico	Pruebas de hemostasia
1. Adhesividad: — Enfermedad de Von Willebrand — Enfermedad de Bernard-Soulier	Autosómica dominante en el cromosoma 12, carencia de factor de vW	T.H. ↑; actividad de los factores VIII y vW ↓; agregación PQ normal con ADP, trombina y colágeno y negativa con ristocetina
2. Agregación: — Tromboastenia de Glanzman	Carencia de proteína Ib y no unión al factor de vW	T.H. normal o ↑ débil; PQ gigantes; agregación negativa con ristocetina
3. Liberación de factores: — Congénita (síndromes asociados) — Disminución de la actividad de la ciclooxigenasa — Por fármacos (ASA y AINEs entre los más frecuentes)	Carencia de proteínas IIb y III y no se unen entre sí las PQ	Enfermedad grave T.H. ↑↑; no retracción del coágulo; agregación negativa excepto con ristocetina.

Tabla 7: Trombopatías y pruebas diagnósticas. T.H.: Tiempo de hemorragia, ASA: Acido acetilsalicílico, AINEs: antiinflamatorios no esteroides.

1.ª Estabilidad y contracción de la pared vascular Test de fragilidad capilar (Rumple Leede)

2.ª Acción plaquetaria

Cifra de plaquetas y morfología; tiempo de hemorragia; pruebas funcionales:

HEMOSTASIA PRIMARIA:

- I) Adhesión de las plaquetas al colágeno de la pared vascular dañada por medio del factor de Von Willebrand y la proteína Ib
- II) Liberación de mediadores
- III) Agregación plaquetaria con participación de las proteínas Lib y III

- Agregación plaquetaria
- Retracción del coágulo

3.ª Sistema de la coagulación:

HEMOSTASIA SECUNDARIA:

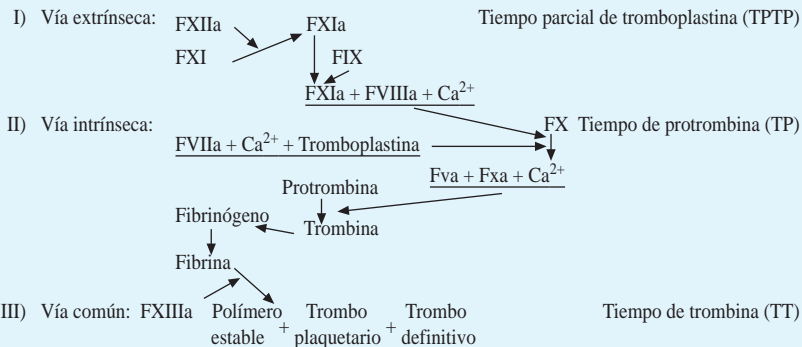


Figura 2: Resumen del proceso hemostático en sus distintas fases con indicación de las pruebas diagnósticas para estudiar la funcionalidad del sistema en cada caso.

Factor III o tromboplastina tisular

Factor IV, que es el Ca^{++}

Factor V o proacelerina

Factor VII o proconvertina

Factor VIII o antihemofílico

Factor IX o Christmas o factor antihemofílico B

Factor X o de Stuart- Prower

Factor XI o antecedente de la tromboplastina del plasma

Factor XII o de Hageman

Factor XIII o estabilizador de la fibrina

Activador de la protrombina o tromboplastina completa

Factor de Fitzgerald o kininógeno de alto peso molecular

Factor de Fletcher o precalicreína

Calicreína

Fosfolípido plaquetario

Esta fase se divide en dos apartados: la vía intrínseca y la extrínseca, que se muestran en la figura 3.

6.2. Pruebas para la evaluación del proceso hemostático

a) Tiempo de hemorragia

Es el tiempo que tarda en formarse el primer trombo plaquetario que ocluye la herida producida, evitando la hemorragia. Se puede determinar por la técnica de Duke, que ofrece valores normales entre 2 y 5 minutos, y la técnica de Ivy, entre 3 y 11 minutos.

Es normal en la hemofilia, aunque luego se libera el trombo y reaparece la hemorragia.

Está alargado en patologías como la diátesis hemorrágica de tipo trombopático (enfermedad de Werlhof), trombopenias sintomáticas, púrpura trombopénica fulminante, tromboastenias o trombopatías hereditarias, insuficiencia hepática gra-

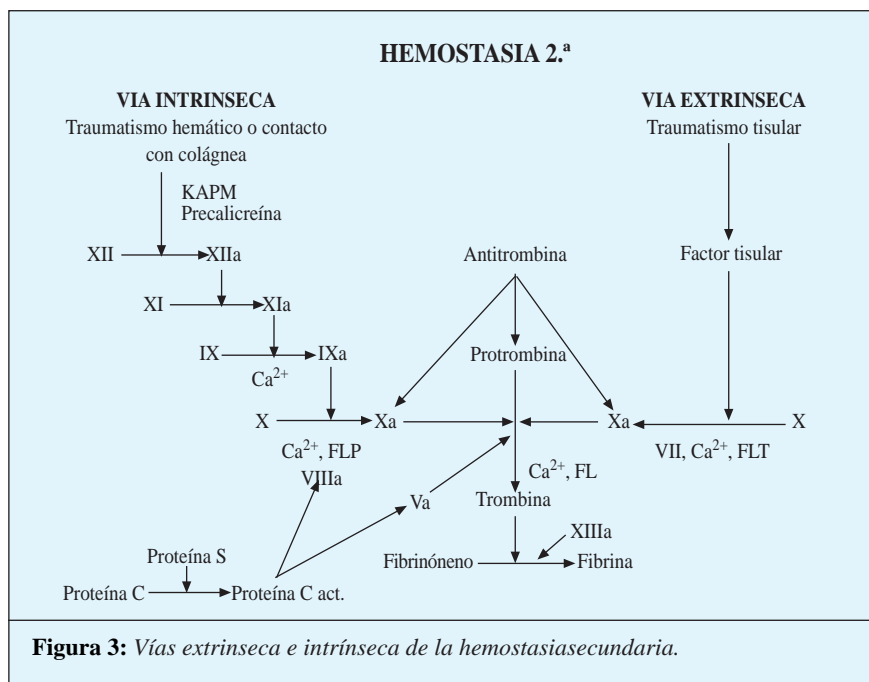


Figura 3: Vías extrínseca e intrínseca de la hemostasiasecundaria.

ve, afibrinogenemia, anemia por insuficiencia renal grave, mieloma y otras paraproteinemias.

b) Tiempo de coagulación

Es una prueba poco sensible que indica el estado de los factores plasmáticos que intervienen en la coagulación como la globulina antihemofílica, la protrombina y el fibrinógeno, o que la dificultan como la antitrombina. Es normal de 5 a 10 minutos.

Se alarga en los déficit de dichos factores, como en la hemofilia y la carencia de vitamina K, por anticoagulantes y en estados de desfibrinación y coagulopatías.

c) Tiempo de protrombina (Quick). INR

Mide la integridad de la vía extrínseca. Es una determinación que se hace con sangre que no coagula por adición de citrato. Se separa el plasma, se recalifica y se añade un exceso de tromboplastina hística, de modo que la coagulación depende de los factores de la vía extrínseca (V, X y VII) y del fibrinógeno.

Se expresa en porcentaje del contenido normal de protrombina correspondiente al tiempo control normal (10-14 segundos). Las cifras normales son 85-110%. Los valores inferiores se consideran patológicos. Para el tratamiento de prevención de la coagulación, el paciente se mantiene con valores entre 20 y 30%.

Es un parámetro fundamental en el control y monitorización de la terapia con anticoagulantes por vía oral y como prueba funcional hepática. Aumenta en la enfermedad biliar obstructiva, hepatitis y cirrosis o necrosis hepática.

Se alarga en las hipoprotrombinemias (déficit de vitamina K), ausencia de fibrinógeno, déficit de los factores VII y X y por aumento de la antitrombina. Así se diagnostican las deficiencias congénitas o adquiridas de los factores de la vía extrínseca.

Con la reciente introducción en la práctica clínica del INR (International Normalized Ratio), que tiene en cuenta la actividad del reactivo utilizado en cada laboratorio, se puede conseguir una anticoagulación terapéutica más segura y eficaz. Corrige la variabilidad existente ante el empleo de tromboplastinas de diferentes sensibilidades en los diferentes laboratorios. Los valores de este parámetro se consiguen mediante el International Sensitivity Index (ISI), considerado como factor de corrección. Este factor se obtiene por correlación sobre una escala logarítmica de los tiempos de protrombina a partir de la observación paralela de diver-

las muestras procedentes de pacientes empleando la tromboplastina local y los resultados derivados del uso de una preparación de referencia internacional, a la que se adjudica un valor ISI de 1. Con este valor se puede obtener el INR según la siguiente fórmula:

$$\text{INR} = \text{PR}^{\text{ISI}}$$

Como esto requiere la realización de operaciones matemáticas más o menos complejas, los resultados de INR pueden leerse directamente a partir del nomograma INR/ISI que acompaña la preparación local.

Los valores de INR que por lo general se deben alcanzar para una correcta anticoagulación se hallan entre 2.0 y 3.0. Valores superiores supondrían un mayor riesgo de hemorragia.

d) Tiempo parcial de tromboplastina activada o tiempo de cefalina

La prueba de determinación del tiempo parcial de tromboplastina activada (APTT) es muy sensible y segura para evidenciar los factores de la vía intrínseca (XII, XI, IX, y VIII) y los de la vía común (X, V, protrombina y fibrinógeno). Es el tiempo de coagulación del plasma recalcificado, en el que la acción del factor III plaquetario se sustituye por el fosfolípido cefalina, activándose el contacto con partículas de caolín. Los valores normales oscilan entre 30 y 35 segundos. En el tratamiento con heparina se debe conseguir que llegue al doble de los valores normales previos.

e) Tiempo de trombina

Es el tiempo de coagulación del plasma por acción directa de la trombina. Sus valores normales están comprendidos entre 18 y 22 segundos.

Está alargado en las hipofibrinogenemias y las disfibrinogenemias, y por el efecto de la antitrombina y heparina.

f) Retracción del coágulo

Debe ser total a 37.° C a las 2 o 4 horas. Depende del número y calidad de las plaquetas, del fibrinógeno y del factor XIII (estabilizador de fibrina).

g) Anticuerpos antifosfolípido

Dentro de estos anticuerpos se encuentran el anticoagulante lúpico que prolonga el tiempo parcial de tromboplastina y los anticuerpos anticardiolipina, que pueden dar resultados falsos positivos para la sífilis. Aunque se detectan con más

frecuencia en el lupus eritematoso sistémico, también pueden asociarse a otras enfermedades del tejido conectivo. Los anticuerpos anticardiolipina se detectan por la técnica de ELISA. Las manifestaciones clínicas que pueden provocar estos dos anticuerpos incluyen trombocitopenia, recurrencia de la formación de coágulos a nivel arterial o venoso, pérdida fetal y valvulopatía.

6.3. *Fibrinógeno y productos de degradación de la fibrina*

La concentración normal de fibrinógeno es de 200-400 mg/dl. El plasma se hace reaccionar con solución salina para que precipite el fibrinógeno y al residuo obtenido por centrifugación se le añade el reactivo de Biuret. Finalmente se cuantifica en un espectrofotómetro a 504 nm.

La fibrinogenopenia tiene mayor interés clínico que el aumento de fibrinógeno. La dosificación de esta proteína y de los productos de degradación de la fibrina debe realizarse en caso de sospecha de coagulación intravascular diseminada (CID), proceso en que existe trombopenia con tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina normales.

PRUEBAS DE LABORATORIO Y PARAMETROS BIOQUIMICOS EN SANGRE

1. METABOLITOS DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

1.1. *Acidos láctico y pirúvico*

Normalmente la lactacidemia media está entre 5,7 y 22 mg/dl (1,22 mEq/l) y la piruvicemia entre 0,5 y 2 (0,3-0,9) mg/dl (0,06 mEq/l). El cociente lactato/piruvato (L/P) es igual a 10. La determinación de ácido láctico debe hacerse inmediatamente tras la extracción de la sangre para evitar el proceso de glucolisis.

El método de elección de análisis del lactato consiste en una reacción enzimática, que lo transforma en piruvato mediante la lactato deshidrogenasa y en presencia de NAD, además se añade hidrazina que va eliminando al piruvato y finalmente se mide la absorbancia del NADH producido a 340 nm, que está relacionado con la concentración de ácido láctico.

El piruvato se determina de manera similar, pero con una reacción enzimática directa con la lactato deshidrogenasa y en este caso se cuantifica el NADH consumido a 340 nm espectofotométricamente.

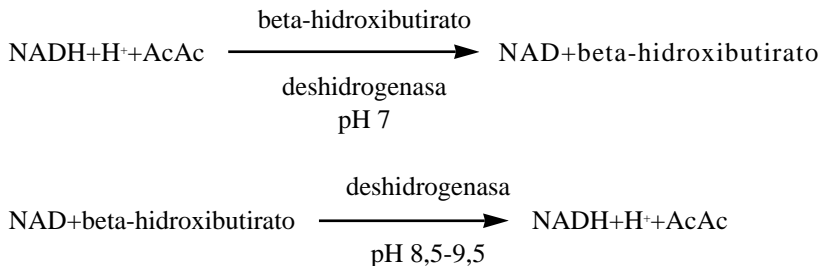
La hiperlactacidemia con aumento del cociente L/P aparece en la hipoxia producida por insuficiencia cardiaca congestiva, hipo y avitaminosis B1, necrosis hepática aguda, shock, insuficiencia respiratoria, diabetes descompensada y dis-bacteriosis intestinal.

La hiperlactacidemia con L/P normal es más rara y se encuentra presente en hiperventilación, glucogenosis e infusiones glucosadas y con bicarbonato.

1.2. *Cuerpos cetónicos*

Los niveles normales oscilan entre 0,3-2 mg/dl. Son el ácido acetoacético en un 20%, el ácido beta-hidroxibutírico en un 78% y la acetona en un 2%, aunque pueden estar presentes en proporciones variadas según la enfermedad.

Los métodos de análisis cuantitativos como el de la vainillina, solo detectan la acetona. La prueba colorimétrica con el nitroprusiuro en medio alcalino, presenta sensibilidad para el acetoacetato. Por último, existen métodos enzimáticos específicos actualmente automatizados para calcular las concentraciones del acetoacetato (AcAc) y del beta-hidroxibutirato, en base a la siguiente reacción:



Se miden a 340 nm, donde el aumento de absorbancia se corresponde con la concentración de ácido beta-hidroxibutírico, y la disminución de absorbancia, con la cantidad de ácido acetoacético.

Aumentan en diabetes mellitus, ayuno, hipoglucemia por hiperinsulinismo, enfermedad de von Gierke, tirotoxicosis, fiebre, intoxicación alcohólica aguda, vómitos y deshidratación.

Existen cetoacidosis congénitas en los neonatos por defectos enzimáticos (acidemia propiónica, metilmalónica, etc).

1.3. *Fructosamina*

Su determinación es útil para calcular el nivel de la glucemia media para un período concreto.

Los valores de referencia en individuos no diabéticos son de hasta 285 mmol/l. Los estados disproteinémicos pueden afectar los valores.

El método de análisis es una prueba colorimétrica con azul de nitrotetrazolio que es reducido en medio alcalino por la fructosamina. La velocidad de formación del formazano es directamente proporcional a la concentración de fructosamina y se mide por fotometría a 550 nm. Cuando esta cetoamina se encuentre glicada la reacción no se producirá.

1.4. *Glucosa*

Los valores normales son de 80 a 100 mg/ml, aunque el intervalo de referencia están entre 65 y 105 mg/dl. Concentraciones iguales o superiores a 140

mg/100 ml en dos muestras separadas en el tiempo extraídas en ayunas, generalmente tras el período nocturno, constituyen criterio de diabetes.

Existen distintos métodos para su determinación siendo los de referencia los que se basan en reacciones enzimáticas acopladas a la glucosa oxidasa y la hexoquinasa y un posterior test colorimétrico. Véase **glucohemoglobina**.

La hiperglucemia puede clasificarse tal como se muestra a continuación:

Primaria

1. Diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID), tipo 1.
2. Diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), tipo 2.
 - a) DMNID no asociada a obesidad.
 - b) DMNID asociada a obesidad.
 - c) Diabetes tipo MODY de la juventud.

Secundaria

1. Asociada a alteraciones endocrinológicas, como acromegalia, enfermedad de Cushing, síndrome de Cushing e hipertiroidismo.
2. Asociada a enfermedad pancreática (pancreatitis).
3. Hiperglucemia tóxica o inducida por fármacos: Por óxido de carbono, morfina, éter, acidosis, cafeína, quinina, bencedrina, salicatos, ACTH, tiazidas.
4. Por anomalías en el receptor de insulina.
5. Síndromes genéticos.
6. Diabetes gestacional.
7. Asociada a otras patologías: Insuficiencia hepática, hiperglucemia encefalopática.

La hipoglucemia puede clasificarse en relación a la ingesta (postprandial o de ayuno) o según las tasas de producción y utilización de la glucosa. La clasificación siguiendo esta última opción sería:

Hipoglucemia secundaria a la escasa producción de glucosa

1. Alteraciones endocrinológicas: Hipopituitarismo e insuficiencias adrenal, de catecolaminas o de glucagón.
2. Defectos enzimáticos: De glucosa-6-fosfatasa, fosforilasa hepática, piruvato carboxilasa, fosfoenolpiruvato carboxikinasa, fructosa-1,6-difosfatasa o glucógeno sintetasa.

3. Deficiencia de sustratos: Hipoglucemia cetótica de la infancia, malnutrición, embarazo tardío.
4. Enfermedad hepática: Hepatitis, congestión hepática, cirrosis, uremia, hipotermia.
5. Fármacos y drogas: Alcohol, propranolol, salicilatos.

Hipoglucemia secundaria a sobreutilización de glucosa

1. Hiperinsulinismo: Insulinoma, insulina exógena, sulfonilureas, enfermedades autoinmunes por anticuerpos contra la insulina o sus receptores, farmacológico (quinina, disopiramida, pentamidina), shock endotóxico.
2. Con niveles apropiados de insulina: Tumores extrapancreáticos, déficits de carnitina sistémica, enzimas de oxidación lipídica e 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa, caquexia por depleción lipídica.

2. ENZIMAS

Son proteínas con actividad catalítica.

2.1. Adenosín-deaminasa

La adenosín-deaminasa (ADA) se encuentra presente en el músculo y cataliza la hidrólisis del AMP y lo transforma en inosina. Los valores séricos de referencia son 6,8-18,2 U/l. Se determina por un test cinético-espectrofotométrico. (También se determina en líquido pleural). Se ha visto un incremento de la actividad de esta enzima en tuberculosis, SIDA, sarcoidosis, enfermedad hepática, algunos linfomas y enfermedades autoinmunes.

2.2. Aldolasa

Los valores de referencia de la aldolasa (ALS) son en hombres 2,61- 5,71 U/l y en mujeres 1,98-5,54 U/l.

El análisis en muestra no hemolizada se realiza por espectrofotometría en el ultravioleta con reacciones enzimáticas acopladas.

- **ALS muscular:** Sus valores séricos normalmente son inferiores a 3,1 UI/l.

Aumenta en hepatitis agudas, distrofia muscular y otras miopatías, infarto de miocardio, procesos de destrucción hística y anemia hemolítica.

- **ALS hepática:** Solamente aparece en sangre cuando existen lesiones hepáticas excepto en las ictericias obstructivas.

2.3. *Amilasa*

Los valores normales se sitúan por debajo de 50 U/l (6-34 U/l). El método de referencia, aunque es lento, es el más fiable y consiste en la cuantificación espectrofotométrica de la glucosa liberada por acción del enzima sobre el sustrato, mediante un método enzimático (hexoquinasa).

Existen dos isoenzimas: la pancreática (con las fracciones P_1 , P_2 y P_3) que se elimina por orina y la salival (con las fracciones S_1 , S_2 , S_3 y S_4) que corre más rápidamente en la electroforesis.

La amilasemia asciende en las pancreatitis aguda y crónica, así como en el cáncer de páncreas. Otras situaciones en que se puede apreciar un incremento son parotiditis, algunos carcinomas (pulmón, esófago, ovario), procesos parapaneuráticos (gastritis, úlcera duodenal, peritonitis, obstrucción intestinal, etc.), insuficiencia renal, administración de opiáceos y furosemina, embarazo ectópico o normal, acidosis metabólica y macroamilasemia (formación de complejos con IgG).

La amilasemia disminuye en hepatopatías, quemaduras, insuficiencia cardíaca congestiva y, a veces, neumonías e insuficiencias exocrinas del páncreas.

2.4. *Colinesterasa*

Se diferencian dos tipos: la acetilcolinesterasa específica contenida en los hematíes y células nerviosas y la pseudocolinesterasa o colinesterasa inespecífica que está presente en el suero, cuyos valores de referencia se sitúan entre 1.900 y 3.800 mU/ml.

Esta última se determina por espectrofotometría cinética o de punto final con método colorimétrico: el sustrato es propioniltiocolina o butiriltiocolina al que se adiciona un cromógeno (5,5'-ditio-bis(2-nitrobenzoico)), produciendo una sustancia con un máximo de absorción a 410 nm.

Pueden existir variantes hereditarias anormales que se identifican determinando la actividad total y su grado de inhibición con el fluoruro y con la dibucaína; el fenotipo U es el "usual" o el más común y es inhibido por la dibucaína en un 84% y por el fluoruro en un 80%, el fenotipo A "atípico" es resistente a la dibucaína, el fenotipo F es fluoruro resistente y los silenciosos S1 y S2 presentan una escasa o nula actividad colinesterásica.

Se observan valores altos en la miastenia grave, síndrome nefrótico y en los diabéticos obesos.

La colinesteremia se utiliza como prueba funcional hepática, pues disminuye en la insuficiencia hepática y su análisis da idea del pronóstico de la enfermedad. Igualmente es útil en la monitorización de los trasplantes de hígado. También disminuye en la miotonía congénita, hipoproteinemias, por la acción de insecticidas que inhiben específicamente la actividad colinesterásica, y en la esclerosis en placas.

Por otro lado el aumento en líquido amniótico de la isoenzima colinesterasa específica del tejido nervioso y muscular (junto con una concentración elevada de alfa-fetoproteína) sirve para el diagnóstico de anencefalia, espina bífida y defectos del cierre del tubo neural, entre otras malformaciones fetales.

2.5. Creatín-fosfo-quinasa (CPK O CK)

Su función es la producción de ATP. Los valores normales son inferiores a 160 UI/l en hombres, y menores de 130 UI/l en mujeres.

Son muchos los métodos empleados para analizar el enzima, pero destaca una técnica cinética que consiste en una secuencia de reacciones acopladas, con aumento de la absorbancia final medido en espectrofotómetro a 340 nm proporcional a la actividad de la CK.

Existen tres isoenzimas separadas electroforéticamente en gel de agarosa: la CPK-1 o BB cerebral (96-100%), la CPK-2 o MB (< 4% del total) cardíaca y la CPK-3 o MM (0%) del músculo esquelético.

Las cifras aumentan en el infarto de miocardio (concretamente la CPK-MB en los primeros días), en las miopatías congénitas (la CK-MM en la distrofia muscular progresiva) y en las adquiridas, en rabdomiolisis, accidentes cerebrovasculares, traumatismos, hipotiroidismo, alcoholismo, shock no cardiogénico (aparece primero sólo la CPK-MM), intoxicación con drogas de abuso, coma y en esfuerzos musculares violentos.

Se destacan dos formas macromoleculares de la CK encontradas en las neoplasias malignas, aunque no son específicas: la macro CK-1 (es la CK-BB unida a una inmunoglobulina), que aumenta en una amplia variedad de neoplasias, como el carcinoma gástrico, de pulmón, mama, útero, próstata, testículos, vejiga, linfomas, etc., y la macro CK-2 (posible forma mitocondrial de la CK-MM), que suele asociarse con el carcinoma de colon. Por otro lado, la actividad de la CK-BB aumenta en el carcinoma de próstata.

2.6. Fosfatasa ácida

La función enzimática de la fosfatasa ácida (ACP) es la hidrólisis de monoésteres ortofosfóricos. El valor normal está alrededor de 0,5-1,9 U/l, tanto en hombres como en mujeres. Se distingue una fracción prostática (véase **Marcadores tumorales**), pero existen otras isoenzimas en eritrocitos, plaquetas, hígado, bazo, riñón y médula ósea. Se separan por electroforesis en base a su carga. La muestra no debe estar hemolizada porque el enzima también está presente en las células sanguíneas.

De todos los métodos espectrofotométricos descritos, el más sensible y actualmente automatizado, es el que se fundamenta en la hidrólisis del monofosfato de timoltaleína a timoltaleína (cromógeno autoindicador) y fosfato, por acción de la ACP y por adición de sosa que detiene la reacción. La absorbancia se mide a 595 nm y es proporcional a la actividad de ACP.

La fosfatasa ácida no prostática (nPAP) se puede determinar a partir de la fosfatasa ácida total calculando su actividad con y sin tartrato que es un inhibidor sólo de la PAP o a partir de la diferencia siguiente:

$$\text{ACP} - \text{PAP} = \text{nPAP}$$

Un aumento indica generalmente carcinoma de próstata, hipertrofia prostática benigna o prostatitis. Igualmente se eleva en el hiperparatiroidismo primario, diseminación de la enfermedad de Hodgkin, mieloma, enfermedad de Paget, osteopetrosis y otras enfermedades óseas. También existe un incremento de la concentración de la fosfatasa ácida total en la enfermedad de Gaucher y en la de Niemann-Pick, insuficiencia renal aguda, hepatitis, ictericia obstructiva, embolia pulmonar y en lisis plaquetarias.

Su presencia en lavados vaginales indica la existencia de líquido seminal, dato útil en caso de presunta violación.

2.7. Fosfatasa alcalina

La actividad de la fosfatasa alcalina (ALP) total, determinada normalmente en suero, procede fundamentalmente de los huesos y del hígado, aunque también está presente en otros tejidos. Los valores normales están comprendidos entre 85-190 U/L, siendo el triple en el embarazo, al final del primer trimestre. En los niños en edad de crecimiento los niveles séricos son más elevados debido al aumento de la fracción ósea por la actividad osteoblástica. Las cifras varían mucho con la edad y el sexo:

— 250 U/l en recién nacidos.

- 350 U/l en niños de 1 a 12 años.
- 280 U/l en niñas de 10 a 14 años y 275 U/l en niños de la misma edad, y 500 U/l en varones entre 12 y 15 años.
- 150 y 155 U/l en niñas y niños de 15 a 19 años, respectivamente.
- 85-110 en mujeres adultas y 90-135 en varones adultos.
- 145-165 U/l en mujeres de 65 o más años y 140-190 U/l en hombres de la misma edad.

Según el laboratorio que lo realice, se encontrarán diferencias en los resultados. Los métodos de análisis son espectrofotométricos de punto final o cinético. Se distinguen varias isoenzimas por electroforesis en gel de poliacrilamida, aunque las técnicas de isoelectroenfoque ofrecen resultados mejores:

- Dos fracciones hepáticas son las isoenzimas I y II (45% en adultos, 5% en niños y 60% en ancianos), que emigran entre las bandas α -1- α -2, y aumentan en la cirrosis.
- Otra ósea (45% en adultos, 85% en niños y 30% en ancianos), en la banda pre- β junto a una isoenzima placentaria en la mujer embarazada.
- Una fracción intestinal en la banda gamma (<10%). Su déficit provoca problemas de malabsorción.

La isoenzima placentaria se eleva especialmente en los carcinomas ováricos o testiculares y en fumadores, en los que es 10 veces mayor. Se determina por inmunoensayo.

Existe en el cáncer (metástasis osteoblásticas y hepáticas) la llamada isoenzima de Regan. La fosfatasa alcalina fetal intestinal o forma Kasahara se asocia con hepatomas y con neoplasias intestinales malignas. La identificación de todas ellas ofrecen un gran valor diagnóstico. Puede ocurrir una producción ectópica de la ALP en cánceres de pulmón, mama, páncreas y colon. La disminución de la isoenzima macro (biliar) tiene valor pronóstico bueno en las hepatitis y cirrosis.

Los valores de la ALP aumentan en ictericia obstructiva, neoplasias de la vías biliares, cirrosis biliar, diabetes con degeneración hepática, enfermedades hepáticas, como la cirrosis, hepatomas, sarcoidosis, periarteritis nodosa, colelitiasis, etc.. Asimismo, se eleva en hiperparatiroidismo primario, enfermedades de Paget y Recklinghausen, neoplasias óseas osteogénicas, cáncer de próstata con metástasis ósea, raquitismo grave, osteomalacia, hiperfosfatasa congénita y en colestasis intrahepática por clorpromazina. No se aprecia elevación en los tumores óseos osteolíticos, en el mieloma ni en la osteoporosis.

La fosfataseemia descende en la hipofosfatasa hereditaria congénita, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo infantiles, enfermedad celíaca y en la acondroplasia.

2.8. *Gammaglutamil-transpeptidasa o transferasa (GGT)*

La gammaglutamil-transpeptidasa (GGT) se encuentra principalmente en riñón, páncreas, hígado y próstata. Sus cifras séricas son de 8 a 37 U/l en varones y de 5 a 24 U/l en mujeres.

El análisis del enzima consiste en un método cinético en el que el sustrato de la reacción enzimática catalizada por la GGT, se convierte en un producto cuya absorbancia a 415 nm se mide en un espectrofotómetro, y por cálculos posteriores se relaciona con la actividad de la GGT.

Su actividad aumenta sensiblemente en cualquier afectación hepática como la hepatitis vírica aguda, hepatitis alcohólica, obstrucción biliar, metástasis hepática de una neoplasia y en infecciones que afectan al hígado (citomegalovirus, mononucleosis infecciosa, etc.). Además, es un útil marcador de abuso de alcohol, incluso (y especialmente) en sujetos con hepatopatía significativa.

Se distinguen varias isoenzimas de la GGT, según la patología existente, migrando en las siguientes bandas electroforéticas:

- * α -1 y 2 normales, en hepatitis crónica persistente y hepatitis alcohólica
- * Albúmina, α -1 y β en neoplasias hepáticas.
- * α -1 y β en colestasis extrahepática, cirrosis y hepatitis crónica activa.

2.9. *Aspartato-amino-transferasa (AST) o glutámico-oxalacético-transaminasa (GOT) y alanín-amino-transferasa (ALT) o glutámico-pirúvico-transaminasa (ALT)*

Los valores normales para la ALT o ALT, según la nueva nomenclatura, son 5,0-55 U/l y para la AST son 5-40 U/l. En los recién nacidos se observan valores dobles debido a sus hepatocitos todavía inmaduros. La ALT es citoplasmática y la AST, que es la que más abunda en el suero, citoplasmática y mitocondrial.

El análisis de la ALT en suero no hemolizado se basa en la medición espectrofotométrica a 340 nm de la desaparición del NADH, presente en una reacción enzimática (lactato deshidrogenasa) acoplada a la reacción de dicho enzima.

La AST se determina por una técnica enzimática en la cual el oxalacetato (producto de la reacción de la AST) se convierte en malato por la malato deshidrogenasa. El consumo de NADH resultante provoca un descenso de la absorban-

cia a 340 nm, que se detecta por espectrofotometría y que es proporcional a la concentración del enzima a estudio.

La AST aumenta en el infarto de miocardio a partir de las 6 primeras horas, con un pico a las 36 horas y hasta el 4.º-6.º día. También se elevan en otras patologías cardíacas. Los valores de la ALT sobre la AST suben igualmente en la ictericia parenquimatosa por hepatitis aguda (valor diagnóstico frente a la obstructiva), sin embargo, en la hepatitis alcohólica aguda, la cirrosis y la obstrucción de vías biliares la AST es mayor que la ALT. Por último, el nivel de transaminasas es superior en caso de metástasis hepáticas, pancreatitis aguda, embolia o trombosis con infarto y necrosis hística, y en diversas afecciones musculares (AST).

2.10. Glutation-S-transferasa

La glutatión-S-transferasa (GST) está presente en el citoplasma de los hepatocitos. Se determina por radioinmunoensayo. Se eleva en la intoxicación por paracetamol, la cirrosis alcohólica y otras hepatopatías.

2.11. Lactato-deshidrogenasa (LDH)

Se encuentra en el citoplasma de células del tejido cardíaco, renal, hepático y esquelético, principalmente. También los eritrocitos contienen altos niveles de LDH por lo que se desechan los sueros hemolizados para analizarlos. Los valores normales están comprendidos entre 120-230 U/l.

El método de referencia es espectrofotométrico cinético o de punto final. La reacción fundamental del test es:



La desaparición del NADH se mide a 340 nm.

Su concentración se encuentra elevada en el infarto de miocardio a las 24-36 horas, dato con valor diagnóstico, y es constante hasta el 7.º-16.º día. Su aumento es constante en el cáncer diseminado y en los linfomas. Igualmente son altos los valores en hepatitis agudas con ictericia o sin ella, dermatomiositis, accidentes cerebrovasculares, crisis hemolíticas, eritroblastosis fetal, leucemia mieloide crónica en brote agudo, mononucleosis infecciosa, anemia perniciosa y megaloblástica, trombocitemia esencial, pancreatitis, distrofia muscular y, en general, en procesos de desintegración hística.

Se diferencian cinco isoenzimas mediante electroforesis. La LDH-1 es la de mayor movilidad electroforética y la que predomina en el infarto de miocardio,

además está presente en los eritrocitos (por lo tanto en procesos hemolíticos) y en células renales. Su concentración sérica llega hasta 140 U/l. Las LDH-2, 3 y 4, se elevan en procesos malignos (leucemias y linfomas) neumopatías y congestión pulmonar. La LDH-3 se ha observado en la pubertad en el tejido testicular. Las isoenzimas LDH-4 y 5 se observan aumentadas en casos de daño hepatocelular, en traumatismos del músculo esquelético y en lesiones tisulares por compresión. La LDH-5 es la más lenta y aparece en la afecciones hepáticas y en varios tipos de cáncer. Las proporciones de las isoenzimas son:

LDH-1 = 17-27%

LDH-2 = 27-37%

LDH-3 = 18-25%

LDH-4 = 3-8%

LDH-5 = 0-5%

2.12. *Leucín-aminopeptidasa*

Sus valores normales se hallan alrededor de las 22 U/l. Se secreta por la bilis. El método analítico es la espectrofotometría colorimétrica.

Se incrementa en la obstrucción biliar de forma sensible, pero menos específica que la fosfatasa. Puede incrementarse en diversas patologías hepáticas y pancreáticas, incluyendo los tumores de estas localizaciones.

2.13. *Lipasa*

Se encarga de la hidrólisis de los triglicéridos con ácidos grasos de cadena larga. La cifra media normal es < 210 U/l (8,4-47 UI/l).

El método de análisis corriente consiste en utilizar aceite de oliva purificado como sustrato. Posteriormente se extraen los ácidos grasos liberados y se cuantifican por titulación básica usando fenoftaleína como indicador. Esta técnica sirve para compararla con las actuales que ya están automatizadas, como la turbidimetría que se fundamenta en una medición de la disminución de turbidez en el intervalo ultravioleta según la velocidad de la siguiente reacción:



La lipasemia aumenta en la pancreatitis agudas, pancreopatías crónicas y en afecciones hepáticas secundarias a patologías pancreáticas. Puede también elevarse en algunos casos de parotiditis, obstrucción intestinal y cáncer de hígado, aunque, a pesar de esto, su incremento es muy sensible y específico para los trastornos pancreáticos citados. De hecho, debido a que se halla elevada en el 70-85 % de los casos

de pancreatitis aguda y a que su especificidad llega al 99 %, su determinación es muy útil cuando la medición de la amilasa es insuficiente para el diagnóstico.

La hipolipasemia se manifiesta en el embarazo, la tuberculosis, la diabetes etc.

2.14. *Lipoproteinlipasa*

Disminuye en la aterosclerosis coronaria.

2.15. *Lisozima*

Sus valores séricos oscilan entre 8,2-1,7 µg/ml. Es un enzima proteolítico que aumenta en la leucemia aguda monocítica, mielomonocítica o monoblástica y en los síndromes mieloproliferativos.

2.16. *5'-Nucleotidasa*

Está presente en los microsomas y en las membranas celulares. En el adulto sano los niveles son menores a 9 UI/l. El método de análisis es cinético-espectrofotométrico.

Posee tres isoformas NTP-1 (15%), 2 (33%) y 3 (51%), siendo la primera la que aumenta principalmente o es responsable del aumento total del enzima en las enfermedades hepatobiliares, los hepatomas y las metástasis hepáticas. La NTP-3 asciende en cirrosis y hepatitis aguda y crónica. Las tres isonucleotidasas se separan por electroforesis en placas de acetato de celulosa, seguida de una técnica enzimática tipo sandwich y revelado con color. Se cuantifican a 505 nm por fotometría.

Este enzima aparece elevado en la colestasis extra o intrahepática y en el cáncer o los granulomas hepáticos. Es útil en combinación con la GGT para la monitorización de la quimioterapia en neoplasias hepáticas y en el diagnóstico diferencial de enfermedades óseas y hepatobiliares.

2.17. *Piruvato-quinasa*

Los valores normales de piruvato-quinasa (PK) están por debajo de 20 U/L. Aumenta en el infarto de miocardio, en el segundo día, y en la distrofia muscular progresiva.

3. PROTEINAS PLASMATICAS

3.1. *Totales*

Los valores normales oscilan entre 6,7 y 8,1 g/dl. Se puede medir manualmente por refractometría o de modo automatizado por la reacción de Biuret (for-

mación de complejos con el ión cobre en medio alcalino) y posterior medida espectrofotométrica a 540 nm.

En el proteinograma encontramos las distintas fracciones, mediante electroforesis (en papel, en acetato de celulosa, etc), separándose según la forma y carga de las moléculas (albúmina y globulinas). El porcentaje de cada fracción se calcula por densitometría.

Las hiperproteinemias pueden cursar con un cociente Albúmina/Globulinas (A/G) normal (1,2-1,8) en casos de hemoconcentración, pero generalmente existe una inversión del cociente A/G por hiperglobulinemias, tales como mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, infecciones parasitarias crónicas, linfogranuloma inguinal de Nicolas y Favre, endocarditis infecciosa subaguda, leucemias, etc..

Los procesos de hipoproteinemias se manifiestan en el síndrome nefrótico, anorexia, infecciones crónicas, enfermedad celíaca, esprúe, síndrome agástrico, insuficiencia hepática, anemias, gastroenteropatía exudativa, y quemaduras graves. El cociente A/G desciende en hepatopatías, síndrome nefrótico, enfermedades consuntivas, etc..

En el proteinograma electroforético del plasma (Fig. 4) existen 6 grandes familias proteicas: albúmina, α_1 -globulina, α_2 -globulina, β_1 y β_2 globulinas (frecuentemente se informa la suma de las dos), fibrinógeno y β_1 -globulinas (existe una fracción minoritaria, importante como proteína de transporte, la prealbúmina). Las cinco primeras familias proteicas son de origen hepático, mientras que las γ -globulinas se originan en los complejos procesos de la respuesta inmunitaria humoral. A continuación se describen las proporciones de las distintas fracciones del proteinograma:

Albúmina: 52,8 - 66,6 %

α_1 : 1,9 - 4,1 %

α_2 : 7,7 - 12,3 %

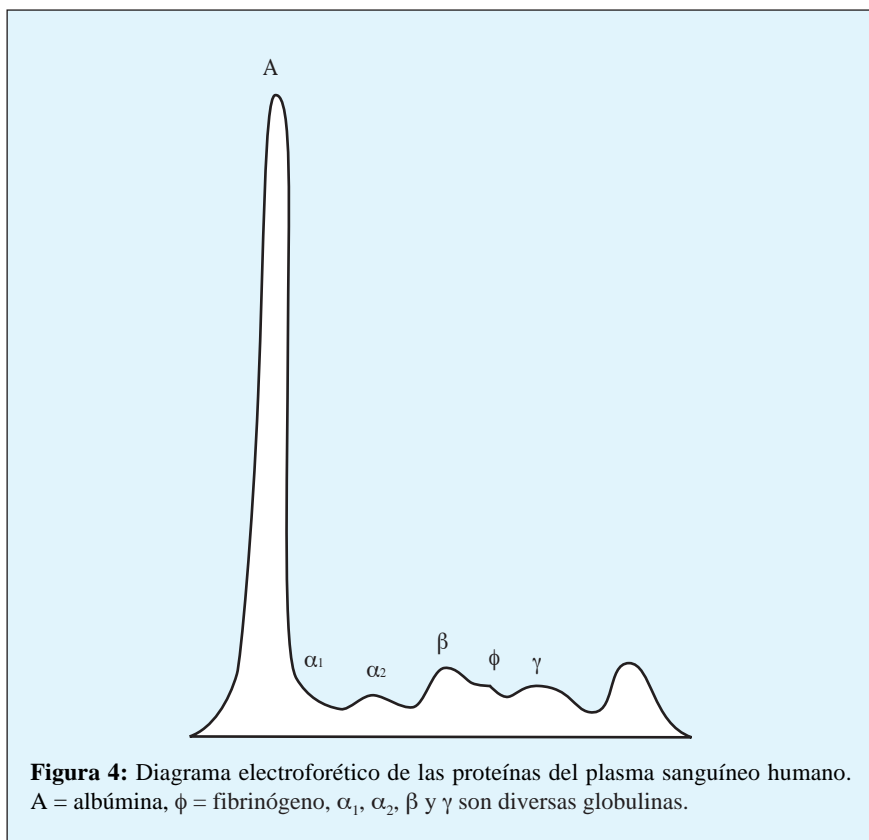
β : 7,6 - 13 %

γ : 10,3 - 20,8 %

3.2. *Albúmina*

Es el 52,8-66,6 % de las proteínas totales, es decir, la principal proteína del suero y sus valores normales en g/100 ml están comprendidos entre:

- 2,9 y 5,5 en recién nacidos.
- 3,8 y 5,5 en niños.
- 3,3 y 6,1 en hombres.
- 2,7 y 5,6 en mujeres.



Es importante para mantener la presión oncótica sanguínea, y para el transporte de iones, hormonas, aminoácidos, fármacos, etc. Se sintetiza en el hígado y, por ello, sirve como indicador de la función hepática.

Aparte de la exactitud del análisis electroforético-densitométrico, la albúmina se puede determinar por la fijación del púrpura de bromocresol y después medir el desplazamiento de su máximo de absorción a 603 nm. Otros métodos habituales son el cálculo del contenido de triptófano en la albúmina respecto de las globulinas, y técnicas inmunoquímicas como la turbidimetría, nefelometría, electroinmunoanálisis e inmunodifusión radial.

Existe una glucoproteína llamada *prealbúmina* (18-45 mg/dl). Su cuantificación se realiza actualmente por nefelometría cinética. Su disminución es notable en hepatopatías graves, quemaduras y desnutrición.

También se han observado bisalbuminemia congénita (desdoblamiento de la banda) o adquirida en la pancreatitis y raros casos de analbuminemia.

Los casos encontrados de hipoalbuminemia coinciden en su totalidad con los estados generales de hipoproteinemias anteriormente citados: insuficiencia hepática, cirrosis, necrosis hepatocelular, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, síndromes de malabsorción, desnutrición, ascitis y quemaduras. Se debe indicar que la albúmina disminuye también en un proceso no patológico, el embarazo.

Aumenta en estados de deshidratación.

3.3. *Globulinas α -1*

Aumentan generalmente en procesos de inflamación aguda, neoplasias, infartos y necrosis.

Comprenden a su vez las siguientes subfracciones:

- α -1 lipoproteínas (Ver apartado 11.1. de **Lipoproteínas**). Son las HDL (254-387) mg/dl. Transportan colesterol y vitaminas liposolubles.
- α -1 glucoproteínas. Se elevan en inflamaciones agudas y en neoplasias.
- Seromucoide. Es una mucoproteína que aumenta en las inflamaciones agudas (fiebre reumática, tuberculosis, etc.), en neoplasias malignas, ictericia obstructiva y traumatismos. Disminuye en la insuficiencia hepática, suprarrenal e hipofisaria.
- α -1 ácido glucoproteína (55-140), reactante de fase aguda que aumenta en inflamaciones y neoplasias.
- α -1 antitripsina (190-350 mg/dl). Es prácticamente toda la fracción -1. También es un reactante de fase aguda. Aumenta en la diabetes y disminuye en el distrés respiratorio del recién nacido y la cirrosis infantil. Asimismo se puede apreciar enfisema en el déficit congénito de -1 antitripsina.
- α -fetoproteína (1-20 μ g/ml en el hombre y en la mujer no embarazada). Es típica en el periodo fetal. Los niveles se elevan en otras patologías benignas como hepatitis viral, colestasis, cirrosis y enfermedad de Crohn. En el embarazo se determina para detectar sufrimiento fetal, malformaciones del tubo neural (anencefalia, mielomeningocele y espina bífida), con valores de AFP elevados en suero materno y en líquido amniótico, y síndrome de Down, con valores de AFP disminuidos. (Ver capítulo 14.-**Marcadores tumorales**, apartado 1.)

3.4. Globulinas α -2

Aumentan en casos de síndrome nefrótico, ictericia obstructiva, tuberculosis y reumatismo cardíaco evolucionado. Existe un plasmocitoma α -2 identificado en el proteinograma, pero realmente es de γ -globulinas. Se destacan las siguientes subfracciones:

- Macroglobulina α -2 (150-420 mg/dl) es una proteína inhibidora de proteasa. Aumenta en el síndrome nefrótico, enfisema, diabetes mellitus, embarazo y síndrome de Down.
- Lipo y glucoproteínas α -2.
- Ceruloplasmina (20-40 mg/dl). Es una proteína enzimática que transporta el cobre. Aumenta en colestasis, infarto de miocardio, infecciones crónicas y terapia con estrógenos, así como en el embarazo y en el recién nacido. Disminuye en la enfermedad de Wilson, el síndrome nefrótico, la cirrosis hepática, la malabsorción intestinal y la gastroenteropatía exudativa.
- Haptoglobina (60-270 mg/dl) cuya principal característica consiste en su unión a la hemoglobina libre, como proteína de transporte en fase aguda. Aumenta en infecciones, neoplasias, enfermedad de Hodgkin y enfermedades del colágeno. Su disminución es un índice de la hemólisis intravascular, también se observa en la anemia perniciosa y en las hemoglobinurias. Se mide actualmente por métodos inmunoquímicos como la nefelometría.
- Proteína C reactiva (<0,6 mg/dl). Reactante de fase aguda en infecciones e inflamaciones tisulares.
- Eritropoyetina

3.5. Globulinas β

Aumentan en las hiperlipemias presentes en procesos como síndrome nefrótico, ictericia obstructiva, mixedema, xantomatosis, cirrosis y arterioesclerosis. Las subfracciones se estudian a continuación:

- Fibronectina (25-40 mg/dl), es una galactoproteína situada en la superficie celular de los fibroblastos aunque está difundida por todo el organismo. Provoca la opsonización de sustancias extrañas. Aumenta en enfermedades del tejido conectivo, síndromes colestásicos y nefróticos y neoplasias malignas. Disminuye en traumatismos craneales, politraumatismos, quemaduras extensas, sepsis, hepatitis y cirrosis hepática.

- β -lipoproteína. Su ausencia conlleva una enfermedad congénita llamada α -beta-lipoproteinemia. (Véase apartado 1.-Lipoproteínas, del capítulo 11.-**Lípidos**).
- Transferrina (200-400 mg/dl). Es la proteína encargada de transportar el hierro. Se determina por nefelometría cinética o por inmunodifusión radial. Aumenta en el embarazo y las anemias hemorrágicas. Disminuye en cuadros de síndrome nefrótico, infecciones, uremia y cáncer.
- β -2-microglobulina. Aumenta en la tubulopatías proximales renales. (Ver capítulo 14.-**Marcadores tumorales**, apartado 14.3.).
- β -1-glucoproteína (<2,5 ng/ml). Aumenta en el embarazo y los coriocarcinomas.
- Transcobalamina II (<900 pmol/l). Transporta la vitamina B12. Aumenta en casos de enfermedad de Gaucher, neoplasias, leucemias, linfomas, mieloma múltiple y lupus eritematoso sistémico. Disminuye en la deficiencia congénita responsable de la anemia megaloblástica infantil y en la malnutrición.
- Hemopexina (50-115 mg/dl). Es la glucoproteína encargada de capturar el grupo hemo de la hemoglobina cuando la haptoglobina está saturada en casos de hemólisis.
- C3 y C4 son componentes del complemento y sus valores normales son 85-193 mg/dl para C3 y 12-36 mg/dl para C4. Se analizan por nefelometría cinética. Son proteínas que se activan en las reacciones inflamatorias. Disminuyen en anemia hemolítica autoinmune, lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades inmunes.

3.6. *Globulinas γ*

Son las portadoras de los anticuerpos o inmunoglobulinas:

- IgG (800-1800 mg/dl)
- IgA (90-450 mg/dl)
- IgM (60-250 mg/dl)
- IgD (15 mg/dl)
- IgE (0,06 mg/dl)

Se determinan por nefelometría cinética e inmunodifusión radial. Para la IgE es más sensible el radioinmunoanálisis, el ensayo inmunoradiométrico y el enzimoinmunoanálisis.

Las hipergammaglobulinemias policlonales se manifiestan en las inflamaciones crónicas acompañadas de una proliferación de células plasmáticas, como en cirrosis hepática, hepatitis crónica, brucelosis, lepra, poliartritis crónica, endocarditis, histoplasmosis, kala-azar, linfogranuloma venéreo, sarcoidosis, lupus, periarteritis, etc..

Las hipogammaglobulinemias se presentan en el síndrome nefrótico, infecciones o sepsis crónicas, mieloma de cadenas ligeras con proteinuria de Bence-Jones, linfomas, en un tercio de leucemias linfáticas crónicas, amiloidosis, síndrome de Cushing, empleo de fármacos citotóxicos e inflamaciones gastrointestinales. Existe una agammaglobulinemia congénita caracterizada por una menor resistencia a las infecciones.

La IgE aumenta selectivamente en el asma alérgico y en las eosinofilia pulmonares por infección parasitaria.

Las gammopatías son aumentos monoclonales característicos del mieloma y de la macroglobulinemia de Waldenström. Es importante incluir los mielomas alfa y beta dentro de las gammopatías, aunque en la electroforesis la banda aparezca en el lugar de las globulinas alfa y beta. También existen mielomas con proteograma normal como el de Bence-Jones, ya que esta paraproteína se elimina por la orina. (Véase la proteína de Bence Jones en el capítulo de la **orina**). Las gammopatías también pueden ser oligoclonales. Aparecen en el kala-azar y en determinadas colagenosis.

Las cadenas ligeras kappa (598-1329 mg/dl) y lambda (280-665 mg/dl) se determinan actualmente por nefelometría cinética para diagnosticar y seguir el tratamiento de pacientes con diversas enfermedades, incluyendo trastornos hepáticos y renales graves, mieloma múltiple y otras alteraciones de las proteínas sanguíneas. Los valores normales de la relación kappa/lambda se encuentra entre 1,47 y 2,95.

3.7. *Reactantes de fase aguda*

Las proteínas reactantes de fase aguda del suero y su comportamiento ante la inflamación se especifican en la tabla 8.

3.8. *Ferritina*

Es la proteína plasmática y tisular encargada de almacenar hierro. Sus valores normales están comprendidos entre 25 y 310 ng/ml en hombres, 11-136 ng/ml en mujeres premenopáusicas y 28-298 ng/ml en mujeres posmenopáusicas.

Se determina para conocer las reservas de hierro en el organismo (hígado, médula ósea, bazo, etc.). En estos tejidos de depósito la ferritina se presenta como

PROTEINAS REACTANTES DE FASE AGUDA	
Aumento del 50 % sobre el nivel basal	Ceruloplasmina, C ₃
Incremento dos o tres veces el nivel basal	α_1 -glicoproteína ácida, α_1 -antitripsina, α_1 - quimi tripsina, haptoglobina, fibrinógeno.
Aumento de cien a mil veces	Proteína C reactiva, proteína SAA (componente sérico de amiloidosis)
Tabla 8: <i>Proteínas reactantes de fase agua.</i>	

distintas isoformas, según la composición de sus subunidades H y L. En estados patológicos la ferritina contiene distintas fracciones de isoformas. Por tanto su análisis es útil en:

- El diagnóstico de anemias ferropénicas pues la ferritinemia disminuye en las ferropenias.
- El control de tratamiento con hierro.
- El diagnóstico de trastornos de asimilación de hierro.
- El control de donantes de sangre, embarazadas, y pacientes con insuficiencia renal crónica.
- La detección y evolución del linfoma de Hodgkin, el carcinoma de mama, las leucemias agudas, y otros tumores que se están relacionando con la ferritina en los últimos años.

Además la ferritina aumenta en hemocromatosis, artritis reumatoide, enfermedad de Gaucher, alcoholismo y cáncer de pulmón. Igualmente, la ferritina se eleva en anemias crónicas (infecciosas, inflamatorias y neoplásicas), empleándose para el diagnóstico diferencial de las anemias por deficiencia de hierro.

Los métodos de análisis son el radioinmunoanálisis y el inmunoradiométrico (IRMA), pero actualmente existe un ensayo en el que unas partículas de látex cargadas con anticuerpos específicos contra la ferritina se aglutinan después de reaccionar específicamente con dicha proteína, siendo finalmente medida en un nefelómetro la intensidad de la dispersión luminosa producida.

3.9. Hemoglobina

Es una hemoproteína que normalmente se encuentra en los eritrocitos como forma A ($\alpha_2 \beta_2$) en un 96-98,5 % y en menor proporción como forma A2 ($\alpha_2 \alpha_2$)

en un 1,4-4% y $F(\alpha_2 \gamma_2) < 2\%$. Existen hemoglobinas anormales que se pueden presentar en talasemias, drepanocitosis y otras hemoglobinopatías, y son detectables por electroforesis o por técnicas cromatográficas.

La llamada glucohemoglobina o HbA_{1c} se analiza por HPLC, para determinar los niveles de glucemia durante un período de tiempo anterior a la extracción de aproximadamente tres meses, debido a que el eritrocito tiene una vida media de tres meses. Por lo general, los valores en sujetos no diabéticos no superan el 6%. Valores superiores señalan un control deficiente de la hiperglucemia. Los niveles bajos se han observado en pacientes con insulinoma.

3.10. Lipoproteínas

Veáse apartado 11.1 en el capítulo 11. **Lípidos.**

3.11. Mioglobina

Su cifra normal es menor a 80 ng/ml. Se determina por RIA (radioinmunoensayo).

Se eleva en el infarto de miocardio en los dos primeros días, en traumatismos musculares, quemaduras, miopatías y colagenosis (LES).

4. AMINOACIDOS

Se cuantifican por el contenido de nitrógeno y su valor normal es de 5-8 mg/dl.

La separación de aminoácidos se realiza por cromatografía en columna automatizada de intercambio iónico y posterior detección con ninhidrina, o por cromatografía de gases a partir de los derivados trimetilsilil de los aminoácidos, tras lo que se detectan por ionización de llama o espectrometría de masa.

Aumentan en la insuficiencia hepática (metionina y tirosina sobre todo), la eclampsia y la insuficiencia renal avanzada.

Descienden en síndrome nefrótico, neumonía neumocócica, terapia con la hormona de crecimiento, andrógenos o insulina, y desnutrición y ayuno prolongado.

Los valores de referencia del laboratorio para los aminoácidos en plasma se muestran en las tablas 9 y 10.

La determinación de fenilalanina en suero es específica para el diagnóstico de la fenilcetonuria, así como para la monitorización del tratamiento de la enfer-

	$\mu\text{mol/l}$	mg/l
Acido aspártico	10 a 20	12 a 26
Hidroxiprolina	15 a 45	0,3 a 0,9
Treonina	80 a 150	13 a 45
Serina	75 a 150	23 a 79
Acido glutámico	25 a 160	3 a 12
Glutamina	550 a 1.100	26 a 83
Prolina	90 a 235	0,2 a 1,7
Glicina	160 a 240	28 a 150
Alfa-amino-butírico	trazas	1 a 4,1
Cistina	10 a 35	1 a 7,2
Valina	135 a 255	1,8 a 8,8
Metionina	5 a 20	3 a 8,2
Isoleucina	35 a 90	2 a 13
Leucina	70 a 160	3,3 a 19
Tirosina	35 a 75	7,2 a 21
Fenilalanina	35 a 85	5,8 a 23
Homocistina	ausencia	ausencia
Triptófano	35 a 70	ausencia
Ornitina	50 a 150	ausencia
Lisina	125 a 295	12 a 44
Histidina	90 a 115	76 a 155
1-Metilhistidina	ausencia	8,5 a 93
3-Metilhistidina	ausencia	14 a 56
Arginina	40 a 115	0,9 a 7

Tabla 9: Niveles plasmáticos de aminoácidos en niños menores de 2 años.

medad. En recién nacidos se cuantifica por un ensayo microbiológico que consiste en la propiedad de la fenilalanina de vencer la inhibición del crecimiento del *Bacillus subtilis* por la β -2-tienilamina. En análisis de rutina se utiliza un test fluorométrico más simple. Las cifras normales expresadas en mg/l son de 8 a 16 en niños y de 12 a 18 en adultos.

5.-COMPUESTOS NITROGENADOS NO PROTEICOS

5.1. Acido úrico

Es el producto final del metabolismo de las purinas. Las cifras normales en suero se sitúan entre 3 y 7 mg/dl , con niveles superiores en el hombre respecto de la mujer.

	$\mu\text{mol/l}$	mg/l
Acido aspártico	10 a 30	1,3 a 4
Hidroxiprolina	trazas	trazas
Treonina	65 a 185	7,7 a 22
Serina	55 a 150	5,8 a 15,8
Acido glutámico	20 a 140	1,3 a 16,1
Glutamina	430 a 700	63 a 102
Prolina	90 a 290	10,4 a 33,4
Glicina	210 a 410	15,8 a 30,8
Alanina	290 a 480	26 a 43
Alfa-amino-butírico	trazas	trazas
Cistina	10 a 85	2,4 a 20,4
Valina	110 a 265	12,9 a 31
Metionina	10 a 30	1,5 a 4,5
Isoleucina	25 a 85	3,3 a 11,1
Leucina	70 a 140	9,2 a 18,4
Tirosina	20 a 85	3,6 a 15,4
Fenilalanina	20 a 110	3,3 a 18,2
Homocistina	ausencia	ausencia
Triptófano	18 a 85	3,6 a 17,3
Ornitina	30 a 150	4,0 a 20
Lisina	110 a 195	16 a 28,5
Histidina	45 a 100	7 a 15,5
1-Metilhistidina	ausencia	ausencia
3-Metilhistidina	ausencia	ausencia
Arginina	35 a 140	6,1 a 24,4

Tabla 10: Niveles plasmáticos de aminoácidos en niños mayores de 2 años y adultos.

Se puede medir por un método espectrofotométrico con la reducción del ácido fosfotúngstico a azul de tungsteno, pero requiere antes una precipitación de proteínas. El procedimiento enzimático de la oxidación del ácido úrico por la uricasa acoplada a la reacción de la peroxidasa es el que está actualmente automatizado.

La hiperuricemia es típica del estado crónico de la gota. También se observan elevados los niveles de ácido úrico en insuficiencias renal y cardíaca, eclampsia, obesidad, tratamiento con diuréticos, salicilatos, pirazinamida y metildopa, alcoholismo, leucemias, radioterapia, policitemias, mieloma múltiple, neumonía, anemia perniciosa, terapia con citostáticos de neoplasias, sarcomas y linfomas, dietas ricas en purinas, coma diabético, insuficiencia hepática, obstrucción intesti-

nal e infarto de miocardio. Existe una hiperuricemia familiar congénita o síndrome de Lesch-Nyhan

La hipouricemia está presente en casos de hemodilución, como el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (ADH), en la xantínuria hereditaria, la porfiria aguda intermitente y por incremento de su eliminación renal debido a ciertos medicamentos y enfermedades (tumores malignos).

5.2. Amoníaco

Normalmente está presente en el suero con valores comprendidos entre 19 y 82 µg/dl en mujeres y 25-94 µg/dl en hombres. Los valores en sangre total son de 60-100 µg/dl.

Los métodos para determinarlo son variados (intercambio catiónico, electrodo ión-selectivo, conductimetría), pero el test enzimático de la glutamato deshidrogenasa está automatizado y es el más específico, preciso y exacto.

Aumenta en la insuficiencia hepática, especialmente en la encefalopatía hepática y el coma hepático, en el síndrome de Reye infantil y con dietas ricas en proteínas. La hiperamoniemia se agrava en la insuficiencia renal avanzada, la hiperaminoacidemia y la aminoaciduria secundaria. También existen hiperamoniemias congénitas (tipo I y II).

5.3. Bilirrubina

La cifra media es de 0,5 mg/dl, pero los valores pueden variar desde 0,2 hasta 1,2 mg/dl. En recién nacidos los valores son más altos (1-12 mg/dl).

Se distinguen dos tipos, según la reacción de van den Bergh. La bilirrubina soluble en agua, que reacciona directa y rápidamente con el diazorreactivo, es la bilirrubina conjugada con el ácido glucurónico. La bilirrubina no conjugada o indirecta que está unida a la albumina, es insoluble en agua y reacciona tardíamente o en presencia de alcohol. Esta última es la que predomina en el suero en condiciones normales (0,05-0,4 mg/dl).

El procedimiento que se lleva a cabo para la determinación de la bilirrubina en casos de pacientes urémicos sobre todo en hemodiálisis o con trasplante de riñón y en recién nacidos para analizar la fracción directa, es el método cinético de punto final de Jendrassik, basado en la diazotación de la bilirrubina a pH neutro para formar un cromóforo coloreado y se mide la absorbancia de la azobilirrubina a 600 nm después de someter la solución de la reacción a pH 13. Para determinar la fracción no conjugada, la azobilirrubina se mide a pH 1,2 a 560 nm.

También existen otros métodos como el espectrofotométrico directo para análisis neonatal. Actualmente se han separado los derivados ésteres de metilo de las bilirrubinas conjugada y no conjugada por cromatografía líquida de alta presión. La hiperbilirrubinemia casi nunca es de tipo exclusivamente directo o indirecto, predominando normalmente una u otra. Aquí se presenta la clasificación más simplificada:

1. Predominantemente indirecta.
 - Producción excesiva (hemólisis, eritropoyesis ineficaz).
 - Captación baja (ayuno importante, sepsis, drogas).
 - Conjugación disminuida (S. de Gilbert, Crigler-Najjar, sepsis, ictericia neonatal).
2. Predominantemente directa
 - Déficit en la excreción hepática:
 - I. Padecimientos hereditarios (Dubin-Johnson, colestasis intrahepática).
 - II. Padecimientos adquiridos (hepatitis, sepsis, colestasis intrahepática).
 - Obstrucción biliar.

Los índices más altos de bilirrubina indirecta se dan en la ictericia hemolítica de Minkowsky-Chauffard y en el síndrome de Crigler-Najjar de tipo I; menos elevados en la anemia de Cooley o talasemia beta maior y en la drepanocitosis, y, finalmente, casi normales en los síndromes hemolíticos agudos con hemoglobinemias y hemoglobinuria.

En el síndrome hemolítico del recién nacido, debido a incompatibilidad feto-materna (Rh o ABO), ambas fracciones se elevan considerablemente, pero la que tiene un gran valor es la indirecta, que es la que puede atravesar la barrera hemoencefálica y originar kernicterus.

Mucho se ha discutido sobre la cifra de bilirrubina indirecta en el recién nacido que debe considerarse como peligrosa (para muchos clínicos 20 mg/dl). Sin embargo, se han originado kernicterus con niveles menores y se han tolerado valores hasta de 50 mg/dl y más. Habrá, pues, que tener en cuenta diversos factores: de una parte, el posible déficit de enzima de conjugación glucuronil-transferasa; de otra, la situación deficitaria en el hígado de las proteínas Y y Z, que son las encargadas de fijar la bilirrubina circulante; finalmente, la capacidad de reabsorción

intestinal. Así, el prematuro ofrece mayores riesgos que el recién nacido a término. Igualmente, el sufrimiento fetal, la anoxia, la acidosis, etc., son factores a tener en cuenta y podrán indicar la necesidad de una exanguino-transfusión con niveles de bilirrubina indirecta por debajo de los 20 mg/dl.

La hipobilirrubinemia se manifiesta en las anemias intensas ferropénicas o aplásicas.

5.4. Creatinina

Su concentración sérica es proporcional a la masa muscular del cuerpo. Las cifras normales oscilan entre 0,5 y 1,3 mg/dl para el hombre y entre 0,4 y 1,1 mg/dl para la mujer.

El método de Jaffé descrito en 1886 es todavía el que sigue en vigor y consiste en la formación de un complejo rojo que absorbe a 510 nm, a partir de la reacción a pH alcalino entre la creatinina con el ácido pícrico.

Existe una correlación entre la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina para calcular el grado de insuficiencia glomerular. Se utiliza para evaluar disfunciones renales tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, es el caso de la monitorización de enfermos dializados.

Su aumento indica insuficiencia renal, insuficiencia circulatoria y obstrucciones urinarias.

5.5. Urea

Los valores oscilan entre 15 y 50 mg/dl. Se suele expresar como BUN o nitrógeno ureico sanguíneo por volumen (urea = BUN x 2,146).

Se cuantifica indirectamente por conversión a amoníaco mediante ureasa. (Véanse los métodos de análisis en el siguiente apartado 5.2.-**Amoníaco**)

Su aumento puede ser debido a causas prerrenales, renales y postrenales. Entre las primeras hay que citar los cuadros de shock, deshidratación, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome hepatorenal, sepsis, hemorragias, acidosis, quemaduras extensas y todos aquellos procesos que provoquen un cuadro de catabolismo proteico. Entre las renales se hallarían patologías con insuficiencia renal aguda o crónica, y como ejemplo de los trastornos postrenales las uropatías obstructivas.

La urea disminuye en la ingesta excesiva de líquidos, el embarazo y las hepatopatías graves.

6. ACIDOS BILIARES

Los ácidos 3- α -hidroxibiliares se determinan por un método espectrofotométrico. Los valores normales son de 0 a 6 $\mu\text{mol/l}$.

Aumentan en la insuficiencia hepática (hepatitis crónica, cirrosis alcohólica, cirrosis biliar, etc.), en la ictericia obstructiva y como respuesta postprandial.

Disminuyen en la malabsorción intestinal y en enfermedades del íleon terminal.

7. AMP CICLICO

Es el 3,5-adenosín-monofosfato cíclico sus valores normales son 8,7-13,5 pmol/ml.

Aumenta en la insuficiencia renal por disminución de la filtración glomerular y también por sobreproducción intracelular, pudiendo llegar a valores de 296 pmol/ml.

8. IONES

8.1. Calcio

El calcio metabólicamente activo está ionizado. Su determinación requiere el empleo de una técnica compleja, por lo que lo que suele medirse es el calcio total. Este se halla constituido por calcio libre (46%), fijado a la albúmina (32%), a globulinas (8%) y formando complejos difusibles (14%). Se determina en suero o plasma heparinizado separados rápidamente de las células. No se debe utilizar EDTA ni oxalato como anticoagulantes porque son quelantes del calcio. Nos interesa el calcio corregido derivado de las cifras obtenidas del laboratorio.

$$\text{Ca corregido} = \frac{\text{Ca medido}}{0,55 + \frac{\text{Prot T}}{16}}$$

Siendo Prot T, las proteínas totales del plasma.

Mientras que el Ca total suele oscilar entre 9-10,5 mg/dl, el calcio ionizado lo hace entre 4,5-5,6 mg/dl. Estos valores tienden a ser superiores en los niños recién nacidos.

El procedimiento de análisis de referencia es la absorción atómica con una excelente exactitud y sensibilidad. En autoanalizadores se ha adaptado un método

espectrofotométrico directo que mide la formación del complejo coloreado entre el calcio y la orto-cresoltaleína.

La hipercalcemia aparece en hiperproteinemias, hiperparatiroidismo primario, mieloma múltiple, enfermedad de Cushing, insuficiencia suprarrenal, tirotoxicosis, acromegalia, neoplasias con metástasis óseas, como el cáncer de mama con lesiones osteolíticas, y otros cánceres sin metástasis, como renal, pulmonar, ovárico, pancreático, vesical, gástrico, feocromocitoma, leucemias, linfomas, reticulosarcomas y hepatoma primario. Asimismo aparece elevación del calcio en cuadros de atrofia ósea aguda, enfermedad de Paget, hipercalcemia idiopática infantil, hipercalcemia familiar benigna, hipofosfatasia, alcalosis crónica con insuficiencia renal e infecciones fúngicas y por micobacterias.

La hipocalcemia suele asociarse con hiperfosfatemia e hipomagnesemia. Se produce en insuficiencia paratiroidea, pseudohipoparatiroidismo, estados de tetania (materna y del recién nacido), por déficit de vitamina D, osteopatía famis, enfermedad celíaca, esprúe y otros síndromes de malabsorción, uremias por insuficiencia renal y extrarrenales por coma hepático, diabético y deshidratación, síndrome nefrótico, kala-azar, pancreatitis aguda, administración parenteral de sales que fijan calcio (sales de magnesio o salatos, citratos, fluoruros, fosfatos, etc.), antiepilépticos de la familia de los barbitúricos y/o hidantoínas, EDTA intravenoso, gentamicina y colestiramina, abuso de laxantes, alcoholismo crónico y neoplasias malignas con metástasis óseas osteoblásticas.

8.2. Cloro

Los valores normales oscilan entre 101-111 mmol/l. Los valores de cloro están muy influidos por las variaciones de otros iones, fundamentalmente del sodio, al que suele seguir en sus cambios, y del bicarbonato, con cambios en el sentido opuesto. El método de análisis de elección es la titulación coulométrica; a partir de la plata iónica se forma cloruro de plata insoluble .

La hipocloremia se presenta por vómitos repetitivos, por lavado gástrico o con sonda, diarreas abundantes, fleo intestinal, sudoración excesiva, fístulas, acidosis metabólica, insuficiencia suprarrenal, hiperparatiroidismo, mixedema, insuficiencia renal, tubulopatías renales, quemaduras, intoxicación por diuréticos y bromuros, pancreatitis, insuficiencia y cirrosis hepáticas y acidosis respiratoria acompañada de hipercapnia.

La hipercloremia con hipernatremia se observa en casos de hemoconcentración como en la deshidratación y en la administración de soluciones parenterales salinas, así como también en cetosis diabética, insuficiencia renal y diabetes insípida nefrogénica.

La hipercloremia con ausencia de hipernatremia se presenta en algunas acidosis metabólicas como los procesos que cursan con grandes diarreas, en la acidosis tubular renal, en el síndrome Lowe, hidronefrosis y riñón poliquístico. También por administración de acetazolamida, en el síndrome nefrótico y en la alcalosis respiratoria aguda.

Existe hipocloremia en casos de alcalosis, deshidrataciones hipoosmolares y vómitos repetidos (pérdida de ácido clorhídrico).

8.3. Cobre

Los niveles sanguíneos son de 80-130 µg/dl, excepto en el embarazo, en el que aumentan al doble. Se determina por absorción atómica.

La hipercupremia va acompañada de hiposideremia como actividad compensadora del organismo. Se presenta en anemias hipocromas, linfomas, leucosis, enfermedad de Hodgkin, infecciones graves como la tuberculosis pulmonar, asma bronquial, ictericia obstructiva, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y otras colagenosis.

La hipocupremia asociada a la hipersideremia surge en el síndrome nefrótico por pérdida urinaria de ceruloplasmina, en la enfermedad de Wilson, en la espondiloartritis anquilopoyética y en el síndrome de Menkes, que es una enfermedad hereditaria de la infancia.

8.4. Fósforo

Es el principal anión intracelular, por lo que se descartan las muestras hemolizadas. Los valores normales son de 2,5-4,5 mg/dl, siendo superiores en los niños (4,0-7,0 mg/dl) e inferiores en el embarazo. Se han de medir sus niveles en ayunas porque el consumo de los alimentos que lo contienen lo eleva, y el de hidratos de carbono lo reduce.

El método de análisis más sensible, exacto y preciso es la medición fotométrica de la absorbancia a 340 nm del complejo no reducido de fosfomolibdato, que ya ha sido automatizado por diferentes firmas.

La hiperfosfatemia da idea de la hipocalcemia y tetania aguda. Se presenta en cuadros de intoxicación por vitamina D, administración excesiva de sales de fósforo, laxantes o enemas con fosfatos, terapia de la enfermedad de Paget con difosfonatos y sarcoidosis. Igualmente aparece en insuficiencia renal, hipoparatiroidismo, acromegalia, gigantismo, quemaduras, carcinoma osteolítico, mieloma, leucemias, linfoma, acidosis metabólicas o respiratorias, hipertiroidismo, fracturas óseas y hepatitis fulminante.

La hipofosfatemia puede producir insuficiencia respiratoria, fallo cardíaco y desórdenes hematológicos y nerviosos hasta causar la muerte. Si es discreta provoca debilidad muscular y si es crónica, rarefacción ósea. La hipofosfatemia aparece en estados de inanición, malabsorción intestinal, nutrición parenteral, alcoholismo crónico, déficit de vitamina D (raquitismo y osteomalacia), por administración de antiácidos que fijan los fosfatos, hemodilución, vómitos, hiperparatiroidismo primario, insuficiencia tubular congénita, neoplasias óseas, alcalosis respiratoria y metabólica, sepsis por gramnegativos, síndrome de Cushing, etc.

8.5. Hierro

Sus valores normales son de 60-160 $\mu\text{g/dl}$ en las mujeres y 80-180 $\mu\text{g/dl}$ en los hombres. También varía con la edad, las horas del día (es más alto por la mañana), el tono vegetativo y la alimentación. Disminuye en el embarazo.

Hay numerosos métodos para cuantificarlo:

- Colorimétrico, que utiliza un cromógeno complejante del ión ferroso, obtenido por reducción del ion férrico.
- Coulométrico, previa separación del hierro de la transferrina.

La hipersideremia se presenta en la hemocromatosis y algunas anemias como las hemolíticas, macrocitarias y aplásicas. Es típica en la anemia sideroblástica. Así mismo el hierro aumenta en síndromes talasémicos, por plomo, isoniazidas, alcohol y radioterapia, y en la porfiria hepatocutánea tardía.

La hiposideremia se manifiesta en anemias hipocromas ferropénicas, infecciones agudas, síndrome nefrótico por la pérdida renal de transferrina, cirrosis, tumores, linfogranuloma, etc..

La capacidad de captación o fijación de hierro tiene sus valores comprendidos entre 220 y 410 $\mu\text{g/dl}$. Es un índice indirecto de la cantidad de hierro que la transferrina puede fijar, estando completamente saturada. Para su determinación se utiliza una técnica de intercambio iónico. Se eleva en la anemia ferropénica, la insuficiencia hepática y la terapia con estrógenos. Disminuye en hemocromatosis, hepatopatías crónicas, síndrome nefrótico y anemias crónicas (infecciosas, neoplásicas, etc.).

8.6. Magnesio

Es un catión intracelular presente en huesos, músculos y otros tejidos blandos. Sólo un 1% del total se encuentra en la sangre del que un 71% circula libre, un 22% fijado a la albúmina y un 7% a las globulinas. Sus valores normales oscilan entre 1,70 - 2,20 mg/dl .

El método de elección para su determinación es la absorción atómica. En la actualidad se han automatizado técnicas espectrofotométricas directas como el azul de metiltimol y el azul de xilidil.

El magnesio aumenta por excesiva ingesta o administración parenteral de sales de magnesio, hipertiroidismo, insuficiencia renal, enfermedad de Addison, hemólisis y por fármacos como los estrógenos, progesterona, salicilatos, litio, etc.. Existe una hipercalcemia familiar hipocalciúrica que presenta niveles altos de magnesio. Además, el magnesio se eleva en procesos de destrucción celular masiva o rabdomiolisis, de deshidratación y en infecciones crónicas, hipertensión, arteriosclerosis y osteoartritis.

La hipomagnesemia va asociada a hipocalcemia e hipopotasemia. Su síntoma clínico es el temblor muscular o tetania, y es fisiológica en el embarazo y la lactancia. Se presenta en estados de desnutrición, síndromes de malabsorción, esprúe, uremia, alcoholismo crónico, raquitismo, cirrosis hepática, colitis ulcerosa, vómitos, diarreas, aspiración nasogástrica, fístula intestinal, y por abuso de laxantes. Por otro lado, se manifiesta también en los defectos tubulares renales congénitos, nefropatías y por administración de diuréticos, alcohol, aminoglucósidos, cisplatino, gentamicina, corticoides, contraceptivos, etc. Por último, la hipomagnesemia se da en pancreatitis aguda, artritis reumatoide, secreción inadecuada de ADH, porfiria aguda, infarto de miocardio, hemodiálisis, condrocalcinosis y mixe-dema.

8.7. *Plomo*

Los valores de referencia son 100-200 µg/l en sangre entera. La plumbemia también se puede determinar en orina. El método de análisis de elección es la espectroscopía de absorción atómica.

En casos de intoxicación del metal se realizan otras pruebas complementarias en el laboratorio, como la determinación del complejo zinc-protoporfirina en eritrocitos que se cuantifica en un hematofluorómetro (>35 µg/dl), determinación de la inhibición del enzima ácido—aminolevulínico hidratasa, análisis del ácido—aminolevulínico en sangre y orina, y prueba de eliminación forzada con EDTA.

8.8. *Potasio*

Es un ión intracelular, por lo que la hemólisis falsea los resultados de su análisis. Sus niveles normales están comprendidos entre 3,6-5,0 mmol/l. Al ser un ión intracelular puede haber una hipopotasemia con valores totales normales.

Los métodos de análisis son iguales que para el sodio. Sólo señalar que la potenciometría con ISE en este caso posee una membrana transportadora neutra de valinomicina.

La hiperpotasemia es falsa cuando la sangre se ha hemolizado. Ocurre en insuficiencia renal aguda y crónica, acidosis tubular, pseudohipoaldosteronismo, shock transfusional (hemólisis intravascular), insuficiencia suprarrenal, administración excesiva de sales de potasio, terapia con heparina, diuréticos retenedores de potasio y tiazidas, coma diabético, intoxicación por digitálicos, trombocitemia esencial.

La hipopotasemia se muestra en procesos con abundantes vómitos, fístulas, diarreas, nefropatías, hiperplasia adrenal congénita por déficit de 17-hidroxilasa, enfermedad de Cushing, cáncer de pulmón, síndrome de Conn, hiperplasia yuxtaglomerular. Igualmente el potasio disminuye en la administración excesiva de DOCA, ciertos antibióticos, manitol, furosemida y testosterona, en la alcalosis metabólica, en la parálisis familiar periódica o enfermedad de Cavaré, en la parálisis periódica del hipertiroidismo, en el coma insulínico y en la leucemia mieloide aguda con leucocitosis.

8.9. Sodio

Las cifras séricas son normalmente de 135 a 145 mmol/l.

El método de referencia es la espectroscopia de emisión atómica o de llama, pero se puede utilizar la actualmente automatizada potenciometría con electrodo iónselectivo (ISE) y con membrana de intercambio iónico de vidrio. Por último, la absorción atómica.

Aparece hiponatremia por excesiva sudoración, vómitos, fístulas, diarreas, enfermedad de Addison e hipoadosteronismo, acidosis, descompensación cardíaca, nefroesclerosis, diabetes mellitus, cirrosis, por administración excesiva de diuréticos, dietas sin sal, síndrome adrenogenital del recién nacido, síndrome hipertensivo, retención hística en infecciones como la neumonía, hiperglucemia diabética, etc.

La hipernatremia ocurre en situaciones de deshidratación simple, exceso en la administración de suero salino, síndrome de Conn, enfermedad de Cushing, coma diabético hiperosmolar, etc.

8.10. Zinc

Normalmente varía entre 70-120 µg/dl en sangre. Su déficit provoca ageusia, enanismo, hipogonadismo y ceguera nocturna. Se analiza por absorción atómica.

Se observan descensos de Zn en acrodermatitis enteropática (trastorno hereditario del metabolismo de dicho metal), cirrosis alcohólica con desnutrición e hiperezincuria, síndromes de mala absorción, tratamiento con penicilamina, glucagonoma y artritis reumatoide (por aumento del Zn intraeritrocitario).

Se muestra un incremento del Zn en cuadros de enfermedad de Hodgkin, leucemias linfáticas y mieloides crónicas, estados de hemodiálisis e intoxicaciones agudas por bebidas, alimentos y humos que contienen el metal.

9. LÍPIDOS

Se hallan en la sangre unidos a proteínas, formando lipoproteínas. Los lípidos totales son la suma de diferentes compuestos, fundamentalmente colesterol libre y esterificado, triglicéridos, fosfolípidos y ácidos grasos libres. La lipemia normal media del adulto es de 600 (500-750) mg/dl, mientras que en niños se halla entre 100 y 700 mg/dl. Es muy importante que las determinaciones de todos los componentes lipídicos se realicen en pacientes que hayan ayunado de 12 a 16 horas. También es aconsejable llevar a cabo el análisis en sueros no hemolizados, así como rápidamente, para evitar intercambios de ésteres de colesterol y triglicéridos entre lipoproteínas de alta densidad y otras lipoproteínas.

Las hiperlipemias se asocian al incremento de diversas lipoproteínas (véase apartado siguiente). La hipolipemia se muestra en hipertiroidismo, infecciones agudas, anemia perniciosa y déficits congénitos de lipoproteínas (abetalipoproteinemia y síndrome de Tangier).

9.1. *Lipoproteínas*

Se puede realizar un lipidograma electroforético, revelando con negro Sudán B la tira de papel del proteinograma, donde se observan distintas fracciones:

- Alfa-lipoproteínas o HDL (25-35%). Son de alta densidad, (1,06-1,21 g/ml) y corresponden a la banda de las proteínas α_1 -globulinas, que es la de mayor movilidad electroforética. Están compuestas por un 50% de proteínas y otro 50% de lípidos (fosfolípidos 28%, colesterol 18% y triglicéridos 4%).

Disminuyen en la arterioesclerosis. Su carencia va asociada a un ascenso del colesterol, como en la enfermedad de Tangier. Se ha comprobado que un consumo moderado de alcohol eleva su concentración sérica. (Véase en el siguiente apartado, **colesterol-HDL**, para su determinación).

- Prebeta-lipoproteínas o VLDL (0-25%). Son de muy baja densidad (<1,006 g/ml). Proceden de las IDL (de densidad intermedia), que a su vez derivan de la hidrólisis de los triglicéridos por la lipoproteín-lipasa
- Beta-lipoproteínas o LDL (40-65%). De baja densidad. Aumentan en la arteriosclerosis, y en estados hiperlipémicos como diabetes, síndrome nefrótico, hipotiroidismo y cirrosis biliar.

La abetalipoproteinemia congénita cursa con hipocolesterolemia. Su disminución se observa en la tirotoxicosis y en la esteatorrea.

Existe una lipoproteína llamada Lp(a), sometida a control genético, de especial importancia en relación al riesgo de producir coronariopatías. La Lp(a) va unida a la apoproteína (a) que posee una estructura análoga al plasminógeno y va unida a su vez a la apoproteína (B) que es la principal de las LDL. La Lp(a) actúa como inhibidor de la activación del paso de plasminógeno a plasmina, que disuelve los coágulos y, por tanto, disminuye la fibrinólisis participando en el desarrollo de la placa aterosclerótica.

- Quilomicrones u omega-lipoproteínas (0%). Aparecen al final del embarazo y justo después de la ingestión de las grasas de la dieta.

En las lipoproteínas existen las siguientes fracciones proteicas:

- Apo-A-1, que se unen a HDL. Sus valores se hallan entre 95 y 199 mg/dl en hombres y 108-230 mg/dl en mujeres.
- Apo-2, que también se unen a las HDL.
- Apo-B, que se asocian a LDL. Los valores se encuentran entre 55-165 mg/dl en hombres y 60-144 mg/dl en mujeres. Su hiperproducción conlleva un factor de riesgo para enfermedades coronarias. Se puede detectar por electroinmunodifusión.

Las hiperlipoproteinemias pueden ser primarias o secundarias. En las tablas 11 y 12 se muestra la clasificación siguiendo el criterio anterior:

9.2. *Colesterol*

La cifra normal se halla entre 140 y 200 mg/dl, aunque varía según las técnicas y los valores de referencia establecidos en los laboratorios. También está influido por la dieta, la edad y el sexo. En el embarazo (a partir del 5.º mes) y después del parto se elevan sus valores. Se distingue el colesterol libre (25%) y el esterificado (75%).

ENFERMEDAD	HERENCIA	DEFECTO BIOQUIMICO	LIPOPROTEINAS ELEVADAS
Deficiencia familiar de lipoproteín lipasa	Recesiva y monogénica	Descenso de la lipoproteín lipasa	Quilomicrones
Deficiencia familiar de apoproteína CII	Recesiva	Déficit de apoproteína CII	Quilomicrones y VLDL
Hiperlipoproteinemia familiar tipo III	Desconocida y monogénica	Apoproteína E de VLDL anómala	Remanente de quilomicrones e IDL
Hipercolesterolemia familiar	Dominante y monogénica	Déficit del receptor de LDL	LDL
Hipertrigliceridemia familiar	Dominante y monogénica	Desconocido	VLDL y raramente quilomicrones
Hiperlipemia familiar combinada	Dominante y monogénica	Desconocido	LDL y VLDL

Tabla 11: *Hiperlipemias primarias.*

TIPO DE AFECCION	ENFERMEADES	LIPOPROTEINAS ELEVADAS
Endocrina o metabólica	Acromegalia Anorexia nerviosa Deficiencia aislada de GH Diabetes mellitus Enfermedad de von Gierke Hipotiroidismo Lipodistrofias Porfiria aguda intermitente Síndrome de Cushing Síndrome de Werner	VLDL LDL VLDL y LDL Quilomicrones y VLDL Quilomicrones y VLDL IDL y LDL VLDL LDL VLDL y LDL LDL
Farmacológica	Alcohol Anticonceptivos orales Corticoides	Quilomicrones y VLDL Quilomicrones y VLDL VLDL y LDL
Renal	Síndrome nefrótico Uremia	VLDL y LDL VLDL
Hepática	Cirrosis biliar primaria Hepatitis aguda Hepatoma Obstrucción biliar extrahepática	↑colest., fosfolip. y lipoprot. X VLDL LDL ↑colest., fosfolip. y lipoprot. X
Inmunológica	Gammapatías monoclonales Lupus eritematoso disseminado	Quilomicrones, IDL, VLDL Quilomicrones
Por estrés	Emocional Infarto agudo miocárdico Quemaduras extensas Sepsis por gram-negativos	VLDL “ “ “

Tabla 12: *Hiperlipoproteinemias secundarias.*

De todos los métodos de análisis para el colesterol total se destaca la reacción colorimétrica no enzimática de Liebermann-Burchard. Actualmente el test colorimétrico enzimático de punto final está automatizado y es muy fácil y exacto. Como técnica definitiva se recomienda la espectrometría de masa con dilución isotópica.

El aumento de colesterol se presenta en casos de ictericia obstructiva, colelitiasis, cirrosis biliar, mixedema, síndrome nefrótico, diabetes, xantomatosis, hiperlipemia idiopática familiar, hipercolesterolemia esencial, alcoholismo crónico, hipercalcemia idiopática en niños, trasplantes renales, hipotiroidismo, etc.. La hipercolesterolemia tiene relación con la aterosclerosis, aunque puede estar ausente en algunos casos.

La hipocolesterolemia es normal en niños y ancianos y patológica en casos de insuficiencia hepática, hipertiroidismo, anemia (perniciosa, hemolítica e hipocroma), infecciones agudas (p.e. neumonía), estados de inanición y malabsorción, tuberculosis pulmonar, nefritis terminal, uremia, enfermedad de Addison, síndromes mieloproliferativos, enfermedad de Tangier (ausencia de alfa-lipoproteínas) y abetalipoproteinemia congénita .

Por otra parte, el colesterol se puede ligar a varias lipoproteínas:

- Colesterol-HDL. Es el que va unido a lipoproteínas de alta densidad y protege de la aterogénesis. Sus valores normales están entre 33 y 55 mg/dl en el hombre y entre 45 y 65 mg/dl en la mujer. Las técnicas de precipitación son las que se utilizan frecuentemente y se basan en separar las lipoproteínas más grandes y menos densas (LDL), mediante polianiones en presencia de cationes divalentes (heparina-cloruro de manganeso o sulfato de dextrano-cloruro magnésico), así las HDL quedan en el sobrenadante y se cuantifican por una determinación enzimática gravimétrica de las partículas.
- Colesterol-LDL. Es el de las lipoproteínas de baja densidad, produce aterogénesis y sus valores normales son 150-190 mg/dl.
- Colesterol-VLDL: Es el que se liga a las lipoproteínas de muy baja densidad. Es también aterogénico y sus cifras oscilan entre 20 y 26 mg/dl. Se puede calcular a partir del cociente triglicéridos/5, siempre que el nivel de triglicéridos sea inferior a 400 mg/dl. Así mismo el colesterol-LDL es el colesterol total menos la suma del colesterol-VLDL y el colesterol-HDL.

El cociente colesterol-LDL/colesterol-HDL debe ser inferior a 3,55 en hombres y 3,22 en mujeres. Es un índice de aterogenecidad. Su descenso asegura una protección relativa.

9.3. *Triglicéridos*

Los valores normales oscilan entre 45 y 150 mg/dl. Varían en función de la edad y el sexo, así como de las cifras que estime cada laboratorio clínico.

La hipertrigliceridemia primaria se manifiesta en la hiperlipemias familiares, y la secundaria es típica de obesidad, diabetes, síndrome nefrótico, alcoholismo, pancreatitis, gota (1/3 de los casos) y estrés emocional.

Se determina el glicerol a partir de la hidrólisis de los glicéridos por métodos enzimáticos, colorimétricos y fluorométricos actualmente automatizados.

9.4. *Fosfolípidos*

Se encuentran en el plasma, principalmente en forma de lecitina (69%), cefalina (5%) y esfingomielina (19%). Los valores normales son de 125 a 275 mg/dl. Se unen a las globulinas plasmáticas formando lipoproteínas. Actualmente se determinan por colorimetría enzimática en un solo paso con reacciones acopladas a la fosfolipasa D.

Aumentan en diabetes, hiperlipemia esencial, síndrome nefrótico, cirrosis biliar, mixedema, desnutrición y uremia crónica.

9.5. *Ácidos grasos libres*

Los valores normales están comprendidos entre 8 y 25 mg/dl. Proceden de la digestión de los triglicéridos y se unen a la albúmina para ser transportados en el plasma.

Uno de los métodos utilizados para su análisis es una reacción enzimática colorimétrica sin necesidad de realizar la extracción previa.

Aumentan en ayuno, obesidad, diabetes, hipertiroidismo, feocromocitoma, glucogenosis y cirrosis hepática. Concretamente, los ácidos grasos saturados como el palmítico aumentan el colesterol sérico, siendo el ácido mirístico en bajas concentraciones especialmente aterogénico, mientras que los insaturados disminuyen las cifras de colesterol sérico.

10. **VITAMINAS**

Normalmente actúan como cofactores en reacciones enzimáticas del metabolismo celular y se obtienen a partir de la dieta alimenticia.

Cada laboratorio debe establecer sus propios intervalos de referencia conforme a las características de la población estudiada y a fin de permitir la variación de las técnicas de análisis utilizadas.

10.1. Vitaminas liposolubles

- Vitamina A. Existen tres formas biológicamente activas: retinol, retinal y ácido retinoico. Su precursor es el β -caroteno. Es importante para la visión, el crecimiento, reproducción, la diferenciación celular, la secreción mucosa y las respuestas inmunes. Los niveles séricos normales de β -caroteno oscilan entre 0,5 y 2,5 $\mu\text{g/ml}$.

Se recomienda su determinación por análisis espectrofotométricos tras extracción del suero con éter de petróleo o isooctano, midiendo los carotenos totales a 450 nm (como diagnóstico de la malabsorción de grasas). Otros métodos son los fluorométricos, la cromatografía en capa delgada y, actualmente, la cromatografía líquida de alta presión que analiza simultáneamente los carotenos α y β .

- Vitamina D. Este factor antirraquítico en realidad lo conforman la prohormona del calcidiol (25-hidroxicolecalciferol), compuesto de la vitamina D más abundante en la sangre (30 mg/ml), y su derivado, el calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol), que se encuentra a bajas concentraciones (30 pg/ml aproximadamente). Los niveles plasmáticos están regulados por retrocontrol.
- Vitamina E. El isómero que predomina en el plasma es el α -tocoferol. Actúa como antioxidante protegiendo a los lípidos de la peroxidación, sobre todo en la membrana de los eritrocitos evitando la hemólisis. Su concentración está relacionada con el nivel de los lípidos, siendo normal la cifra de 0,8 mg/g de lípidos plasmáticos totales. Se analiza por cromatografía líquida de alta presión.
- Vitamina K. Al intervenir en la síntesis de los factores VII, IX y X de la coagulación y de la protrombina, no se necesita su determinación directa en sangre, ya que a partir del tiempo de protrombina se estudia la posible deficiencia de esta vitamina. Así, tiempos de protrombina alargados sugieren déficit de vitamina K, al igual que la prolongación del tiempo de tromboplastina, aunque también pueden darse en enfermedades hepáticas.

10.2. Vitaminas hidrosolubles

- Vitamina B1 o tiamina. En forma de pirofosfato sirve como cofactor en reacciones de descarboxilación. Su déficit suele aparecer en alcohólicos con desnutrición en el síndrome de Wernicke-Korsakoff. Se presentan estados deficitarios cuando los valores urinarios de la vitamina están por debajo de 0,1/día.

- Vitamina B₂ o riboflavina. Forma parte de los sistemas enzimáticos de las flavoproteínas. Es deficiente cuando el nivel es inferior a 0,12 mg de riboflavina urinaria/día. Sus valores en suero son de 4 a 12 µg/ml.
- Vitamina B₆ o piridoxina. Entra a formar parte de las reacciones catalizadas por el fosfato de piridoxal. Es deficiente cuando los valores urinarios del ácido 4-piridóxico son inferiores a 0,8 mg/día.
- Vitamina B₁₂. Participa en la formación de la mielina y en la síntesis de la metionina, purinas, pirimidinas y ADN.

Los métodos de análisis para laboratorios clínicos se basan en ensayos de radioligandos de unión competitiva donde el ligador es el factor intrínseco porci-no purificado. Estos radioensayos miden simultáneamente los niveles de folato sérico.

El intervalo de referencia es en estados normales es de 180 a 960 pg/ml, infe-rior a 100 pg/ml en estados deficientes y superior a 960 pg/ml cuando los niveles de la vitamina son más altos de lo normal.

- Acido fólico. Interviene en reacciones de transferencia de unidades de un carbono (metilación y formilación) presentes en la síntesis de puri-nas y pirimidinas, y degradación de histidina a ácido glutámico. Su determinación sirve para establecer un diagnóstico diferencial de ane-mia megaloblástica. Los valores normales en suero oscilan entre 1,9 a 14 ng/ml y la concentración de folato en el eritrocito es de 200 a 1.000 ng/ml de células centrifugadas. Se determina por un método radiomé-trico de unión competitiva con proteínas (lactoglobulina).
- Niacina. Sus derivados son coenzimas (NAD y NADP) de las deshi-drogenasas que participan en reacciones de oxidorreducción. La clínica de pelagra (demencia, diarrea y dermatitis) aparece cuando sus valores son deficientes. Las concentraciones de nicotinamida en suero son de 300 a 800 µg/ml.
- Biotina o H. Actúa como coenzima de las reacciones de carboxilación. Su deficiencia está relacionada con la ingestión de clara de huevo y apa-recen valores menores de 0,15 mg/día en orina.
- Vitamina C o ácido ascórbico. Su funciones más importantes son la for-mación y estabilización del colágeno. Los valores séricos normales no deben ser inferiores a 2,4 mg/l o inferiores a 3 mg/l en sangre total. Se mide por el método espectrofotométrico de Lowry a 520 nm.

- Ácido pantoténico. Forma parte de la coenzima A de transferencia de grupos acetilo. Los trastornos ocasionados por su déficit aparecen a concentraciones menores de 1 mg/día en orina. Sus niveles oscilan entre 0,02 y 0,04 µg/ml.

11. MARCADORES TUMORALES

Son todas aquellas sustancias que se pueden determinar por métodos analíticos y tienen una conexión causal o de probabilidad con diversas neoplasias malignas. Como requisito deben tener especificidad y sensibilidad.

Aunque algunas de estas sustancias se pueden detectar por técnicas inmuno-cito-histoquímicas, los marcadores que se analizan en el laboratorio circulan en los líquidos biológicos, se determinan mediante técnicas inmunométricas y sirven para la detección, diagnóstico y pronóstico de algunas neoplasias.

11.1. *Alfafetoproteína (AFP)*

Es una glicoproteína que se manifiesta en fetos de 7 a 9 semanas y en la mujer embarazada. Los valores normales en hombres y mujeres no embarazadas deben ser inferiores a 15 ng/ml. Se determina por un método inmunoenzimático tipo sandwich con dos anticuerpos monoclonales.

Es útil en el diagnóstico precoz del cáncer de hígado y en la detección de recidivas tras su intervención quirúrgica. También se asocia a cánceres testiculares de origen terminal, teratoblastoma, cáncer de ovario (teratocarcinoma, coriocarcinoma, carcinoma embrionario) y cánceres primitivos del tubo digestivo.

Los niveles se elevan en otras patologías benignas como hepatitis viral, colestasis, cirrosis y enfermedad de Crohn. En el embarazo se determina para detectar sufrimiento fetal, malformaciones del tubo neural (anencefalia, mielomeningocele y espina bífida), con valores de AFP elevados en suero materno y en líquido amniótico, mientras que el riesgo de síndrome de Down se detecta con valores de AFP disminuidos.

11.2. *Gonadotropina coriónica humana (β-HCG)*

El valor normal es menor de 3 mUI/ml en hombres y en mujeres no embarazadas. Se determina la cadena beta debido a que los tumores segregan dicha subunidad predominantemente.

Su interés radica en el diagnóstico de cánceres testiculares de origen germinal, embarazos patológicos (ectópico, extrauterino, molar), tumores trofoblásticos y coriocarcinomas.

En el síndrome de Down sus valores están aumentados a diferencia de la AFP. Se mide en líquido cefalorraquídeo.

11.3. β -2-microglobulina

Es un polipéptido identificado en la orina de pacientes con enfermedad tubular renal. También forma parte de la cadena ligera de los antígenos de histocompatibilidad (HLA) clase I de todas las células nucleadas y presenta cierta analogía de secuencia con la región constante CH-3 de las inmunoglobulinas. Por ello, parece tener una función inmune importante. Además se sintetiza en los linfocitos y sus niveles séricos dependen de la renovación de la membrana celular.

Actualmente se determina por nefelometría (el mismo método que el de la ferritina). Los valores normales son 0,8-3,0 mg/l (2,3-3,0 mg/l después de los 60 años). En recién nacidos y niños menores de un año los valores son muy altos (hasta 5,4 mg/l).

Como marcador tumoral ofrece gran interés diagnóstico en los síndromes proliferativos como mieloma múltiple (incluso hasta 90-100 mg/l), linfomas no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin y leucemia mieloide crónica.

Existe una correlación clara de la β -2 microglobulina con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2), siendo un factor predictivo independiente de progresión a SIDA. Se utiliza en la monitorización de drogas antirretrovirales.

También sirve para diagnóstico diferencial de infecciones bacterianas o virales que afectan al sistema nervioso central, como la encefalitis por *Herpes simplex* y aumenta en enfermedades inmunológicas y reumáticas como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Sjögren, etc..

Como ya se ha citado, la primera aplicación clínica fue en procesos que cursan o se asocian con disfunciones renales tubulares como diálisis, lesión renal de la hipertensión del embarazo, detección precoz del rechazo de trasplante renal, intoxicación con metales pesados, alcoholismo crónico, fármacos nefrotóxicos, uropatía obstructiva y lepra.

11.4. CA 15.3

Antígeno carbohidrato cuyos valores normales son menores de 28 U/ml. Es una glicoproteína antigénica asociada a los tumores de mama (>50 U/ml), detectada a partir de 2 anticuerpos monoclonales diferentes. Además puede estar elevada en los cánceres de ovario, colorrectal y pulmonar. Es el marcador de elección en la monitorización terapéutica del cáncer de mama.

Existen aumentos en patologías benignas de mama, hepatitis, cirrosis, infecciones urinarias y enfermedades autoinmunes, pero en todos los casos los valores son inferiores a 50 U/ml.

11.5. CA 19.9

Es un antígeno carbohidrato, cuyos niveles séricos normales se hallan por debajo de 40 U/ml. Se trata de un oligosacárido que en el adulto sano están presentes en las glándulas bronquiales y salivares normales y en la próstata. También está en el meconio, por lo que se le considera como antígeno oncofetal. Se puede detectar por medio de anticuerpos monoclonales.

Su interés clínico reside en la monitorización del postoperatorio de cáncer colorrectal y pancreático y, en general, de carcinomas digestivos. Es menos sensible que el CEA (apartado 2.8), pero más específico.

11.6. CA 125

Es una glicoproteína antigénica secretada por las células tumorales epiteliales del ovario, descubierta por el desarrollo de un anticuerpo monoclonal. Los valores normales son inferiores a 35 U/ml. En el cáncer de ovario los valores oscilan entre 65 y 100 U/ml.

Es un marcador de elección en tumores epiteliales de ovario (excepto mucinosos), utilizado como factor pronóstico en el cáncer de pulmón no microcítico.

11.7. Calcitonina

Es una hormona polipeptídica producida por las células parafoliculares del tiroides (células C). También se secretan a partir de las células originarias de la cresta neural. Su acción es inhibir la destrucción ósea. Los valores normales son inferiores a 10 pg/ml. Su interés clínico es el diagnóstico precoz del cáncer medular del tiroides.

11.8. Antígeno carcinoembrionario (CEA)

Es una glicoproteína antigénica oncofetal. Los valores séricos son inferiores a 5 ng/ml, y en fumadores de 5 a 10 ng/ml.

Se eleva en los tumores derivados del endodermo, sobre todo en los carcinomas colorrectales, de estómago, de pulmón y de mama. Es un marcador muy heterogéneo y poco específico, pues también aumenta en tumores pancreáticos, hepatocarcinomas y en carcinomas de próstata, vejiga, endometrio y cuello uterino.

Puede hallarse elevado en enfermedades no tumorales como enfermedad de Crohn, hepatopatía crónica, pancreatitis alcohólica, diverticulitis y procesos bronquiales crónicos.

11.9. Enolasa específica neuronal (NSE)

Es una enzima glucolítica específica de las neuronas cerebrales y de los tejidos nerviosos periféricos. También se detecta en los sistemas neuroendocrinos. Los valores normales son inferiores a 12,5 ng/ml. Las muestras hemolizadas no se pueden analizar ya que los hematíes contienen NSE.

Su determinación es interesante en el diagnóstico diferencial y el seguimiento del tratamiento del cáncer de células pequeñas y epidermoide (neuroblastomas). Por otro lado aumenta en hepatoblastomas, tumores neuroectodérmicos primitivos y leucemias y en afecciones benignas como los traumatismos craneales y la septicemia. Falsos positivos también en las neumopatías y la insuficiencia renal.

11.10. Fosfatasa ácida prostática (PAP)

Es la isoenzima-2 de la PAP que está presente en el líquido seminal encargada del metabolismo de los fosfolípidos y particularmente de la fosforilcolina. Se produce por el epitelio acinoso prostático. Los valores normales son inferiores a 3 U/l (0-1,2 U/l).

Existen numerosos métodos para su determinación: radioinmunoanálisis, fluoroimmunoanálisis, contrainmunolectroforesis y enzimoimmunoanálisis, siendo éste último el que actualmente más se utiliza por su sensibilidad para el cáncer prostático.

Se utiliza para detectar y monitorizar a los pacientes con cáncer de próstata.

11.11. Antígeno prostático específico (PSA)

Es una glicoproteína con actividad proteolítica semejante a la tripsina y la quimiotripsina, actúa produciendo licuefacción del semen sobre una proteína del coágulo seminal. Los valores normales son inferiores a 2,5 ng/ml en varones e indetectables en mujeres. Su utilidad radica en el diagnóstico y seguimiento del cáncer de próstata.

11.12. Receptores hormonales

Son estructuras proteicas con una gran afinidad por las hormonas. Se destacan los receptores de estrógenos (ER) y los de progesterona (PgR). Se expresan

en fmol/mg de proteínas contenidas en el citosol, siendo el valor normal 10 fmol/mg de proteínas.

Se emplean para valorar la sensibilidad de los tumores malignos de mama a la respuesta hormonal. Su determinación permite un correcto tratamiento en función de la hormonodependencia o no del tumor.

11.13. Carcinoma de células escamosas (SCC)

Es una glicoproteína aislada a partir del carcinoma de cuello uterino. Los valores normales en suero son muy bajos aunque superiores a 2,5 ng/mg.

Es un marcador epidermoide con un tiempo de vida media inferior a 24 horas por lo que facilita el control postoperatorio. También se utiliza para estudiar patologías pulmonares y tumores malignos localizados en cabeza y cuello.

Se han observado falsos positivos en la insuficiencia renal, tuberculosis, pénfigo, psoriasis y eczemas.

11.14. Tiroglobulina (TGB)

Es un elemento precursor y de almacenamiento de las hormonas tiroideas. Los valores normales son inferiores a 60 ng/ml. La toma de muestra se debe realizar tras estimulación con TSH.

Es un marcador específico de cánceres diferenciados como el cáncer papilar y/o el folicular tiroideos. También aumenta en el bocio tóxico, tiroiditis subaguda y enfermedad de Basedow.

11.15. Antígeno polipeptídico tisular (TPA)

Es una proteína con función desconocida. Los valores normales son inferiores a 85 U/l en suero y orina. Se considera un marcador de la proliferación celular por lo que no es específico de la patología tumoral. Es útil en el seguimiento del cáncer de vejiga, riñón y vías urinarias. También elevado en hepatopatías, insuficiencia renal y enfermedades infecciosas.

11.16. CYFRA 21.1

Este marcador es el más sensible en el cáncer de pulmón, principalmente en los carcinomas indiferenciados no de células pequeñas. No es específico de ningún tipo histológico, si bien las mayores concentraciones séricas se hallan en los carcinomas escamosos. Las cifras normales son inferiores a 3,3 ng/ml. Las hepatopatías pueden dar falsos positivos.

11.17. Otros marcadores tumorales

Se destacan las siguientes enzimas

- Fosfatasa alcalina total. En tumores óseos primarios (sarcoma osteogénico) o metastásicos a hueso. También aumenta en metástasis de hígado.
- Creatinkinasa-BB. En neoplasias malignas de próstata, pulmón y sangre.
- Isoenzimas IV y V de la LDH. En el cáncer de próstata metastásico.
- Ribonucleasa. En el cáncer de próstata.
- CA 50. En el cáncer prostático.
- Hexosa fosfato isomerasa (PHI). En carcinomas hepáticos, de tubo digestivo o de pulmón. En general en cánceres con metástasis.
- Ceruloplasmina. En leucemias, linfomas, neoplasias del tracto gastrointestinal y pulmón.
- 5'-Nucleotidasa. En el cáncer de ovario y las metástasis hepáticas.
- Aspartato-aminotransferasa y gamma-glutamyltransferasa. En metástasis hepáticas.
- C-erbB-2 (Oncoproteína inducida por amplificación del gen C-erbB-2). Los valores normales son de 15 U/ml. Para el pronóstico y diagnóstico precoz de recidiva del cáncer de mama. También indicado en las neoplasias malignas de ovario y en los adenocarcinomas de pulmón y próstata. La cirrosis hepática puede dar falsos positivos.
- 5 HIA (5-hidroxiindolacético) urinario. 1-5 mg/24 h. Tumores carcinoides y feocromcitoma.
- MCA (antígeno mucínico asociado al cáncer). <13 U/ml. Cáncer de mama y ovarios. Falsos positivos con hepatopatías crónicas e insuficiencia renal.
- TAG 72. < 6 U/ml. Carcinomas digestivos, ováricos y pulmonares. Falsos positivos en insuficiencia renal, hepatopatías crónicas y quistes ováricos.

12. MONITORIZACION TERAPEUTICA DE FARMACOS

Se determinan principalmente por inmunoanálisis de polarización de fluorescencia (FPIA) e inmunoanálisis de multiplicación (EMIT).

Los márgenes terapéuticos establecidos en el laboratorio se muestran en la tabla 13.

13. DROGAS DE ABUSO

En general se suelen determinar por enzimoimmunoanálisis (EMIT), cromatografía gaseosa y en capa delgada, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y radioimmunoanálisis.

13.1. Anfetaminas

Se analizan por métodos inmunoquímicos como el radioinmunoensayo (RIA), inmunoensayo de polarización de fluorescencia (FPIA) y enzimoimmunoensayo. Otros métodos para cuantificar las anfetaminas son la cromatografía de gases/espectrofotometría de masas y la cromatografía líquida de alta resolución. Actualmente se ha automatizado su identificación por cromatografía en capa fina.

13.2. Barbitúricos

Los métodos analíticos utilizados son inmunoquímicos (radioinmunoensayo, inmunoensayo de polarización de fluorescencia y de multiplicación enzimática) asociados a técnicas de confirmación cromatográfica (cromatografía de gases, cromatografía líquida de alta resolución, etc.) y métodos espectrofotométricos.

Los valores de referencia se dan en $\mu\text{g/ml}$:

- Secobarbital: 2
- Pentobarbital: 5
- Butobarbital: 10
- Fenobarbital: 3
- Amobarbital: 30

13.3. Benzodiacepinas

Se determinan por métodos inmunoquímicos, cromatografía de gases y cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

13.4. Cannabinoides

Se analiza por radioinmunoensayo, enzimoimmunoensayo, cromatografía sobre capa fina, de gases y gas-líquida.

Fármacos	Equilibrio estable	Momento de la extracción	Rango terapéutico
Cardiovasculares			
Digoxina	5-15 días	Antes de la dosis	0,8-2 ng/ml
Lidocaína	6-12 horas	12 horas del inicio de la infusión	1,5-5 µg/ml
Quinidina	30-35 horas	Antes de la dosis	2,3-5 µg/ml
Tocainida	60 horas	Antes de la dosis	4-10 µg/ml
Antiasmáticos			
Teofilina	24-36 horas	Via oral: Antes de la dosis. Infusión continua: Indiferente	10-20 µg/ml
Antiepilépticos			
Carbamazepina	Inicio: 2-4 semanas Cambio dosis: 5 día	Antes de la dosis	4-12 µg/ml
Etosuximida	4-6 días	Antes de la dosis	40-100 µg/ml
Fenobarbital	3-4 semanas	Antes de la dosis	15-40 µg/ml
Primidona	2-3 días	Antes de la dosis	4-12 µg/ml
Fenitoína	7-10 días	Antes de la dosis	4-12 µg/ml
Acido valproico	1-3 días	Antes de la dosis	50-100 µg/ml
Antibióticos			
Amikacina	5-30 horas	i.v.: 1/2 hora después de dosis i.m.: 1 hora después de dosis	Pico: 20-30 µg/ml “
Gentamicina	2-20 horas	Antes de la dosis i.v.: 1/2 hora después de dosis i.m.: 1 hora después de dosis	Valle: 1-8 µg/ml Pico: 6-10 µg/ml “
Tobramicina	2-20 horas	Antes de la dosis i.v.: 1/2 hora después de dosis i.m.: 1 hora después de dosis	Valle: 0,5-2 µg/ml Pico: 6-10 µg/ml “
Vancomicina	2 días	Antes de la dosis 1 hora tras la dosis Antes de la dosis	Valle: 0,5-2 µg/ml Pico: 30-40 µg/ml Valle: 5-10 µg/ml
Analgésicos			
Salicilatos	5-7 días	Antes de la dosis	100-300 µg/ml
Inmunosupresores			
Ciclosporina	3-4 días	Antes de la dosis	100-600 ng/ml
Psicotropos			
Amitriptilina	4-9 días	Antes de la dosis	150-250 ng/ml
Desipramina	2-10 días	Antes de la dosis	150-300 ng/ml
Doxepina	2-8 días	Antes de la dosis	110-250 ng/ml
Imipramina	2-7 días	Antes de la dosis	200-300 ng/ml
Nortriptilina	3-15 días	Antes de la dosis	50-150 ng/ml
Litio	3-10 días	Antes de la dosis al menos doce horas después de la previa	0,7-1,2 mEq/ml
Tabla 13: Recomendaciones e información para la determinación y monitorización de concentraciones séricas de fármacos.			

13.5. Cocaína

Se determina por métodos inmunoquímicos, cromatografía de gases y HPLC.

13.6. Fenciclidina

Se determina por métodos inmunoquímicos, cromatografía de capa fina, de gases y HPLC.

13.7. Opiáceos

Se analizan por radioinmunoensayo, enzimoimmunoensayo, cromatografía sobre capa fina, de gases y gas líquida.

13.8. Etanol

La alcoholemia es la proporción de alcohol existente en la sangre que indica el grado de intoxicación alcohólica del organismo. Se mide en gramos de alcohol por 1000 cc de sangre, siendo la cifra de 1 g/1000 causante de una intoxicación aguda y >4 g/1000 causante de coma y muerte.

Los métodos de análisis son diversos, pero los más específicos son la técnica enzimática con alcohol deshidrogenasa y posterior cuantificación espectrofotométrica, y la cromatografía gaseosa.

1. CARACTERISTICAS FISICAS

1.1- *Aspecto*

Transparente, límpido y cristalino, aunque en los procesos crónicos, como en algunas meningitis tuberculosas, poliomyelitis y encefalitis, puede parecer claro. En las meningitis purulentas es turbio.

1.2. *Color*

Es incoloro. Pueden presentarse las siguientes situaciones patológicas:

a) Hemorrágico, que no se debe confundir con la hemorragia que en ocasiones causa la propia punción (el color se elimina por centrifugación).

b) Xantocrómico, que consiste en un color amarillo procedente de la hemoglobina en procesos hemorrágicos. Aparece excepcionalmente en las ictericias (bilirrubinorraquia). Por último, en el síndrome de Froin (véase **proteínas**) se muestra una xantocromía típica por bloqueo espinal (compresión medular tumoral).

1.3. *Presión*

Los valores normales oscilan entre 100 y 200 y entre 200 y 250 mm de H₂O para las posiciones en decúbito y sentado, respectivamente.

Las causas de hipertensión más frecuentes son: meningitis, hemorragia subaracnoidea, tumores cerebrales, encefalitis y edemas cerebrales.

La hipotensión del LCR se halla presente en casos de síndrome de Froin, deshidratación, shock, algunas infecciones crónicas degenerativas nerviosas y traumatismos craneales con pérdida de LCR.

2. CARACTERISTICAS QUIMICAS

2.1. *Cloruros*

Los valores normales se encuentran entre los 700-750 mg/dl (116-127 mEq/l). Aumentan en casos de hipercloremia. Las hipoclorurorraqias ocurren en las hipocloremias y en las meningitis tuberculosas (<500 mg/dl) y purulentas.

2.2. *Glucosa*

Su cifra normal es de 50 a 80 mg/dl en el adulto y de 70 a 90 mg/dl en el niño. Siempre hay que compararla con el nivel de glucemia.

La hiperglucorraquia se manifiesta en la diabetes mellitus. Es discreta e inconstante en otras enfermedades como encefalitis, poliometitis, hipertensión intracraneal, lúes nerviosa y meningitis serosas y urémicas (diagnóstico diferencial con las meningitis purulentas).

La glucosa desciende en hipoglucemias, meningitis (purulenta, tuberculosa, granulomatosa por sarcoidosis, reumatoide), hemorragia subaracnoidea, síndrome de Reye, carcinoma meníngeo y sífilis meningovascular.

2.3. *Proteínas*

Su concentración es menor que en el suero. Los valores normales están comprendidos entre 15 y 40 mg/dl.

El proteinograma normal en el LCR es el siguiente:

- Prealbúmina (2,3-6,9%)
- Albúmina (52,8-73%)
- Alfa-1 (3,7-8,1%)
- Alfa-2 (4,2-8,8%)
- Beta (7,3-14,5%)
- Gamma (3,0-9,0%)

La elevación de la albúmina y de las globulinas suele ser paralela a la elevación del número de células, pero algunas veces no ocurre así; es lo que se llama disociación albumino-citológica, que puede tener un alto valor diagnóstico.

Los procedimientos turbidimétricos son los que normalmente se utilizan para cuantificar las proteínas espectrofotométricamente

Aumentan en meningitis supuradas, hemorragia cerebral y procesos que cursan con obstrucción subaracnoidea. La proteinorraquia asciende también

después de una crisis epiléptica, en casos de tumores, neurosífilis, poliomielitis, encefalitis, neumonía, uremia, esclerosis múltiple, mixedema, hipercalcemia y otras inflamaciones meníngeas. Hay gran aumento de albúmina y escaso de células (disociación albumino-citológica) en los tumores medulares, paquimeningitis póticas y, en general, en todos los síndromes de compresión medular, al igual que en el síndrome de Guillain-Barré. Valores de proteínas de 1000 mg/dl o más indican habitualmente loculación del LCR lumbar (bloqueo de LCR); el fluido en este caso es amarillo intenso y coagula rápidamente por la presencia de fibrinógeno, combinación de alteraciones a la que se da el nombre de síndrome de Froin. Existe, en cambio, gran número de células con ligera hiperalbuminorraquia en la mayoría de los procesos por virus (invasión celular), tanto de la sustancia nerviosa como de las meninges. Parecida disociación, aunque en menor escala, puede darse en las llamadas enfermedades meta-sifilíticas.

La β -2-microglobulina es un índice de afectación del sistema nervioso central. Se eleva en las encefalitis y meningitis y sirve para diferenciar las bacterianas de las asépticas (víricas) en niños.

El incremento de las gammaglobulinas puede ser de interés, ya que en patologías como la esclerosis múltiple y diversos procesos luéticos pueden llegar a representar más del 13 % de todas las proteínas. Los siguientes procesos pueden llegar a dar picos oligoclonales en el LCR: meningitis bacteriana, encefalitis viral y panencefalitis esclerosante subaguda. La técnica empleada es la de electroforesis en placa de agarosa y puede detectar anticuerpos con especificidad para un germen (sífilis, sarampión, etc.).

2.4. Enzimas

- Creatinquinasa (CK). El valor medio es inferior a 4 U/l. Se eleva en lesiones cerebrales isquémicas.
- Adenosín-desaminasa (ADA). Los valores normales están alrededor de 0,4 U/l. Aumenta de forma característica en la meningitis tuberculosa.
- Lactato-deshidrogenasa (LDH). Sus niveles normales son un 10% de la concentración sérica. Aumenta en traumatismos cerebrales, afecciones degenerativas, convulsiones, meningoencefalitis y tumores. Existen varias isoenzimas de la LDH. La LDH4 y la LDH5 están muy elevadas en las meningitis meningocócicas, pero cuando aparecen la LDH1 y la LDH2 constituye indicación de que hay afección de la corteza cerebral.
- Lisozima: Es típica en las meningitis bacterianas agudas.

3. CELULAS

En adultos el número debe ser inferior a $5/\text{mm}^3$, correspondiendo a los linfocitos un 60-70 %, a los monocitos un 30-50 % y a los neutrófilos un 1-3 %. En niños las cifras de leucocitos aumentan hasta $20\text{-}30/\text{mm}^3$, sobre todo en los menores de un año.

La pleocitosis con $100\text{-}500/\text{mm}^3$ o más células se manifiesta en las meningitis supuradas (predominio polinuclear), linfocitarias y tuberculosa grave (predominio linfocitario) y en la ruptura de abscesos cerebrales. La pleocitosis ligera ($10\text{-}30/\text{mm}^3$) y moderada ($30\text{-}100/\text{mm}^3$) con predominio linfocitario se presenta también en procesos crónicos: abscesos cerebrales y, a veces, en la esclerosis múltiple y la neurosífilis. Asimismo existe una pleocitosis en la encefalitis por herpes zóster y en tumores cerebrales y medulares. La pleocitosis eosinófila se debe a parasitosis como la cisticercosis cerebral. En ciertos tumores pueden encontrarse células tumorales.

4. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LAS MENINGITIS

LCR normal: Presión: 7-10 cm H₂O. Estéril.

Aspecto	Células	Albúmina (g/l)	Glucosa	Lactato (mmol/l)	Cloruros (mmol/l)
Como agua sin coágulos	Max. $2\text{-}5 \times 10^6/\text{l}$ Linfocitos	0,15 - 0,45	$\pm 60\%$ de la glucemia 50 - 80 mg % 2,8 - 4,4 mmol/l	1,5 - 1,9	120 - 130

Meningitis bacteriana: Presión: Elevada. Tinción de Gram: a menudo positiva.

Aspecto	Células	Albúmina (g/l)	Glucosa	Lactato (mmol/l)	Cloruros (mmol/l)
Turbio amarillento coágulos	80 -90 % granulocitos, varios cientos	Elevada	< 35 mg % < 2 mmol/l	Elevado	Normal o descenso

Meningitis vírica: Presión: Normal o aumentada.

Aspecto	Células	Albúmina (g/l)	Glucosa	Lactato (mmol/l)	Cloruros (mmol/l)
De claro a ligeramente amarillento	Inicial: granulocitos. Tras 1 -2 días linfocitos, varios cientos	Elevada	Normal	Normal o elevado	Normal

Meningitis tuberculosa: Presión: Elevada. Tinción Ziehl - Neelsen en ocasiones positiva.

Aspecto	Células	Albúmina (g/l)	Glucosa	Lactato (mmol/l)	Cloruros (mmol/l)
Claro, raramente turbio	Linfocitos, varios cientos	Elevada	< 45 mg% < 2,5 mmol/l	Elevado	Descenso

Estará indicada la punción articular para la toma de líquido sinovial en artritis con depósito de cristales, artritis sépticas, y en toda monoartritis de causa desconocida que se puede hallar en la clínica. Se extrae por punción articular en condiciones estériles.

1. CARACTERISTICAS FISICAS

1.1. Volumen

El volumen de líquido depende del tamaño de la articulación, por ejemplo la rodilla contiene de 0,1 a 3,5 ml de líquido.

1.2. Color

Normalmente es incoloro o ligeramente amarillo y transparente. La turbidez indica un proceso inflamatorio (artritis séptica). Un aspecto lechoso señala presencia de uratos, típica de la artritis gotosa. Un color rojo es consecuencia de traumatismos articulares. Un color amarillo intenso sugiere también un proceso inflamatorio (tabla 14).

	Normal	Inflamatorio (A. reumatoide)	Séptico	No inflamatorio
Aspecto	Transparente incoloro	Opaco o translúcido amarillo	Opaco, amarillo o verde	Transparente, amarillo
Viscosidad	Alta	Baja	Variable	Alta
Leucocitos	<200/mm ³	5.000-75.000/mm ³	>50.000, a menudo	200-2.000/mm ³
Glucosa	Normal	<50% de glucemia	<50% de glucemia	Normal
PMN (%)	<25	>50	>75	<25
Gérmenes	No	No	Frecuente	No

Tabla 14: Características diferenciales del líquido sinovial en los diferentes síndromes articulares.

1.3. Viscosidad

Varía según la articulación y sus valores normales oscilan entre 2,8 y 400, pudiendo llegar a ser muy espeso debido al ácido hialurónico. Disminuye en los derrames articulares y con la edad y aumenta en derrames traumáticos, artrosis e hipotiroidismo.

1.4. Densidad

La cifra media es de 1,010 (1,008-1,015) g/ml.

2. CARACTERISTICAS QUIMICAS

2.1. Proteínas

Los valores totales deben ser inferiores a 2,5 g/dl. La albúmina está en doble proporción respecto a las globulinas. No existe fibrinógeno.

En derrames inflamatorios aumentan las globulinas gamma (IgM en artritis reumatoide) y las α -2. La β -2-microglobulina también es marcador de la inflamación articular.

2.2. Mucopolisacáridos

El representante es el ácido hialurónico, con una concentración de 3,5 mg/g de líquido sinovial (no se expresa por mililitro debido a la alta viscosidad del líquido).

Disminuye con la edad y en las artritis.

2.3. Enzimas

Disminuyen en la artrosis, en tanto que ascienden en la fiebre reumática y en la artritis reumatoide, sobre todo la aldolasa-deshidrogenasa, la AST, la fosfatasa ácida y la β -acetilglucosaminasa.

2.4. Glucosa

Se halla en una concentración parecida o inferior a la glucosa sérica. Está disminuída en infecciones y en procesos inflamatorios (tabla 14).

2.5. Nitrógeno no proteico (urea y ácido úrico)

Los valores normales oscilan entre 20 y 40 mg/dl. El ácido úrico, al igual que la glucosa, difunde libremente del plasma al líquido sinovial.

2.6. pH

Generalmente es de 7,4.

2.7. *Parámetros inmunológicos*

El complemento disminuye en la artritis reumatoide, mientras que el factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares, ascienden en esta patología.

3. CELULAS

Normalmente existen de 10 a 200/mm³, en su mayoría leucocitos. Los polinucleares representan el 7% y los mononucleares el 70% (linfocitos 25% y monocitos 48%). Aparecen también células sinoviales en un 3-5% y células plasmáticas en un 10%.

Se incrementan en las artritis y derrames traumáticos, siendo más altos los valores en las artritis sépticas que en las que no lo son (tabla 14). La presencia de monocitos con polinucleares fagocitados o células de Reiter, es típica del síndrome de Reiter y de otras poliartritis como la espondiloartritis anquilopoyética.

4. CRISTALES

Los más frecuentes son los de urato en la gota, que presentan birrefringencia negativa. Los microcristales de pirofosfato cálcico-dihidrato aparecen en la condrocalcinosis y dan, en cambio, birrefringencia levemente positiva. Un hallazgo raro en la artritis reumatoide es la presencia de cristales de colesterol. En la artrosis podemos hallar cristales de pirofosfato cálcico, de hidroxiapatita o de ambos.

5. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Las afecciones articulares pueden encuadrarse en tres principales grupos: no inflamatorias, inflamatorias y sépticas. Cada uno presenta un líquido sinovial con una serie de características que lo diferencia (Tabla 14). Aparte de las infecciones articulares se pueden producir pues otras alteraciones de tipo no inflamatorio e inflamatorio, que se muestran en la tabla 15. Mediante el análisis de este líquido se podrá pues hacer un acercamiento al diagnóstico final.

LIQUIDO NO INFLAMATORIO	LIQUIDO INFLAMATORIO
<p> Traumatismos Artrosis Meniscopatías Osteocondromatosis Osteocondritis disecante Artropatías metabólicas Tumores Necrosis aséptica Osteoartropatía hipertrófica pulmonar Artropatía neuropática Sinovitis vellonodular pigmentada Algunos casos de LES Algunos casos de fiebre reumática Eritema nodoso </p>	<p> Artritis reumatoide Lupus eritematoso sistémico Artritis microcristalinas Otras conectivopatías Fiebre reumática Sinovitis inducidas por cristales (gota, pseudogota) Espondiloartropatías seronegativas Crioglobulinemia mixta esencial Vasculitis Polimialgia reumática Artritis carcinomatosa Infecciones articulares </p>
<p>Tabla 15: <i>Clasificación de las patologías articulares según la actividad inflamatoria.</i></p>	

CAPITULO VI

LIQUIDO PLEURAL

Ha de realizarse toracocentesis en toda aquella persona con derrame pleural de origen desconocido. Se clasifica el líquido pleural según sea un ultrafiltrado plasmático en una pleura sana (trasudado) o un componente con similares características al plasma en una pleura enferma, con permeabilidad o drenaje linfático alterados (exudado).

1. CARACTERISTICAS FISICAS

1.1. *Color*

Los derrames amarillentos corresponden a trasudados de congestión pasiva o a exudados serofibrinosos.

Los derrames hemorrágicos son de color rosado y tienen origen neoplásico, vírico, vascular, tuberculoso o traumático.

Los verdosos o amarillos-verdosos se observan en las ictericias.

Los turbios se relacionan con supuraciones purulentas (pleuritis).

Los blanquecinos son derrames quilosos, consecuencia de la obstrucción linfática por traumas, neoplasias, tuberculosis, filariasis y anormalidades congénitas

1.2. *Densidad*

En los trasudados (derrame mecánico o hipoproteinémico) es inferior a 1,014 y en los exudados (derrame inflamatorio, neoplásico y por obstrucción linfática) es superior a 1,016.

2. CARACTERISTICAS QUIMICAS

2.1. *Proteínas*

Los valores normales son 1-2 g/dl. Un criterio utilizado para distinguir los exudados de los trasudados es el cociente de proteínas en líquido/proteínas en sue-

ro, que es superior e inferior a 0,5, respectivamente. Una concentración de proteínas inferior a 3 g/dl es también característica, pero no patognomónica, del trasudado pleural.

Se determinan por espectrofotometría o con la prueba cualitativa de Rivalta que diferencia un derrame pobre en proteínas o trasudado frente a uno rico en proteínas o exudado.

La fibronectina aumenta en los derrames pleurales tuberculosos.

La β -2-microglobulina aumenta en los derrames causados por hematopatías.

2.2. *Enzimas*

- Colinesterasa. Se eleva en derrames tuberculosos y en menor grado en los neoplásicos.
- Lactato-deshidrogenasa (LDH). Sirve también para aportar otros criterios para definir el tipo de derrame, aparte de la razón entre las proteínas séricas y pleurales antes citada. Un cociente LDH pleural/LDH sérico superior a 0,6 o unas concentraciones de LDH en el derrame superiores a 200 U.I./l, son diagnósticas de exudado. Se eleva en derrames neoplásicos y de forma leve en los inflamatorios. En los derrames pleurales malignos aumentan sobre todo la LDH-4 y 5.
- Amilasa. Se encuentra en derrames de ciertos procesos en cantidad superior a las 500 U/ml. Estas enfermedades son: la pancreatitis, en primer lugar, y luego le siguen otras, como la rotura esofágica, ciertas neoplasias (páncreas, ovario, pulmón, gastrointestinales), la hepatopatía alcohólica y la tuberculosis.
- Adenosín-desaminasa (ADA). Un nivel por encima de 40 UI/l tiene una sensibilidad y especificidad muy elevadas para la tuberculosis. Existen falsos positivos en empiemas, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y linfomas (sugere si es superior a 200 UI/l).

2.3. *Proteínas especiales*

- Complemento. Es frecuente su descenso en el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide.
- Factor reumatoide. Títulos iguales o superiores a 1/320 o por encima de los niveles séricos sugieren artritis reumatoide, aunque también se pueden encontrar en neumonías o neoplasias.

- Anticuerpos antinucleares. Títulos superiores a 1/160 o por encima de los plasmáticos aparecen en el lupus eritematoso sistémico.

2.4. *Lípidos*

Dan un aspecto lechoso al líquido (quilotórax). Tienen una alta concentración en triglicéridos y baja en colesterol.

Se observan en menor proporción en derrames quiliformes, enquistados, crónicos, tuberculosos, neoplásicos y en la artritis reumatoide. Los derrames quiliformes poseen una alta proporción de colesterol con valores normales de triglicéridos y ausencia de quilomicrones.

2.5. *Glucosa*

Las concentraciones de glucosa existentes en los trasudados son similares a las plasmáticas (superior al 50% de ésta), mientras que son inferiores a 60 mg/dl en los exudados. Un valor inferior a esta concentración se puede hallar en empiemas, tuberculosis o neoplasias. Los niveles muy bajos (<15 mg/dl) son característicos de la artritis reumatoide.

2.6. *Cobre*

Aumenta en los derrames tuberculosos.

2.7. *pH*

Es normal un valor de $\pm 7,64$. Es inferior en los exudados y en los derrames neoplásicos. El pH se presenta por debajo de 7,2 en infecciones bacterianas, tuberculosis, ruptura esofágica, neoplasia, artritis reumatoide, hemotórax y acidosis sistémica. Esta acidosis se debe al metabolismo leucocitario. En empiemas causados por algunas especies de *Proteus* el pH puede ser normal o estar elevado por su capacidad para desdoblar la urea.

3. ELEMENTOS CELULARES

3.1. *Neutrófilos*

Se pueden hallar de forma predominante en procesos inflamatorios agudos (neumonías, tromboembolismo), en estados iniciales de procesos crónicos (tuberculosis, neoplasias) e incluso en algunos trasudados. Los exudados suelen tener más de 1.000 leucocitos/ml, con un 50 % o más de polimorfonucleares en los procesos agudos. Estas cifras son típicas pero no definitorias de exudado.

3.2. *Linfocitos*

Con frecuencia suponen más del 50% de las células en los trasudados, pero también están elevados en los exudados en el curso de algunas enfermedades (tuberculosis, tumores, etc.).

3.3. *Eosinófilos*

En el neumotórax y hemotórax pueden representar el 100 por 100 o más de todas las células. La eosinofilia (>10%) es también frecuente en la fase de resolución de infecciones, en el tromboembolismo pulmonar y en los derrames asociados a fármacos y asbesto.

3.4. *Células mesoteliales*

En casi todo proceso pleural el líquido representan más del 5 % de las células. A veces pueden mostrar un aspecto que confunda con el de malignidad. Los derrames crónicos pueden presentar células mesoteliales con atipias que parecen neoplásicas. Un número de células mesoteliales superior al 5% descarta prácticamente una tuberculosis.

3.5. *Eritrocitos*

Se habla de hemotórax cuando su número es tan grande que exige un tratamiento especial. Más de 100.000 células/mm³ nos orientan a neoplasia, infarto o traumatismo. Entre 10.000 y 100.000 es indeterminado y menos de 10.000 suele corresponder a trasudados. En el hemotórax el hematocrito pleural es de más del 50% del sanguíneo.

3.6. *Células neoplásicas*

El examen citológico del líquido pleural sirve para confirmar el diagnóstico de las neoplasias pulmonares malignas.

4. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Entre las patologías que pueden causar derrame con características de exudado se hallan las siguientes: Neoplasias: Ca. de pulmón, mama, ovario; tumores gastrointestinales; hipernefroma; enfermedad linfoproliferativa. Neumonías: bacterianas (Mycoplasma, Legionella), virales. Tuberculosis. Pancreatitis y perforación esofágica. Miscelánea (infarto pulmonar, artritis reumatoide, traumatismos, síndrome de Dressler, reacciones a fármacos, uremia, enfermedades del colágeno vascular).

Por otro lado el trasudado aparece en pacientes con ICC (insuficiencia cardíaca congestiva), cirrosis, síndrome nefrótico e hipotiroidismo, así como también en diálisis peritoneal.

Las indicaciones de la paracentesis y el lavado peritoneal son las siguientes:

1. CARACTERISTICAS MACROSCOPICAS

Normalmente la cavidad peritoneal contiene de 75 a 100 ml de líquido claro, de color pajizo, que facilita la función lubricante normal de la membrana. En las ascitis se acumula líquido dentro de la cavidad peritoneal y puede presentar, según la patología, diversos aspectos. En la peritonitis infecciosa presenta un aspecto turbio o purulento. Puede ser hemorrágico en neoplasias, tuberculosis, pancreatitis y traumatismos. En la obstrucción linfática por trauma, neoplasias, tuberculosis, filariasis y anomalías congénitas es quiloso.

2. CARACTERISTICAS QUIMICAS

2.1. *Proteínas*

Los valores normales son 1-2 g/dl. Se cuantifican, al igual que el líquido pleural, por espectrofotometría o con la prueba cualitativa de Rivalta. Como en los derrames pleurales, aquí también se puede hablar de trasudados y exudados. Aquellos tienen una concentración de proteínas inferior a 2,5 g/dl y una elevación de la relación suero/líquido ascítico de la albúmina. Este último punto define mejor el caso más representativo de trasudado, la ascitis por cirrosis hepática, caracterizada por una diferencia entre la albúmina plasmática y la del líquido ascítico superior a 1,1 g/dl. Otros procesos, como la carcinomatosis peritoneal, la peritonitis tuberculosa y la ascitis pancreática cumplen requisitos opuestos. En el síndrome de Bud-Chiari suele haber una ascitis rica en proteínas por exudación de linfa a través de la cápsula de Glisson.

La fibronectina aumenta en la ascitis maligna. La β -2-microglobulina se eleva en los derrames causados por hematopatías.

2.2. *Enzimas*

- Colinesterasa. Desciende en los trastornos hepáticos, pues es en el hígado donde se sintetiza, llegando a un nivel inferior a 600 U.I./l y se incrementa en la tuberculosis o en caso de neoplasias.
- Lactato-deshidrogenasa (LDH). Como en el derrame pleural, se halla elevada en los exudados ascíticos (>200 U.I./l) de la misma manera que la razón líquido ascítico/suero es superior a 0,6. Se eleva en derrames neoplásicos y de forma leve en los inflamatorios. Sus cinco isoenzimas aumentan en la ascitis maligna siendo la LDH-2 la de mayor especificidad diagnóstica.
- Fosfatasa alcalina. Se observa en derrames asociados a cáncer ovárico.
- Amilasa y lipasa. La elevación de ambas es consecuencia segura de la presencia de un proceso pancreático (pancreatitis, tumores y traumatismos). El incremento aislado de la primera sugiere otros procesos extra-pancreáticos, fundamentalmente tumorales (neoplasias ginecológicas, quiste ovárico, carcinoma pulmonar, etc.).
- Adenosín-desaminasa (ADA). Es útil para el diagnóstico de peritonitis tuberculosa, en la que aumenta por encima de 43 UI.

2.3. *Densidad*

Es paralela a la concentración proteica en todos los casos citados, presentando los trasudados valores inferiores a 1,016.

2.4. *pH*

El pH del líquido peritoneal del sujeto sano es superior a 7.35, tal como también sucede en los derrames hemáticos y en el exudado de la cirrosis hepática. Por otro lado, tanto en las peritonitis espontáneas (p.e. cirrosis), como en las secundarias, se produce un descenso de estos valores, lo que parece deberse al aumento del metabolismo anaerobio. Asimismo están disminuidos en la carcinomatosis peritoneal y en la peritonitis tuberculosa. Otro parámetro de interés es el gradiente del pH entre el líquido ascítico y la sangre arterial.

2.5. *Lípidos*

Su incremento ocasiona la ascitis quilosa. Tienen una alta concentración en triglicéridos y baja en colesterol.

2.6. *Lactato*

Suele ser inferior a 32 mg/dl excepto en los casos citados con pH bajo. Se detecta rápidamente por espectrofotometría.

3. ELEMENTOS CELULARES

3.1. *Neutrófilos*

Como los procedimientos microbiológicos son lentos y presentan muchos falsos negativos, su cuantificación se hace esencial en las peritonitis bacterianas espontáneas que complican la cirrosis, caracterizadas por no presentar una fuente primaria de infección. Normalmente, en ausencia de infección, los leucocitos no superan los 300/ μ l y predominan los linfocitos, siendo la proporción de polimorfonucleares inferior al 25 %. Si se supera este porcentaje se considera que existe infección, aunque hay casos excepcionales en que aun así el líquido se mantiene estéril. Más específica es la cantidad de neutrófilos, que es superior a los 250/ μ l en los procesos sépticos, definitivo si se acompaña de clínica. Casos con más de 500/ μ l y sin síntomas (ascitis neutrofílica) han de considerarse como peritonitis bacteriana a tratar.

3.2. *Linfocitos*

Predominan en la tuberculosis, superando el 70 %. Pueden también verse incrementados en las neoplasias.

3.3. *Células mesoteliales*

Pueden aumentar sobre todo en procesos extraperitoneales como en la insuficiencia cardíaca congestiva o el síndrome nefrótico.

3.4. *Eritrocitos*

Muchas enfermedades, además de los traumatismos, pueden presentarlos elevados en el líquido peritoneal. Dignas de mencionar son las neoplasias, la insuficiencia cardíaca congestiva y la peritonitis tuberculosa.

4. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Causa	Aspecto	Proteína (g/dl)	Eritrocitos (mm ³)	Leucocitos (mm ³)	Otros
Cirrosis	Color pajizo	< 2,5	Bajo	< 250	
Neoplasia	Color pajizo, hemorrágico, mucinoso o quiloso	> 2,5	Aumento	>1000 (> 50% linfocitos)	+Citología
Peritonitis bacteriana	Turbio o purulento	> 2,5	Bajo	> 250 PMN +Cultivo	+Gram
Peritonitis tuberculosa	Claro, hemorrágico o quiloso en ocasiones	> 2,5	Elevado	> 1000 (> 70% linfocitos)	+Tinción AAR +Cultivo
Insuficiencia cardíaca congestiva	Color pajizo	Variable	Bajo	<1000 (mesotelial)	
Pancreatitis	Turbio hemorrágico o quiloso	< 2,5	Variable	Variable	Aumento de amilasa

La aplicación de técnicas modernas como el radioinmunoensayo con muestras obtenidas por amniocentesis guiada por ultrasonografía reflejan el desarrollo y crecimiento fetal, lo que sirve para el diagnóstico de embarazos problemáticos o de alto riesgo.

El volumen de líquido amniótico aumenta durante el embarazo hasta alcanzar un máximo a las 36 semanas de gestación. Los cambios de volumen se relacionan con diversas anomalías fetales. En la primera mitad de la gestación se le considera como líquido extracelular fetal, pero después, cuando ocurre la queratinización de la piel y se desarrollan los riñones y pulmones, la orina del feto contribuye a la formación del líquido amniótico. Este cambio repercute directamente en la composición bioquímica del líquido.

1. AGUA Y ELECTROLITOS

Durante toda la gestación se produce un intercambio o transferencia de agua y solutos entre la madre, el líquido amniótico (800 ml de agua) y el feto. Al principio del embarazo el líquido es isotónico, pero luego, al término de la gestación, se transforma en hipotónico con niveles de sodio (120 mEq/l) y urea próximos a los fetales, reflejando la evolución del sistema renal fetal.

2. PROTEINAS

Proceden de distintas fuentes de la madre y del feto y se eliminan por deglución fetal principalmente.

Algunas proteínas enzimáticas presentan actividad según la etapa de la gestación. Algunas son de origen fetal y sirven de diagnóstico de defectos congénitos del metabolismo como la alfa-fetoproteína, empleada para detectar anencefalia o mielomeningocele en el feto.

3. HORMONAS

Son producidas por el feto y excretadas por la orina y la bilis al líquido amniótico. Destacamos las que tienen utilidad clínica.

3.1. *Gonadotrofina coriónica humana*

Los valores se elevan de 20.000 a 100.000 U/día y son mayores en madres con fetos femeninos. Se detecta también en la orina materna (Veáanse los apartados dedicados a las **hormonas** y a los **marcadores tumorales**).

Presenta actividad tirotrófica siendo ésta la razón del hipertiroidismo a veces observado en el embarazo.

3.2. *Estrógenos*

Son el estriol, el estradiol y la estrona. Se sintetizan en corteza suprarrenal e hígado fetales y en la placenta. El principal esteroide y precursor de los anteriores es el andrógeno dehidroepiandrosterona (DHEA), sintetizado en la glándula adrenal fetal.

La disminución de la concentración de estriol implica situación de riesgo para el feto (anencefalia, deficiencia de sulfatasa placentaria y toxemia).

3.3. *Cortisol*

Su concentración disminuye en fetos con anencefalia y en casos de diabetes. Aumenta en los niños con incompatibilidad Rh, niños de madres toxémicas y niños en estado de postmadurez.

3.4. *Lactógeno placentario*

Es un índice que contribuye al diagnóstico de riesgo fetal. Sus valores son superiores a 4 µg/ml después de 30 semanas de gestación. Existe una relación entre los casos de muerte fetal y la presencia de valores disminuidos de lactógeno placentario en madres con hipertensión grave.

4. FOSFOLIPIDOS

La fosfatidilcolina o lecitina y la relación lecitina/esfingomielina son indicadores de la madurez fetal. Se determinan por cromatografía en capa delgada, cromatografía de gases y HPLC. Se detecta la relación lecitina/esfingomielina, ácidos grasos, fosfatidilglicerol, etc. Una relación lecitina/esfingomielina > 2 es índice de madurez fetal.

Por otro lado existen pruebas para determinar la actividad funcional del agente tensioactivo pulmonar que indican el grado de maduración pulmonar fetal.

5. BILIRRUBINA INDIRECTA

Varía con la edad de gestación. Aumenta en la enfermedad hemolítica (eritroblastosis fetal grave), en la que la sangre del cordón puede presentar niveles de 45-60 mg/l, incluso hasta de 80 mg/l en casos graves de la enfermedad.

Se determina la absorción de bilirrubina por espectrofotometría a 450 nm, dando la cifra de 0,01 de absorbancia como límite superior a las 36-37 semanas de gestación, ya que valores superiores señalan posible sufrimiento fetal.

CAPITULO **IX** PLASMA SEMINAL

Los marcadores bioquímicos para el seguimiento de la capacidad secretora de las glándulas masculinas para el diagnóstico de infertilidad son:

- En próstata: Acido cítrico, zinc y fosfatasa ácida.
- En vesículas seminales: Fructosa.
- En epidídimo: Carnitina.

Actualmente se buscan nuevos marcadores específicos del epitelio germinal seminífero, como la reciente isoenzima X o C₄ de la LDH, que está en el testículo maduro y el espermatozoide, y cuya síntesis tiene una íntima relación con el comienzo de la espermatogénesis activa. Además la LDH-X presenta utilidad clínica para definir la calidad del espermatozoide.

La secreción del estómago es muy diferente tanto en volumen como en composición, según aquél se encuentre lleno o vacío. Por otra parte, la producción diaria y la proporción de sus componentes, especialmente ácido clorhídrico y enzimas varía según la edad del sujeto.

1. CATETERISMO EN AYUNAS

Normalmente se obtienen de 0 a 20 ml en el niño y de 50 a 80 ml en el adulto. El producto obtenido es un líquido amarillento y mucoso que no contiene prácticamente ácidos libres. Si, en contra de lo normal, el cateterismo proporciona mayores cantidades de producto, puede tratarse de un líquido ácido y sin restos alimenticios (síndrome de secreción continua sin retención o síndrome de Hayem), o bien de un líquido con restos alimenticios, que en caso de duda pueden ponerse de manifiesto mediante la técnica de concentración molecular de Winther (síndrome de secreción continua con retención o síndrome de Reichmann).

2. PRUEBAS DE ESTIMULACION DE LA SECRECION ACIDA GASTRICA

Para su realización se introduce una sonda hasta que su punta se encuentra en la porción más declive del estómago. Posteriormente se aspira el contenido cada 15 minutos, hasta completar una hora, y se mide el volumen y la concentración ácida, titulando con NaOH 0,1 N a pH de 7. La producción media de ácido basal (BAO) oscila en condiciones normales entre los 1,5 a 2 meq/h, con valores de $2 \pm 1,8$ para las mujeres y 3 ± 2 para los varones. Estas cifras nos indican la secreción ácida producida por una determinada cantidad de células parietales durante el período interdigestivo y tienen una escasa reproductibilidad.

Para las pruebas de estimulación se inyecta pentagastrina por vía subcutánea a dosis de 6 mg/kg de peso y más tarde se hacen cuatro aspiraciones cada 15 minutos con lo que se obtienen el débito ácido máximo (MAO) y el débito ácido superior (PAO). El MAO se obtiene sumando las cuatro tomas y se relaciona directa-

mente con el número de células parietales, presentando gran reproductibilidad. Sus valores normales son de 16 ± 5 mEq/h en las mujeres y 23 ± 5 mEq/h en los varones. El PAO es el parámetro más representativo de la máxima capacidad de secreción ácida y también tiene una elevada reproductibilidad. Este se obtiene sumando las dos tomas con mayor acidez tras la administración de pentagastrina, multiplicando el resultado por dos.

Por último, las razones BAO/MAO o BAO/PAO representan la fracción de la masa de células parietales que funcionan bajo condiciones basales. Cuando son elevadas indican estado de hipersecreción basal.

Es de interés realizar estas pruebas en investigación o cuando se sospecha de síndrome de Zollinger-Ellison (como en las recidivas ulcerosas tras cirugía) en que se apreciará hiperacidez, o en los casos con aclorhidria resistente a la pentagastrina acompañada de úlcera gástrica, lo que sugiere un adenocarcinoma. De todas formas, no son pruebas determinantes, puesto que los valores pueden coincidir con los de una persona sana.

Mientras que para valorar la secreción ácida basal o interdigestiva se puede determinar el BAO, para evaluar la del período digestivo se pueden utilizar varias técnicas según la fase de éste de que se trate (cefálica, gástrica o intestinal). Para la fase cefálica se puede determinar la secreción ácida por alimentación simulada (SAO) y comparar el porcentaje con la secreción máxima (SAO/PAO), o se puede hacer estímulo con insulina o inyección de 2-desoxi-glucosa. Para la fase gástrica se realiza el test de titulación intragástrica de ácido con comida a pH de 5,5 ó 2,5. Finalmente para la fase intestinal se pueden perfundir sustancias a diferentes niveles del intestino delgado.

3. MICROSCOPIA

En el líquido gástrico normal sólo aparecen algunas células de descamación. El hallazgo de células tumorales es de valor decisivo. Tiene también interés en Pediatría la detección de bacilos tuberculosos y otros gérmenes procedentes del aparato respiratorio.

CAPITULO **XI** **HECES**

1. CARACTERISTICAS MACROSCOPICAS

1.1. Cantidad

Varía según la alimentación; con régimen cárneo de 50 a 100 g/24 h; con régimen vegetariano de 250 a 400 g; finalmente, en régimen mixto, de 100 a 200 g. Todo ello por día y en una sola deposición. Se puede definir la diarrea, dejando a un lado otras muchas definiciones, como la eliminación fecal que excede de los 200 g por día, cuando el contenido de la dieta en fibras es muy bajo. El agua es el principal componente, siendo su contenido de aproximadamente un 65 %.

1.2. Consistencia

Normalmente es pastosa-dura. Puede modificarse en distintas circunstancias. En las diarreas la consistencia es líquida, en cantidad abundante cuando se deben a patología del intestino delgado y escasas y mucosas si proceden del intestino grueso.

Las deposiciones semiblandas indican un tránsito rápido por el intestino delgado o son propias de las afecciones pancreáticas o biliares. En el estreñimiento son duras, en forma de grandes bolos en la atonía, y acintadas en las obstrucciones mecánicas. Las deposiciones caprinas son propias de los estados espásticos acentuados.

1.3. Color

Pardo. Durante la lactancia, amarillo. Se tornan verdes por la acción del aire en la lactancia natural.

Son oscuras si contienen gran cantidad de pigmentos biliares (descargas biliares e ictericia hemolítica); pero son aún más oscuras y de aspecto alquitranado cuando contienen sangre de procedencia alta (si la sangre es de procedencia baja, es de color rojo y no bien mezclada) y en pacientes en tratamiento con sales de hierro. El color claro es típico de heces acólicas, y en este caso suelen contener

mucha grasa no emulsionada. De color amarillo pardo, pero con gran contenido en grasa, en las esteatorreas de origen pancreático (conteniendo pigmentos biliares). El color verde es propio de las diarreas de fermentación del niño.

1.4. Moco

Su presencia en las heces es propia de los estados inflamatorios (enteritis y colitis), pero también se presenta en los estados espásticos, aún sin inflamación.

1.5. Pus

Se presenta en pequeñas cantidades en la enteritis y colitis de cualquier etiología. Pero la presencia brusca de pus abundante es indicio de la evacuación a la luz intestinal de un absceso próximo (perirrectales, prostáticos, piosálpinx, etc.).

1.6. Sangre

Muy frecuente en la enteritis y la colitis, aparece en cantidades pequeñas y mezclada con moco-pus. Si procede de las porciones altas del intestino se presenta bien mezclada con las heces y suele ser negruzca, aun cuando puede persistir roja si el tránsito intestinal ha sido muy rápido. Si la sangre va mal mezclada con las heces sugiere la procedencia baja. En ausencia de enteritis o colitis o, en general, de cualquier infección intestinal, la presencia de sangre hará sospechar una lesión de la mucosa (úlceras, tumor, angiodisplasia, etc.) o también en una enfermedad hemorrágica. Debe practicarse siempre un análisis de sangre (coagulación, hemorragia, plaquetas, tiempo de protrombina, etc.).

En los casos en que existe la sospecha de pérdida de sangre a nivel gastrointestinal distal (p.e. anemia ferropénica en el anciano), pero no se obtienen datos macroscópicos de la misma es conveniente su detección mediante el estudio de sangre oculta en heces (prueba del guayaco) o el empleo de hematíes marcados, con resultados positivos cuando su volumen es de 0,1 ml/min o superior.

2. CARACTERISTICAS QUIMICAS

La presencia de sustancias alimenticias sin digerir o mal digeridas es prueba de una perturbación en el proceso normal de la digestión.

2.1. Grasas

En una dieta que contenga al menos 50 g de grasa diarios la cantidad de lípidos es de menos de 6 g/24 h, correspondiendo a menos del 30 % del peso seco de las heces. La cantidad total de lípidos desdoblados debe ser al menos del 50 % de

las grasas totales. Cantidades menores indicarían una absorción intestinal deficitaria. Hay aumento de la grasa fecal total en insuficiencias pancreáticas, esprúe, mucoviscidosis, obstrucciones biliares, etc..

2.2. *Compuestos nitrogenados*

El contenido en nitrógeno es de 0,5 a 2,5 g/24 h, lo que varía con relación al régimen y especialmente a las enfermedades que afectan a la digestión proteica. A veces, pueden encontrarse fibras musculares incompletamente atacadas. Los residuos cárneos son frecuentes en las insuficiencias gástricas.

Las heces de los lactantes suelen contener tripsina, cosa que no ocurre en niños mayores ni adultos. La α_1 -antitripsina se halla a concentraciones de 0,98 mg/g de peso de heces secas.

2.3. *Hidratos de carbono*

Los glúcidos pueden encontrarse en casi todas las enteropatías y síndromes de malabsorción. En varias enzimopatías se encuentran azúcares sin desdoblar.

2.4. *Calcio*

Se eliminan unos 600 mg/24 h. Esta cantidad aumenta en el raquitismo, osteomalacia, nefrosis, dietas ricas en fosfatos y ácido fítico y, en general, en los síndromes de malabsorción. Disminuye en las dietas pobres en calcio y fosfatos, así como en el hiperparatiroidismo.

2.5. *Potasio*

De 15 a 20 mg/24 h. Suele aumentar en algunos tumores intestinales. Pero la determinación de mayor interés corresponde a las diarreas infantiles.

2.6. *Urobilinógeno*

De 40 a 280 mg/día. Aumenta en las ictericias hemolíticas. Disminuye en la obstrucción biliar y en ciertas hepatopatías, así como con la administración de tetraciclinas.

2.7. *Coproporfirinas*

De 400 a 1.000 μ g/24 h. Aumenta en las hepatopatías y en la porfirinuria congénita.

CAPITULO **XII** SUDOR

El parámetro de mayor interés clínico del sudor es la concentración de cloruro sódico, ya que sirve como diagnóstico de la mucoviscidosis o fibrosis quística. Normalmente los valores de Cl y Na son los siguientes:

Cl: 1,12 a 1,22 g/l (32 a 35 mEq/l).

Na: 1,36 a 1,42 g/l (59 a 62 mEq/l).

Estas cifras no suelen variar mucho de unas a otras circunstancias. No obstante, aumentan con la ingesta de sal, elevación de la temperatura, hipotrofias, nefropatías, meningitis tuberculosa, insuficiencias suprarrenales, etc.. En estos casos, sin embargo, la elevación no es generalmente tan pronunciada como en la mucoviscidosis, aparte de que estas enfermedades no pueden confundirse con ella.

La prueba de Sant Agnes (valoración del ClNa del sudor) es definitiva y las cifras por encima de 75 mEq/l para cada uno de los iones permite el diagnóstico.

La mucosa que reviste el árbol respiratorio segrega normalmente una sustancia que circunda leucocitos y células de las capas superficiales y fija las partículas extrañas procedentes del exterior. Cuando por diversos procesos esta secreción aumenta o contiene sustancias anormales, es eliminada por la tos, lo que constituye la expectoración. De ahí que el estudio del esputo revista interés semiológico, del que a continuación se destacan sus facetas más importantes.

1. CARACTERES MACROSCOPICOS

1.1. *Cantidad*

En el proceso inflamatorio la expectoración es inicialmente escasa, para aumentar en los períodos de estado y declive. La expectoración muy abundante suele indicar la existencia de cavidades que drenan a un bronquio.

1.2. *Color*

Varía desde el incoloro o vítreo, propio del comienzo de las congestiones pulmonares y del asma, hasta el rojizo verdoso, según las cantidades de sangre y otros pigmentos. En ocasiones el color orienta al clínico sobre determinadas afecciones. El herrumbroso es propio del comienzo de la neumonía, aunque luego adquiere aspecto de zumo de ciruela-pasa. La expectoración fluida, espumosa y rosada es casi patognomónica del edema de pulmón. Coloración como la jalea de grosella en el cáncer. Color de arcilla, en las bronquitis subagudas y crónicas y en los abscesos. Negruzcos, en las neumoconiosis y en ciertas necrosis. A veces, una pigmentación especial se debe a un germen determinado (verde, *B. virescens*; azul, el piocianico, etc.). En la aspergilosis puede tomar el color marrón.

1.3. *Olor*

Muchas veces inodoro, otras con olores peculiares. Son muy fétidos en la gangrena y su olor es tan penetrante que invade casi todas las habitaciones que rodean al enfermo. En general, los esputos estancados en cavidades patológicas

tienen olor más o menos marcadamente pútrido. Los esputos purulentos, ligeramente agrio. La expectoración muco-purulenta de las bronquiectasias huele a yeso fresco.

1.4. Aspecto

Hay esputos mucosos o vítreos, casi transparentes que se expulsan con dificultad y se adhieren al recipiente donde son recogidos. Suelen ser escasos en células y gérmenes y corresponden al comienzo de la inflamación, cuando el proceso está limitado a las capas superficiales de la mucosa.

El purulento se presenta como más o menos fluido, y su coloración es amarillo-verdosa. Suele ser rico en células, leucocitos y, casi siempre, gérmenes. Significa que existe un proceso supurado, y su cantidad orientará algunas veces hacia el origen. Así, la eliminación masiva (vómica) es claro indicio de que un absceso se ha abierto paso a un bronquio.

El muco-purulento es opaco, amarillento o amarillo-verdoso y mal trabado. Su mayor o menor fluidez o viscosidad depende de las proporciones en que pus, moco y suero se hallen mezclados. Generalmente ofrece aspecto numular (discoide) o globuloso, y flota entre la serosidad. Son también ricos en células y gérmenes. Cuanto más serosidad mejor se estratifican, dejando abajo la capa de pus y arriba la serosidad más o menos aireada. Son propios del período final de las inflamaciones y del vaciamiento de cavidades patológicas.

Los esputos serosos o sero-albuminosos ofrecen aspecto de clara de huevo o de solución de goma. En cantidad muy reducida se eliminan en los procesos inflamatorios muy agudos; en grandes cantidades, en el edema de pulmón.

Los esputos sanguinolentos son muy diferentes según su origen. La sangre puede formar estrías o estar más o menos mezclada. Ya se indicó al hablar del color el diferente matiz que pueden ofrecer. Si el esputo está casi completamente constituido por sangre recibe el nombre de hemoptoico.

2. CARACTERES MICROSCOPICOS

Aparte de la masa mucosa sin estructura, el examen microscópico investigará la existencia de cristales, productos orgánicos moldeados, fragmentos de tejidos, células, gérmenes y parásitos.

2.1. Cristales

Pueden ser muy numerosos cuando los esputos estuvieron alojados durante algún tiempo en cavidades patológicas. Cristales de ácido margárico, colesteroína,

leucina, tirosina, hematóidina, oxalato de cal y fosfatos, son de frecuente hallazgo, pero de escasa significación semiológica. Mayor atención merecen los cristales de Charcot-Leyden, formando finas agujas octaédricas, y que con leucocitos eosinófilos y espirales de Curschmann constituyen la típica tríada del asma.

2.2. *Productos orgánicos moldeados*

Señalaremos las formaciones reticulares constituidas por células bronco-alveolares degeneradas, sin citoplasma, y que se disponen en retículo, albergando entre sus mallas muchos leucocitos. Cuando estas formaciones entremezclan sus fibras onduladas dan lugar a las espirales de Curschmann, que a simple vista parecen filamentos enrollados y miden alrededor de 1 cm. Estas formaciones son propias de las bronquitis exudativas y, como dijimos, si se hallan unidas a eosinófilos y cristales de Charcot-Leyden, características del asma. Los grumos de Dittrich son corpúsculos blanco-amarillentos del tamaño de un grano de mijo y constituidos por un conglomerado de bacterias, leucocitos y cristales de ácidos grasos. Se les encuentra en las afecciones pútridas.

2.3. *Fragmentos de tejidos*

Son las fibras elásticas los fragmentos de mayor interés semiológico, junto con la posibilidad de hallar fragmentos de tejido tumoral. Estando la trama parenquimatosa del pulmón constituida por estas fibras, su presencia en los esputos indicará siempre un proceso destructivo.

2.4. *Células*

Las pavimentosas de procedencia bucal, faríngea o laríngea carecen de interés. Entre las bronquiales deben distinguirse dos clases: las de la capa superficial, cilindro-cónicas, que pueden conservar sus pestañas vibrátiles; rara vez aparecen intactas, salvo en toses muy fuertes o cuando existe gran cantidad de exudado capaz de impulsarlas, como puede ocurrir en el asma, edema de pulmón o tos ferina. Otras células bronquiales, de la segunda capa o de reemplazo, son redondeadas y netamente delimitadas. Su frecuencia en los esputos es mucho mayor que las de la capa superficial; su significado, inflamación o lesión bronquial.

Las células alveolares son de dos clases: La pequeña célula alveolar, que se observa en congestiones pulmonares, neumonías, período de reblandecimiento de la tuberculosis, etc.. La otra célula alveolar es el macrófago endotelial, que presenta vacuolas que pueden albergar partículas procedentes del exterior, restos celulares y pigmentos. Su presencia es típica de la congestión pulmonar pasiva, que tiene lugar en enfermedades cardíacas, renales, etc.. Los alemanes las denominan

herztehlerzellen (células del corazón desfalleciente). También se las observa en el período de resolución de las inflamaciones.

2.5. *Hematíes*

Son habituales en cantidad pequeña, pero su abundancia indica inflamación alveolar. El esputo hemoptoico, con mayor cantidad de sangre, es resultado de una lesión.

2.6. *Leucocitos*

Los neutrófilos se hallan en todos los esputos. Su abundancia excesiva va ligada a la supuración. Conviene señalar que en las neumonías se exige que el esputo contenga abundantes leucocitos para generalizar que su procedencia es bronquial y que por lo tanto es útil para cultivo. También ofrece interés el estado en que se presentan dichos leucocitos; la degeneración metacromática mucoide es propia de inflamación aguda; la picnótica, de los procesos de curso crónico. Ya indicamos la relación de los eosinófilos con bronquitis alérgicas, asma y procesos similares.

2.7. *Otros hallazgos*

Las partículas de carbón, de sílice, de hierro, etc., encontradas en los esputos, juegan importante papel en el diagnóstico de muchas neumopatías profesionales. En lo que se refiere a la presencia de células tumorales, huelga todo comentario.

En los niños, la médula ósea con capacidad hematopoyética (M.O. roja) ocupa prácticamente la totalidad de los huesos, pero con el crecimiento la M.O. roja de los huesos largos va siendo sustituida por la M.O. amarilla, sin capacidad hematopoyética, con lo que el individuo adulto acaba teniendo sólo M.O. roja en el esqueleto axial y en la porción proximal de las extremidades.

El estudio morfológico de la M.O. puede hacerse de distintas maneras, siendo la más cómoda para el enfermo, y la que se realiza más frecuentemente, la punción medular del esternón o de la cresta ilíaca, la tibia en niños menores de 2 años, con una aguja a través de la cual se aspira un contenido de sangre y algunas partículas de M.O.. Parte de este material se destinará a la tinción con el método de May-Grünwald-Giemsa, otra a la determinación del hierro medular, mediante la tinción con azul de Prusia y, finalmente, el resto se reserva para realizar otra serie de técnicas citoquímicas, inmunológicas o microbiológicas. La resistencia ósea que se presenta durante la realización de este procedimiento ya puede ofrecer una orientación diagnóstica. Un ejemplo es el caso de la mielofibrosis, que se asocia frecuentemente a la osteoesclerosis, y que supone un importante obstáculo durante la punción, a diferencia de lo que ocurre en otros procesos, como la osteoporosis o los mielomas, en que la penetración de la aguja se ve muy facilitada. A veces no se obtiene ningún material de la punción, lo que sugiere una hipocelularidad en la M.O., aunque ésta puede ser también normo o incluso hipercelular.

En otros casos, es preciso realizar una biopsia medular, que en la actualidad se efectúa con la aguja de Jamshidi o similar, sobre la espina ilíaca, obteniéndose un pequeño cilindro de hueso esponjoso, cuyo estudio proporciona más datos que la simple punción con aspirado medular.

1. INDICACIONES DE LA PUNCION MEDULAR

Es necesaria la punción medular para establecer el diagnóstico correcto en casos de anemias hemolíticas, megaloblásticas, sideroblásticas y ferropénicas, leu-

cemias agudas o crónicas, agranulocitosis, anemias aplásticas, trombopenias, linfomas, metástasis medulares de diversos tumores, mieloma múltiple, macroglobulinemia y otras paraproteinemias, síndromes adenopáticos, lipoidosis, tesaurosismos, algunas parasitosis (kala-azar, babesiosis) y fiebre de origen desconocido.

2. INDICACIONES DE LA BIOPSIA MEDULAR

La punción medular es insuficiente, precisándose una biopsia medular, cuando se sospecha la existencia de granulomatosis de la M.O. (en particular, tuberculosis), amiloidosis, mielofibrosis y otros síndromes mieloproliferativos. Puede ser también necesaria si la punción no es concluyente en caso de anemia aplástica, linfomas, metástasis óseas y púrpura trombopénica idiopática.

TIPOS DE CELULAS	RELACION
SERIE BLANCA	100
Mieloblastos	2
Promielocitos	4
Mielocitos semimaduros	6
Mielocitos maduros	7
Metamielocitos	7
Cayados	40
Segmentados neutrófilos	17
Segmentados eosinófilos	4
Segmentados basófilos	0-1
Monocitos	2
Linfocitos	11
SERIE ROJA	30
Proeritroblastos	1
Eritroblastos basófilos	4
Eritroblastos policromatófilos	9
Eritroblastos ortocromáticos	16
MEGACARIOCITOS	1
CELULAS PLASMATICAS	2-3
CELULAS RETICULARES	3-5
MACROFAGOS	1

Tabla 16: Hallazgos citológicos de una médula ósea normal.

3. CITOLOGIA MEDULAR

El estudio microscópico del aspirado medular debe hacerse en primer lugar con pocos aumentos para tener una idea de las proporciones relativas de grasa, células hematopoyéticas, células plasmáticas, mastocitos y megacariocitos. Asimismo, se puede apreciar la existencia de células gigantes, células de Gaucher, células tumorales, granulomas, parásitos intra y extracelulares, etc.. Posteriormente se pasa a observar con gran aumento para realizar el conteo de células, que nos permite el conocimiento exacto de la situación citológica medular. En condiciones la relación mieloeritroide es de 3:1, parámetro que se invierte en las anemias regenerativas. En la tabla 16 se muestran los hallazgos citológicos de una M.O normal.

4. DETERMINACION DEL CONTENIDO FERRICO

Dependiendo de la cantidad de hierro y sideroblastos se pueden considerar tres patrones medulares, dentro de las que se hallarían diversos trastornos (tabla 17).

PATRON	PROPIEDADES	ENFERMEDADES
Ferropénico	Disminución del n.º de sideroblastos Disminución del hierro macrofágico	Anemia ferropénica
Sobrecarga	Aumento del n.º de sideroblastos Aumento del hierro macrofágico	Anemia refractaria, megaloblástica, hemolítica, aplásica, talasemias, hemocromatosis, estados pos-transfusionales.
Bloqueo	Disminución del n.º de sideroblastos Conservación o aumento del hierro macrofágico	Inflamaciones crónicas, neoplasias, infecciones prolongadas, colagenosis

Tabla 17: Patrones medulares según el depósito medular férrico y el número de sideroblastos. Enfermedades que se asocian con ellos.

5. TECNICAS CITOQUIMICAS

Se emplean para poder diferenciar células de similar aspecto morfológico. Esto es muy útil para poder diagnosticar los distintos tipos de leucemias, que requieren diversos tratamientos (tabla 18).

ENFERMEDAD	REACCION CITOQUIMICA
Leucemia no linfoblástica aguda	Peroxidasa positiva
Leucemia linfoblástica aguda	Peroxidasa negativa Desoxinucleotidil-transferasa terminal positiva
Leucemia mieloide crónica	Fosfatasa alcalina granulocítica disminuida
Leucemia linfática crónica tipo B	Fosfatasa ácida y -glucuronidasa muy disminuida
Leucemia linfática crónica tipo T	Fosfatasa ácida y -glucuronidasa muy aumentada
Leucemia monocítica aguda	Naftol-AS-D-acetatoesterasa muy aumentada e inhibida por el fluoruro sódico Muramidasa o lisozima muy aumentada
Linfoma linfoblástico	Desoxinucleotidil-transferasa terminal positiva.
Tabla 18: <i>Reacciones citoquímicas empleadas en el diagnóstico de las diferentes neoplasias leucocitarias.</i>	

CAPITULO

XV

METABOLISMO
Y NUTRICION

1. NECESIDADES NUTRICIONALES

Los requerimientos nutricionales varían en cada persona dependiendo de la edad, la velocidad de crecimiento, el peso y la actividad física. De todas formas, todas las personas deben nutrirse con una dieta diaria abundante y variada, que ha de estar integrada, por término medio, por unos 2,5 a 3,5 l de agua, vitaminas, bioelementos (Na, K, Ca, etc.), oligoelementos (F, Cr, I, Al, Fe, Zn, etc.), y principios inmediatos. La proporción de estos últimos sobre el total de calorías en una dieta habitual, así como el número de calorías por gramo de cada uno de los principios inmediatos se citan en la tabla 19.

	Kilocalorías por gramo	%	Cantidad (g)	Kilocalorías
Hidratos de carbono	4,1	67	350	1.440
Proteínas	4,1	20	100	410
Grasas	9,3	13	70	650
				Total: 2.550

Tabla 19: Distribución equilibrada de las calorías diarias según los principios inmediatos en el individuo sano.

2. METABOLISMO BASAL

Si se quiere recomendar una dieta adecuada a las necesidades de un individuo se requiere conocer su metabolismo basal. Este está en relación directa con la masa activa del cuerpo, fundamentalmente músculos y órganos parenquimatosos. Su valor medio es en el adulto de 25 a 30 kcal/kg/día.. En los lactantes, de 55 cal/kg/día, disminuyendo progresivamente hasta alcanzar las cifras de los adultos después de la pubertad.

La medida del metabolismo basal resulta de mucho interés en algunos procesos patológicos, fundamentalmente en las disfunciones tiroideas. Corrientemente se expresa en las determinaciones con el metabolímetro en kcal/m²/h, siendo la cifra normal en adultos de 40 ± 10 .

Existe incremento del metabolismo basal en el hipertiroidismo primario o secundario, sin que exista proporcionalidad entre el grado del trastorno y los valores obtenidos. Hay disminución en el hipotiriodismo y en la malnutrición.

En la obesidad existe una disminución relativa del valor del metabolismo basal, ya que, entre otras cosas, la grasa acumulada es metabólicamente poco activa. Por esta razón es un error muy frecuente considerar una obesidad secundaria a un déficit del metabolismo basal.

3. ACCION DINAMICO ESPECIFICA DE LOS ALIMENTOS

Es el incremento del metabolismo tras la ingestión de alimento. Es una energía no aprovechable que se pierde en forma de calor. Depende del tipo de principio inmediato que se consume. Si son proteínas se desperdicia un 30 % de la ingesta, para los hidratos de carbono un 6 % y para las grasas sólo un 3 %.

4. CALORIAS PERDIDAS CON LA EXCRETA

Representa habitualmente el 10 % de la ingesta, pero su valor puede ser muy elevado en trastornos nutritivos agudos y crónicos.

5. ENERGIA CONSUMIDA EN LA ACTIVIDAD FISICA

Es la faceta más variable. Su valor medio en un sujeto de actividad normal es de 20 a 40 cal/kg.

6. ENERGIA CONSUMIDA EN EL CRECIMIENTO

Propia de la edad infantil, varía, como es lógico, según la velocidad de crecimiento. Por término medio, en la primera infancia es de 15 a 20 kcal/kg.

7. DETERMINACION FINAL DE LAS NECESIDADES ENERGETICAS NUTRICIONALES

Sumando la energía que se consume en cada uno de los procesos referidos en los anteriores apartados, se obtienen las siguientes cifras medias:

- Adulto de vida sedentaria: 1.800 a 2.000 kcal/día.
- Adulto con trabajo muscular medio: 2.300 a 2.400 kcal/día.

- Adulto con notable actividad muscular: 3.000 o más kcal/día.
- Lactante de 1 a 6 meses: 110 a 140 kcal/kg/día.
- Lactante de 6 a 12 meses: 100 a 120 kcal/kg/día.
- Niño mayor: 80 a 100 kcal/kg/día.

Existe una fórmula que se puede aplicar de una forma no exacta a cada individuo:

$$\text{Consumo diario total} = \text{GEB} + \text{AF} + \text{ADE}$$

Siendo GEB el gasto energético basal, AF la actividad física, y ADE la acción dinámico específica. De forma aproximada se puede considerar la siguiente fórmula:

$$\text{GEB} = \text{Peso} \times K$$

Tomando K, según la constitución de cada individuo los siguientes valores:

- Delgado: 27
- Medio: 20
- Grueso: 17
- Obeso: 15

AF equivale más o menos a :

- Actividad leve: 1/3 GEB
- Actividad moderada: 1/2 GEB
- Actividad intensa: GEB

Finalmente: $\text{ADE} = (\text{GEB} + \text{AF}) \times 0,1$

8. PESO IDEAL

Existen muchas fórmulas, entre ellas la del Metropolitan life Assistance que, como las demás, relacionan el peso con la talla:

$$\text{PI} = 50 + 0,75 \times (\text{talla} - 150)$$

Otro dato de interés, sobre el que se trata en el capítulo dedicado a los **parámetros antropométricos** es el índice de Quetelet o de masa corporal.

9. EVALUACION DEL ESTADO NUTRICIONAL

Sería muy largo explicarla de forma práctica; nos limitaremos a citar la importancia de los siguientes datos: Talla, peso, pliegue del tríceps y subescapular, medición de la masa magra a través del perímetro braquial, índice de creatinina y

concentraciones de albúmina y transferrina. En el siguiente capítulo se presentan en gráficas los parámetros antropométricos citados en relación con el crecimiento.

10. RECOMENDACIONES NUTRICIONALES

Se considera que la dieta ideal es aquella que permite obtener un máximo del 15% de las proteínas, un máximo del 30% de las grasas y un mínimo del 55% de los hidratos de carbono en relación con la energía total. Considerando que un gramo de proteínas aporta 4 kcal, un gramo de hidratos de carbono lo mismo, y uno de grasas unas 9 kcal, la proporción de cada uno de estos componentes en los alimentos debe ser diferente a los porcentajes antes mencionados. La participación de estos tres principios en la masa total del alimento para alcanzar esos 15, 30 y 55% debe ser en la proporción de 1, 1, 4, para las proteínas, grasas e hidratos de carbono respectivamente. Teniendo en cuenta que los dos primeros porcentajes eran los máximos aceptables y el tercero el mínimo considerable.

Como conclusión, se deben escoger aquellos alimentos con menor cantidad de grasas, dentro de éstas rechazar las que tengan una importante composición de grasas saturadas (por su asociación a las alteraciones cardiovasculares) y elegir el producto en el que las proteínas y las grasas están presentes en un porcentaje similar mientras que los hidratos de carbono al menos lo cuadrupliquen.

CAPITULO

XVI

DESARROLLO
INFANTIL.
PARAMETROS
ANTROPOMOR-
FICOS

En este capítulo se ofrece información acerca de las distintas facetas del desarrollo, tanto en su vertiente fisiológica como psicológica. Durante el desarrollo se producen dos procesos, el del crecimiento, que puede definirse como un incremento de la masa y el volumen, medidos normalmente por la altura y el peso, y la maduración, por la que se van formando una serie de estructuras (dientes, huesos, etc.) para conseguir realizar la función que tienen encomendada.

1. VALORACION DEL RECIEN NACIDO

Se emplea el test de Apgar, que se reproduce en la tabla 20. Se debe valorar la misma al primer, quinto y décimo minutos de vida. La primera valoración orienta sobre las medidas a adoptar, la segunda sobre la eficacia de las mismas y el pronóstico vital y neurológico del niño.

Una puntuación inicial de 7 a 10 es óptima e indica ausencia de depresión. Existe depresión moderada cuando los valores oscilan entre 4 y 6, situación en que se debe administrar oxígeno por mascarilla. El Apgar inferior a 3 en el primer instante, ó 5 a los cinco minutos, indica depresión grave y necesidad de dos reanimadores para realizar intubación endotraqueal y cateterización de los vasos umbilicales para perfusión de bicarbonato.

Puntuación	Signo				
	Tono muscular	Respuesta sonda nasal	Color	Respiración	Frecuencia cardíaca
0	Ausente	Ninguna	Azul o pálido	Ausente	Ausente
1	Semiflexión de miembros	Ligera	Cuerpo rosado Miembros azules	Bradipnea o irregular	Menor de 100
2	Movimientos activos	Tos o estornudo	Todo rosado	Amplia o llanto o llanto	Mayor de 100

Tabla 20: Test de Apgar.

Cuando el niño supera la situación se deberá vigilar estrechamente durante las primeras 24 horas del día; cuando no se recupera la actividad cardíaca pasados 15 minutos habrá que pensar en que es inútil persistir en el intento.

2. CRECIMIENTO

El antiguo concepto de evaluar el estado de crecimiento mediante la consulta de unas tablas se ha modificado profundamente. Ciertamente que esos datos siguen aportando un interés estadístico porcentual, pero deberán tenerse en cuenta otros datos sobre la marcha de diversas funciones estáticas y dinámicas, de osificación, endocrinas, etc.. Un sencillo ejemplo bastará para probar esta tesis: si un niño, a los 15 años, con una talla que excede 5 ó 6 cm la normal, ha completado casi totalmente su osificación, será un sujeto bajo, ya que su crecimiento está casi terminado. Por el contrario, otro niño con talla inferior a la normal, pero cuya osificación está retardada por razones endocrinológicas, crecerá hasta los límites normales tan pronto se normalice su situación, por lo que al final podrá ser más alto que el niño del ejemplo anterior.

Por ello, si se desea emitir un juicio exacto sobre el estado de crecimiento en un momento determinado y para poder hacer un pronóstico, se precisarán una serie de datos: edad, sexo, peso, talla, osificación, metabolismo, estado endocrinológico, nivel intelectual, etc..

2.1. *Peso*

Para valorar este parámetro se deberá considerar el sexo y la edad del sujeto (Fig. 5, 6, 7 y 8). El incremento del peso en el niño no es lineal durante todos los años de crecimiento, sino que presenta fases de mayor intensidad, como la adolescencia, en la que se puede apreciar un pico (Fig. 9, 10, 11 y 12).

2.2. *Talla*

Tal como se indicaba con el peso, siempre se debe considerar el sexo y la edad a la hora de valorar las cifras de longitud o altura del sujeto (Fig. 5, 6, 7 y 8). El incremento de la talla tampoco es lineal con el tiempo, tal como sucedía con el peso, sino que desde el nacimiento se puede apreciar un descenso del mismo hasta el momento del pico puberal (Fig. 9, 10, 11 y 12).

2.3. *Relación entre peso y talla*

En las figuras 13, 14, 15 y 16 se relacionan los dos últimos parámetros estudiados, ya que también es imprescindible conocer la talla del niño para considerar si el peso es o no el adecuado.

NIÑOS: 0 a 2 años
LONGITUD
PESO

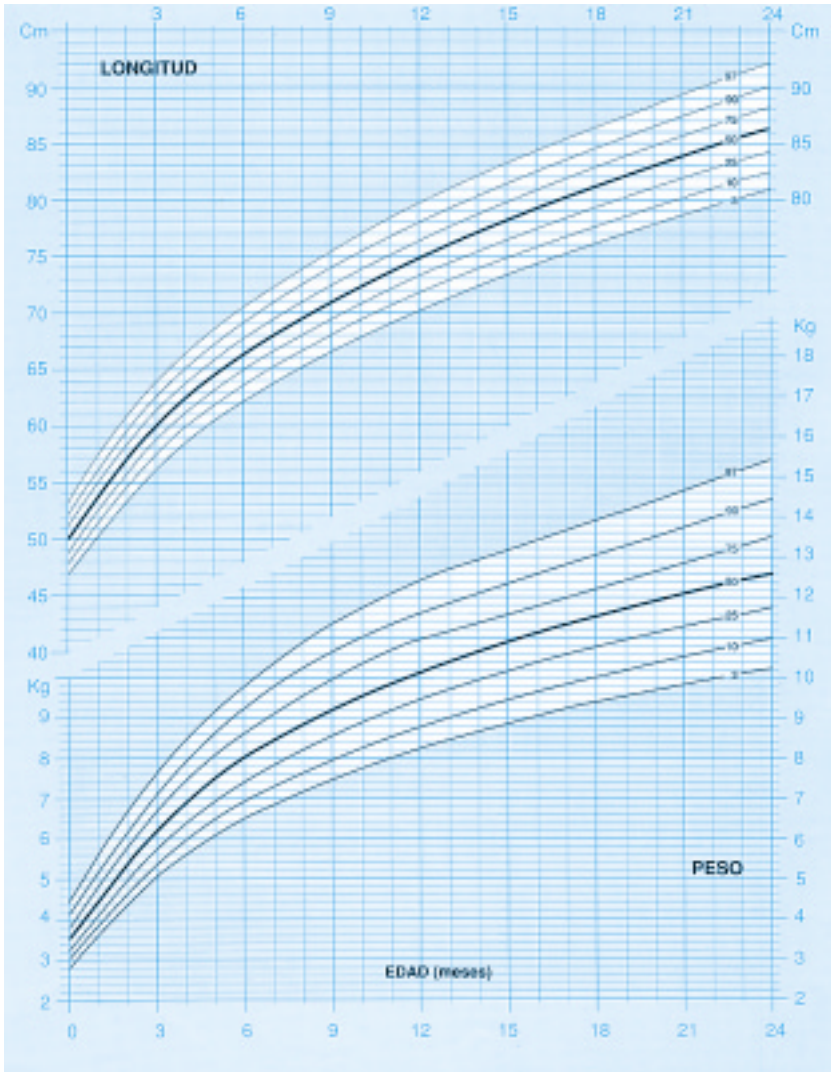


Figura 5: Estudio longitudinal de crecimiento.
INSTITUTO DE INVESTIGACION SOBRE CRECIMIENTO Y DESARROLLO.
FUNDACION F. ORBEGOZO EIZAGUIRRE.
María Díaz de Haro, 10 bis, 48013 BILBAO.

NIÑOS: 2 a 18 años

TALLA

PESO

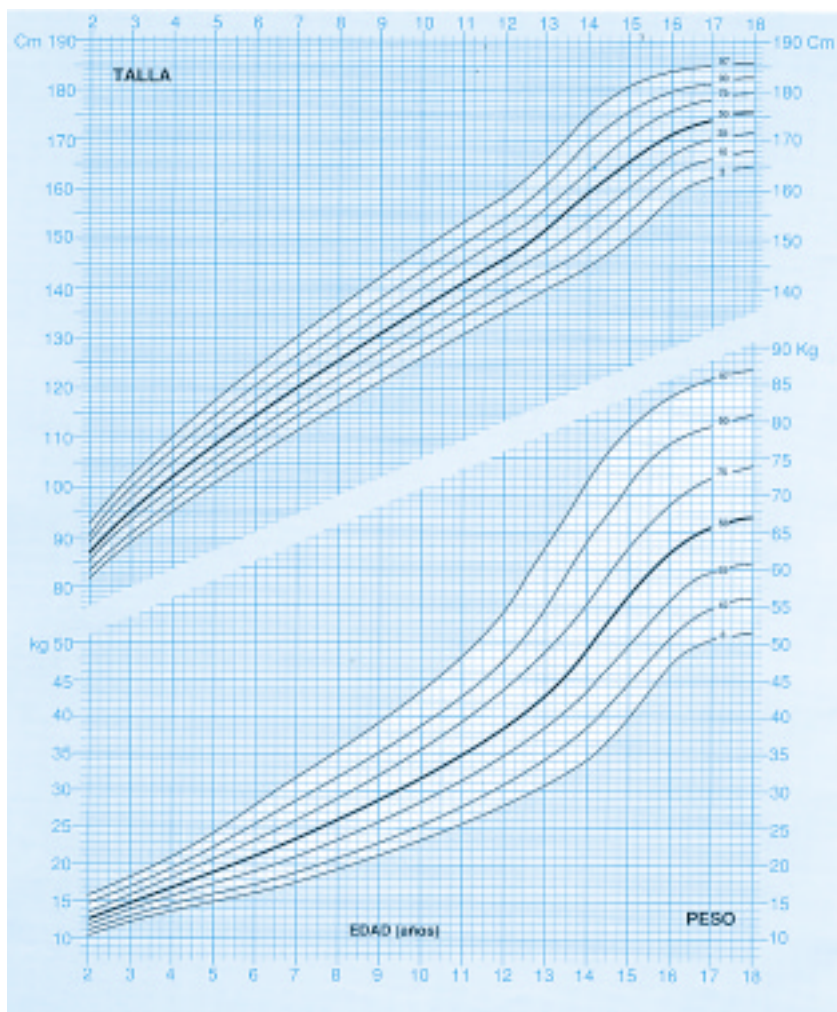


Figura 6: Estudio longitudinal de crecimiento.

INSTITUTO DE INVESTIGACION SOBRE CRECIMIENTO Y DESARROLLO.

FUNDACION F. ORBEGOZO EIZAGUIRRE.

María Díaz de Haro, 10 bis, 48013 BILBAO.

NIÑAS: 0 a 2 años
LONGITUD
PESO

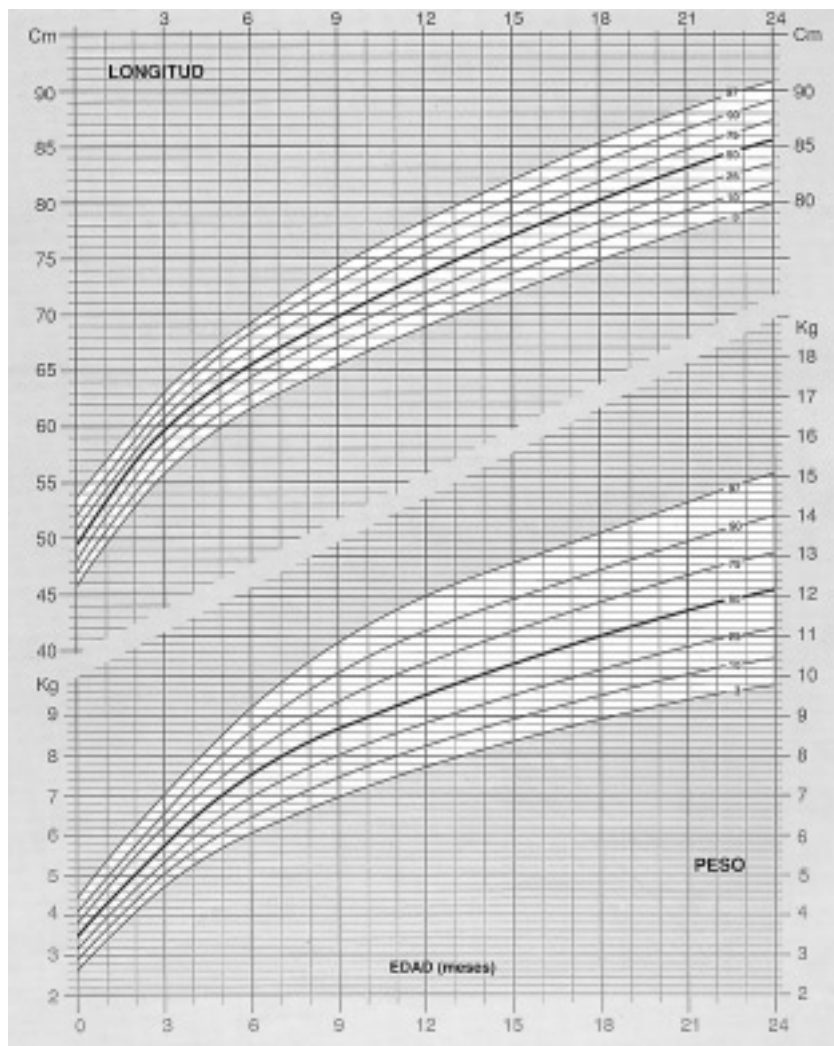


Figura 7: Estudio longitudinal de crecimiento.
 INSTITUTO DE INVESTIGACION SOBRE CRECIMIENTO Y DESARROLLO.
 FUNDACION F. ORBEGOZO EIZAGUIRRE.
 María Díaz de Haro, 10 bis, 48013 BILBAO.

NIÑAS: 2 a 18 años

TALLA

PESO

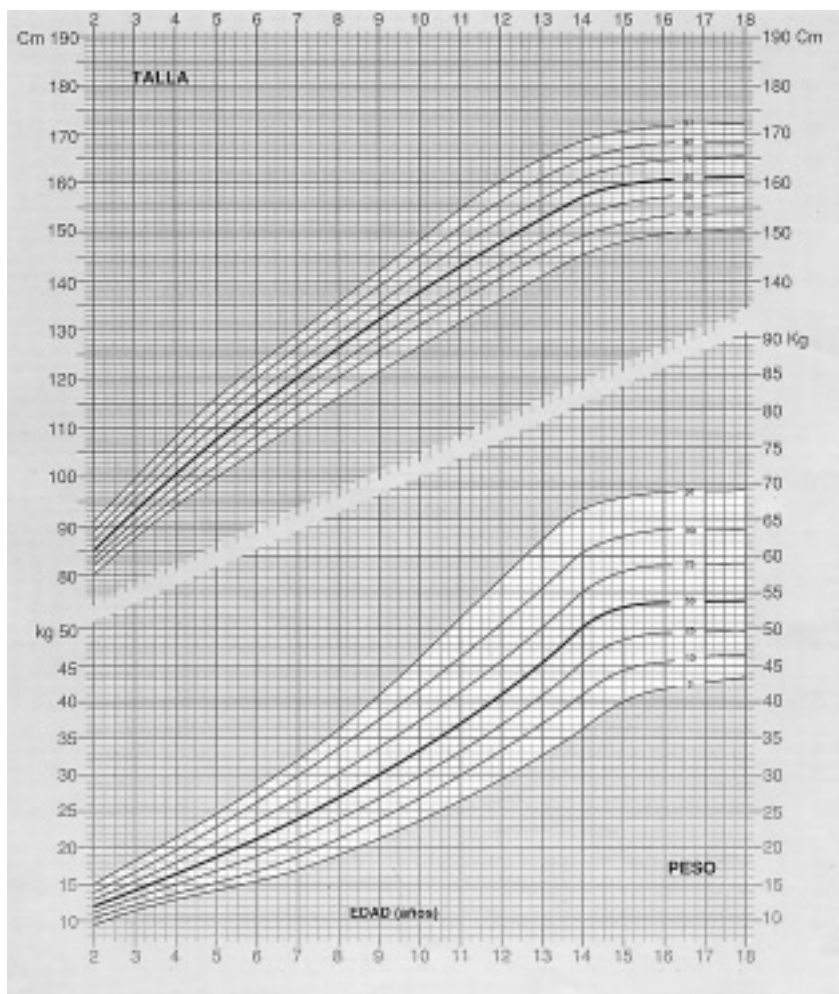


Figura 8: Estudio longitudinal de crecimiento.

INSTITUTO DE INVESTIGACION SOBRE CRECIMIENTO Y DESARROLLO.

FUNDACION F. ORBEGOZO EIZAGUIRRE.

María Díaz de Haro, 10 bis, 48013 BILBAO.

NIÑOS: 0 a 2 años
INCREMENTO DE PESO
INCREMENTO DE LONGITUD

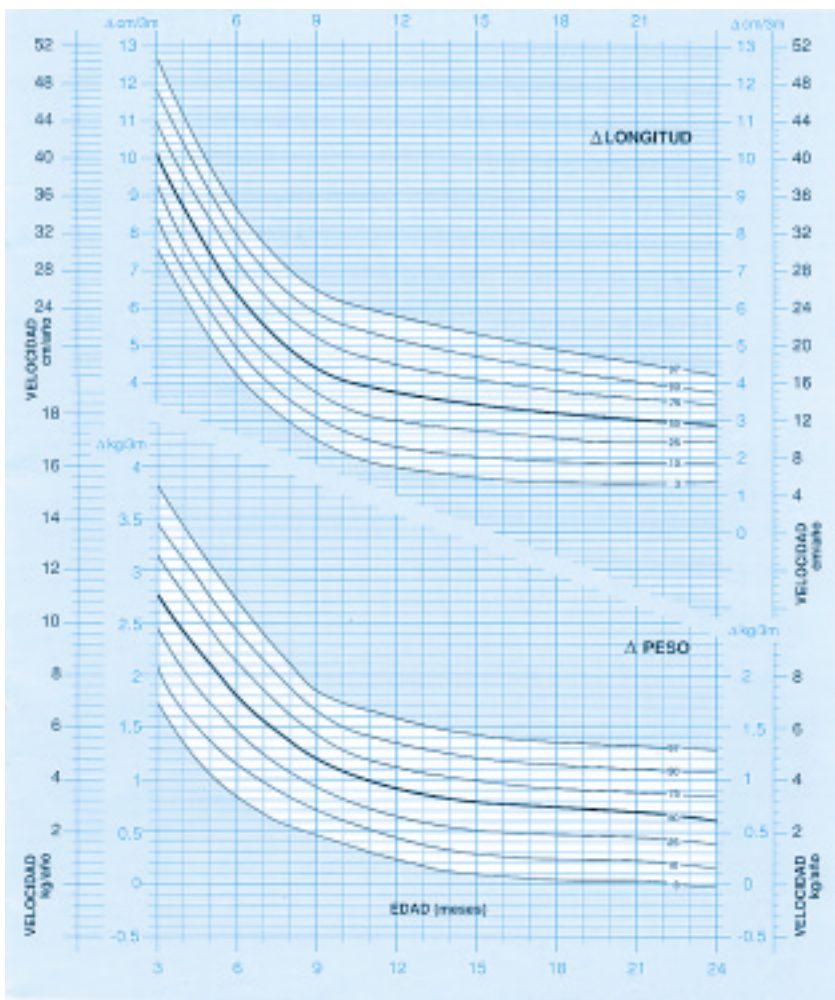


Figura 9: Estudio longitudinal de crecimiento.
*INSTITUTO DE INVESTIGACION SOBRE CRECIMIENTO Y DESARROLLO.
FUNDACION F. ORBEGOZO EIZAGUIRRE.
María Díaz de Haro, 10 bis, 48013 BILBAO.*

NIÑOS: 0 a 18 años
INCREMENTO DE PESO
INCREMENTO DE TALLA

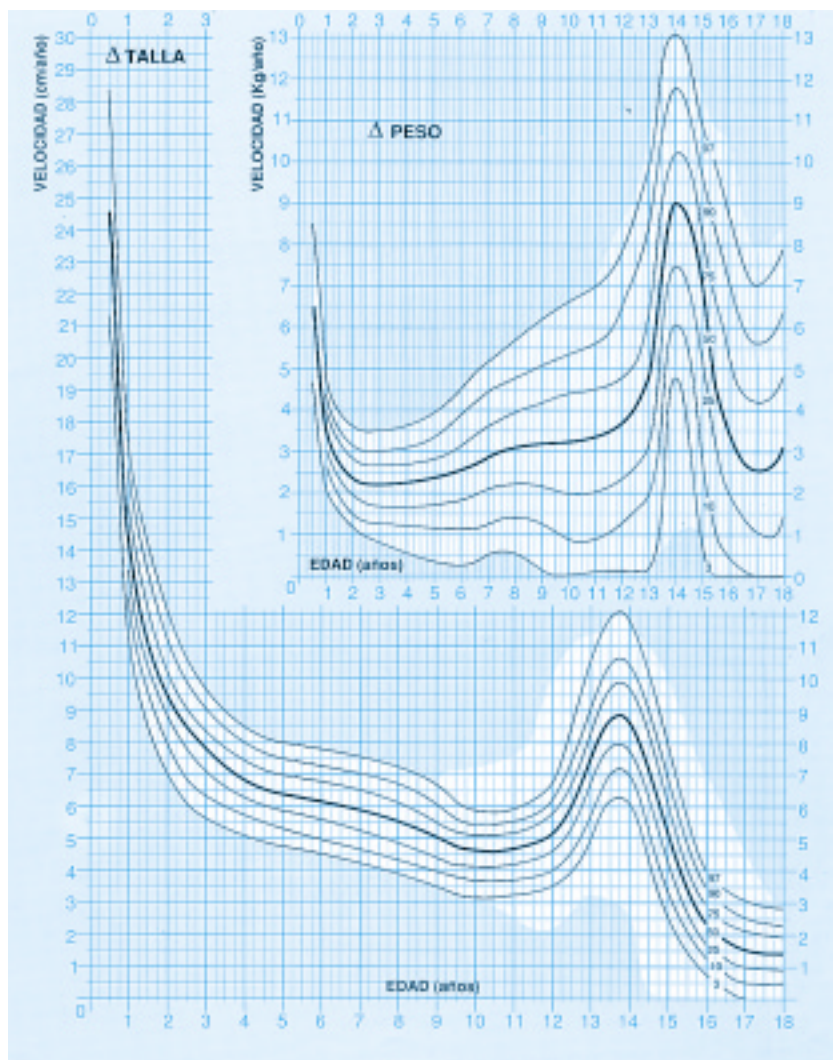


Figura 10: Estudio longitudinal de crecimiento.
 INSTITUTO DE INVESTIGACION SOBRE CRECIMIENTO Y DESARROLLO.
 FUNDACION F. ORBEGOZO EIZAGUIRRE.
 María Díaz de Haro, 10 bis, 48013 BILBAO.

NIÑAS: 0 a 2 años
INCREMENTO DE PESO
INCREMENTO DE LONGITUD

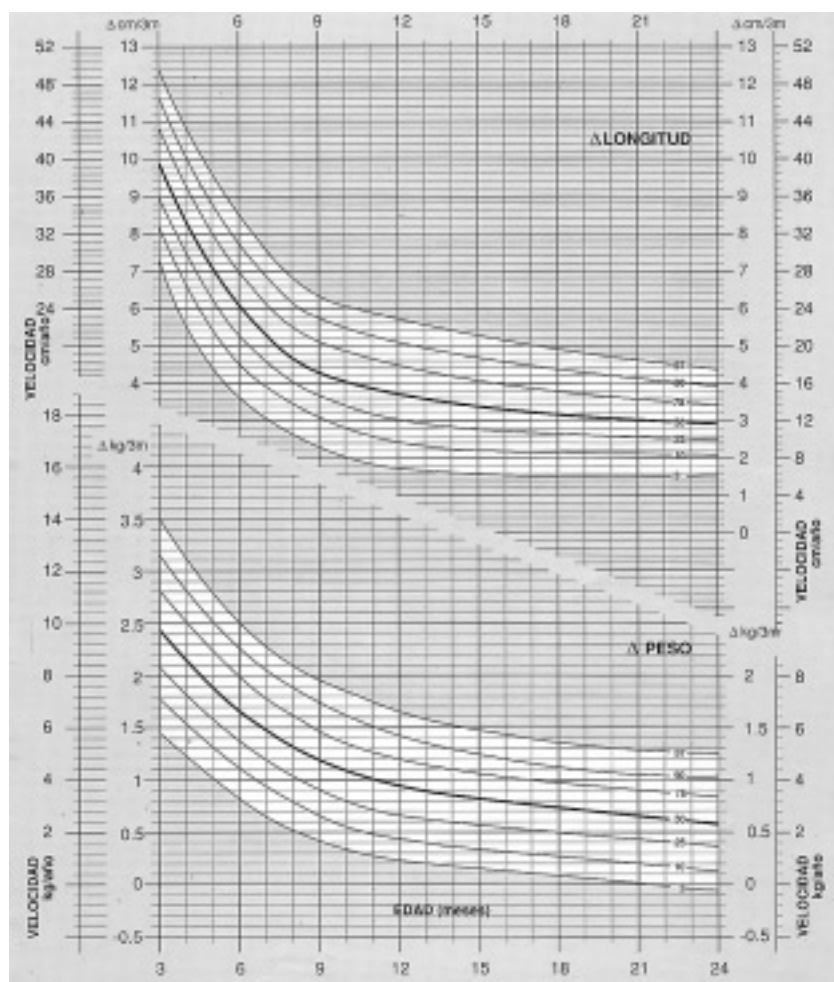


Figura 11: Estudio longitudinal de crecimiento.
 INSTITUTO DE INVESTIGACION SOBRE CRECIMIENTO Y DESARROLLO.
 FUNDACION F. ORBEGOZO EIZAGUIRRE.
 María Díaz de Haro, 10 bis, 48013 BILBAO.

NIÑAS: 0 a 18 años
INCREMENTO DE PESO
INCREMENTO DE TALLA

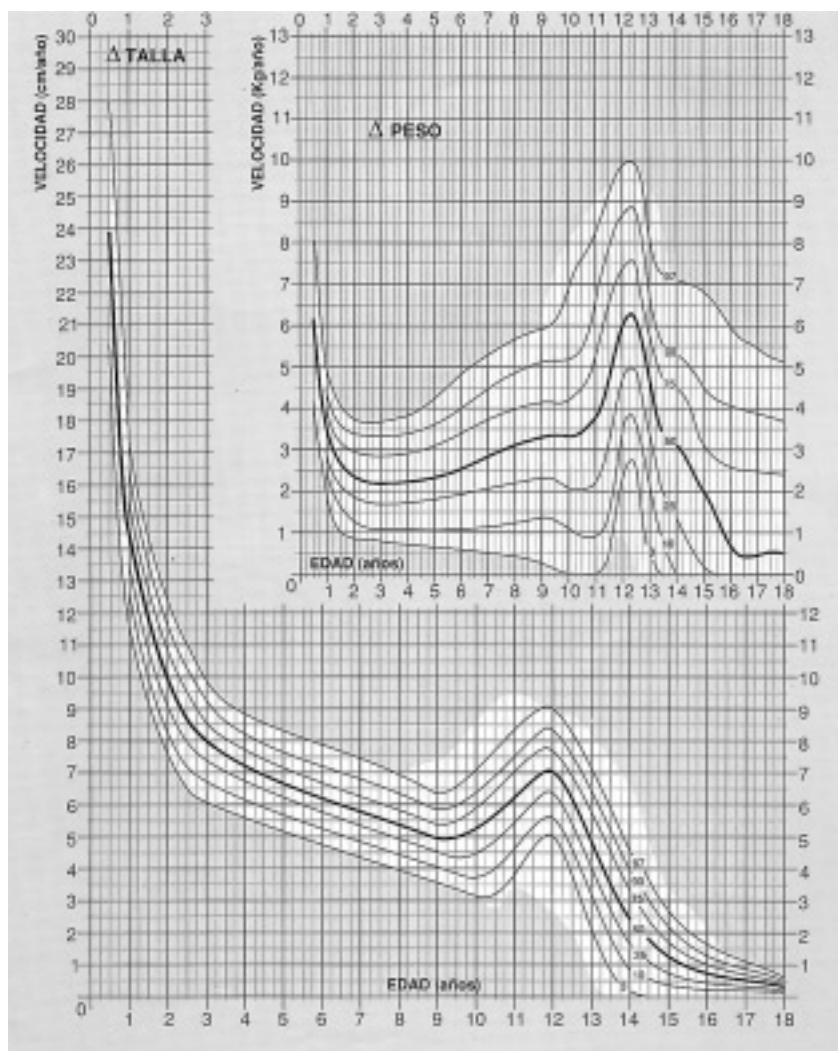


Figura 12: Estudio longitudinal de crecimiento.
 INSTITUTO DE INVESTIGACION SOBRE CRECIMIENTO Y DESARROLLO.
 FUNDACION F. ORBEGOZO EIZAGUIRRE.
 María Díaz de Haro, 10 bis, 48013 BILBAO.

NIÑOS: 0 a 2 años
PERIMETRO CRANEAL
PESO-LONGITUD

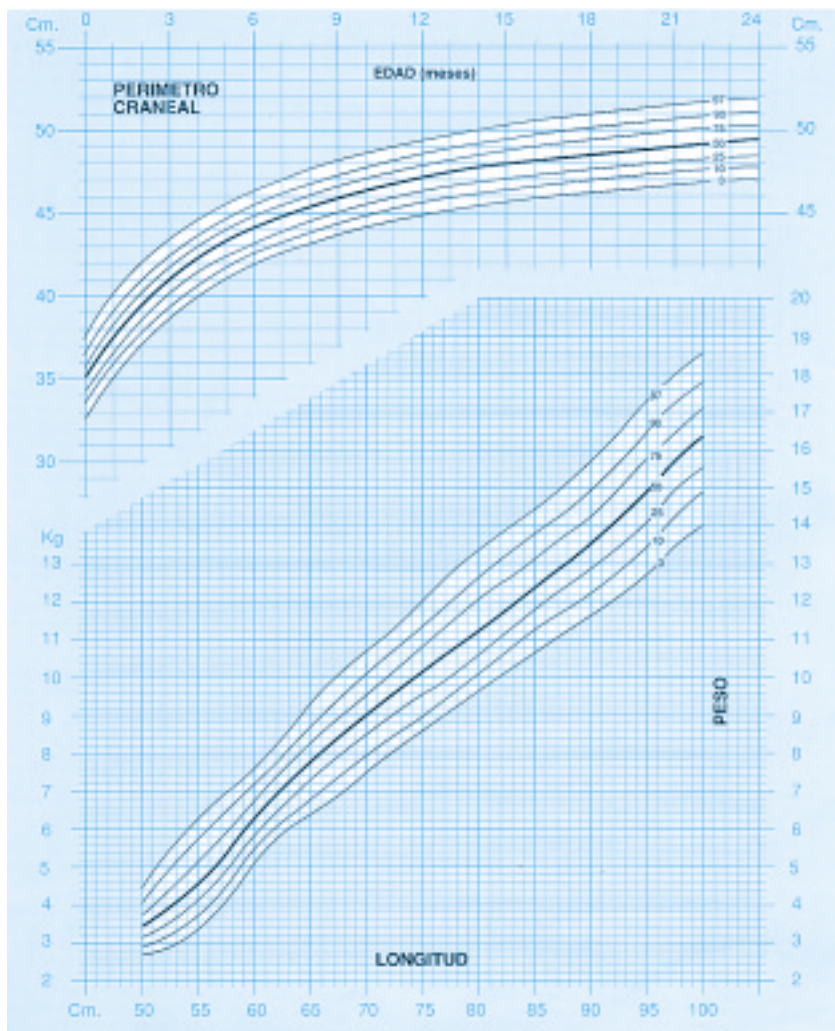


Figura 13: Estudio longitudinal de crecimiento.
INSTITUTO DE INVESTIGACION SOBRE CRECIMIENTO Y DESARROLLO.
FUNDACION F. ORBEGOZO EIZAGUIRRE.
María Díaz de Haro, 10 bis, 48013 BILBAO.

NIÑOS PESO-TALLA

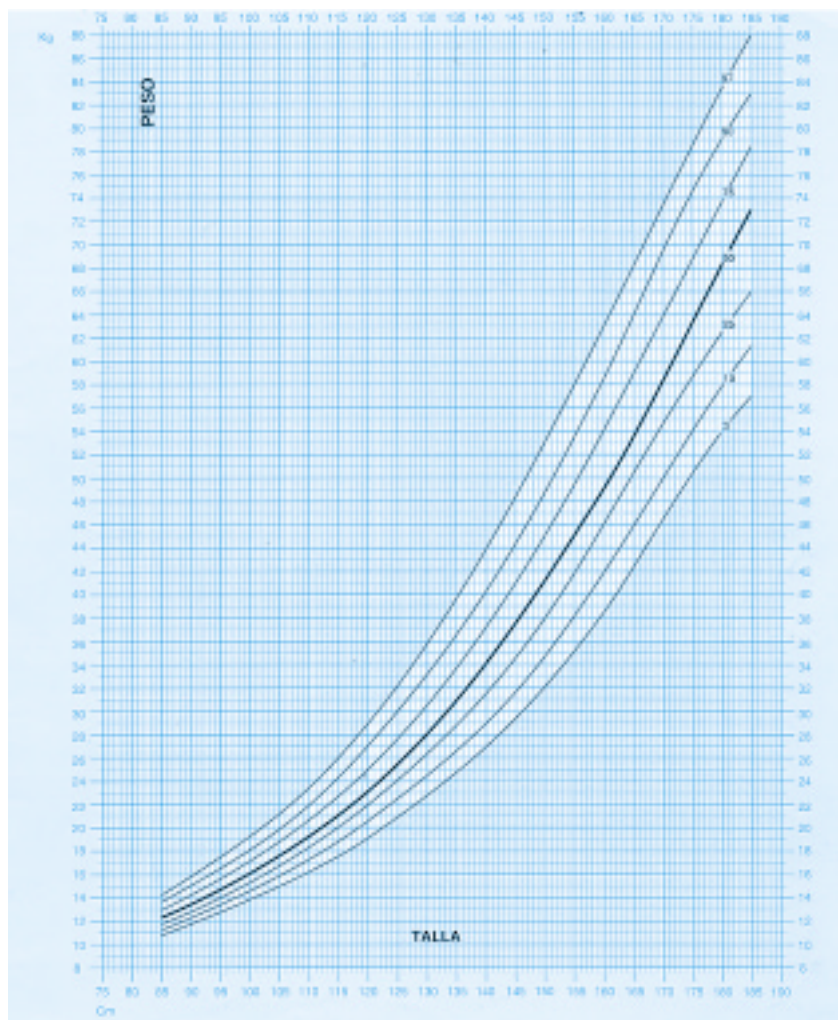


Figura 14: Estudio longitudinal de crecimiento.
 INSTITUTO DE INVESTIGACION SOBRE CRECIMIENTO Y DESARROLLO.
 FUNDACION F. ORBEGOZO EIZAGUIRRE.
 María Díaz de Haro, 10 bis, 48013 BILBAO.

NIÑAS: 0 A 2 años
PERIMETRO CRANEAL
PESO-LONGITUD

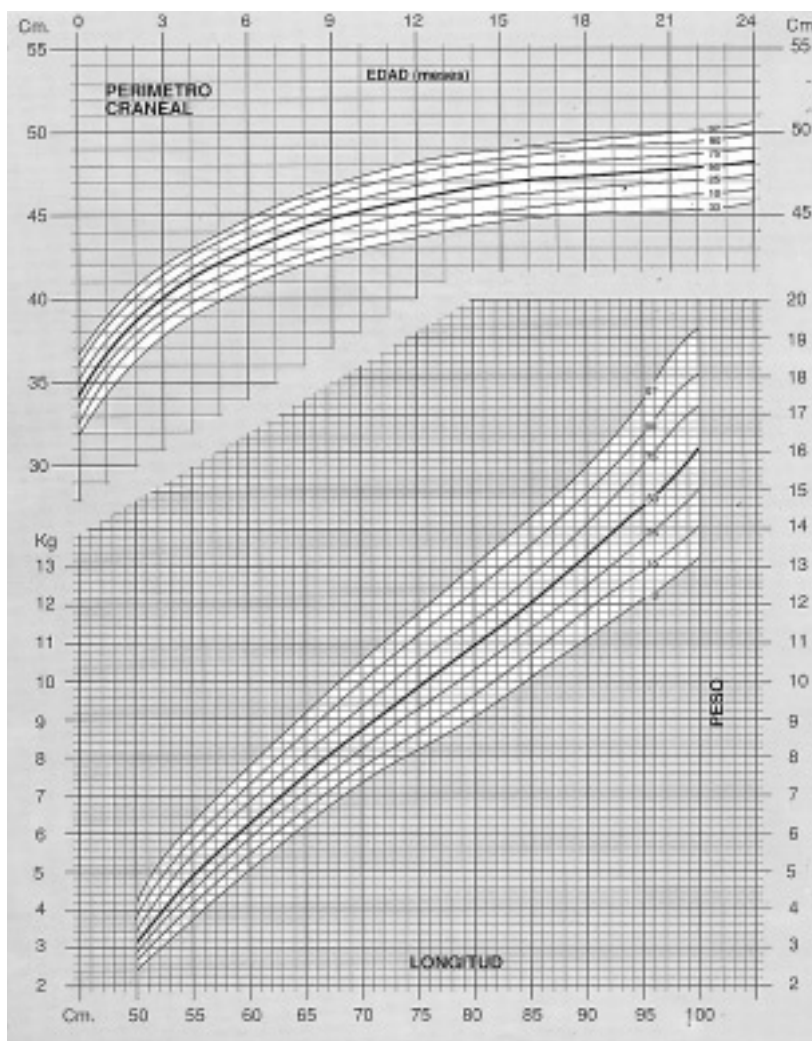


Figura 15: Estudio longitudinal de crecimiento.
 INSTITUTO DE INVESTIGACION SOBRE CRECIMIENTO Y DESARROLLO.
 FUNDACION F. ORBEGOZO EIZAGUIRRE.
 María Díaz de Haro, 10 bis, 48013 BILBAO.

NIÑAS PESO-TALLA

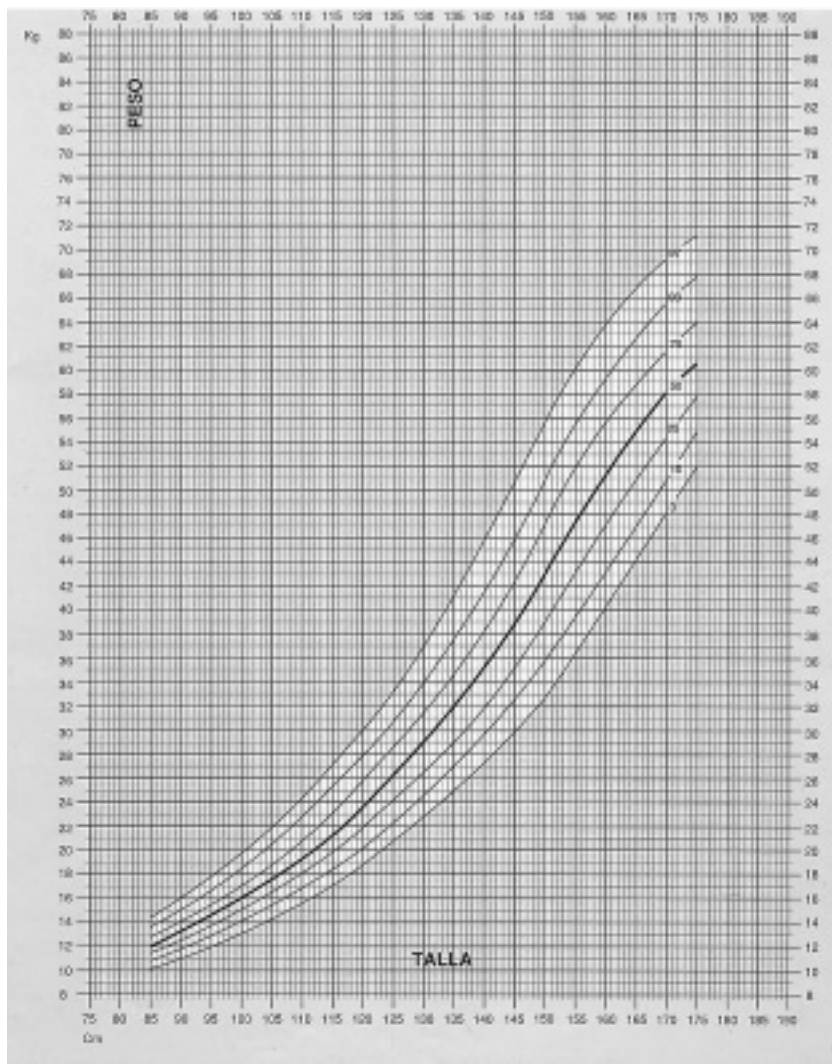


Figura 16: Estudio longitudinal de crecimiento.
 INSTITUTO DE INVESTIGACION SOBRE CRECIMIENTO Y DESARROLLO.
 FUNDACION F. ORBEGOZO EIZAGUIRRE.
 María Díaz de Haro, 10 bis, 48013 BILBAO.

2.4. Determinación de la superficie corporal

Muchas veces se precisa establecer cálculos en relación con la superficie corporal del sujeto. Esta puede deducirse de la siguiente fórmula:

$$S = \log P \times 0,425 + \log H \times 0,725 + 1,8564$$

En la que S es la superficie corporal en cm², P el peso en kg y H la talla en cm.

Un valor aproximado para personas de uno a quince años puede deducirse de la siguiente fórmula, sumamente sencilla:

$$S = (7 \times \text{edad} + 35) / 100 \text{ m}^2$$

Finalmente se ofrece en la figura 17 un ábaco por el que resulta de la mayor facilidad el cálculo de la superficie corporal en relación con el peso y la talla del paciente.

2.5. Relación entre el peso y la superficie corporal. Índice de masa corporal

El índice de masa corporal (BMI) o índice de Quetelet se calcula mediante la fórmula siguiente:

$$\text{BMI} = \text{Peso (kg)} / \text{Talla (m}^2\text{)}$$

Es un parámetro muy valioso para determinar el estado nutricional del individuo. Valores por encima de 25 se consideran como obesidad. En las figuras 18 y 19 se pueden apreciar los percentiles teóricos según la edad y el sexo.

2.6. Perímetro torácico

En la tabla 21 se muestra el perímetro medio torácico por edades.

EDAD	PERIMETRO (cm)
Nacimiento	33
Seis meses	40
Un año	47
Dos años	50
Tres años	52
Seis años	56
Diez años	64
Quince años	78
Tabla 21: Perímetro torácico medio por edades.	

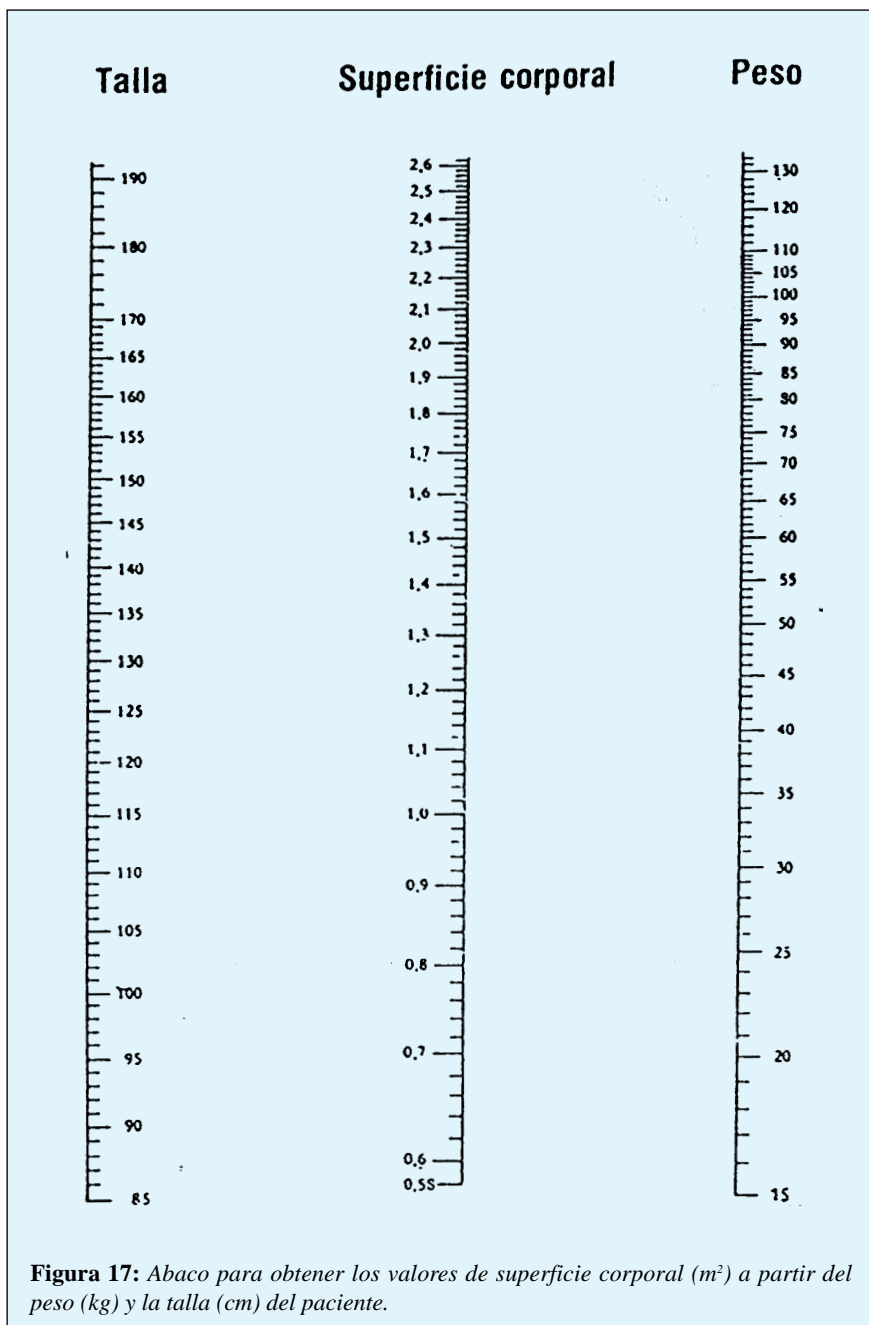


Figura 17: Abaco para obtener los valores de superficie corporal (m^2) a partir del peso (kg) y la talla (cm) del paciente.

NIÑOS: 0 a 18 años
INDICE DE MASA
CORPORAL (Kg/m²)

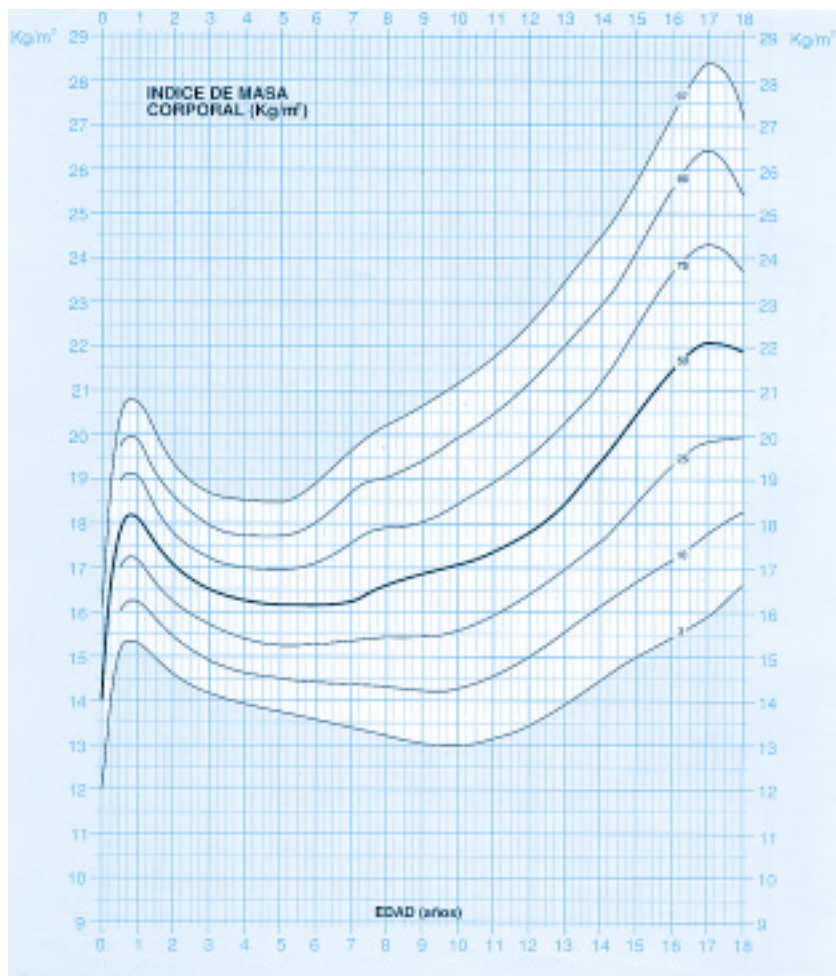


Figura 18: Estudio longitudinal de crecimiento.
 INSTITUCION DE INVESTIGACION SOBRE CRECIMIENTO Y DESARROLLO.
 FUNDACION F. ORBEGOZO EIZAGUIRRE.
 María Díaz de Haro, 10 bis, 48013 BILBAO.

NIÑAS: 0 a 18 años
INDICE DE MASA
CORPORAL (Kg/m²)

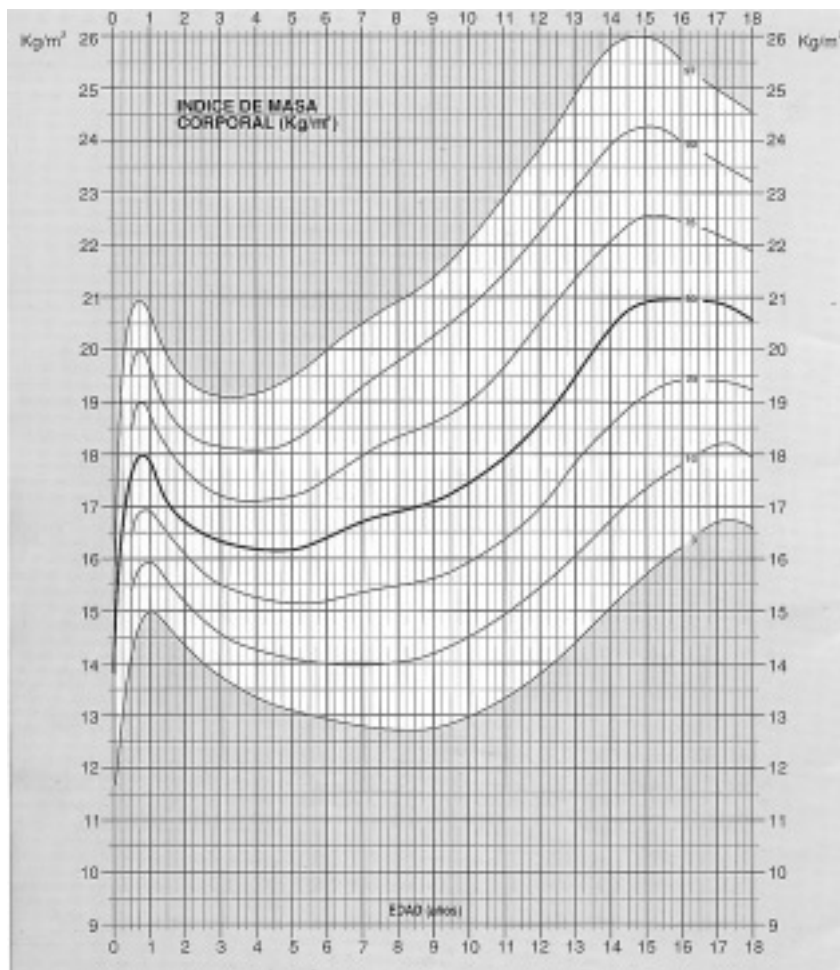


Figura 19: Estudio longitudinal de crecimiento.
 INSTITUTO DE INVESTIGACION SOBRE CRECIMIENTO Y DESARROLLO.
 FUNDACION F. ORBEGOZO EIZAGUIRRE.
 María Díaz de Haro, 10 bis, 48013 BILBAO.

2.7. *Perímetro craneal*

Este parámetro es más importante conocerlo durante los primeros meses de la vida, tanto para valoración del desarrollo como para detectar una posible patología intracraneal (Fig. 13, 15, 21 y 22).

2.8.. *Otros parámetros*

Tal como se citó en el anterior apartado de **Metabolismo y Nutrición**, existen otros parámetros que son de gran interés al valorar el estado nutricional. Es el caso del perímetro del brazo y de los pliegues tricípital y subescapular (Fig. 22, 23, 24 y 25).

3. DENTICION

En la tabla 22 se muestran las edades en que se suelen dar las denticiones.

DIENTES	1ª DENTICION (meses)	2ª DENTICION (años)
Incisivos medios	6º a 9º	6º a 8º
Incisivos laterales	9º a 12º	7º a 9º
Premolares	12º a 18º	8º a 10º
Caninos	18º a 24º	11º a 12º
Segundos molares	24º a 30º	11º a 12º
Terceros molares		6º a 7º
Cuartos molares		12º a 15º
Quintos molares		Después de la pubertad

Tabla 22: Edades de dentición primaria y secundaria.

4. OSIFICACION

En el esqueleto, después del proceso de osificación inicial del cartílago o mesénquima preexistente, los huesos que originariamente adoptan formas esféricas o tubulares cambian de forma, con el desarrollo de tuberosidades, excrecencias y depresiones características. El grado de maduración se designa como edad del esqueleto o edad ósea, indicando el promedio de edad, que en los sujetos normales poseen el mismo grado de diferenciación. La aparición de centros primarios o secundarios durante la primera edad y la fusión de estos centros durante la pubertad determinan el grado de maduración.

NIÑOS: 2 a 18 años
PERIMETRO CRANEAL
TALLA SENTADO

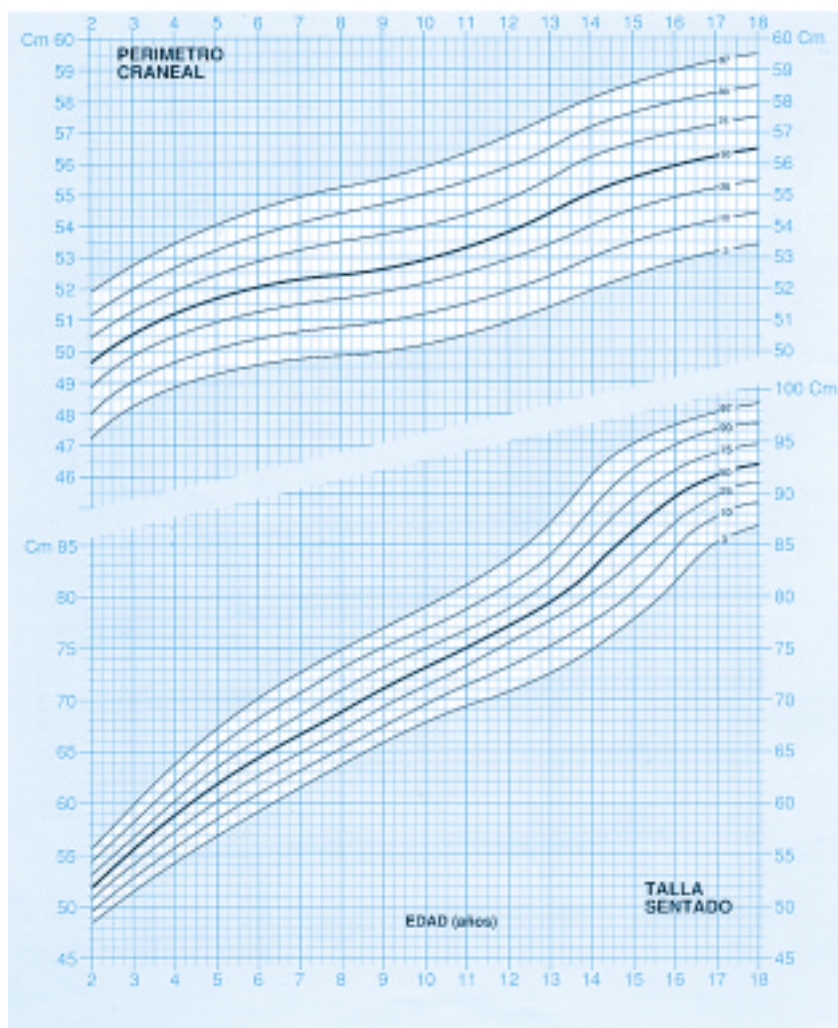


Figura 20: Estudio longitudinal de crecimiento.
 INSTITUTO DE INVESTIGACION SOBRE CRECIMIENTO Y DESARROLLO.
 FUNDACION F. ORBEGOZO EIZAGUIRRE.
 María Díaz de Haro, 10 bis, 48013 BILBAO.

NIÑAS: 2 a 18 años
PERIMETRO CRANEAL
TALLA SENTADO

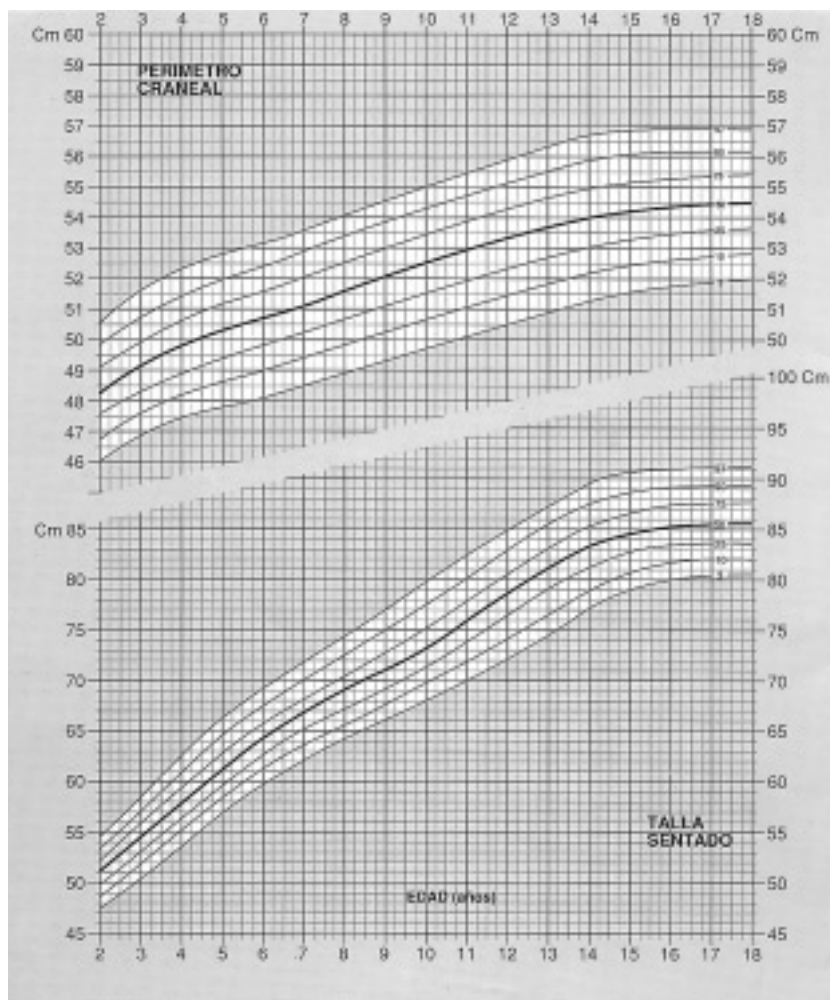


Figura 21: Estudio longitudinal de crecimiento.
 INSTITUTO DE INVESTIGACION SOBRE CRECIMIENTO Y DESARROLLO.
 FUNDACION F. ORBEGOZO EIZAGUIRRE.
 María Díaz de Haro, 10 bis, 48013 BILBAO.

NIÑOS: 0 a 18 años
PERIMETRO BRAZO
PLIEGUE TRICEPS

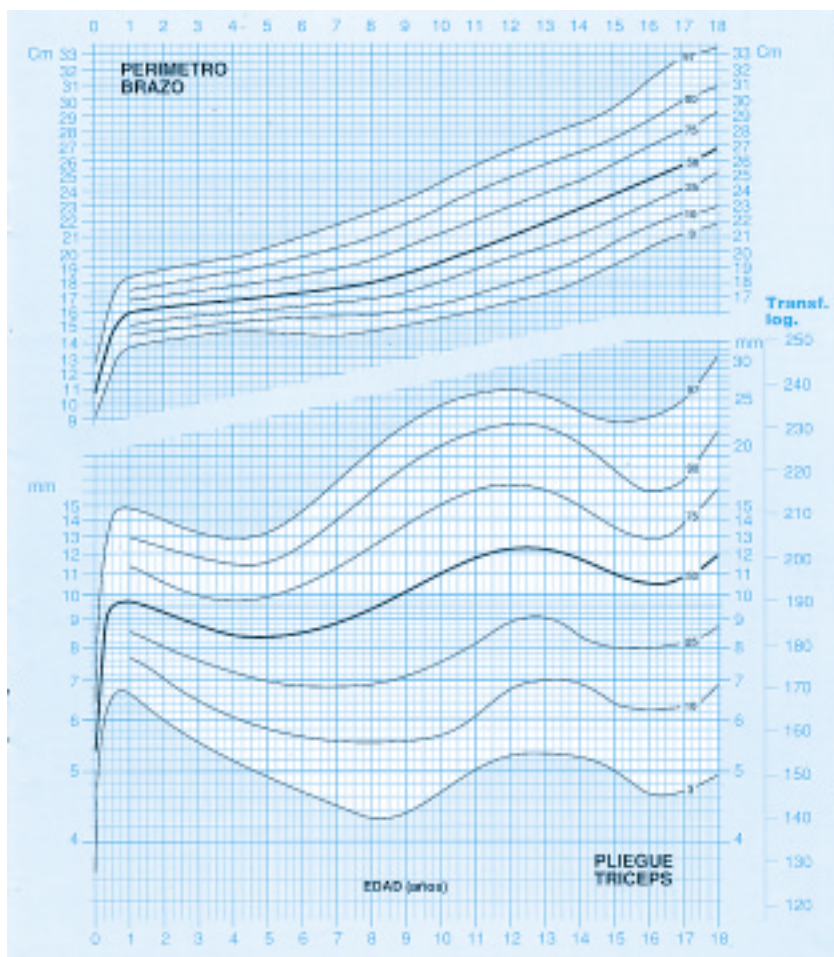


Figura 22: Estudio longitudinal de crecimiento.
 INSTITUTO DE INVESTIGACION SOBRE CRECIMIENTO Y DESARROLLO.
 FUNDACION F. ORBEGOZO EIZAGUIRRE.
 María Díaz de Haro, 10 bis, 48013 BILBAO.

NIÑOS: 0 a 18 años
PLIEGUE SUBESCAPULAR

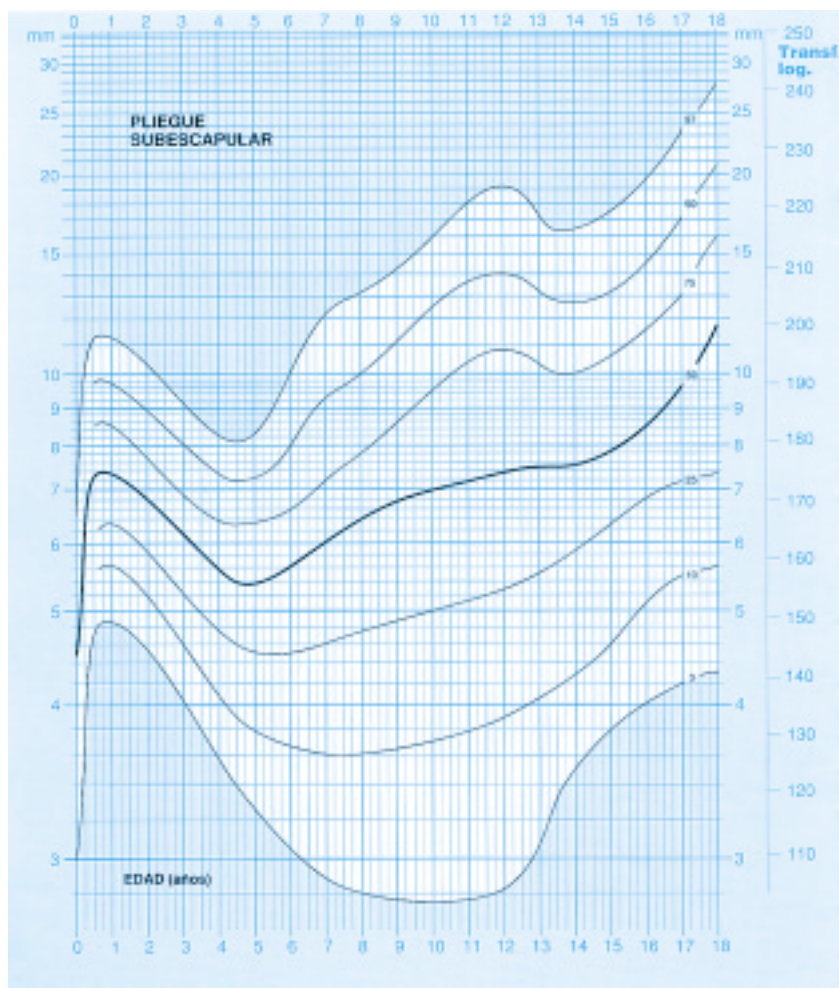


Figura 23: Estudio longitudinal de crecimiento.
 INSTITUTO DE INVESTIGACION SOBRE CRECIMIENTO Y DESARROLLO.
 FUNDACION F. ORBEGOZO EIZAGUIRRE.
 María Díaz de Haro, 10 bis, 48013 BILBAO.

NIÑAS: 0 a 18 años
PERIMETRO BRAZO
PLIEGUE TRICEPS

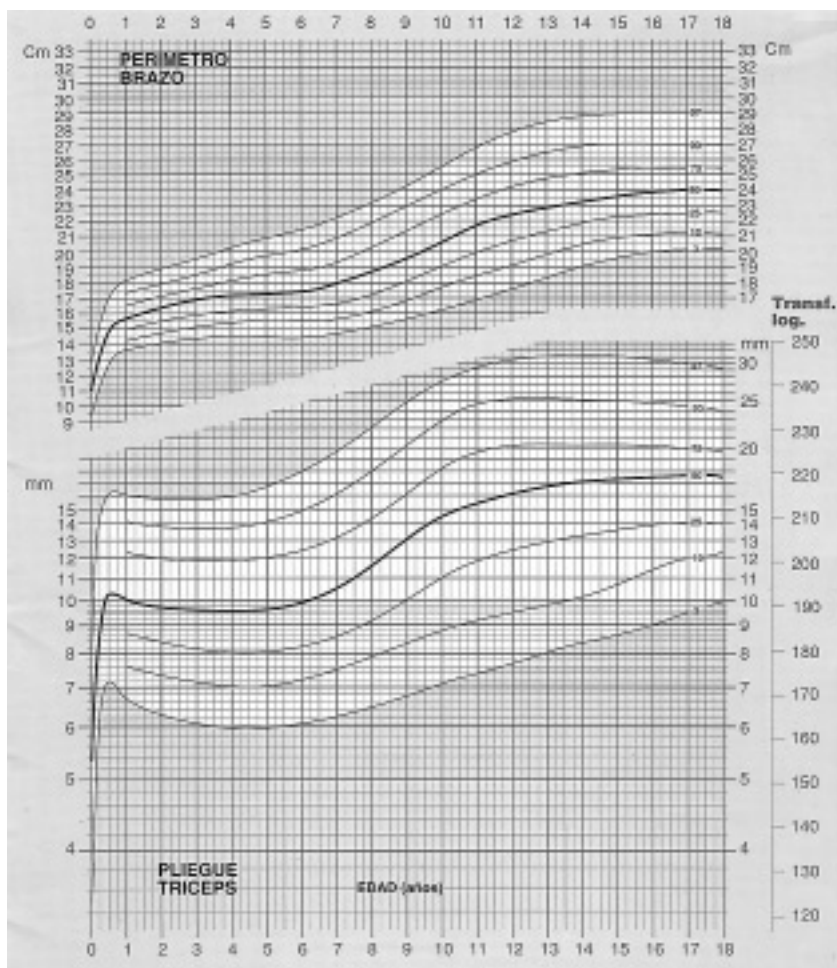


Figura 24: Estudio longitudinal de crecimiento.
 INSTITUTO DE INVESTIGACION SOBRE CRECIMIENTO Y DESARROLLO.
 FUNDACION F. ORBEGOZO EIZAGUIRRE.
 María Díaz de Haro, 10 bis, 48013 BILBAO.

NIÑAS: 0 a 18 años
PLIEGUE SUBESCAPULAR

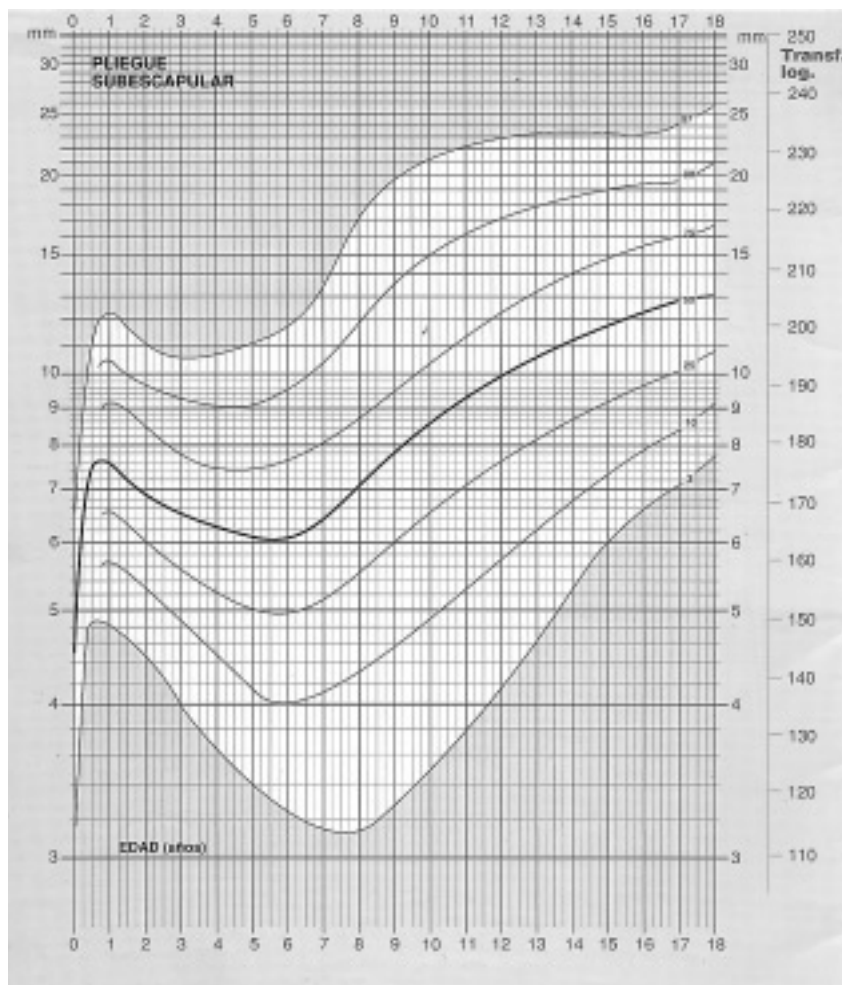


Figura 25: Estudio longitudinal de crecimiento.
 INSTITUTO DE INVESTIGACION SOBRE CRECIMIENTO Y DESARROLLO.
 FUNDACION F. ORBEGOZO EIZAGUIRRE.
 María Díaz de Haro, 10 bis, 48013 BILBAO.

Generalmente, las radiografías para estudiar el estado de osificación suelen practicarse sobre la mano y la muñeca, aunque también se realizan del pie y del seno esfenoidal.

Se mencionarán en la tabla 23 los puntos de osificación más importantes y su cronología. No se hace referencia a los que ya han hecho su aparición antes del nacimiento.

5. DESARROLLO PSICOMOTOR

Para evaluar el desarrollo psicomotor en la infancia se toman como referencia unos signos que aparecen característicamente en cada una de las edades del niño (tabla 24).

HUESOS	PUNTOS DE OSIFICACION HUMERO
	<ul style="list-style-type: none"> — Núcleo de la cabeza: Entre el 2.º y 4.º mes — “ del troquí:n: Entre el 2.º y 3.º años — “ del troquí:ter: Entre el 2.º y 3.º años — “ condíleo: Inicio del tercer año — “ epitroc:lear: 5 años — Punto común para tróclea y epicóndilo: 12 años
RADIO	<ul style="list-style-type: none"> — Punto para la epífisis inferior: Al año — Punto para la epífisis superior: 5 años
CUBITO	<ul style="list-style-type: none"> — Punto olecraneano: Hacia los 15 años — Epífisis inferior: De 6 a 9 años
FEMUR	<ul style="list-style-type: none"> — Punto de la cabeza: 6 meses. — Trocánter mayor: 3 años — Trocánter menor: 8 años — Núcleo de la epífisis inferior: Inicia 15 días antes de nacer (dato de valor en el diagnóstico de prematuridad)
TIBIA	<ul style="list-style-type: none"> — Epífisis superior: Al nacimiento. — Epífisis inferior: A los 18 meses — Tuberosidad anterior: Entre el 2.º y 4.º años
PERONE	<ul style="list-style-type: none"> — Epífisis superior: 10 años — Epífisis inferior: 4 años
CARPO	<ul style="list-style-type: none"> — Núcleos del grande y del ganchoso: 2.º año — “ del escafoides, semilunar y piramidal: 3.º año — Totalidad de los núcleos del carpo: A los 5 años, salvo el correspondiente al pisiforme (10.º año)
METACARPO	<ul style="list-style-type: none"> — Núcleos de extremidades proximales de los metacarpianos 2.º, 3.º, 4.º y 5.º: Existen al nacimiento — Extremidad distal del 1.º: Al tercer mes — Extremidades distales de los metacarpianos 2.º, 3.º, 4.º y 5.º: A los 5 años — Extremidad proximal del 1.º metacarpiano: 7 años
FALANGES DE LA MANO	<ul style="list-style-type: none"> — Puntos diafisarios y epifisarios distales: Al nacimiento — Puntos proximales: Final del 6.º año
TARSO	<ul style="list-style-type: none"> — Porción media del calcáneo y astrágalo: Al nacimiento — Núcleos del cuboides y primera cuña: Final del 1.º año — Escafoides y 3ª cuña: A los 4-5 años — Punto posterior del calcáneo: A los 8 años
METATARSO	<ul style="list-style-type: none"> — Cuerpo y epífisis proximal del 1.º (a veces la distal) y las partes proximales de los demás: Al final del 1.º año — Porciones distales de todos ellos: Entre el 2.º y el 4.º años
FALANGES DEL PIE	<ul style="list-style-type: none"> — Cuerpo y extremidades distales: Presentes al nacer — Extremidades proximales: Entre el 3.º y 4.º años

Tabla 23: Maduración y desarrollo del esqueleto. Puntos de osificación.

EDAD	CONDUCTA MOTRIZ	CONDUCTA ADAPTATIVA	CONDUCTA VERBAL	CONDUCTA SOCIAL Y PERSONAL
4 semanas	Supino: Predominio de la posición lateral cabeza. Ambas manos cerradas. Sentado y prono: Cabeza caída. Prono: Mov. reptación.	Anillo colgante, sonajero: Mirada sólo sigue la línea de visión directa Sonajero: Cae pronto. Campana: Atiende, disminuye la actividad.	Expresión: Cara impasible. Mirada vaga e indirecta. Voz: Leves ruidos laríngeos.	Sociabilidad: Mira al oponente en su cara, disminuye su actividad. Ambientación: Deja vagar la mirada indefinida. Aliment.: 2 tomas/noche
8 semanas	Sentado: Cabeza erecta, oscilante. Prono: Levanta cabeza, recurrentemente.	Anillo: Continúa la mirada central. Campana: Respuesta facial.	Voz: Emite sonidos aislados.	Alimentación: 1 toma cada noche.
12 semanas	Supino: Cabeza predom. semigirada. Sentado: Cabeza hacia adelante, oscilante. Levanta los pies. Prono: Descansa sobre antebrazos. Caderas bajas (piernas en flexión).	Sigue la mirada. La mirada busca ruidos.	Voz: Arrullo.	Juego: Mira la mano. Tira del vestido.
16 semanas	Supino: Trenza las manos. Araña y rasca. Prono: Piernas extendidas o semixendidas. Propende a rodar. Sentado: Cabeza fija.	Anillo, sonajero, cubo, copa: Activa los brazos. Anillo colgante: Dirige mano libre a línea media Cubo, copa: Mano dirigida hacia el objeto.	Expresión: Se excita, respira hondo, lucha.	Sociabilidad: Vocaliza o sonríe al sentarlo. Devuelve sonrisa. Juego: Permanece sentado ante alguien 10-15 min. Juega con la mano.
20 semanas	Araña los anillos coloreados. Cubo: Agarra mal.	Sonajero, campana: Dirige ambas manos. Anillo colg., sonajero: Sólo intenta agarrar si los tiene a mano. Cubos: Coge uno al tocar	Voz: Alguna sílaba	Alimentación: Presiona el biberón.
24 semanas	Sentado: Levanta la cabeza ante el asistente. Tronco erecto. Cubo: Presión palmar.	Cubo, campanita: Los lleva a la boca.	Voz: Parlotea.	Juego: Agarra su pie en posición supina. Se sienta con ayuda 30 minutos. Pide juguetes.
28 semanas	Supino: Levanta cabeza. Derecho: Mantiene el tronco en parte. Patalea. Cubo: Presión radial palmar.	Campana: La golpea.	Voz: 4 sonidos. m-m-m (gritando). Sonidos polisilábicos.	Juego: Lleva el pie a la boca en posición supina. Sociabilidad: Reacción hacia extraños. Alimen.: Bebe de vaso.
32 semanas	Sentado: Se mantiene erecto 1 minuto. De pie: Se mantiene brevemente si le sostienen las manos. Prono: Gira.			Juego: Muerde y masca los juguetes. Intenta persistentemente alcanzar los objetos distantes de su mano.
36 semanas	Píldora: La agarra con prensión tipo tijera.	Cubo: Agarra el tercer cubo. Pega uno con otro y lo empuja.		Alimentación: Sostiene el biberón.
40 semanas	De pie: Apoya el pie contra los barrotes. Prono: Repta. Cubo: Lo suelta brusco.	Cubos: Enfrenta dos cubos.		Expresión: Dice adiós con la mano y se excita al despedirse. Palmas.
44 semanas	De pie: Se levanta en el corralito y cambia de pie.	Copa y cubo: Mete el cubo en la copa, sin dejarlo. Píldora en botella: La señala a través del vidrio	Lenguaje: Papá y mamá.	Sociabilidad: Extiende el juguete a la persona sin soltarlo.
48 semanas	De pie: Se mantiene agarrado al pasamanos. Anda apoyado con ambas manos.		Lenguaje: Dos palabras con significado.	Juego: Pone los juguetes al lado del corralito. Juega en la plataforma.

52 semanas	Deambulaci3n: Necesita una sola mano.	Cubo: Intenta hacer la torre a petici3n, falla. Copa y cubo: Suelta un cubo en la copa al pedir. P3ldora y botella: Trata de meterla, fallando.	Lenguaje: Tres palabras con significado.	Vestido: Coopera para vestirse. Juego: Juego organizado.
56 semanas		Rompecabezas: Mete la pieza circular en su sitio.	Lenguaje: Empieza a chapurrear.	Sociabilidad: Da pelota con cierta resistencia.
15 meses	Deambulaci3n: Anda bien. Sube trepando escaleras. Libro: Ayuda a volver p3ginas.	Libro: Mira libro. Dibujo: Incipiente imitaci3n del acto. Copa y cubos: Mete y saca cubos. P3ldora y botella: Introduce aqu3lla en 3sta.		Aseo: Regulaci3n parcial. Indica cuando tiene los calzones mojados. Expresi3n: Indica sus deseos (por voz y se3al). Juego: Muestra y da juguetes. Tira 3stos como juego o rechazo.
18 meses	Deambulaci3n: De prisa y corre r3gidamente. Casi no se cae. Trep a silla. Sube escalera si se le da mano. Pelota: La coge y suelta para jugar. Libro: Vuelve 2 3 pag	Dibujo: Hace garabatos espont3neamente. Rompecabezas: Apila 3 bloques.	Lenguaje: Nombra objetos y balbucea.	Aliment.: Mete manos en plato vac3o. Se alimenta solo parcialmente, dejando caer comida. Aseo: Controlado durante el d3a. Juego: Lleva una mu3eca.
21 meses	Deambulaci3n: Salta y corre. Escalera: Baja con mano Pelota: Chuta a petici3n	Cubo: Imita con 3l un tren. Caja de manipulaci3n: Inserta 3ng. de cuadrado.	Lenguaje: Combina de 2 a 3 palabras de forma espont3nea.	Comunicaci3n: Ecoliza 2 o m3s de las 3ltimas palabras. Lleva la persona para donde desea.
24 meses	Agacha, pedalea. Escaleras: Sube y baja solo.	Cubo: Al3nea dos o m3s en tren.	Lenguaje: 20 palabras. Escucha historias. Hace preguntas.	Aseo: Seco de noche si se le levanta. Verbaliza sus necesidades. Comunicaci3n: Cuenta la experiencia inmediata Se refiere a s3 por su nombre.
30 meses	Transporta objetos.	Dibujo: Dos o m3s trazos para la cruz. Rompecabezas: Lo adapta repetidamente.	Lenguaje: Verbo. Articula. Usa pronombre. Lo	Comunicaci3n: Cuenta otras experiencias.
3 a3os	Puerta: Abre y cierra. Bicicleta: Pedalea.	Cubo: Imita puente. Dibujo: Imita cruz.	Lenguaje: Nombra su dibujo.	Aseo: Lava manos. Seco de noche. Vestir: Se desviste con ayuda. Aliment.: Come solo.
4 a3os	Escaleras: Sube y baja, alternando pies. Coche: Sube y baja.	Tijeras: Corta con ellas. Caja: Acomoda cosas. Cubos: Hace edificios.	Lenguaje: Edad. Obedece 3rdenes.	Aseo: Lava dientes. Juego: Sobre la mesa.
5 a3os	Se sostiene en un pie.	Hilo: Lo enrolla. Aguja: Cose con aguja gruesa. Dibujos: Figura humana		Vestir: Viste y desviste solo.
6 a3os	Salta con los pies juntos.	Cuchillo: Corta carne. Se sirve solo. Dibujos: Variados.		Aseo: Va solo al ba3o.
7 a3os	Pelota: En el blanco.	Llave: Abre con ella. Estrecha mano izda y dcha sobre s3 mismo.	Lenguaje: Direcci3n-tel3fono. Lenguaje correcto. Escribe.	Sociabilidad: Escolari- dad. Recados simples.

Tabla 24: *Signos de evaluaci3n del desarrollo psicomotor.*

1. EJE HIPOTALAMO-HIPOFISARIO

1.1. *Introducción*

Las estrechas relaciones existentes entre hipotálamo e hipófisis obligan a estudiar ambos conjuntamente. El hipotálamo, que se encuentra bajo control, tanto de los centros nerviosos superiores como de los órganos endocrinos periféricos (a través de mecanismos feed-back), elabora factores y hormonas que llegan a la hipófisis a través del sistema portal hipotálamo-hipofisario, para estimular o inhibir a este nivel la síntesis o liberación de hormonas hipofisarias.

En cuanto a la hipófisis, se halla constituida por porciones diferentes desde los aspectos embriológico, anatómico y funcional: la porción anterior o adenohipófisis y la posterior o neurohipófisis, a la que llegan terminaciones nerviosas procedentes del hipotálamo.

En la tabla 25 se resume la secreción hipotalámica y su efecto sobre la hipófisis. Todas las hormonas citadas que se liberan por la hipófisis se pueden determinar para evaluar la función endocrina.

A continuación se describen brevemente las acciones de cada una de ellas y la forma más adecuada de explorarlas adecuadamente.

1.2. *Hormona del crecimiento*

La hormona del crecimiento (GH) consiste en un péptido de 191 aminoácidos (PM: 21.500) y gran especificidad de especie. Aunque la GH puede ejercer algún efecto directo sobre el crecimiento, la mayor parte de su acción está mediada por los factores de crecimiento insulina-like (IGF) o los péptidos de somatomedina. La somatomedina C y el IGF-I son estructural y funcionalmente equivalentes. Los IGF se unen a seis proteínas específicas plasmáticas (IGFBP).

Para explorar la actividad de la GH continúa siendo de gran valor la medida de la talla, el aspecto morfológico general y la velocidad de crecimiento, así como el estudios de la edad ósea mediante radiología (Ver **Desarrollo**).

HIPOTALAMO	HIPOFISIS
	ADENOHIPOFISIS
Factor inhibidor de la liberación de prolactina (PIF o dopamina)	Prolactina
Factor liberador de prolactina (PRF)	
Hormona liberadora de corticotropina (CRH)	Corticotropina (ACTH)
Vasopresina	
Hormona liberadora de GH (GHRH)	Hormona del crecimiento (GH)
Hormona inhibidora de la liberación de GH (somatostatina o GIH)	
Hormona liberadora de LH (LHRH)	Hormona luteinizante (LH)
	Hormona foliculo-estimulante (FSH)
Hormona liberadora de tirotropina (TRH)	Tirotropina (TSH)
	NEUROHIPOFISIS
	Oxitocina
	Vasopresina

Tabla 25: *Hormonas hipotalámicas e hipofisarias.*

En el hipopituitarismo se podrá apreciar un déficit en la secreción de esta hormona, mientras que existirá un incremento en el gigantismo (niños) y la acromegalia (adultos).

a) Dosificación de GH basal

Los niveles basales de GH (en ayunas, reposo absoluto y 20-22 ° C de temperatura) son de 0-5 ng/ml. Las cifras normales o bajas no tienen valor diagnóstico, ya que las concentraciones son muy variables durante el día, por lo que se deberán realizar algunas de las pruebas que a continuación se citan.

b) IGF-I

Los niveles de este factor se relacionan directamente con la secreción de GH, por lo que sirven para detectar su deficiencia, ya que, debido a que el IGF-I presenta una larga vida media, a diferencia de la GH, los resultados obtenidos a partir de una muestra reflejan sus concentraciones medias durante el día. Habrá que tener en cuenta, no obstante, que los resultados deben relacionarse con la edad, existiendo bajas concentraciones en la primera infancia, un pico en la adolescencia y una disminución progresiva a partir de los 50 años. Si los niveles de IGF-I son bajos se realizarán pruebas de estimulación para un diagnóstico definitivo.

c) IGFBP-3

La utilidad y el manejo de los niveles de esta proteína son similares a los del IGF-I, debiendo realizar otros tests si se obtienen bajos valores.

d) Pruebas de estimulación

a) Test de clonidina: La dosis dependerá del peso corporal, considerándose como normal una concentración de 10 ng/ml tras su administración.

b) Estimulación con GHRH: La inyección intravenosa de 0,1 a 3,3 µg/kg de peso produce un pico de GH a los 30-60 minutos con retorno a las cifras basales a las 2-3 horas de la administración.

c) Prueba de la levodopa: Se administran 800 mg v.o. de esta sustancia. En sujetos normales se produce aumento de GH y descenso de prolactina. En la acromegalia se puede apreciar un descenso paradójico de la GH, ya que aunque incrementa la liberación de GHRH inhibe la hipofisaria de GH.

d) Prueba de hipoglucemia insulínica: Se debe reducir la glucemia al 40-50 % de la basal. En sujetos normales se eleva la GH y el cortisol.

e) Prueba de la arginina: Tras la infusión de una dosis de arginina de 500 mg/kg de peso la respuesta normal es la elevación de GH al menos 7 ng/ml por encima del valor basal.

f) Otros estímulos: Con agentes β-bloqueantes (p.e. propranolol), serotoninérgicos (L-triptófano), hormonas (p.e. glucagón, vasopresina), acetilcolina y/o ejercicio.

e) Pruebas de supresión

a) Test de supresión mediante hiperglucemia: Tras la administración de 75 g de glucosa v.o. se obtiene un descenso de GH en sujetos normales, pero no en los acromegálicos.

b) Otras: Serían las antagónicas a las ya citadas. Así mismo se puede citar la administración de somatostatina o de corticoides, tras su administración rápida.

1.3. ACTH

Es un polipéptido de 39 aminoácidos y un PM de 4.500. La ACTH proviene de una prohormona de alto PM, que da origen a la ACTH y a la β-lipotropina, y ésta, a su vez, a la MSHβ, la β-endorfina y la encefalina. Existen tres factores principales que controlan la liberación de CRH y ACTH: las concentraciones plasmá-

ticas de cortisol libre (inhibe la CRH y la ACTH), el estrés (incrementa ambos) y el ciclo sueño-vigilia (escasa antes de despertar). Los valores normales de la concentración plasmática de ACTH, determinada a las 8 horas de la mañana, son aquéllos inferiores a 18 pmol/l. Las pruebas que habitualmente son empleadas para diagnosticar las alteraciones del eje hipotálamo-hipofiso-cortico-suprarrenal se citan en el apartado **Glucocorticoides**.

1.4. *Hormona estimulante del tiroides (TSH)*

El intervalo de referencia es de 0,1 a 4 mU/l aproximadamente. Los métodos de análisis más utilizados son: radioinmunoanálisis, inmunoluminometría basada en el principio de quimioluminiscencia y otros ensayos inmunoenzimáticos, inmunoradiométricos, etc..

Los valores son elevados en el hipotiroidismo primario, normales o disminuidos en el hipotiroidismo secundario y muy reducidos o casi indetectables en pacientes con hipertiroidismo. El diagnóstico no se debe realizar hasta conocer los resultados de la T3 y T4.

1.5. *Prolactina*

Actúa directamente sobre la secreción mamaria. Es una hormona hipofisaria que circula en el suero de los individuos sanos principalmente en forma glicosilada, aunque también en forma desamido, desdoblada, fosforilada, sin puente disulfuro y como macroprolactina. De ahí que esta hormona goce de una gran variedad de actividades biológicas. Su factor inhibitorio más estudiado es la dopamina.

Se analiza por métodos inmunométricos como el enzimoimmunoensayo, que actualmente emplea anticuerpos monoclonales.

Aumenta por causas:

- Fisiológicas, como embarazo (con valores máximos de hasta 600 ng/ml), lactancia, estrés, sueño, ejercicio, e ingestión de alimentos.
- Medicamentosas, tal como sucede con antieméticos (metoclopramida), antihistamínicos (cimetidina), metildopa, estrógenos, TRH, fenotiazinas, opiáceos, butirofenonas, etc.
- Patológicas. Es el caso de cuadros de acromegalia (20-40% de los casos), hipotiroidismo, cirrosis, insuficiencia renal crónica y otros trastornos intracraneales, como en 30 % o más de los adenomas hipofisarios (prolactinomas), en casos de compresión del tallo hipofisario, en el síndrome de la silla turca vacía, o en enfermedades hipotalámicas y

neurógenas. La deficiencia de prolactina en el postparto conlleva la supresión de la lactancia.

a) Niveles basales de prolactina

El intervalo de referencia normal para la prolactina es aproximadamente de 15-20 ng/ml (105-525 mUI/L) en varones y hasta 20-30 ng/ml (86-715 mUI/L) en mujeres premenopáusicas no embarazadas, aceptándose valores inferiores. Las cifras superiores a 200 ng/ml son sugestivas de prolactinoma, considerándose diagnósticas de adenoma pituitario cuando superan los 300 ng/ml. Cifras entre 80 y 200 ng/ml tienen un valor dudoso.

b) Pruebas de estimulación y supresión de prolactina

Las más representativas son las de estimulación por TRH y supresión por bromocriptina. Basadas en que las hiperprolactinemias tumorales no responden y las funcionales sí, actualmente tienen escaso valor por ser poco específicas.

c) Técnicas de neuroimagen

Muchas veces serán las que den el diagnóstico definitivo.

1.6. Hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH)

Los niveles séricos de las gonadotrofinas en las mujeres varían según la etapa del ciclo reproductor (Tabla 26).

Los procedimientos más utilizados para su análisis son radioinmunoensayos y enzimoimmunoensayos (técnica sandwich con dos anticuerpos monoclonales).

	FSH (U/l)	LH (U/l)
Fase folicular	2-13	2-11
Pico ovulatorio	6-25	16-65
Fase lútea	1,5-12	1-12
Postmenopausia	25-145	18-65
Varones	1-10	1-8,5

Tabla 26: Niveles séricos de gonadotrofinas según la etapa del ciclo reproductor femenino.

Proporcionan información sobre la función hipotálamo-hipofisaria, diferenciando entre los síndromes de disfunción gonadal primarios y secundarios. Los niveles de gonadotrofinas aumentan en mujeres en estado de hipofunción ovárica primaria, como el síndrome de Turner y en la menopausia. Igualmente se elevan en la hipofunción ovárica secundaria. En caso de que aumente sólo la concentración de LH sugiere un diagnóstico de ovarios poliquísticos. En el hombre se incrementan en casos de hipogonadismo primario o secundario. En ambos sexos, la disminución de FSH y LH junto a una insuficiencia gonadal sugiere un trastorno en el hipotálamo o en la hipófisis y se relacionan con alteraciones en los caracteres sexuales secundarios.

a) Prueba de estimulación con la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)

Mientras que en el etapa prepuberal la repuesta hipofisaria de la LH y la FSH ante la LHRH son similares, en la pubertad la respuesta de la LH se verá incrementada y la de la FSH permanecerá sin cambios. En el sujeto normal tras la administración de 100 µg s.c. o i.v. de LHRH las concentraciones de LH suelen aumentar de 4-5 veces, alcanzando el pico a los 30 minutos. De todas formas el intervalo de las respuestas en sujetos normales es muy amplio, no superando algunos el doble de las concentraciones de LH basales. En pacientes con enfermedad hipofisaria o hipotálamica los resultados pueden ser normales o anormales, por lo que una respuesta normal no descarta estas patologías, aunque sí en cambio es indicativo de estas patologías un resultado anómalo. La mayor utilidad de la prueba se presenta cuando hay una respuesta de la LH por debajo de la normal en el hipogonadismo secundario. En esta caso si tras la infusión de LHRH durante una semana restablece los resultados es probable que aquel trastorno sea de origen hipotalámico.

1.7. Vasopresina

La diabetes insípida es una enfermedad en que se aprecia una disminución de la actividad de la vasopresina (ADH), tanto por el descenso de sus concentraciones (diabetes insípida central) como por la falta de respuesta a la hormona en el caso alteración tubular renal (diabetes insípida nefrogénica). Debe diferenciarse de los pacientes con polidipsia primaria que ingieren agua de forma exagerada.

a) Niveles basales de vasopresina

La determinación de las concentraciones plasmáticas de ADH mediante radioinmunoensayo supone un elevado coste económico por lo que sólo se realiza

cuando las otras pruebas diagnósticas no resuelven totalmente las dudas. Por otra parte, sus niveles varían a lo largo del día con un máximo a última hora de la noche y en la madrugada y un mínimo a media tarde. Los niveles plasmáticos de ADH oscilan entre 1,4 y 5,6 pmol/l (1,5 a 6 ng/l).

b) Test de restricción hídrica

Se suprime la ingesta líquida desde el intervalo entre las 4 y las 6 horas de la mañana, midiéndose de forma seriada cada hora la osmolaridad urinaria hasta que en tres muestras consecutivas se detectan variaciones de la osmolaridad inferiores a 30 mmol/kg, momento en que se administran 5 U de ADH s.c. o 10 µg de desmopresina por aerosol nasal. De 30 a 60 minutos después se recogerá una muestra de orina para determinar su osmolaridad. En individuos sanos o con polidipsia primaria se observa en las muestras previas al aporte de alguno de los dos compuestos un aumento de la osmolaridad urinaria que no ascenderá por encima del 9 % tras su administración. Por otro lado, en los pacientes con déficit de ADH no se elevará la osmolaridad de la orina tras la restricción hídrica, pero sí por encima del 9 % con alguno de aquellos compuestos. Finalmente, en los casos de diabetes insípida nefrogénica la osmolaridad no aumentará prácticamente, incluso después de administrar la ADH o la desmopresina.

c) Infusión de solución salina hipertónica

Se utiliza en ocasiones con el fin de realizar el diagnóstico diferencial entre diabetes insípida central parcial y la polidipsia primaria.

1.8. Oxitocina

Existe una gran variabilidad en los niveles de esta hormona, que es independiente del ritmo circadiano. Los valores oscilan en ambos sexos entre 1 y 4 pmol/l (1,25 a 5 ng/l). Concentraciones que serán en el caso de la mujer inferiores en la fase preovulatoria (unos 2 pmol/l) y más altas en la ovulación (de 4 a 8 pmol/l). Se puede apreciar también un incremento importante durante el parto.

2. CORTEZA SUPRARRENAL

En la corteza suprarrenal se sintetizan tres tipos diferentes de hormonas:

- Glucocorticoides
- Andrógenos
- Mineralocorticoides

2.1. Glucocorticoides

Su principal representante es el cortisol, que actúa sobre todo a nivel del metabolismo de los hidratos de carbono y las grasas. Circula unido a la transcortina en un 85 % y a la albúmina en un 10 %. Es conveniente saber para poder comprender las pruebas que a continuación se citan que esta hormona realiza un feed-back negativo sobre el eje hipotálamo-hipofisario, esto es sobre la ACTH y la CRH. En las tablas 27 y 28 se presenta la clasificación etiológica del síndrome de Cushing (exceso de glucocorticoides) y de insuficiencia adrenal (déficit de estos compuestos, mineralocorticoides y, con menor importancia andrógenos). Para el diagnóstico diferencial de las patologías que se citan en las tablas, basándose en los resultados analíticos, se puede seguir la tabla 29 al final de este apartado.

CAUSAS DE SINDROME DE CUSHING
Hiperplasia suprarrenal <ul style="list-style-type: none">1. Secundaria a la hiperproducción de ACTH hipofisaria<ul style="list-style-type: none">— Disfunción hipotálamo-hipofisaria— Micro o macroadenomas hipofisarios productores de ACTH2. Secundaria a la producción de ACTH o CRH por tumores no endocrinos
Hiperplasia nodular suprarrenal
Neoplasias suprarrenales <ul style="list-style-type: none">1. Adenomas2. Carcinomas
Yatrogenia <ul style="list-style-type: none">1. Uso prolongado de glucocorticoides2. Uso prolongado de ACTH
Tabla 27: Etiopatogenia del Síndrome de Cushing.

a) Determinación de las concentraciones de cortisol

El radioinmunoanálisis es el método de elección y la cromatografía gaseosa-espectrometría de masa sirve como método de referencia. Actualmente también se determina por HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento). Su concentración plasmática presenta un ritmo circadiano con un nivel máximo entre las 4 y 6 a.m. Los valores de su concentración a las 8 a.m. se hallan entre 5 y 25 µg/dl, mientras que a las 4 p.m. son de 3 a 12 µg/dl.

CAUSAS DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Insuficiencia suprarrenal primaria (E. de Addison)

1. Destrucción glandular
 - Idiopática
 - Quirúrgica
 - Infecciosa
 - Hemorrágica
 - Metastática
2. Alteraciones metabólicas
 - Hiperplasia adrenal congénita
 - Inhibición por compuestos
 - Agentes citotóxicos
3. Anticuerpos bloqueantes de la ACTH

Insuficiencia suprarrenal secundaria

1. Hipopituitarismo por enfermedad hipotálamo-hipofisaria
2. Supresión del eje hipotálamo-hipofisario
 - Esteroides exógenos (10 mg de prednisona durante 10 ó más días)
 - Esteroides endógenos a partir de neoplasias

Tabla 28: Etiopatogenia de la insuficiencia suprarrenal.

	ORINA		PLASMA	RESPUESTA A LA ACTH	PRUEBA DEXAMETASONA		RESPUESTA METIRAPONA
	17-OH	17-CO	17-OH		4 mg	6 mg	
Hipofunción de origen suprarrenal	↓	↓	↓	↓↓			
Hipofunción de origen hipofisario	↓	↓	↓	Respuesta normal al cabo de días			
Hiperplasia origen hipofisario	↑	↑	↑	Aumentada	No hay respuesta	Dismin. al 50% de los 17-	Aumentada
Adenoma suprarrenal benigno	↑	Normal	↑	Variable	No hay respuesta	No hay respuesta	No hay respuesta
Carcinoma suprarrenal	↑	↑↑↑	↑	No hay respuesta	No hay respuesta	No hay respuesta	No hay respuesta
Secreción ectópica de ACTH	↑↑↑	↑	↑↑	Mínima	No hay respuesta	No hay respuesta	Variable

Tabla 29: Diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing y la insuficiencia suprarrenal.

Habitualmente se deberán realizar, aparte de las determinaciones de cortisol plasmático, una serie de pruebas funcionales cuando existen sospechas clínicas, debido a la necesidad de realizar el diagnóstico diferencial del origen central o periférico del trastorno en cuestión y a la gran variabilidad de las concentraciones de esta hormona, lo que puede conllevar entre otras cosas que exista un solapamiento entre los resultados obtenidos en sujetos normales y los hallados en algunos pacientes con insuficiencia suprarrenal moderada, así como que las concentraciones de cortisol estén dentro de la normalidad en el momento de recoger la muestra en casos de hiperproducción de cortisol intermitente.

b) Cortisol libre urinario

La excreción urinaria de cortisol libre es de 16 a 69 nmol/24 h o de 2 a 10 mg/24 h. Orienta al clínico sobre los cambios en los niveles libres o fisiológicamente activos del cortisol circulante, y sirve también para el diagnóstico del síndrome de Cushing, junto al test de supresión con dexametasona, que se describe más adelante, en algunos casos complicados.

c) 17-hidroxicorticosteroides

Son metabolitos que derivan del cortisol. Sus valores normales en orina son de 3 a 8 mg/24 h. Los valores en plasma de 5 a 20 ng/100 ml si se extraen a las 8 horas y de 2 a 10 ng/100 ml si a las 20 horas.

d) Prueba de supresión de ACTH con dexametasona

Se emplea ante la sospecha de que exista una hiperfunción primaria o secundaria suprarrenal.

Se administra 1 mg de dexametasona v.o. a las 12 horas de la noche. Ocho horas después (8 a.m.) se determinan el cortisol plasmático y libre urinario, que en sujetos normales deben ser menores de 5 µg/100 ml o 275 nmol/24 h, respectivamente.

En caso de que se aprecien resultados anómalos, para el diagnóstico de síndrome de Cushing, se administra dexametasona (0,5 mg/6 h v.o.) durante 2 días. Con esta pauta en un individuo sano las cifras de cortisol plasmático deberán disminuir por debajo de 140 nmol/l, las de cortisol-libre urinario por debajo de 80 nmol/24 h o la excreción urinaria de hidroxisteroides a menos de 3 mg/24 h, en caso contrario el paciente presentará el citado trastorno.

Finalmente, para realizar el diagnóstico etiológico se pueden administrar elevadas dosis de dexametasona (2 mg/6 h v.o.) durante otros dos días, con el fin de

diferenciar las alteraciones hipotálamo-hipofisarias de otras formas de síndrome de Cushing. Si la hiperfunción es ACTH-dependiente, las supresiones de cortisol-libre o de 17-hidroxiesteroides urinarios serán superiores al 90 % o al 65 %, respectivamente, lo que no ocurre si la etiología es independiente de aquella hormona.

e) Prueba de estimulación con ACTH

Se emplea para determinar la reserva funcional de las glándulas suprarrenales. Se infunden 2 U/h de α -ACTH sintética en solución salina durante 24 horas. En sujetos normales la excreción diaria de 17-hidroxiesteroides debe crecer por encima de los 25 mg o producirse una elevación del cortisol plasmático superando los 1100 nmol (40 μ g/dl). Los 17-cetosteroides urinarios también se elevan el menos 5 mg/24 h. Por otra parte, en enfermos con insuficiencia adrenal secundaria, el incremento de los 17-hidroxiesteroides urinarios será sólo de 3 a 20 mg/24 h, así como el cortisol plasmático se hallará entre los 280 y 1100 nmol/l (10 y 40 μ g/dl). Estos resultados se asocian al hecho de que la deficiencia de ACTH o el excesivo tratamiento con ésta o corticoides ocasiona a la larga una insuficiencia suprarrenal secundaria, por lo que la elevación del cortisol ante el aporte de ACTH va a ser inicialmente inferior a la de los sujetos normales. En el caso de que se retire el tratamiento con corticoides a un paciente, la respuesta normal a este test no se producirá hasta días, semanas o incluso meses después. En la insuficiencia primaria las respuestas serán aún menores.

La prueba rápida de estimulación con ACTH consiste en la administración, a cualquier hora del día, de altas dosis (25 U i.v. o i.m.) de ACTH sintética y la siguiente determinación de los niveles plasmáticos de cortisol de media a una hora después. En sujetos sanos se obtienen niveles por encima de 200 nmol/l. Este test es útil a la hora de realizar una valoración cómoda de la recuperación de la función adrenal tras un prolongado tratamiento con ACTH o corticoides.

f) Prueba de estimulación con CRH

Tras administrar 1 μ g/kg de CRH ovina a individuos normales se produce un incremento de la secreción de ACTH en 60 a 180 minutos.

g) Prueba de la tolerancia a la insulina

Se administran de 0,05 a 0,1 U/kg i.v. de insulina regular en forma de bolo para disminuir en un 50 % los niveles basales de glucemia. En personas sanas produce un incremento de ACTH superior a la prueba de estimulación con CRH, elevación que es consecuencia de la hipoglucemia provocada. La respuesta normal de cortisol es la de una elevación por encima de los 500 nmol/l.

h) Prueba de la metirapona

Esta sustancia inhibe la síntesis de cortisol al bloquear la 11-β-hidroxilación de las hormonas esteroideas. Al administrar 30 mg/kg disminuirá el nivel de cortisol, lo que provocará un aumento de ACTH y CRH, con incremento de la excreción urinaria de los esteroides 17-cetogénicos (100 % del valor total) y de los 17-hidroxicorticosteroides (50 % del valor total). Esta prueba explica la integridad del mecanismo de feedback hipotálamo-hipofisario-corticosuprarrenal, y la respuesta estará disminuida en cualquier afección de estos órganos, por lo que la prueba es poco específica.

i) Prueba del pirógeno de Engal

Se administran 0,2 mg de pyrexal (pirógeno bacteriano). Cuando no se incrementan los 17-hidroxicorticosteroides plasmáticos puede ser debido a un trastorno en cualquier punto por los que discurre el impulso secretorio suprarrenal, desde el SNC hasta la corteza suprarrenal. Es pues, una prueba poco específica y de escasa utilidad.

2.2. Andrógenos

a) Niveles de testosterona

Los andrógenos, en general, aumentan en mujeres con tumores virilizantes o hirsutismo idiopático, aunque también un incremento leve puede ser indicativo de síndrome de los ovarios poliquísticos, cáncer de mama, tumores adrenales y ováricos e hiperplasia adrenal congénita. En el hombre se hallan elevados en la hiperplasia adrenal congénita y en otras patologías gonadales. Véase el capítulo de **Gonadas masculinas**.

b) Niveles de dehidroepiandrosterona (DHEA)

Es un metabolito del catabolismo de las andrógenos. Representa cuantitativamente el principal esteroide producido por la glándula adrenal fetal. Se puede determinar en suero y en orina. Los métodos de análisis son inmunométricos como el inmunoensayo y radioinmunoensayo. Los niveles normales de DHEA en suero difieren significativamente de acuerdo con la edad y el sexo (tabla 30).

Su utilidad en la clínica está asociada con el diagnóstico de la hiperplasia adrenal y el diagnóstico diferencial del hirsutismo.

c) 17-cetosteroides urinarios

En el hombre el 67 % procede de los andrógenos suprarrenales y el 33 % restante de los testículos. En la mujer proceden en su totalidad de las suprarrenales. Los valores son de 10 a 20 mg/24 h en el hombre adulto y de 6 a 15 mg/24 h en la mujer.

	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{mol/l}$
Varones	1,1-4,2	2,6-10,9
Mujeres premenopáusicas	0,8-3,9	2,1-10,1
Embarazo	0,2-1,2	0,5-3,1
Mujeres postmenopáusicas	0,1-0,6	0,3-1,6
Neonatos	1,7-3,6	4,4-9,4
Tabla 30: <i>Concentraciones de dehidroepiandrosterona.</i>		

2.3. Mineralocorticoides

El mineralocorticoide por excelencia es la aldosterona, aunque otras hormonas tengan también cierta acción mineralocorticoide, sobre todo la desoxicorticosterona (DOCA).

Su acción más importante tiene lugar en el túbulo contorneado distal del riñón, donde favorece la reabsorción de sodio y la secreción de potasio (la misma acción se ha demostrado también en glándulas salivales, sudoríparas e intestinales).

La regulación de la secreción de la aldosterona se realiza principalmente mediante el sistema renina-angiotensina-aldosterona, cuyo estudio sobrepasa los límites de esta exposición. El efecto de la ACTH, a diferencia de lo que ocurre con el cortisol, es menos importante que el sistema anterior.

En la práctica clínica la hiposecreción aislada de mineralocorticoides es extraordinariamente rara y suele acompañar a la enfermedad de Addison (Ver tabla 28, apartado de **glucocorticoides**), por lo que a continuación se describirá la exploración funcional para el diagnóstico de los síndromes de hiperfunción mineralocorticoide (tabla 31).

a) Determinación de potasio, sodio y magnesio séricos y pH

La asociación de hipertensión con bajos niveles de potasio, en un paciente que no está consumiendo determinados diuréticos, debe hacer sospechar hiperaldosteronismo. Sin embargo, en ocasiones, sobre todo en los hiperaldosteronismo tempranos, en enfermos que ingieren elevadas cantidades de potasio o que están en tratamiento con diuréticos ahorradores el potasio sérico puede ser normal. Antes de aventurarse a realizar técnicas más complejas se debe retirar el aporte de diuréticos que favorecen la pérdida del electrolito y añadir un suplemento de potasio

SÍNDROMES DE HIPERFUNCION MINERALOCORTICOIDE
<p>Hiperaldosteronismos primarios</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Adenomas 2. Hiperplasia bilateral <p>Hiperaldosteronismos secundarios</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedades edematosas <ul style="list-style-type: none"> — Cirrosis — Síndrome nefrótico — Insuficiencia cardíaca congestiva 2. Estenosis vásculo-renal 3. Reninismo primario 4. Síndrome de Bartter
<p>Tabla 31: <i>Clasificación de las enfermedades que se asocian a los síndromes de hiperfunción mineralocorticoide.</i></p>

durante unos 10 días. Si al repetir su determinación tras lo anterior persisten las alteraciones se sospechará hiperaldosteronismo y realizarán las pruebas funcionales que más adelante se describen. En situaciones de hipokalemia grave puede aparecer hipomagnesemia.

La existencia de hipernatremia y alcalosis metabólica son otros signos que orientan al diagnóstico.

b) Actividad de renina plasmática

Una vez demostrada la existencia de un exceso de función mineralocorticoide, el siguiente paso será hacer el diagnóstico diferencial entre hiperaldosteronismo secundario y otros síndromes. Aquél se acompaña de una actividad de renina elevada.

En el individuo normal y en reposo, la renina del plasma libera, tras tres horas de incubación, unos 170 mg de angiotensina por cada 100 ml de plasma. En el hiperaldosteronismo primario y algunas alteraciones en la síntesis y metabolismo del cortisol la actividad de la renina plasmática se halla disminuida, mientras que en el hiperaldosteronismo secundario se halla incrementada.

La actividad plasmática de la renina se puede determinar después de someter al enfermo durante 3 días a dieta hiposódica (10 mEq/24 h) y mantenerlo posteriormente en bipedestación durante 3 horas. Mientras que en el individuo normal la actividad aumenta dos o tres veces, en el hiperaldosteronismo primario no se modifica y en el secundario es normal o aumenta.

c) Prueba de sobrecarga salina

Consiste en administrar durante 5 horas 3 l de solución salina por vía intravenosa, con la condición previa que los niveles de potasio deben ser inicialmente normales. La falta de supresión por debajo del 50 % del valor basal de aldosterona plasmática (120-250 pg/ml) nos da finalmente el diagnóstico definitivo de hiperaldosteronismo primario.

d) Prueba de la deambulación

Si se ha dado el diagnóstico de aldosteronismo primario es muy importante saber si es debido a una adenoma (tratamiento quirúrgico) o a una hiperplasia bilateral. El paciente con hiperplasia tiene un aumento postural de aldosterona plasmática. Si la aldosterona disminuye durante la deambulación (unas 4 horas) es probable la presencia de un adenoma unilateral, mientras que si se eleva sugiere la hiperplasia bilateral.

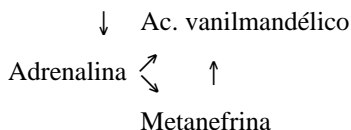
Otras pruebas de neuroimagen o invasivas servirán para localizar y diagnosticar etiológicamente el hiperaldosteronismo primario.

3. MEDULA SUPRARRENAL

La médula suprarrenal se puede considerar como una división especializada del sistema ganglionar. En sus células fundamentalmente se sintetizan la noradrenalina y la adrenalina, que serán liberadas al organismo.

Seguidamente se muestra la síntesis de catecolaminas y sus metabolitos, así como su dosificación en la orina.

Tirosina → Dihidroxifenilalanina → Dopamina → Noradrenalina



La única patología con importancia clínica de la médula suprarrenal son los tumores derivados de los feocromocitos, los feocromocitomas. Para su diagnóstico se pueden realizar las siguientes pruebas:

3.1. Dosificación de catecolaminas en plasma

La muestra (plasma) a analizar debe ser extraída tras 16-18 horas de ayuno y evitar estados de estrés. Se miden por cromatografía líquida de alta resolución

(HPLC) o con métodos radioenzimáticos. Presenta numerosas dificultades de tipo técnico y valores inconstantes a lo largo del día, por lo que no se realiza habitualmente. De todas formas, cuando la clínica sugiere feocromocitoma y los resultados obtenidos en orina no son definitivos, los niveles muy elevados de catecolaminas pueden apoyar el diagnóstico.

3.2. Dosificación de catecolaminas y sus metabolitos en orina

En la tabla 32 se ofrecen los valores que corresponden al límite superior de la normalidad de las diversas catecolaminas y sus metabolitos.

EXCRECION EN ORINA DE 24 HORAS	
Catecolaminas totales	< 590-885 nmol (100 a 150 µg)
Adrenalina	< 275 nmol (50 µg)
Acido vanilmandélico	< 35 µmol (7 mg)
Metabefrina + normataneфина	< 7µmol (1,3 mg)
Tabla 32: Niveles de catecolaminas urinarias.	

Una excreción elevada de adrenalina es generalmente consecuencia de una lesión suprarrenal, pudiendo presentarse como único valor alterado en los casos asociados con la neoplasia endocrina múltiple (MEN). La eliminación de catecolaminas también se verá afectada en enfermos con incremento de las catecolaminas endógenas mediante el sistema simpático, como respuesta a hipoglucemia, ejercicio estenuante y enfermedad neurológica con aumento de la presión intracraneal.

Algunos fármacos van a alterar la excreción de estos compuestos, cosa que se deberá tener en cuenta al considerar los resultados. Por ejemplo, la metildopa, la levodopa, el labetalol y otras aminas simpaticomiméticas causan un incremento de la excreción de catecolaminas. Los IMAOs reducen los niveles urinarios de metanefrinas e incrementan los de ácido vanilmandélico, el propranolol incrementa la excreción de metanefrina y la carbidopa disminuye la excreción de ácido vanilmandélico.

3.3. Prueba de la clonidina

Este fármaco reduce los niveles plasmáticos o urinarios de catecolaminas en sujetos sanos y con hipertensión esencial, mientras que su efecto es mínimo en el caso de feocromocitoma.

3.4. *Pruebas de provocación*

Debido a que las determinaciones plasmática o urinaria de los compuestos antes referidos se han ido perfeccionando, las pruebas de provocación ha perdido prácticamente interés, ya que además conllevan riesgo para el paciente. De todas formas, pueden ser útiles en caso de hipertensión paroxística y niveles no diagnósticos de estas sustancias. Se persigue una descarga de catecolaminas tras la administración de diversas sustancias, como glucagón (0,1-0,5 mg), histamina o tiramina. Sólo se practicarán en pacientes normotensos y teniendo siempre a mano un adrenolítico. Es importante observar si se produce una elevación en las concentraciones de catecolaminas plasmáticas o de la presión arterial, que son inapreciables en sujetos normales o hipertensos y considerables en los enfermos con feocromocitoma. La elevación de las catecolaminas no tiene por qué acompañarse siempre de una elevación de la presión arterial.

3.5. *Pruebas adrenolíticas*

Su finalidad es provocar la reducción de la hipertensión preexistente o el acceso hipertensivo. Se utiliza la fentolamina (5 mg) o el piperoxán (15 mg). La prueba es positiva si la presión sistólica desciende 35 mmHg o más y la diastólica 25 mmHg, persistiendo el descenso al menos de 5 a 10 minutos.

4. **GLANDULA TIROIDEA**

4.1. *Niveles séricos de tiroxina (T₄)*

Regula los procesos metabólicos y del desarrollo. Los valores de referencia se deben establecer en cada laboratorio, pero generalmente oscilan entre 41 y 120 µg/l. Su determinación se realiza por radioinmunoanálisis y además se puede cuantificar por inmunoanálisis de multiplicación enzimática (EMIT) y por fluorinmunoanálisis.

El aumento de la secreción de la hormona se observa en estados de hipertiroidismo (enfermedad de Graves, bocio multinodular tóxico y adenoma tiroideo tóxico). Los valores aumentan igualmente por ascenso de la concentración de tiroglobulina (significa mayor capacidad de fijación) y por incremento de la liberación de tiroxina desde las células tiroideas (tiroiditis subaguda y tiroiditis de Hashimoto tras las radiaciones).

4.2. *Niveles séricos de triyodotironina (T₃)*

También se determina por radioinmunoanálisis, con un intervalo de normalidad entre 1 y 3 nmol/l (70 a 190 ng/dl).

4.3. Niveles séricos de T3 reversa (rT3)

Se diferencia de la T3 en la ubicación de uno de los átomos de yodo que la constituyen. Las concentraciones normales en el adulto son de 0,2 a 0,6 nmol/l (de 10 a 40 ng/100 ml). Se halla elevada en la sangre fetal y el líquido amniótico en relación a la presente en la sangre materna, lo que se debe a una falta de maduración en el feto del metabolismo de estas hormonas. También se encuentra aumentada en la variante de baja T4 del síndrome del eutiroideo enfermo, en que aparte de la concentración reducida de T4 y T3 totales y libres, se produce una disminución de TSH y de la degradación de rT3. Estos trastornos pueden aparecer en presencia de enfermedades muy graves.

4.4. Niveles de TSH

Ver capítulo **Eje hipotálamo-hipofisario.**

4.5. Captación de T3 e índice de T4 libre

Es una prueba que indica los sitios de unión libres en las proteínas transportadoras de tiroxina (tiroglobulina o TBG, prealbúmina tiroigénica o TBPA, y albúmina). La TBG es capaz de ligar aproximadamente el 80% de la T4 y el 90% de la T3. Las fracciones no ligadas a las proteínas son las responsables de la actividad biológica. Los ensayos de captación se usan para corregir niveles de T4 total según las variaciones de TBG. Será necesario calcular el *índice de tiroxina libre* o FT4I para estimar la cantidad de T4 libre, esto es, conocer cual es el estado funcional tiroideo del paciente. Es importante relacionar los ensayos de captación a la determinación de T4 total sérica para obtener el FT4I, porque en ciertas condiciones clínicas (tabla 33) en las que existe una alteración cuantitativa de las proteínas o en que existen competidores de la fijación de las hormonas a las mismas se altera el número de puntos de unión de la T4, con determinación de valores anormales de ésta en individuos sin enfermedad tiroidea (casos con FT4I dentro del rango normal).

La prueba más generalizada es la estimación de la saturación de TBG por medio de la fijación de T₃ en resina. Se añade T3 marcada al suero del paciente y se permite que se equilibre con la globulina tiroidea fijadora y con la hormona tiroidea del enfermo. La T3 marcada que no está fija en la globulina del paciente es absorbida en una esponja de resina. La determinación de elevadas cantidades de T3 en esta esponja indica o bien niveles bajos de TBG, o bien pocos sitios de fijación disponibles, es decir, hipertiroidismo. A la inversa, el recuento bajo significa, o bien niveles altos de TBG o hipotiroidismo. El método de referencia es el radioinmunoanálisis (captación de T3 radiactiva). El FT4I se obtendrá del produc-

TBG aumentada	TBG disminuida	Competidores con la tiroxina en la fijación a TBG
Embarazo Estrógenos Contraceptivos orales Recién nacido Hipotiroidismo Hepatitis aguda Cirrosis Porfiria intermitente aguda Exceso genético de TBG	Andrógenos Esteroides anabolizantes Fenilbutazona Hipertiroidismo Acromegalia Enfermedad de Down Síndrome nefrítico Hiperlipoproteinemia tipo III Enfermedades graves Cirugía mayor Enfermedad de Cushing Déficit genético de TBG	D-Tiroxina Fenitoína Heparina Dicumarol
Tabla 33: Factores que alteran más frecuentemente los niveles de tiroglobulina (TBG).		

to entre la captación de T3 y la concentración de T4 total y el índice de T3 libre mediante el producto de aquélla por la concentración de T3 total.

El rango de valores normales se debe establecer en cada laboratorio pero es de aproximadamente 0,25 a 0,35 para la captación de T3 y de 5,0 a 12,0 µg/dl para el FT4I.

Los valores están elevados en mujeres embarazadas o que toman anticonceptivos orales y en algunos pacientes hipotiroideos. Los individuos con hipertiroidismo o con niveles séricos bajos de TBG, tenderán a tener valores inferiores a lo normal.

4.6.. Concentración de T4 libre

Aunque la determinación de FT4I se ha empleado con mucha frecuencia, ya que hace unos años el método de diálisis para obtener la concentración de T4 libre era complicado, actualmente se puede determinar ésta directamente con métodos inmunoradiométricos (IRMA) y quimioluminiscencia.

4.7. Determinación de la tiroglobulina sérica

Se realiza mediante radioinmunoanálisis. Aunque no tiene valor diagnóstico inicial para el carcinoma tiroideo, sí sirve para monitorizar la recurrencia y disección de la enfermedad.

4.8. Captación de iodo radiactivo

La gran afinidad de la glándula por el iodo permite utilizar un sólo isótopo radiactivo del mismo para su valoración morfológica (gammagrafía) y funcional. En este apartado nos ocupamos de esta última.

Generalmente se administran de 5 a 20 μC de I^{131} midiendo a continuación su radiactividad en la zona tiroidea (captación tiroidea) y en la orina. Esta última será tanto menos cuanto mayor sea la captación tiroidea, y la captación dependerá del estado funcional de la glándula.

En los sujetos sanos la captación puede rondar entre el 10 y el 30 %, superándose estos valores en caso de hipertiroidismo. Valores normales, de todas formas, no descartan el hipotiroidismo. En el secundario a déficit de TSH la captación puede ser normal, pues la alteración estricta es en la síntesis de la hormona y no en el descenso de la captación.

Aunque el valor más importante es la retención de 24 horas, conviene realizar otras determinaciones precoces (a las 2 horas, por ejemplo), pues en algunas alteraciones de la hormonogénesis la captación es muy rápida al principio y luego cae muy rápidamente. También pueden ser útiles las determinaciones a los 5 minutos y a las 18 horas, representando después los valores obtenidos en curvas de radiactividad tiroidea.

4.9. Iodo plasmático y proteico

El iodo es un importante componente de las hormonas tiroideas, y antes de ser captado por la glándula para la síntesis de las mismas circula por el plasma en dos formas: libre y unido a proteínas. Este último es el que se determina con mayor frecuencia y se conoce con las siglas PBI. Las concentraciones normales son de aproximadamente 4,8 mg/100 ml. Antes de la determinación del PBI hay que asegurarse de que el paciente no ha sido sometido a tratamientos con fármacos que contengan iodo, ya que alteran los resultados, ni a exploraciones con ciertos medios de contraste radiológicos. Determinados estados patológicos pueden también alterar las cifras de PBI.

4.10. Prueba de estimulación con TRH

Se inyectan de 50 a 250 ng de TRH y a los 20 minutos se mide la TSH, que se compara con los valores basales. Una respuesta por debajo de lo normal o ausente sugiere el diagnóstico de tirotoxicosis. Las concentraciones son mayores en caso de hipotiroidismo primario, aunque la respuesta es por lo general proporcional al incremento de las concentraciones basales de TSH.

4.11. Prueba de inhibición con T3

La administración durante una semana de 100 µg de T3 por día producirá en condiciones normales una menor captación tiroidea de yodo radiactivo y una menor concentración de T4. La falta de supresión en caso de una prueba ejecutada de forma correcta aparece siempre en el hipertiroidismo, independientemente de la causa que lo ocasione. Por otro lado, una respuesta normal excluye esta patología. Esta prueba no es recomendable en pacientes ancianos o con patología cardiovascular por presentar un mayor riesgo de aparición de efectos adversos con la administración de las hormonas tiroideas.

4.12. Estudio de las alteraciones de la inmunidad

Diversos anticuerpos se relacionan con varias enfermedades tiroideas, como la enfermedad de Graves, el hipotiroidismo primario y la tiroiditis de Hashimoto.

a) Anticuerpos antitiroglobulinas. De gran interés en el diagnóstico de la tiroiditis de Hashimoto, en donde están muy elevadas, así como en el hipotiroidismo primario y la enfermedad de Graves-Basedow, donde también se encuentran elevados, aunque en menor proporción.

b) Anticuerpos antimicrosomales. Se encuentran elevados en la enfermedad de Hashimoto.

c) Anticuerpos inhibidores de la unión de la TSH a sus receptores (TBII). Se encuentra en el 60 % de los enfermos con la enfermedad de Graves-Basedow. Son un índice de la actividad de la enfermedad y su negativización tras el tratamiento con antitiroideos suele indicar que no se va a producir recidiva al suspender éstos.

d) Anticuerpos estimulantes del tiroides (TSI). Actúan también sobre el receptor de TSH, incrementando la concentración intracelular de AMPc. Aparecen en el mismo trastorno que los anteriores.

Tanto éstos como los inhibidores pueden cruzar la barrera placentaria, causando hiper o hipotiroidismo transitorios en el feto.

4.13. Calcitonina

Interviene en el metabolismo del fósforo y del calcio y se relaciona con la función gastrointestinal. Su nivel normal en suero debe ser inferior a 100 pg/ml, medido por radioinmunoanálisis. Las concentraciones son mayores en hombres, y en mujeres embarazadas y lactantes.

5. GLANDULAS PARATIROIDES

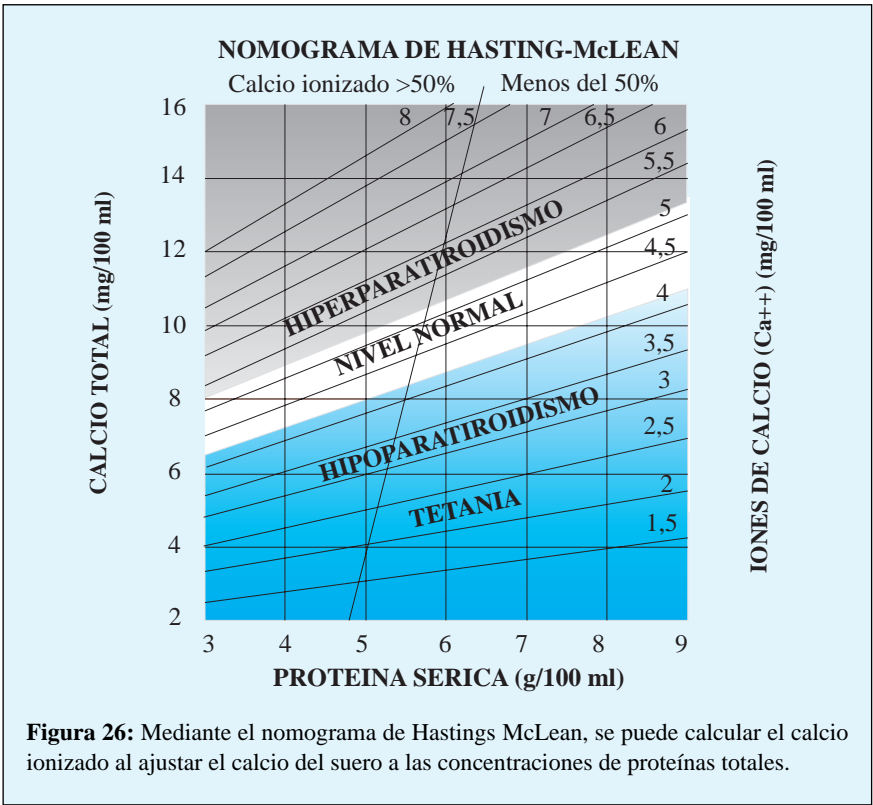
Las glándulas paratiroides tienen una importante intervención, tanto si su acción es directa como indirecta, en el metabolismo del fósforo y del calcio y en la homeostasis del esqueleto.

5.1. Calcemia

Aumenta en la hiperfunción y disminuye en el hipoparatiroidismo. Puede ser de valor con otros datos clínicos y habrá que establecer el diagnóstico diferencial con otras causas de hiper o hipocalcemia. En la figura 26 se muestra un nomograma con el que se puede calcular el Ca ionizado a partir del Ca y las proteínas séricos.

5.2. Fosfatemia

Aumenta en el hipoparatiroidismo y disminuye en el hiperparatiroidismo.



5.3. *Calciuria*

Aumenta considerablemente en el hiperparatiroidismo y disminuye en el hipo y pseudohipoparatiroidismo.

5.4. *Concentraciones plasmáticas de paratohormona*

La concentración total de paratohormona (PTH) se puede determinar mediante radioinmunoensayo, siendo los valores normales de aproximadamente 200 µg/ml. Las nuevas técnicas (método del doble anticuerpo) permiten diferenciar los casos de hipercalcemia por hiperparatiroidismo, de aquellos debidos a otras causas, como determinadas neoplasias, en que las concentraciones de PTH están por debajo de los valores habituales o son indetectables.

5.5. *Proteína relacionada con la hormona paratiroidea*

Es responsable de la hipercalcemia que se presenta en algunos enfermos con cáncer y puede determinarse para evaluar a estos pacientes.

5.6. *Determinación del AMPc urinario*

El AMPc urinario total, AMPc filtrado más AMPc secretado por el túbulo contorneado distal (nefrogénico), es un buen parámetro de la actividad de la PTH, por ser el AMPc nefrogénico consecuencia de la estimulación por PTH.

5.7. *Prueba de estímulo con PTH*

Se administran de 100 a 200 U de PTH y se obtienen los siguientes resultados:

- a) Normal: Incremento de la secreción urinaria de AMPc en unas 10 a 20 veces los valores basales.
- b) Hipoparatiroidismo: Incremento de AMPc urinaria unas 10 a 50 veces.
- c) Pseudohipoparatiroidismo: En este trastorno se detectan niveles elevados de PTH, pero no hay receptores en huesos y riñones. Por esta razón, no se producirá incremento de AMPc urinario o será muy ligero.

5.8. *Determinación de la subunidad de la proteína G estimuladora (Gs)*

La subunidad Gs se mide a partir de los eritrocitos. Su actividad se halla muy reducida en algunos tipos de pseudohipoparatiroidismo.

6. GONADAS

Desde dos aspectos diferentes deben considerarse los órganos sexuales: uno, en cuanto a la formación, maduración y liberación de las células germinales; otro, por la influencia que sus hormonas ejercen en el determinismo de la sexualidad, morfología somática, caracteres psíquicos, etc..

De otro lado no puede olvidarse, cuando se estudia una alteración sexual, la interrelación existente entre gónadas, hipófisis y suprarrenales.

6.1. *Gonadas masculinas*

En general una exploración sencilla, casi la simple observación del aspecto externo y morfología de los genitales, es suficiente para formar un juicio clínico. Pero, excepcionalmente, los rasgos morfológicos pueden estar enmascarados y hacer muy difícil el diagnóstico. Por ejemplo, la obesidad puberal es a veces confundida con un síndrome de Fröhlich; una criptorquidia impide juzgar sobre el tamaño y la consistencia de los testículos; un hirsutismo constitucional sería interpretado falsamente como signo de virilismo; una ginecomastia, interpretada como signo feminoide, etc.. Es precisamente en estas ocasiones cuando puede hacerse precisa la valoración de la capacidad gonadal.

Los estudio correspondientes se basan en tres puntos: funcional hormonal (estudio de los 17-cetosteroides urinarios); función seminal (espermograma); histopatología testicular (biopsia).

a) Niveles de testosterona

Procede de la androstenodiona, siendo los andrógenos más característicos, precursores de los esteroides estrogénicos. Se sintetiza en testículos, ovarios y glándulas adrenales. Los valores normales son de 0,46 (0,1-1,1) ng/ml en mujeres y 6,6 (2,6-13,5) ng/ml en hombres. Se puede determinar por enzoinmunoensayo y radioinmunoensayo. Debido a que esta hormona se secreta en pulsos cada 60 a 90 minutos la determinación de 3 muestras espaciadas 20 minutos aportará los resultados más fiables.

Los valores prepuberales son también superiores en niños que en niñas, oscilando el rango entre 0,2 a 0,7 nmol/l (0,05 a 0,2 ng/ml).

En los hombres, los andrógenos se elevan en los hipergonadismos primario y secundario, así como en el cáncer de prostata, los tumores testiculares malignos y en la hiperplasia adrenal congénita, y disminuyen por hipofunción testicular.

También se presentan bajos niveles de testosterona en defectos enzimáticos, síndrome de Klinefelter, feminización, cirrosis hepática y algunas enfermedades autoinmunes (lupus sistémico, síndrome de Sjögren).

b) Niveles de la globulina transportadora de testosterona

Se mide mediante radioinmunoanálisis y puede ser útil para interpretar los resultados de testosterona plasmática.

c) Concentraciones de dihidrotestosterona

Su valor es de aproximadamente la décima parte que el de testosterona en varones jóvenes, cercano a los 2 nmol/l o 0,6 ng/ml. En pacientes ancianos con hiperplasia benigna de próstata los niveles son de unos 3 nmol/l o 0,9 ng/ml.

d) Cetosteroides urinarios

Véase **Corteza suprarrenal**.

e) Testosterona urinaria

En la tabla 34 se muestra la eliminación urinaria diaria de testosterona por edades.

f) Prueba de la estimulación con gonadotropinas

Debido a que los niveles prepuberales de testosterona plasmática son bajos, es preciso estimular su producción mediante gonadotropina coriónica humana

ELIMINACION URINARIA DE TESTOSTERONA	
Hasta 12 años.....	2-20 µg/24 h.
De 12 a 20 años.....	20-40 µg/24 h.
De 20 a 25 años.....	40-70 µg/24 h.
De 25 a 30 años.....	70-120 µg/24 h.
De 30 a 35 años.....	50-100 µg/24 h.
De 35 a 40 años.....	40-80 µg/24 h.
De 40 a 50 años.....	35-70 µg/24 h.
De 50 a 60 años.....	30-45 µg/24 h.
Más de 60 años	20-40 µg/24 h.

Tabla 34: Eliminación urinaria diaria de testosterona por edades.

(HCG), con el fin de considerar la respuesta de aquella hormona como índice de la capacidad funcional de las células de Leydig. En estas edades, la administración durante 3 a 5 días de 1.000 a 2.000 U de la gonadotropina, produce un incremento de la testosterona cercano a 7 nmol/l (2 ng/ml), respuesta que será superior al inicio de la pubertad.

Por otra parte, también se puede determinar las concentraciones urinarias de cetosteroides tras un estímulo con 5.000 U diarias de HCG durante 3 días, aunque debido a que éstos también se producen en cantidades considerables en la corteza suprarrenal, será necesaria la inhibición de la síntesis a este nivel mediante la administración de dexametasona, con una pauta de 1 mg cada 8 horas. La orina se recogerá el día antes de la prueba y el día de la última inyección de HCG. Los aumentos pueden oscilar entre 1 a 2 µg en lactantes, hasta 125 a 150 en prepúberes. En un sujeto de 15 años de edad ósea una eliminación inferior a 20 µg/24 h permite el diagnóstico de insuficiencia de las células de Leydig.

También se pueden determinar las variaciones de testosterona urinaria sin precisarse de la inhibición con dexametasona. Tras la estimulación con 5.000 U de HCG durante 4-5 días la testosterona en orina aumentará en el sujeto normal más del 60 %.

g) Espermograma

Explora la función seminal, no la androgénica. No obstante ambas funciones están íntimamente ligadas y controladas por la adenohipófisis. Por otra parte, suele ser muy difícil obtener espermatozoides cuando existe un hipogonadismo primario o secundario, salvo en las formas muy ligeras. Pero se encuentran casos de integridad de la función androgénica y déficit o anulación de la seminal. Así, por ejemplo, en el síndrome del Castillo o hipogonadismo sin eunucoidismo, se registra una ausencia de espermatogénesis y se conserva la función androgénica; en el síndrome de agenesia germinal por incapacidad de maduración espermática ocurre lo mismo. Igualmente, a consecuencia de procesos inflamatorios puede acontecer una esterilidad por azoospermia, permaneciendo intacta la función androgénica.

El semen debe obtenerse por masturbación después de 24 a 36 horas de abstinencia, debiendo realizarse el análisis en el espacio de una hora. Para considerar normal el espermatozoides debe tener un volumen no inferior a 2 ml, un pH de 7,5 a 8,5 y unos 20 millones/ml de espermatozoides, de los que, a las dos horas, sean por lo menos móviles el 60 % (tabla 35). Se debe tener en cuenta que muchos factores pueden modificar los resultados en un momento determinado, por lo que si se observan anomalías se deben examinar al menos dos o más muestras más, para descartar que esos hallazgos sean transitorios.

CARACTERISTICAS DEL SEMEN	
Volumen	2-6 ml
Viscosidad	Normal
Fructosa	200 a 300 mg/100 ml
.....	(mínimo: 120/100 ml)
Fosfatasa ácida	500-15.000 U/ml
Espermatozoos	20-120 millones/ml
Móviles a las 2 horas.....	Más del 60 %
Móviles a las 24 horas.....	Más del 20 %
Al menos el 80 % de formas normales	
Otras células	2 %
Tabla 35: Valores de los parámetros a evaluar en las muestras de semen.	

h) Biopsia testicular

El aspecto del testículo normal es muy distinto según se observe antes o después de la pubertad. En el primer caso, en lo que se refiere al tejido intersticial, las células de Leydig presentan un aspecto calificado de reposo; después del desarrollo se activan, aumentando el tamaño del núcleo y, lo que es muy típico, conteniendo inclusiones lipídicas. En cuanto a los tubos seminíferos, tanto las células germinales como las de Sertoli ofrecen aspecto diferente antes y después de la pubertad. Tal vez, más interesante es la relación células germinales/células de Sertoli, cuyo cociente en el niño oscila entre 0,2 y 0,4, mientras que llega a 2 en el adulto.

La biopsia, en los casos de esterilidad excretora, ofrece resultado normal, y sólo es patológico el espermograma.

En los hipogonadismos primarios o secundarios se encuentran afectados los túbulos seminíferos, así como las células de Leydig, que pueden faltar en absoluto o ser anormales. La diferenciación de primarios y secundarios puede efectuarse estudiando las gonadotropinas urinarias (aumentadas en los primeros y disminuidas en los segundos).

En síndromes como el del Castillo, se halla afectado el sistema seminal, pero no las células de Sertoli ni la función androgénica (células de Leydig). En cambio, en el de Klinefelter, el caso más típico de hipogonadismo primario, con los cromosomas XXY, el sistema está totalmente atrofiado y ausentes las células de Leydig.

i) Otros signos

Tanto valor como los resultados de las pruebas y análisis estudiados, o mucho más, tiene el aspecto morfológico, al menos en los hipogenitalismos. Claro que la situación varía según sean congénitos o adquiridos después de la pubertad, en que ya se han formado los rasgos masculinos del sujeto. El aspecto del hipogonadismo en los niños es tan típico que el diagnóstico puede, casi siempre, hacerse con la simple inspección. No obstante, en los casos dudosos se acudirá a determinar los cetosteroides y, si es preciso, a la biopsia. Del mayor interés es la radiografía del esqueleto para estudio de la osificación. La edad ósea es inferior a la cronológica en los hipogenitalismo; en tanto que no está retrasada en los síndromes prepuberales benignos, en la obesidad prepupal, etc..

Finalmente, la determinación del sexo cromático puede ser conveniente en ciertos casos de hermafroditismo y pseudohermafroditismo.

6.2. Gónadas femeninas

Igual que para el testículo, se deben separar en este caso las funciones hormonal y de ovogénesis, si bien entre ellas existe una íntima relación, extensiva al sistema “gonadas-hipófisis-suprarrenales”.

A las situaciones pre y postpuberal, estudiadas en el hombre, ha de añadirse en la mujer otro estado fisiológico, la gestación.

Como las hormonas sexuales femeninas son capaces de originar notables cambios en el organismo y más particularmente en los órganos genitales, estos cambios, junto con las dosificaciones de las hormonas o sus metabolitos, van a constituir las bases de las distintas pruebas funcionales, al menos las asequibles en la clínica.

a) Aspecto externo de los órganos sexuales

El déficit en la secreción ovárica determina modificaciones en los genitales y en las glándulas mamarias. La vulva se atrofia y depigmenta, especialmente en lo que atañe a los labios menores; disminuye el volumen uterino y el cuello no segrega o lo hace en cantidades escasas con secreción espesa y no cristizable. Las mamas dejan de ser turgentes, el pezón y la areola se depigmentan. La radiografía permite comprobar la atrofia glandular, sustituida por grasa, más radiotransparente.

b) Temperatura corporal

La observación diaria de la temperatura rectal, al despertar, permite un juicio exacto sobre el desenvolvimiento del ciclo. Para un ciclo normal de 28 días, a par-

tir del día 14 en que se forma el cuerpo amarillo en el ovario, la temperatura asciende aproximadamente 0,5 ° C, manteniéndose esta elevación en tanto dura la actividad de dicho cuerpo, o sea, hasta que se inicia la menstruación. En ciclos más prolongados, la duración de la plataforma hipertérmica es la misma, mientras que la prolongación afecta sólo a la fase hipotérmica. Esta observación térmica permite saber si se forma el cuerpo amarillo, cómo funciona y cuánto dura.

c) Frotis vaginal

En la edad prepuberal presenta un carácter atrófico, con células de la capa basal y basófilas, de grueso núcleo, acompañadas de leucocitos.

En el período de actividad sexual, al comienzo del ciclo y por la acción estrogénica, las células basófilas son poco a poco sustituidas por células acidófilas y de la capa intermedia. La acidofilia alcanza su máximo hacia el 15° día del ciclo (80 %), para decrecer luego.

En la menopausia el frotis contiene, casi en exclusiva, células de la capa superficial, muchas de ellas presentando picnosis (hasta un 70 %). La acidofilia oscila entre el 10 y el 20 %.

En la gestación, durante las primeras semanas, se observa progresiva disminución de células superficiales y aumento de las de la capa intermedia, a la vez que la acidofilia disminuye hasta el 10 %. A partir de la 12ª semana se produce un progresivo aumento de células en la capa intermedia (naviculares) y la acidofilia decrece hasta el 5 %.

En el hipogonadismo y en casos excepcionales de grave déficit de la función estrogénica el frotis presenta predominio de células profundas de la capa parabasal con pocas de la capa intermedia y ausencia de las superficiales. En hipogonadismos menos graves se observa representación de la capa superficial, pero constituida preferentemente por células basófilas (la acidofilia no alcanza el 10 %).

En el hiperestrogenismo lo característico es el notable aumento de la acidofilia, tanto más cuanto más marcado sea.

d) Estríol

Es el principal estrógeno del embarazo, aumentando su concentración plasmática y urinaria hasta mil veces en tal estado.

Los valores normales de referencia son en pmol/l:

<200 en hombres

110-550	en mujeres en fase folicular
734-1468	“ “ en fase ovulatoria
440-1101	“ “ en fase luteínica
<220	“ “ menopáusicas.

Se puede determinar por enzimoimmunoanálisis, pero existen otros métodos muy específicos como radioinmunoanálisis y HPLC.

Sus valores permiten predecir aproximadamente la posibilidad de gemelos (resultados > 95%), y la probabilidad de muerte fetal en casos de hipertensión, diabetes y enfermedad renal. Asimismo, la detección crónica de valores disminuidos da idea de toxemia, anencefalia y deficiencia de sulfatasa placentaria. Por otro lado, debido a que el último paso para su síntesis es la aromatización de los andrógenos fetales, se le considera como índice de la funcionalidad placentaria.

Los niveles estrogénicos aumentan en tumores femeninos por hiperfunción ovárica o disfunción del eje hipotálamo-hipofisario. En el hombre, las concentraciones elevadas se asocian a disfunción testicular y ginecomastia. Los estrógenos disminuyen en casos de hipofunción ovárica primaria o secundaria.

e) Progesterona

Los valores normales se establecen en cada laboratorio según la técnica que utilicen y a partir de una población seleccionada. En el varón son de 0,2 a 0,6 ng/ml y en las mujeres premenopáusicas varían según la fase del ciclo reproductor. Así en la fase folicular están entre 0,2 y 1,2 ng/ml, mientras que en la fase lútea se hallan entre 2,5 y 29 ng/ml. En las mujeres posmenopáusicas los valores se vuelven relativamente estables. Se determina por radioinmunoensayo y enzimoimmunoensayo principalmente.

Los niveles de progesterona aumentan en el embarazo y en estados de hiperfunción ovárica secundaria y disminuyen en casos de hipofunción ovárica primaria o secundaria.

f) Gonadotrofina coriónica humana (HCG)

Es una hormona que se sintetiza en la placenta (trofoblasto) y es esencial para la supervivencia del embrión, que a su vez la empieza a segregar a partir de la tercera semana del embarazo, con el fin de mantener una secreción normal de progesterona y estrógenos y sostener el endometrio durante la gestación.

En hombres y mujeres no embarazadas el valor normal es menor de 3 mUI/ml, frecuentemente situado entre 0 y 2 mUI/ml.

Su detección mediante pruebas de aglutinación en orina se basa en la determinación de la subunidad beta libre que se elimina rápidamente y sirve como prueba de embarazo. Otros métodos son el radioinmunoanálisis y el enzimoimmunoanálisis tipo sandwich con dos anticuerpos monoclonales. Para la prueba casera del embarazo se utiliza la hemaglutinación con eritrocitos de cordero, cuya efectividad es del 97 % si es realizada por manos expertas. La HCG es producida en la placenta prácticamente desde el mismo día de la implantación, incrementándose los niveles en plasma y orina a partir de este momento. La subunidad beta puede detectarse ya a partir de los 8-9 días de la ovulación. Aumenta hasta los 60-90 días de embarazo y posteriormente desciende de forma progresiva hasta alcanzar una meseta a los 100-130 días. Estas pruebas son eficaces a partir del momento en que falta la menstruación por primera vez.

Cuando la subunidad beta aumenta en suero suele ser por liberación a partir de tumores. (Véase el apartado 14.2. de **Marcadores tumorales**).

g) Calendario obstétrico

La duración del embarazo postconcepción es por término medio de 38 semanas o 9 meses y medio, aunque lo que se suele emplear es la duración del embarazo postmenstruación, 40 semanas ó 10 meses a partir del primer día de la última regla. Para determinar la fecha del parto se puede utilizar la regla de Naegele, consistente en restar 3 meses del primer día de la última regla y sumar 7 días. Aunque si el ciclo menstrual dura menos o más de 28 días habrá que sumar a lo último el número de días que la regla se desvía del ciclo de 28 días. Cuando la embarazada puede concretar el día de la concepción el cálculo se realiza simplemente con descontar 3 meses a dicha fecha.

7. PANCREAS ENDOCRINO

7.1. Glucosa

Cumple el primer criterio de diabetes mellitus aquel paciente en el que en dos ocasiones separadas los valores de glucemia a partir de muestras venosas, de madrugada y en estado de ayunas son superiores a 140 mg/100 ml.

7.2. Prueba de tolerancia a la glucosa

La prueba consiste en la administración de 75 g de glucosa y la determinación de la glucemia venosa a las dos horas y en uno o varios momentos intermedios. Cuando se obtienen en al menos dos ocasiones, incluidas las 2 horas posteriores a la administración, valores superiores a 200 mg/100 ml de glucosa se

cumple el segundo criterio de diabetes mellitus. En el caso de que los valores a las 2 horas se encuentren entre 140 y 200 mg/100 ml y alguna glucemia sea superior a 200 mg/100 ml en ese período de dos horas el enfermo tendrá alterada la tolerancia a la glucosa.

Esta prueba es muy útil en situaciones en que el diagnóstico de diabetes mellitus es complicado, sobre todo cuando el paciente se halla asintomático y los niveles en ayuno de glucemia entran dentro de la normalidad. De todas formas, aunque una respuesta normal a este test indica que el sujeto no padece diabetes, una respuesta alterada no implica con certeza este diagnóstico, ya que determinados factores estresantes pueden causar alteraciones en la misma.

7.3. *Insulina*

Sus niveles varían según la dinámica de la glucosa plasmática de cada individuo:

< 25 mU/ml en ayunas.

50-100 mU/ml en la prueba de tolerancia a la glucosa.

< 20 mU/ml en crisis hipoglucémicas, no producidas por insulina

Fue la primera sustancia medida por radioinmunoanálisis, técnica que sigue utilizándose actualizada.

7.4. *Péptido conector de insulina*

También llamado péptido C, se produce en la separación de la proinsulina para la formación de insulina, hallándose en una proporción con respecto a la insulina de 1:1. Su determinación sirve para poder diferenciar si la insulina circulante en plasma es endógena o exógena. En el insulinoma las concentraciones de uno serán pues paralelas a las del otro. En este caso, además, la administración de insulina no inhibirá ni disminuirá la síntesis y concentración del péptido.

7.5. *Prueba del ayuno*

Se mantendrá al paciente en ayuno al menos 72 horas o hasta que los síntomas de hipoglucemia se originen. Se determinarán durante este período y cada 6 horas los niveles de glucemia, insulina, péptido C y cortisol. No existe, de todas formas, un valor límite a partir del cual se pueda diagnosticar una hipoglucemia patológica, ya que se han llegado a observar hasta valores de 22 mg/100 ml en sujetos normales. Las mujeres habitualmente responderán con

valores más bajos de glucemia que los hombres. Una glucemia inferior a los 45 mg/100 ml será sugerente de hipoglucemia de ayuno, lo que se verá reforzado si además se presentan síntomas. Por otro lado, la cuantificación de concentraciones de insulina con niveles de glucosa inferiores a estos últimos también inducirá sospechas.

La función primordial del aparato respiratorio consiste en restituir a la sangre venosa el O₂ cedido anteriormente a los tejidos, y a su vez depurarla del exceso de CO₂. Para ello se realizan simultáneamente una serie de funciones que detallamos a continuación:

- 1.º **Ventilación.** Esta consiste en el transporte de aire desde el medio ambiente hasta los alveolos.
- 2.º **Difusión.** Proceso en el que tiene lugar el transporte de los gases a través de la membrana alveolo-capilar.
- 3.º **Perfusión.** Circulación pulmonar en contacto íntimo con la pared alveolar y por medio de la cual se aportará el O₂ a la hemoglobina, que será la encargada de transportarlo a los tejidos.

El estudio de la función respiratoria comprende, por lo tanto, el examen de ventilación, difusión y perfusión pulmonares. Previamente la anamnesis, exploración física completa y la radioscopia nos habrán proporcionado datos de inestimable valor para el estudio global de la función respiratoria.

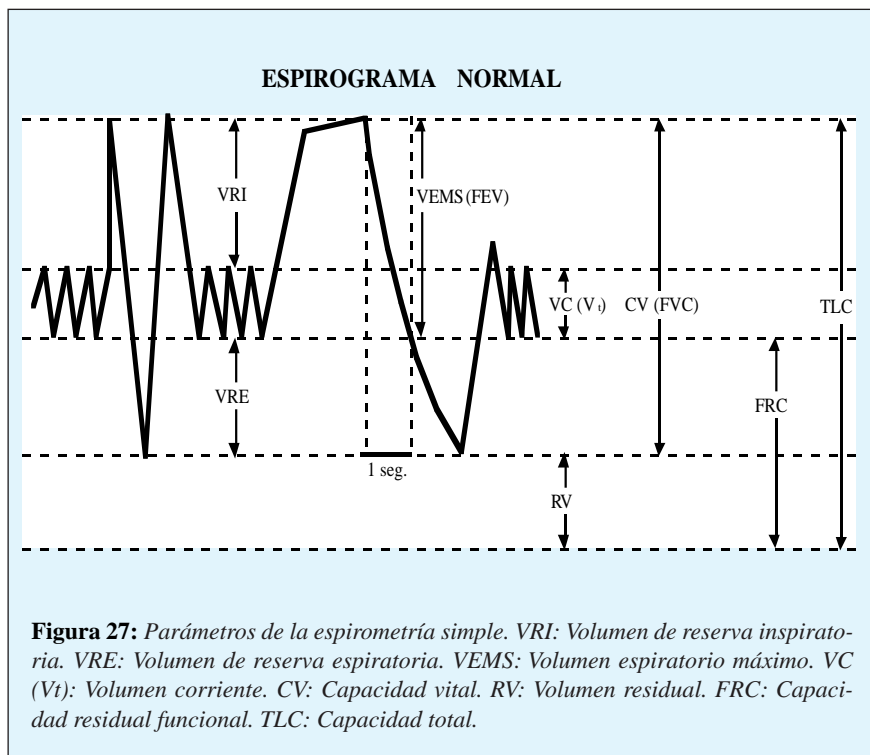
1. ESTUDIO DE LA FUNCION VENTILATORIA

La espirometría consiste en el análisis, en circunstancias controladas, de la magnitud absoluta de los volúmenes pulmonares y de la rapidez con que éstos pueden ser movilizados. Para la medición de los volúmenes se utiliza un aparato denominado espirógrafo, que también puede aportar datos del flujo respiratorio a partir del volumen determinado. El neumotacógrafo permite también obtener información sobre el flujo aéreo y su correlación con los volúmenes.

1.1. *Espirometría simple*

Tras realizar varias respiraciones basales se realiza lentamente un esfuerzo inspiratorio máximo, seguido de un esfuerzo espiratorio máximo, recogiendo en

el gráfico (Fig 27) los cambios de volumen que se producen. Los parámetros que con ello se pueden obtener son los siguientes:



- a) Volumen corriente (V_t). Es el movilizado por el paciente en reposo.
- b) Volumen de reserva inspiratoria (VRI). El comprendido entre el final de una inspiración normal y una inspiración máxima. Las cifras normales son de 2 a 4 l.
- c) Volumen de reserva espiratoria (VRE). El comprendido entre el final de una espiración normal y una espiración máxima. Sus valores se hallan entre 1 y 2 l.
- d) Volumen residual (VR). El que queda en el pulmón después de una espiración máxima y es imposible de expulsar en vida. Oscila entre 1 y 2 l. No puede medirse con un espirómetro (que sólo cuantifica el volumen de gas espirado), sí en cambio mediante la técnica de dilución de gases inertes o la pletismografía corporal, que es más exacta.

e) Capacidad vital (VC). $V_t + V_{RI} + V_{RE}$. Los valores normales en el varón se hallan por encima de 4 l, siendo superiores a 3 l en las mujeres.

f) Capacidad residual funcional (FRC). $VR + V_{RE}$. Los valores normales son de 2 a 3 l.

g) Capacidad total (TLC). $FVC + VR$. En varones de 4 a 5 l y en mujeres de 3 a 4 l. En la patología restrictiva será inferior al 80 % y al 60 % en los grados de afectación grave.

1.2. *Espirometría forzada*

Consiste en efectuar una inspiración lenta y máxima (hasta TLC) seguida de una espiración lo más rápida y prolongada posible (hasta RV). Si esta maniobra se realiza a través de un espirómetro, se obtiene un trazado en el que el volumen se halla en función del tiempo (curva volumen/tiempo). Si la misma maniobra se realiza mediante un neumotacógrafo se obtiene una curva en la que el flujo instantáneo aparece en función del volumen al cual se ha generado (curva flujo-volumen). A continuación se presentan los parámetros que se pueden obtener con esta técnica.

a) Capacidad vital forzada (FVC). Es el volumen total de aire expulsado durante la maniobra de espiración forzada. Aunque en individuos sanos la FVC es prácticamente igual a la VC, en presencia de patología la FVC puede ser inferior debido al colapso dinámico de la vía aérea que provoca atrapamiento aéreo. En la patología obstructiva es menor del 80 % de los valores de referencia.

b) Volumen respiratorio máximo en el primer segundo (FEV1 o VEMS). El volumen expulsado durante el primer segundo de una espiración lo más rápida y forzada posible, subsiguiente a una inspiración máxima. Es uno de los datos más importantes del espirograma. En varones supera los 3 l y en las mujeres los 2 l. Desciende por debajo del 80 % de los valores de referencia en la patología obstructiva, llegando a ser inferior al 40 % en los casos graves.

c) FEV1/FVC %. Este cociente debe diferenciarse del cociente FEV1/VC o índice de Tiffenau, ya que en presencia de colapso dinámico de las vías aéreas, ambos cocientes pueden ser distintos si debido a las diferencias entre FVC y VC comentadas previamente. Las cifras normales varían con arreglo a la edad, la talla y el sexo. En la patología obstructiva será inferior al 70 %, mientras que en la restrictiva es superior al 85 %.

d) Flujo espiratorio máximo entre el 25 % y el 75 % de la FVC (FEF25-75 %) o flujo mesoespiratorio. Es el volumen expulsado entre el 25 % y el 75 % de la

FVC. Al desechar la parte inicial y final de la curva de flujo, más dependiente del esfuerzo voluntario del paciente, se considera que describe el estado funcional de las pequeñas vías aéreas. Por ello, se ha postulado que su alteración puede indicar enfermedad obstructiva en fases precoces y asintomáticas, cuando aún son normales los valores de FEV1.

e) Flujo espiratorio máximo o pico de flujo (PEF). Corresponde al flujo máximo conseguido durante la maniobra de espiración forzada. Es de fácil medida, incluso en el domicilio y aunque es un parámetro muy dependiente del esfuerzo del enfermo tiene menor variabilidad que otros parámetros no esfuerzo-dependientes.

1.3. Diagnóstico diferencial entre los diferentes trastornos ventilatorios

En la tabla 36 se muestran los parámetros de las espirometrías simple y forzada en estas alteraciones.

1.4. Pruebas broncodinámicas

Se pueden citar dos tipos de pruebas:

a) Prueba broncodilatadora

Estudia las variaciones que sufren varios parámetros de la espirometría forzada 15 minutos después de administrar un agente broncodilatador por aerosol, como el salbutamol. Una prueba positiva indica la presencia de hiperreactividad, aunque una negativa no descarta que ésta exista. Se considera que esta prueba es clínicamente significativa cuando los valores de FEV1, FVC o FEF25-75% varían al menos el 7, 11 y 35 % de los resultados basales respectivamente.

Parámetro	Obstrucción central	Obstrucción periférica	Restricción
FVC	Normal o ↓	Normal	↓↓
FEV ₁	Normal o ↓	Normal	Normal o ↓
(FEV/FVC) x 100	Normal o ↓	Normal	Normal o ↑
FEF _{25-75 %}	Normal o ↓	↓↓	Normal o ↓
RV	Normal	Normal o ↑	Normal
TLC	Normal	Normal	↓

Tabla 36: Características gasométricas de los síndromes respiratorios principales.

b) Pruebas de provocación

Con ellas se persigue la producción de un broncoespasmo de forma controlada mediante estímulos, tanto inespecíficos, como la inhalación de agentes broncoconstrictores (cloruro de metacolina, histamina), o la realización de determinados estímulos (ejercicio, hiperventilación), como específicos, con agentes probablemente implicados en la sensibilización. El resultado suele ser la dosis de provocación (PD) del agente broncoconstrictor que puede modificar en un determinado porcentaje algunos parámetros, fundamentalmente el FEV1 o la conductancia específica (SGaw), que es la inversa de la resistencia de las vías aéreas. Se considera pues a priori un determinado valor como significativo de obstrucción al flujo aéreo (p.e. el 20 % del FEV1) al que cada paciente llegará con diferentes PD20.

Estas pruebas se realizan para obtener o descartar el diagnóstico definitivo de hiperreactividad bronquial, evaluar la respuesta terapéutica y estudiar el efecto que diversos agentes ambientales o laborales producen en la vía aérea. En este caso una respuesta positiva confirma el diagnóstico de hiperreactividad, mientras que una negativa sugiere que aquella no existe.

2. EXPLORACION DE LA DIFUSION

Los trastornos “verdaderos” de difusión serán únicamente aquellos debido al engrosamiento de la membrana alveolo-capilar y no los debidos a las alteraciones en la relación ventilación/perfusión o a pérdida parcial del lecho capilar pulmonar. El método más utilizado consiste en inspirar una mezcla de aire, CO y Helio, tras ello se solicita que mantenga el aire en los pulmones durante 10 segundos y luego lo espire. La diferencia entre la concentración de CO inspirada y la espirada equivale a la cantidad de ese gas transferida a la sangre (DLCO). Este parámetro se expresa en mililitros de monóxido de carbono que difunden por minuto y por milímetro de la diferencia de presión existente entre el gas alveolar y el capilar. El resultado absoluto que se obtiene está en relación directa con el volumen alveolar efectivo (V_A), aunque se puede relacionar este dato con el volumen alveolar efectivo, mediante el helio, que no se transfiere a la sangre pero si se diluye de forma homogénea con el volumen de gas que realmente ha participado en el intercambio de gases. A la razón $DLCO/V_A$ se le llama factor de transferencia.

Como ocurre con los parámetros espirométricos, los valores no se consideran de forma absoluta sino en relación con el valor de referencia según la edad, el sexo, la talla y el peso. Existirán alteraciones con valores inferiores al 80 %, siendo graves por debajo del 40 %. Asimismo se deberán corregir los resultados en

aquellos casos en que existan modificaciones importantes en las concentraciones de hemoglobina, debido a la gran afinidad del CO por la misma, ya que en sujetos con anemia la DLCO puede disminuir de forma significativa, a diferencia de los que presentan poliglobulia, en la que se eleva.

3. GASES Y EQUILIBRIO ACIDO-BASE

3.1. *pH, presión parcial de CO₂ (PaCO₂) y presión parcial de O₂ (PaO₂)*

Indican el estado de la oxigenación respiratoria o del equilibrio ácido-base y el mantenimiento de un pH constante en el organismo.

La muestra para medir estos parámetros es la sangre total no coagulada. Se recoge en jeringas y capilares heparinizados y no deben pasar más de 15 minutos para analizarla. Los valores de referencia son a 37.°:

	Arterial	Venoso
pH	7,35-7,45	7,32-7,42
PaCO₂ (mm Hg)	35-45	40-50
PaO₂ (mm Hg)	80-105	25-47

El pH se determina por un electrodo de vidrio. La PaCO₂ se analiza con un electrodo de vidrio aislado en un buffer de bicarbonato y separado de la sangre por una membrana permeable a los gases. La PaO₂ se mide por un procedimiento electroquímico, también con membrana permeable a los gases. Actualmente se analizan los tres al mismo tiempo en microprocesadores con calibración automática y con microelectrodos equivalentes.

En general, la hipercapnia (↑ PaCO₂), con o sin hipoxemia (generalmente con hipoxemia), nos orienta hacia un trastorno de la ventilación. La hipoxemia con hipercapnia es muy sugestiva de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en fase de “cor pulmonale”.

3.2. *Acido carbónico (CO₂)*

Su contenido en plasma es de 18-27 mmol/l en niños y 23-28 mmol/l en adultos. Se mide en la sangre extraída en condiciones anaerobias, en suero o plasma heparinado. Sus variaciones patológicas (acidosis o alcalosis) deben estudiarse en relación con el pH.

El CO₂ se eleva en la acidosis respiratoria y en la alcalosis metabólica y disminuye en la alcalosis respiratoria y en la acidosis metabólica.

3.3. Saturación de oxígeno

Mide la capacidad efectiva de la respiración calculando la cantidad de oxígeno que se fija a la hemoglobina. Normalmente es del 94% al 100% en la sangre arterial y del 60% al 85% en sangre venosa.

3.4. Presión parcial alveolar de O_2 (PAO_2)

Se calcula según la fórmula del gas alveolar ideal:

$$PAO_2 = (FIO_2 \times (PB - PH_2O) - PaCO_2/R)$$

Siendo FIO_2 la fracción respiratoria de oxígeno; PB, la presión barométrica; PH_2O , la presión de vapor de agua saturada al 100 % (47 mmHg); y R, el cociente de intercambio respiratorio, con un valor de 0,8. Cuando se asume que el aire ambiente tiene una FIO_2 de 0,21 y una PB de 760 mmHg y se toma R como 1, la fórmula se simplifica a lo siguiente:

$$PAO_2 = 150 - PaCO_2$$

3.5. Diferencia alveolo-arterial de O_2

Informa sobre las diferencias entre la PAO_2 y la PaO_2 . ($PA-aO_2$), con el fin de clasificar cualquier cuadro de insuficiencia respiratoria. Un valor inferior a 15-20 mmHg indica que la insuficiencia es de origen extrapulmonar, uno superior a 20 que es de causa intrapulmonar. Es el mejor parámetro para conocer la evolución de la insuficiencia respiratoria, aunque la presencia de una FIO_2 superior al 40 % altera los resultados lo suficientemente para que no puede emplearse en estas ocasiones.

3.6. Cociente PaO_2/PAO_2

Con ello se calcula el porcentaje de O_2 transferido. Si la función pulmonar se considera que se mantiene constante, el resultado será independiente de la FIO_2 , con lo que se podrá utilizar en el caso citado en que no se puede de la $PA-aO_2$. El límite inferior de la normalidad es 0,75, esto es, el 75 % de la PAO_2 .

3.7. Cociente PaO_2/FIO_2

Se emplea con frecuencia en las UVI, siendo más sencillo que los anteriores ya que no precisa de fórmulas matemáticas complicadas. Considerando que la PaO_2 en un ambiente con una FIO_2 de 0,21 es de aproximadamente 100 mmHg, los valores normales rondan los 400-500 mmHg.

3.8. Bicarbonato

Es la principal (95 %) forma química del CO_2 . Sus valores normales en plasma son 22-26 mmol/l en sangre arterial y 23-27 mmol/l en sangre venosa. La sangre debe extraerse en condiciones anaerobias.

3.9. Exceso de base

Es un índice del equilibrio ácido-base en cuanto el exceso o déficit de bicarbonato presente en ciertas enfermedades. El valor de referencia está entre -2 a +2 mEq/l.

3.10. Anion gap

Es el resultado de la resta de los cationes medidos (sodio) menos los aniones medidos (cloruro y ácido carbónico), es decir corresponde a los aniones no medidos (proteínas, fosfato, sulfato y ácidos orgánicos). Su valor normal está entre 7 y 18 mEq/l.

Se altera en los desequilibrios electrolíticos causados por diversas enfermedades metabólicas. Un anion gap elevado se halla frecuentemente asociado a acidosis por acúmulo de ácidos orgánicos, que pueden ser endógenos (cetoacidosis alcohólica y diabética, acidosis láctica, uremia) o exógenos (etanol, salicilatos, etc.). En algunas ocasiones puede verse incrementado por aniones que no producen acidosis, como grandes cantidades de penicilina y carbenicilina. Puede también apreciarse una elevación de este parámetro, aunque más raramente, al descender de forma simultánea las concentraciones de potasio, magnesio y calcio. El descenso del anion gap es mucho menos frecuente, siendo la hipoalbuminemia la causa más común. También puede causarlo un aumento de los cationes no medibles, tal como ocurre en el mieloma múltiple, donde el anion gap suele estar disminuido, o el consumo crónico y la intoxicación aguda por bromuros.

CAPITULO XIX HIGADO

El hígado ha sido definido como el laboratorio central del organismo, lo cual se comprende dada la importancia y multiplicidad de las actividades metabólicas hepáticas. Es lógico, por lo tanto, que exista gran diversidad de pruebas para valorar las diferentes funciones hepáticas, así como que entre ellas se observen grandes diferencias de sensibilidad y/o especificidad. Hay que indicar que muchas pruebas hepáticas (transaminasas, fosfatasa alcalina, gamma-GT, proteinograma, colesterol) no pueden ser realmente consideradas como pruebas funcionales ya que no cuantifican una determinada actividad en el hígado. De éstas se habla en el apartado referente a las pruebas bioquímicas de la **sangre**. Otras pruebas sí pueden ser consideradas como tales, de ellas, excepto de la determinación de bilirrubina, se tratará posteriormente. Antes de todo ello, con objeto de correlacionar las diferentes pruebas hepáticas con los procesos causales, se describirán los hallazgos característicos de las patologías por obstrucción (colestasis) y afectación parenquimatosa (citólisis), dejando otro apartado para los procesos en los que lo que predomina es la insuficiencia hepatocelular.

1. SINDROMES DE AFECTACION HEPATICA

1.1. *Colestasis*

Puede deberse a obstrucción biliar extra o intrahepática. Las alteraciones bioquímicas más características son las siguientes:

- Aumento plasmático de la bilirrubina directa o conjugada.
- Elevación de la fosfatasa alcalina plasmática.
- Incremento de las cifras de colesterol del plasma, no sólo a causa de su retención, sino también a expensas de un aumento de su síntesis. Cuando la obstrucción biliar es de larga evolución se puede llegar a cifras superiores a 1000 mg/100 ml. Los triglicéridos también pueden hallarse aumentados.
- Elevación de las tasas de sales biliares plasmáticas.

- Incremento de las α_2 y β -globulinas en el espectro electroforético de las proteínas del plasma.
- Aumento de la 5-nucleotidasa o la leucín-amino peptidasa.

1.2. *Citolisis*

Se puede citar a las hepatitis agudas como principales representantes. Las alteraciones más selectivas son:

- Aumento de las transaminasas (ALT y AST) plasmáticas debido a su liberación desde los hepatocitos destruidos.
- Disminución de la actividad de protrombina cuando la necrosis alcanza un grado muy importante. Generalmente es el dato que guarda una mayor correlación con el grado de afectación hepática y para este fin es muy superior a la dosificación de las transaminasas. Mientras que la insuficiencia hepática aguda grave cursa con valores de protrombina muy bajos y mantenidos (inferiores al 20 %), en casos más leves la disminución es transitoria.
- La determinación de los factores VII (de vida media muy corta) y V (independiente de la vitamina K) es útil para establecer el pronóstico de la hepatitis fulminante.

1.3. *Insuficiencia hepatocelular*

En la cirrosis hepática es frecuente hallar estas alteraciones:

- Descenso de la albuminemia e inversión del cociente albúmina/globulina, que normalmente es superior a 1.
- Descenso del colesterol plasmático y sus ésteres.
- Descenso de la actividad de protrombina.
- Incremento de la bilirrubinemia.

2. PRUEBAS FUNCIONALES

Al igual que el riñón el hígado tiene la particularidad de eliminar o aclarar el plasma de ciertas sustancias, por lo que el aclaramiento de algunas de ellas puede ser un método para la valoración global de la función hepática. Por aclaramiento hepático de una determinada sustancia se entiende el porcentaje de volumen total de plasma que el hígado es capaz de depurar de esa sustancia en un minuto. Exis-

ten numerosas pruebas de aclaramiento y eliminación de diferentes sustratos, aunque generalmente no están disponibles en el laboratorio clínico. A continuación se describirán algunas y otras, como las de la cafeína o la antipirina, se omitirán.

2.1. Excreción de bromosulfaleína

Su única indicación, debido a que puede causar importantes reacciones alérgicas, es la del diagnóstico de la enfermedad de Dubin-Johnson. Consiste en la administración intravenosa de 5 mg/kg de este colorante, en cuyo aclaramiento hepático están implicadas múltiples funciones del hígado, y en su cuantificación en la sangre extraída por intervalos durante las 2 horas siguientes. La recta de eliminación del plasma en un individuo normal tiene una única pendiente del 13 al 18 %. En el caso de enfermedad hepática la recta tiene dos pendientes, la segunda con un valor mucho menor que el citado. Finalmente, en la enfermedad de Dubin-Johnson tras una primera pendiente, aparece a los 30 minutos una característica elevación plasmática del colorante.

2.2. Excreción del verde indocianina

Este colorante se elimina sin ser conjugado por el hígado. Se emplea únicamente para la cuantificación del flujo hepático.

2.3. Prueba de la galactosa

Se determina la concentración de este hidrocarburo a distintos intervalos tras su administración intravenosa a dosis de 350 mg/kg, con lo que se puede deducir su aclaramiento (T_m normal de 15 a 20 minutos). Los resultados son normales en la colestasis y anómalos en procesos que cursan con insuficiencia hepatocelular.

3. OTRAS PRUEBAS PARA EL DIAGNOSTICO ETIOLOGICO

Como se ha visto, mediante las pruebas antes citadas se puede conseguir una aproximación diagnóstica. En los párrafos siguientes se mencionan una serie de enfermedades hepáticas para las que existen pruebas más específicas.

3.1. Patología hepática autoinmune.

Muchos procesos autoinmunes se asocian al aumento de gammaglobulinas plasmáticas y sus fracciones. El aumento de las IgG e IgM suele ser más intenso en la hepatitis crónica autoinmune y el de las IgM en la cirrosis biliar primaria. En el primer trastorno se detectan anticuerpos antinucleares (ANA), y, en menor can-

tividad, anticuerpos antimúsculo liso y antimicrosoma hígado-riñón (LKM). Los anticuerpos antiproteína de membrana hepatocitaria (LMP) son típicos de la hepatitis autoinmune. En el segundo existe un incremento de los anticuerpos antimitocondriales. Por otro lado, los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) se asocian a la colangitis esclerosante primaria.

3.2. *Hepatitis víricas*

Mediante tests serológicos, a través de la detección de antígenos y anticuerpos específicos se pueden diagnosticar las hepatitis víricas más comunes (Véase **Enfermedades infecciosas**).

3.3. *Hepatocarcinoma*

En el hepatocarcinoma se detectan concentraciones de alfafetoproteína por encima de 20 ng/ml. Valores superiores a 500 ng/ml son prácticamente diagnósticos.

3.4. *Trastornos por depósito elevado de metales*

La disminución de ceruloplasmina y cobre en plasma y el aumento simultáneo de la cupruria son de gran valor en el diagnóstico de la enfermedad de Wilson. La elevación de la sideremia y de la saturación de la transferrina, y, aún más, el incremento de la ferritina sérica, que es un buen índice de los niveles de los depósitos orgánicos de hierro, son hallazgos que orientan hacia el diagnóstico de una hemocromatosis.

CAPITULO XX RIÑON

En el glomérulo tiene lugar un proceso de ultrafiltración que da origen a una orina primaria, cuya composición es similar a la del plasma, desprovista casi en su totalidad de coloides. A lo largo de su paso por el túbulo, esta orina sufre una serie de transformaciones dependientes de procesos de reabsorción y de excreción, que harán variar en gran manera su composición definitiva.

El agua es reabsorbida en el 99 % de su volumen. También es reabsorbida, en condiciones normales, la casi totalidad de aminoácidos, glucosa, hasta un nivel de glucemia de 1,8 g/l, que representa el umbral renal, y electrolitos. Pero al mismo tiempo serán excretados otros electrolitos, fundamentalmente potasio e hidrogeniones, que en su intercambio con el sodio y actuando conjuntamente con la amoniogénesis del túbulo distal originan uno de los más importantes mecanismos en la regulación del equilibrio ácido-base.

En cuanto a la exploración funcional del riñón, hay que señalar que ante todo, que ya en la sangre se pueden hallar datos de valor, como son el balance de nitrógeno no proteico, las concentraciones de creatinina, proteínas y lípidos, etc., para los que se remite al lector al capítulo **Sangre**. Por otro lado, en el simple estudio de la orina ofrecen el mismo interés los datos de volumen, densidad, pH, osmolaridad, eliminación de sustancias, etc., así como la composición del sedimento. De igual forma, para estos detalles, se remite al lector al capítulo de **Orina**.

Dado el carácter práctico de este manual sólo se tratarán aquellas técnicas dinámicas de exploración funcional de uso frecuente en la clínica.

1. PRUEBAS PREFERENTEMENTE GLOMERULARES

Se basan fundamentalmente en el concepto del aclaramiento. Se denomina así a la relación entre el débito/minuto de una sustancia y la concentración de la misma en el plasma, lo que dará a conocer el volumen de plasma depurado en un minuto. Así por ejemplo, si un cuerpo alcanza en plasma una concentración de 200 mg/100 ml y en la orina se eliminan 10 mg/minuto, se habrán aclarado en un minuto 5 ml.

La fórmula general para cualquier tipo de aclaramiento es:

$$C = (U \times V)/P$$

En la que U = concentración en la orina, V = volumen de orina por minuto, y P = concentración plasmática.

Generalmente los valores de aclaramiento se expresan en ml/minuto/1,73 m². En los niños se hace una corrección de estos valores, relacionada con la superficie corporal. Para ello, el volumen/minuto obtenido se multiplica por el cociente 1,73/superficie del niño. Para el cálculo de la superficie corporal del niño véase el capítulo **Desarrollo**.

1.1. Aclaramiento de inulina

Hay sustancias, como la inulina, que son filtradas por el glomérulo y no reabsorbidas ni excretadas por el túbulo. La medida de su aclaramiento dará una buena información sobre la capacidad de filtración glomerular, que normalmente es de 100 a 120 ml/minuto/1,73 m² de superficie corporal.

En un riñón de funcionamiento normal, si una sustancia presenta un aclaramiento inferior al de la inulina es que ha sido parcialmente reabsorbido por el túbulo, mientras que si por el contrario el aclaramiento es superior se debe a que ha sido excretada en parte por aquél. De esta manera, sea cual sea la concentración plasmática de una sustancia, su aclaramiento no variará si es sólo eliminada por el glomérulo, mientras que sufrirá modificaciones de haber precisado la función tubular, ya sea en reabsorción o excreción. En caso de la reabsorción, la eliminación de la sustancia aumentará a medida que se incrementa la concentración plasmática (p.e. la glucosa), mientras que en el segundo (p.e. el ácido paraaminohipúrico) disminuirá al elevarse las concentraciones plasmáticas, ya que pasado un límite no es posible rebasar la excreción.

Sin embargo, es una prueba con algunos inconvenientes de tipo técnico (inyección de un producto exógeno al organismo, dificultad en los métodos de detección, etc.), lo que determina que sólo sea realizada en laboratorios muy especializados.

1.2. Aclaramiento de creatinina

Con él se suele determinar en la clínica el grado de filtrado glomerular. Para su realización se requiere la recogida de la orina durante 24 horas. Los valores de normalidad para los varones son de 140 a 200 l/24 h (70 ± 14 ml/min/m²) y para las mujeres de 120 a 180 l/24 h (60 ± 10 ml/min/m²). Se puede calcular aproxima-

damente el aclaramiento de creatinina a partir de la concentración sérica de la creatinina mediante la siguiente fórmula:

$$\text{ClCr} = \frac{(140 - \text{edad en años}) (\text{peso en kg})}{(72) (\text{creatinina sérica en mg/dl})}$$

En la mujer, el valor obtenido se multiplica por 0,85.

Como inconveniente tiene que en los niños y en la insuficiencia cardíaca congestiva se produce cierta reabsorción tubular de creatinina, mientras que en otras situaciones puede secretarse por el túbulo. Asimismo este parámetro no es útil para detectar una lesión renal precoz, ya que sólo tras la pérdida de un 50 a 75 % de la superficie de filtración glomerular se comprueba una disminución del aclaramiento de creatinina. El aclaramiento de creatinina será útil como índice aproximativo de la evolución clínica de la enfermedad, pero no se podrá hacer equivalente a la tasa de filtración glomerular. Sin embargo, la comodidad de su realización determina que sea el método más utilizado para la función glomerular, juntamente con las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina y del aclaramiento de urea.

1.3. Aclaramiento de urea

El resultado normal es de 75 ml/minuto/1,73 m², sugiriendo insuficiencia renal valores por debajo de 50. Ahora bien, siendo el valor normal 75 y la filtración glomerular de 120 ml/minuto/1,73 m², se deduce que la reabsorción tubular es de 45 ml/minuto/1,73 m², por lo que al elevar la concentración plasmática de urea sería de esperar que disminuyese el aclaramiento, lo que no sucede, posiblemente debido a la existencia de reabsorción por difusión pasiva. Por otra parte, por razones fisiológicas cuya explicación rebasaría el ámbito de este manual, para diuresis menores de 1,5 ml/minuto el aclaramiento de urea tiende a bajar, motivo por el que es necesario que se beba agua abundante antes de la prueba.

2. PRUEBAS PREFERENTEMENTE TUBULARES

2.1. Prueba de la concentración

La capacidad del riñón para concentrar la orina es una de las funciones tubulares más importantes. De todas formas, esta función no sólo depende del grado de permeabilidad al agua de la nefrona distal dependiente de la ADH, sino también de su estructura, la microvascularización renal, etc.. El riñón es capaz de alcanzar concentraciones de 1300 mosm/l (cuatro veces superiores al plasma) y densidades

de 1,040 en determinadas circunstancias. Cuando en un enfermo las determinaciones de la densidad son persistentemente bajas se pueden practicar pruebas de la concentración a fin de comprobar la función tubular. Véase **Vasopresina**

2.2. Prueba de la vasopresina

Sirve para determinar el poder de concentración de la orina en los casos enumerados al final del apartado anterior, como primera prueba de concentración, para complementar los resultados obtenidos y en los casos de sospecha de diabetes insípida de origen extrarrenal. Véase **Vasopresina**.

2.3. Prueba de la dilución

Se administran de 1000 a 1500 ml de agua por vía oral en un corto intervalo de tiempo, considerándose una respuesta normal la eliminación de más de la mitad de ese volumen en las siguientes 3 horas y una densidad urinaria igual o inferior a 1,003.

2.4. Test de la sobrecarga con cloruro amónico (ClNH_4)

Con esta prueba se determina la capacidad del riñón para producir una orina ácida. La prueba mide fundamentalmente la capacidad de acidificar la orina del túbulo distal.

Una vez determinados el pH urinario, el amoníaco y el ácido titulable basales, se administran 100 mg (1,9 mmol)/kg de peso de ClNH_4 realizándose posteriormente determinaciones seriadas de los parámetros citados. El pH de la orina caerá en personas normales por debajo de 5,2 en las siguientes horas. En la acidosis tubular distal o tipo 1 primaria o secundaria a otros procesos (nefrocalcinosis, nefropatía tubular quística, etc.) no se obtendrá esta respuesta.

2.5. Prueba de titulación de bicarbonato

Consiste en la infusión lenta de bicarbonato de sodio para incrementar el bicarbonato plasmático. En la acidosis renal tubular proximal aparecerá bicarbonato en orina antes que alcance en el plasma el margen normal.

PRUEBAS DE ESTUDIO DE LA FUNCION DIGESTIVA Y DE LA ABSORCION INTestinal

1. PRUEBAS DE ESTIMULACION DE LA SECRECION PANCREATICA

El jugo pancreático es un líquido alcalino (pH de 8,3), que contiene diversos enzimas, o precursores de estos, que van a intervenir en la digestión de los distintos principios activos. En la digestión de los hidrocarbonados, participan las α y β -amilasas y la maltasa. En la de las grasas, la lipasa y la fosfolipasa. En la de las proteínas, la tripsina, que se libera como tripsinógeno, la quimiotripsina, como quimiotripsinógeno, así como colagenasa y peptidasa.

Aunque la secreción pancreática es mantenida, existen varios factores que van a influir en su volumen y contenido, tales como el sabor de la comida, los componentes de ésta, su estado físico (líquido, sólido) y la velocidad del vaciamiento gástrico, así como distintas fases de secreción en las que intervienen estímulos específicos. En la fase cefálica participa fundamentalmente el sistema nervioso parasimpático; en la fase gástrica, los fenómenos mecánicos intragástricos, la gastrina, etc.; finalmente, en la fase más importante, la intestinal, la llegada del quimo al duodeno inducirá la liberación de diversas hormonas que estimulan la secreción pancreática (secretina, colecistoquinina).

1.1. Prueba de estimulación con secretina

Se basa en el principio de que la respuesta se relaciona con la masa funcional de tejido pancreático. Se cateteriza en ayunas la tercera porción duodenal, se administra una dosis en bolo o infusión continua de 1 UC/kg de peso y, posteriormente, se recoge la secreción duodenal durante una hora. Los valores de normalidad son: a) Volumen secretado superior a 2 ml/kg por hora; b) Concentración de bicarbonato superior a 80 mmol/l; c) Secreción de bicarbonato superior a 10 mmol/h; d) Secreción de amilasa de 330 a 1400 UI/h. En la pancreatitis crónica y los tumores difusos de páncreas el volumen secretado y la concentración de bicar-

bonato suelen estar disminuidos, hallándose más alterada ésta en la pancreatitis crónica y el primero en las neoplasias. En los tumores de la cola de páncreas ambos parámetros suelen ser normales. En la hemocromatosis suele aparecer un incremento del volumen y una reducción del bicarbonato.

1.2. Prueba de estimulación con secretina con colecistoquinina

Los valores normales son los siguientes: a) Volumen secretado de 80 a 375 ml/h; b) Concentración de bicarbonato de 90 a 115 mmol/l; c) Secreción de bicarbonato de 10 a 65 mmol/h; d) Secreción de amilasa de 330 a 3000 UI/h. Una disminución marcada de estos valores de esta u otras (lipasa, tripsina, quimiotripsina) supone una importante afectación pancreática. Cuando la alteración es leve o moderada, hay una disociación entre la concentración de bicarbonato y la secreción enzimática, ya que existe una superposición entre los valores de esta última entre los sujetos enfermos y sanos.

1.3. Prueba de estimulación con colecistoquinina

Los valores normales son de 25 a 54 UK/h de tripsina y 77 a 322 UK/h.

1.4. Prueba de Lundh

Se estimula la secreción pancreática con una comida estándar, recogiendo el contenido duodenal mediante sondaje. La composición de la comida es de leche desecada, aceite vegetal y dextrosa, en una proporción del 15 % de hidratos de carbono, 5 % de proteínas y 6 % de grasa y con un volumen de 300 ml que contiene un marcador no absorbible. La actividad media de secretina, que es el parámetro que se suele determinar, es normalmente de unas 61 UI/l.

2. PRUEBAS DE DETERMINACION EN ORINA

2.1. Prueba de Schilling

Consiste en la administración de vitamina B12 y su determinación urinaria. El individuo sano excreta más del 8 % de la vitamina ingerida por la orina en el espacio de 48 horas. Se suele realizar en tres fases: sin factor intrínseco, con él y tras un tratamiento con antibióticos o antiinflamatorios. El íleon distal es la región que suele estar afectada cuando se obtienen resultados anómalos en la primera fase, pero no en la segunda, ya que es donde se absorbe la vitamina B12. Algunos de los procesos que alteran esta porción del intestino delgado (enteritis regional, síndrome del asa ciega, escleroderma, diverticulosis) pueden mejorar o incluso curar con las terapias citadas en la tercera fase. En pacientes con anemia perniciosa los resultados

anormales de la primera fase mejoran al realizar la segunda, ya que en esta enfermedad lo que se produce es un déficit en la secreción gástrica de factor intrínseco.

2.2. Prueba de benzoil-tirosil-p-aminobenzoico (Bz-Ti-PABA) o de la bentiromida.

Se mide la cantidad de PABA urinario, que primeramente ha tenido que absorberse tras ser liberado por la quimiotripsina. En sujetos sanos la cantidad excretada de arilaminas es igual o superior al 50 % de lo ingerido. Se aprecia una alteración de la respuesta en pacientes con pancreatitis crónica.

2.3. Prueba de la xilosa

Como esta sustancia se absorbe por el intestino y se elimina por la orina sin intervención pancreática, dicha eliminación será normal en la insuficiencia pancreática y negativa en los trastornos de malabsorción intestinal. Consiste en la administración oral de 25 g de D-xilosa y su determinación urinaria durante 5 horas posteriores. Los valores normales son de más de 26 mmol ó 4,5 g. Se puede también medir sus niveles en sangre, superando los 2 mmol/l ó 30 mg/dl en sujetos sanos.

2.4. Prueba del pancreolaúril

Se administra por vía oral dilaurato de fluoresceína, un éster sintético poco hidrosoluble, que se hidroliza por aril-esterasas pancreáticas, para dar ácido láurico y fluoresceína, que, a su vez, se absorbe y elimina por orina, donde se determina a las 10 horas. A los dos días se repite la prueba con fluoresceína libre. La relación entre la fluoresceína cuantificada en la primera fase y la determinada en la segunda constituye un índice, cuyo valor es inferior a 30 en sujetos sanos.

3. PRUEBAS DE DETERMINACION EN SANGRE

3.1. Bioquímica sanguínea

En los síndromes de malabsorción no es infrecuente hallar disminuidos los valores de calcio, magnesio, hierro, zinc, colesterol, vitamina A y albúmina, así como una reducción en la actividad de protrombina, alteraciones que facilitan el diagnóstico.

3.2. Prueba de tolerancia a la lactosa

Está indicada para el diagnóstico del déficit de lactasa. Consiste en la ingestión de 0,75 a 1,5 g/kg de peso de lactosa y la determinación previa y seriada pos-

terior de la glucemia. En la prueba positiva el paciente referirá la aparición de clínica y las cifras de glucosa se elevarán menos de 20 mg/100 ml con relación a los niveles basales en ayunas. Es una prueba que presenta un elevado porcentaje de falsos positivos y negativos.

4. PRUEBAS DE DETERMINACION EN ALIENTO

4.1. Prueba de la [^{14}C]-trioleína

Al digerirse aquélla el glicerol marcado se absorbe y metaboliza en el hígado, pasando a $^{14}\text{CO}_2$. Este último se exhala posteriormente, pudiéndose medir durante algún tiempo (6 horas) en el aire espirado, siendo lo normal que se elimine por el aliento al menos el 3,5 %/h de la dosis en forma de $^{14}\text{CO}_2$. Se verá frecuentemente afectada en la insuficiencia pancreática.

4.2. Prueba de la [^{14}C]-coliglicina

Constituye una prueba de cribado para el diagnóstico de los síndromes con sobrecrecimiento bacteriano. En individuos sanos se elimina por el aliento en forma de $^{14}\text{CO}_2$ más del 3,5 %/h de la dosis administrada.

4.3. Prueba de la lactosa

Se administran 50 g de lactosa por vía oral, determinando posteriormente el hidrógeno del aliento. La razón de esta prueba consiste en que el hidrógeno se libera en el intestino por la flora bacteriana al no absorberse en pacientes con deficiencia de lactasa.

4.4. Prueba de la lactulosa

Su significado es similar al de la prueba anterior.

5. PRUEBAS DE DETERMINACION EN HECES

5.1. Determinación de grasa en heces

Es la regla que las heces diarreicas presenten esteatorrea. En un estado normal, de 100 g de grasa ingerida no se eliminan más de 5 g en las deposiciones. Pero este dato no es válido para diferenciar una esteatorrea por falta de digestión de la causada por malabsorción.

Sí se considera de cierto valor diagnóstico el estado de hidrólisis de las grasas fecales. En las pancreatopatías el contenido en grasa neutra sería superior al 30 %. En los déficit de absorción, menor, con predominio neto de ácidos grasos.

5.2. *Determinación de hidratos de carbono en heces*

La presencia de almidón sólo se considera patológica si alcanza cierta cantidad.

5.3. *Determinación de proteínas en heces*

El nitrógeno fecal representa aproximadamente el 8 % del ingerido. Pero las dificultades técnicas de un buen balance nitrogenado hace que haya que limitarse al estudio de las fibras musculares, procedentes de los alimentos, mal atacadas por los enzimas proteolíticos. También carecen de valor semiológico si están en escasa cantidad.

5.4. *Determinación de quimiotripsina*

Refleja la secreción pancreática de esta enzima. Puede encontrarse una disminución de su actividad en heces en pacientes con pancreatitis crónica y fibrosis quística. A pesar de ello, pueden hallarse valores normales en pacientes con insuficiencia pancreática y alterados en hasta un 10 % de sujetos normales.

1. EVALUACION DEL ESTADO INMUNOLOGICO

Habitualmente basta con realizar una buena historia clínica y una exploración física completa para poder distinguir las inmunodeficiencias humorales y celulares entre sí. Si junto a los anteriores se realiza un hemograma completo y un determinación sérica de las concentraciones de las distintas inmunoglobulinas (tabla 37) se puede orientar el diagnóstico considerablemente. Debido a que los rangos de las concentraciones normales de inmunoglobulinas son muy amplios, es difícil fijar cual es el límite inferior de cada uno de ellos, aunque se considera que es de 500 mg/100 ml para la IgG, 50 mg/100 ml para la IgA y 40 mg/100 ml para la IgM. Cuando es difícil decidir con los valores de inmunoglobulinas obtenidos la existencia o no de una hipogammaglobulinemia se pueden realizar estudios para conocer la capacidad de

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Concentración sérica aproximada (mg/100 ml)	1000-1500	250-300	100-150	0,3-30	0,0015-0,2
% de Ig totales	75-85	5-10	5-10	< 1	< 1
Vida media (días)	23	6	5	3	2,5
Número de subclases	4	2	2	—	—
Paraproteína relacionada	G mieloma	A mieloma	Macroglob. Waldenstrom	D mieloma	E o ND mieloma
Aparición después de inmunización	Última	Intermedia	Primera	—	Precoz
Aparición en recién nacidos	Última	Intermedia	Primera	—	—
Fijación al complemento	Vía clás. +. (menos G4)	—	+	—	—
Transferencia placentaria	+	—	—	—	—
En secreción seromucosa	—	+	—	—	—

Tabla 37: *Propiedades de las inmunoglobulinas.*

respuesta humoral del paciente. Para ello se puede realizar la determinación de isohe-maglutinininas o la prueba de ASLO, así como medir los títulos de anticuerpos antes y después de la inmunización con toxoide tetánico o diftérico, polisacáridos capsula-res de *H. influenzae* o serotipos de *S. pneumoniae*.

Cuando se detecta o se tiene alta sospecha de una inmunodeficiencia se deberán realizar otras pruebas (tabla 38), que investigarán el estado inmunológico humoral o/y celular. En la tabla 39 se enumeran las inmunodeficiencias congénitas y adquiridas, indicándose las pruebas indicadas para cada una de ellas.

PRUEBAS INMUNOLOGICAS ESPECIFICAS DE LABORATORIO
Cuantificación de los diferentes tipos de células mononucleares sanguíneas mediante ensayos de inmunofluorescencia, empleando anticuerpos monoclo-nales como marcadores.
Células T: CD3, CD4, CD8, TCR $\alpha\beta$, TCR $\gamma\delta$. Células B: CD19, CD20, CD21, Ig(γ , α , δ , κ , λ). Moléculas Ig-asociadas (α , β). Células natural killer (NK): CD16. Monocitos: CD15. Marcadores de activación: HLA-DR, CD25, antígeno B7/BB1.
Evaluación funcional de las células T.
Tests cutáneos de hipersensibilidad retardada (PPD, extractos de <i>Candida</i> , his-toplasmina, toxoide tetánico). Respuesta proliferativa a mitógenos (anticuerpos anti-CD3, fitohemaglutinina, concanavalina A). Respuesta proliferativa a células alogénicas (respuesta linfocitaria mixta). Ensayos de regulación: Producción de linfoquinas. Estudios enzimáticos (adenosín deaminasa, purín-nucleotidil fosforilasa)
Evaluación funcional de las células B
Anticuerpos naturales o adquiridos: Isohemaglutinininas, anticuerpos antivirales (influenza, rubeola) y toxinas bacterianas (difteria, tétanos). Inmunización con antígenos proteicos (toxoide tetánico). Inmunización con carbohidratos (vacuna neumocócica, vacuna contra <i>H. influen-zae</i> B). Determinación cuantitativa de subclases de IgG. Producción <i>in vitro</i> de inmunoglobulinas.
Complemento.
CH ₅₀ C ₃ , C ₄
Función fagocitaria.
Reducción del nitroazul de tetrazolio (NBT). Pruebas de quimiotaxis. Actividad bactericida.
Tabla 38: Pruebas inmunológicas para la valoración del sistema inmune.

TIPO DE ALTERACION EN LOS DISTINTOS COMPONENTES DEL S.I.	PRUEBAS DE LABORATORIO
<p>1. BAJA RESISTENCIA A LAS INFECCIONES</p> <p>1a.- Pérdida de funciones innatas o específicas por: I) Deficiente integridad de las mucosas; II) Deficiente acción de sustancias antibacterianas naturales o inducibles; III) Deficiencias en el mantenimiento de pH normal en estómago y vagina; IV) Deficiencia en los mecanismos de expulsión de microorganismos (cilios respiratorios, etc).</p> <p>1b.- Interferencia en los mecanismos de fagocitosis. I) Deficiencia en la cadena 95, AR, que afecta a la adherencia y endocitosis, alternando respuestas de PMN, monocitos y linfocitos; II) Deficiente capacidad bactericida, AR o LX con afectación de PMN y macrófagos (<i>enfermedad granulomatosa</i>); III) Deficiencias en la estructura y función lisosomal que dificultan la digestión intracelular con alteración de gránulos, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6-PD) o mieloperoxidasa (MOP) (<i>síndrome de Chediak-Higashi</i> y <i>enfermedad de Schwachman</i>).</p>	<p>Control de infecciones recidivantes/ Niveles de lisozima/ Proteína C reactiva.</p> <p>Pruebas de quimiotaxis/ Actividad bactericida/ Prueba del NBT.</p>
<p>2. PERDIDA DE FUNCIONES EN EL MANTENIMIENTO DE LA VIGILANCIA INMUNITARIA DEL HUESPED</p> <p>2a.- Inmunodeficiencia severa combinada por lesión congénita con ausencia de linfocitos B y T. I) Defecto recesivo LX; II) Defectos AR de síntesis enzimática (ADA, PNP y otras).</p> <p>2b.- Carencia de linfocitos T de origen congénito o adquirido I) Falta de linfocitos T en neonatos; II) Displasia tímica (puede haber desorganización del tejido); III) Carencias de microambiente inductor del timo (bolsas faríngeas endodérmicas, paratiroides) (<i>enfermedad de Di George</i>); IV) Defectos hereditarios en el microambiente inductor del timo (ausencia de folículos pilosos); V) Carencia total o parcial de células T periféricas por existir anticuerpos anti-T (linfopenia episódica), o por bloqueo de los receptores T antígeno-específicos.</p>	<p>Pruebas para ensayo del timo/ Funcionalidad de linfocitos de sangre periférica/ Determinación de las subpoblaciones por marcadores de membrana/ Estudios enzimáticos.</p> <p>Comprobar si existe déficit hormonal (paratiroides)/ Bajo nivel de calcio/ Autólisis de células T/ Respuesta celular T a mitógenos.</p>

<p>2c.- Carencia de linfocitos B de origen congénito o adquirido:</p> <p>I) Ausencia total de células B, congénita, AR y LX (<i>agammaglobulinemia infantil de Burton</i>); II) Deficiencia adquirida de células B con células plasmáticas alteradas y exceso de linfocitos T supresores (<i>agammaglobulinemia SVCID</i>); III) Disglobulinemias por deficiencias selectivas en desórdenes gastrointestinales (IgA, IgG, IgM).</p> <p>2d.- Deficiencias hereditarias AR en el sistema del complemento:</p> <p>I) A nivel de diversos componentes relacionados con inflamación aguda (<i>LES, vasculitis, polimiositis</i>); II) A nivel de la C1 esterasa activadora del sistema del complemento (<i>edema angioneurótico familiar</i>); III) Deficiencia de properdina LX (<i>infecciones por Neisseria</i>); IV) Deficiencia de los factores I y H (<i>infecciones piogénicas</i>).</p> <p>2e.- Deficiencias en los antígenos de histocompatibilidad MHC I y MHC II:</p> <p>I) Alteración en los procesos de reconocimiento y cooperación intracelular que conduce a una escasa producción de anticuerpos.</p> <p>2f.- Deficiencias secundarias a otras enfermedades:</p> <p>I) Acumulación de sustancias inmunosupresoras (<i>enfermedad de Cushing</i>); II) Alteraciones en los mecanismos enzimáticos de células inmunocompetentes que bloquean la síntesis de purinas (<i>ADA-, PNP-</i>), impiden la reparación del ADN (<i>telangiectasia de Barr</i>), producen trombocitopenia (<i>síndrome de Wiskott-Aldrich</i>), o impiden la diferenciación de linfocitos B en células plasmáticas (<i>Transcobalamina II-</i>); III) ID con albinismo parcial que presenta disminución de células K y NK; IV) Defecto, ligado al sexo, de linfocitos T cooperadores/citotóxicos en infecciones por virus de Epstein-Barr, con desaparición de linfocitos B y alteraciones de células NK.V) Disminución de los linfocitos T CD4 por VIH (SIDA).</p> <p>2g.- Deficiencias subsiguientes a farmacoterapias con inmunosupresores:</p> <p>I) Administración de antiinflamatorios (<i>en Reumatología</i>); II) Empleo de citostáticos e irradiaciones (<i>en cáncer</i>); III) Terapias antirrechazo (<i>en transplantes</i>)</p>	<p>Estudio de niveles de Igs y subclases/ Respuestas a inmunización y mitógenos/ Determinación de anticuerpos específicos.</p> <p>Control de infecciones recidivantes/ Determinación de niveles de complemento.</p> <p>Estudio sobre respuesta de anticuerpos</p> <p>Niveles de Igs/ Respuestas blastogénicas/ Control de T cooperadoras/ Actividad NK.</p> <p>Respuestas a mitógenos T y B/ Actividad NK/ Niveles de interleukinas.</p>
<p>Tabla 39: Inmunodeficiencias congénitas y adquiridas. ADA=Adenosín-deaminasa; AR= Autosómica recesiva; LES= Lupus eritematoso sistémico; LX= Ligado al X; NBT= Nitroazul de tetrazolio; PNP= Purin-nucleotidil-fosforilasa; SVCID= Síndrome variable de inmunodeficiencia común.</p>	

2. PRUEBAS DIAGNOSTICAS EN LOS FENOMENOS DE HIPERSENSIBILIDAD

En la tabla 40 se detallan las pruebas específicas para la valoración de los diferentes tipos de hipersensibilidad y en la 41 se asocian las enfermedades autoinmunes, tanto sistémicas como organoespecíficas, a los autoanticuerpos que se conoce participan en la etiopatogenia de cada una de ellas.

CUADRO CLINICO	PRUEBAS DIAGNOSTICAS
Tipo I- Reacciones atópicas anafilácticas, reagínicas, de tipo inmediato (30 min). Son de aparición brusca e intensa, producida por anticuerpos hemocitotrópicos, unidos a mastocitos, frente a antígenos usualmente exógenos; se transfiere por IgE y no hay participación de complemento (<i>fiebre del heno, coriza espasmódica</i>).	Pruebas cutáneas u oftálmicas directas. RAST Niveles de IgE.
Tipo II- Reacciones citotóxicas anticuerpo-dependientes con participación del complemento. El antígeno o hapteno de la superficie celular, o intimamente asociado al tejido, reacciona frente a anticuerpos humorales pudiendo causar inmunoadherencias a través de C3 con la consiguiente citólisis o lesión celular. Transferencia por IgG e IgM (<i>enfermedad hemolítica del recién nacido</i>).	Prueba de Coombs. Inmunofluorescencia directa o indirecta para detección de anticuerpos.
Tipo III- Reacciones de hipersensibilidad desencadenadas por depósitos de inmunocomplejos circulantes en los tejidos, con activación del complemento. Propicia una reacción inflamatoria aguda por migración de PMN y liberación de enzimas liposómicas, así como de factores de permeabilidad tisular y con aparición de eritema y edema en 3 a 8 horas. Transferencia por IgG, IgM y ocasionalmente IgA (<i>glomerulonefritis, pulmón del granjero, aspergilosis alérgica</i>).	Análisis de C4. Reacción de Artus. Antígenos y anticuerpos en tejidos de inmunofluorescencia. Detección de inmunocomplejos.
Tipo IV- Reacciones mediadas por células de hipersensibilidad retardada en las que no existe participación del complemento. Aparece con eritema e induración a las 24-48 horas, se corresponde con una inflamación perivascular con afluencia de PMN y predominio de macrófagos. El antígeno específico puede actuar directamente, o a través de linfoquinas, sobre el linfocito T sensibilizado. Esta reacción es transferible por medio de linfocitos de sangre periférica o con extractos de estas células, que contienen el factor de transferencia (<i>granulomatosis, dermatitis por contacto, rechazo de aloinjertos</i>).	Pruebas de parche con antígeno específico. Cultivo mixto de linfocitos. Blastogénesis antígeno-mediada.
Tabla 40: Pruebas específicas para la valoración de los diferentes tipos de hipersensibilidad.	

Enfermedad	Autoanticuerpos
Anemia perniciosa	Anticélulas parietales (CPA), antifactor intrínseco.
Artritis reumatoide	Factor reumatoide, anticuerpos frente a proteínas del citoesqueleto, ANA, ANCA.
Cirrosis biliar primaria	Antimitocondriales (AMA)
Diabetes mellitus tipo I	Anticuerpos frente a células de los islotes, descarboxilasa del ácido glutámico, antiinsulina, antirreceptor de la insulina.
Enfermedad de Addison	Anticuerpos frente a células adrenales productoras de esteroides. Anti-21 hidroxilasa.
Enfermedad de Graves	Inmunoglobulina estimulante del tiroides (TSI), TBII, TGSI.
Escleroderma	Anti-Scl-70, ANA, anticentrómero (ACA).
Hepatitis autoinmune	Anti-LKM
Lupus eritematoso sistémico	Anti-ADN, anti-RNP, anti-Ro, anti-La, aPL y otros.
Miopatías inflamatorias (dermatomiositis, polimiositis)	Anti-Jo, anti-PL7, anti-PL12, factor reumatoide.
Síndrome de Sjögren	AntiRo, anti-La, factor reumatoide.
Vasculitis sistémicas	ANCA.

Tabla 41: *Enfermedades autoinmunes y los anticuerpos a los que se asocian. ANA: Anticuerpos antinucleares, ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, TBII: Inmunoglobulina inhibidora de unión a tirotropina, TGSI: Inmunoglobulina estimulante del crecimiento del tiroides, LKM: anticuerpo antimicrosomal hepático, aPL: Anticuerpos antifosfolípido.*

3. VACUNACIONES

En las enfermedades de reservorio humano y transmisión interhumana las vacunas proporcionan protección individual y colectiva rompiendo la cadena de transmisión interhumana. Para conseguir la vacunación colectiva se ha elaborado un calendario de vacunaciones que incluyen las sistemáticas. En la tabla 42 se muestra el calendario de estas vacunaciones en España. Todas estas vacunas tienen una eficacia del 95 %, excepto la de la **tos ferina** (80 %) y la **hepatitis B** (80-95 %).

Recientemente se están realizando nuevas recomendaciones, que ya se introducen dentro del calendario vacunal de algunos países (p.e. EE.UU.). Por ejem-

EDAD	VACUNAS
2-3 meses	DTP ^{TI,1} ; poliomielitis oral trivalente ^{VA,2}
4-5 meses	DTP ^{TI,1} ; poliomielitis oral trivalente ^{VA,2}
6-7 meses	DTP ^{TI,1} ; poliomielitis oral trivalente ^{VA,2}
15 meses	Triple vírica ^{VA} (sarampión, rubeola y parotiditis) ³
18 meses	DTP ^{TI,2} ; poliomielitis oral trivalente ^{VA,2}
6 años	DTP ^{TI,2} ; poliomielitis oral trivalente ^{VA,2}
12 años	Triple vírica ^{VA} ; hepatitis B ^{AS}
14 años	Td (tétanos y toxoide diftérico tipo adulto) ^{TI}
Cada 10 años, toda la vida	Tétanos ^{TI}

Tabla 42: Calendario de vacunaciones sistemáticas en España, recomendado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. DTP: Difteria, tétanos y tos ferina. Td: Tétanos con una menor dosis de toxoide diftérico. ^{TI} Toxinas inactivadas. ^{VA} Virus atenuados. ^{AS} Antígeno de superficie. ¹ La vacuna para la tos ferina está compuesta de bacilos muertos. ² A aquellos pacientes inmunodeprimidos se les administrará una vacuna con virus muertos. ³ En situación especial de riesgo se puede administrar una dosis a los 9 meses o antes.

plo, la primera dosis de la vacuna de la **hepatitis B** se administra ente el nacimiento y los 2 meses, la segunda entre el mes y los 4 meses, y la tercera entre los 6 y los 18 meses. Las del **H. influenzae** tipo b entre los 2 y 3, 4 y 5, y 6 y 7 meses de edad, volviendo a vacunar a los 18 meses. Así como también, a esta edad, la de la **varicela**, que puede administrarse más pronto (desde los 12 meses) a los niños susceptibles de edad, así como a los 11-12 años, a aquéllos que carecen antecedentes fiables de haber pasado la varicela.

En los niños y adultos no vacunados a su tiempo se seguirán las pautas de la tabla 43. Cuando estas personas sufren una herida limpia y pequeña es suficiente realizar la **vacunación antitetánica**, tal como se expone en aquella tabla, para

Hepatitis B	DT/td*	Polio	Triple vírica
1. ^a Dosis	+	+	+
2. ^a Dosis	1 mes	2 meses	2 meses
3. ^a Dosis	2 meses	1 año	1 año
Otras dosis		10 años	

Tabla 43: Vacunaciones recomendadas para niños y adultos no vacunados. A los sujetos no vacunados previamente mayores de 18 años se les administrará virus muertos en lugar de atenuados.

conseguir una buena profilaxis. Cuando la herida sea más grave se deberá añadir a la anterior la **inmunoglobulina antitetánica** (250 UI para el niño y 500 UI para el adulto). Sólo se vacunarán aquellas personas que hayan recibido previa y adecuadamente la vacuna antitetánica, cuando hayan pasado más de 10 años desde entonces si la herida es leve, o más de 5 años cuando la lesión es considerablemente extensa o está contaminada.

Las contraindicaciones y observaciones generales en la administración de vacunas es la siguiente:

Personas alérgicas al huevo, deben evitar vacunas preparadas sobre embriones aviares.

No se administrarán vacunas vivas antes de 3 meses de haber administrado inmunoglobulinas, plasma o transfusiones para evitar una disminución en la respuesta vacunal, especialmente en el caso de las atenuadas. Para las vacunas inactivadas es suficiente con un intervalo de 3 semanas.

c) Retrasar la vacunación en niños con procesos febriles ($> 38.^\circ \text{C}$).

No administrar vacunas vivas a niños con inmunodeficiencias o sometidos a un tratamiento inmunodepresor. En la infección por VIH se recomienda la aplicación de las vacunas usuales, excepto la BCG, que está contraindicada en el SIDA.

e) Los niños que viajen al extranjero pueden estar obligados a vacunarse contra ciertas enfermedades infecciosas, dependiendo del país de destino.

f) Cuando se indica la edad en meses en la tabla 42 se refiere al tiempo desde la fecha real del parto, independientemente de si se trata o no de niños prematuros.

g) No debe administrarse la vacuna viva oral en caso de diarreas.

h) En caso de embarazo se desaconseja cualquier tipo de vacunación por un posible riesgo de teratogénesis, estando contraindicadas las vacunas con virus vivos atenuados.

i) Tuberculosis activa no tratada.

j) Enfermedades crónicas (cardíacas, renales, diabetes) descompensadas.

k) En niños afectos de trastornos neurológicos evolutivos está contraindicada la vacunación antitós ferina.

Existen otras vacunaciones, no sistemáticas (tabla 44), que se aplican con carácter individual según las circunstancias personales o ambientales que rodean al paciente. Estas vacunas se pueden dividir en 3 grupos:

VACUNACIONES	EFICACIA	INDICACIONES
Fiebre tifoidea ^{BA}	70-90 %	— Personas que viven en zonas endémicas con alta incidencia de fiebre tifoidea o que se trasladan a dichas zonas. Catástrofes naturales.
BCG ^{BV}	Controvertida	— Comunidades que presentan alta tasa de incidencia de tuberculosis y no realizan otras medidas de lucha antituberculosa (drogadictos, indigentes, etc.). Personal sanitario en contacto con enfermos bacilíferos.
Neumococo ^{PC}	60 %	— Personas mayores de 65 años inmunocompetentes con riesgo de padecer infecciones neumocócicas (residencias). Adultos inmunocompetentes con enfermedades crónicas (cardíacas, pulmonares, alcoholismo, inmunodepresión, etc.). Pacientes esplenectomizados, anemia de células falciformes, VIH en fase inicial.
H. influenzae serotipo b ^{PCC}	—	— Si la incidencia de la enfermedad en la comunidad lo aconseja, debería vacunarse sistemáticamente a todos los niños. De lo contrario, la vacunación se reserva para niños con asplenia, anemia de células falciformes, síndrome nefrótico, fístula de ICR, infección por VIH, déficit de IgG ₂ , trasplante de un órgano o inmunodepresión por quimioterapia o neoplasia hematológica. Puede también administrarse a adultos con riesgo, aunque su eficacia no está bien establecida.
Influenza ^{VM o AS}	30 % (ancianos en instituciones) 70 % (P. general)	— Adultos y niños con procesos crónicos cardiovasculares o respiratorios que hayan requerido tratamiento médico u hospitalización en el año precedente y enfermos crónicos en instituciones cerradas. Grupo de riesgo moderado: > 65 años, enfermedades metabólicas crónicas, I. renal, anemia, asma o inmunodepresión. Niños que toman aspirina con riesgo de E. Reye, P. sanitario y familiares en contacto con enfermos. Otros.
Rabia ^{VM}	100 %	— Riesgo alto de exposición (veterinarios, ganaderos) y viajeros a zonas selváticas.
Hepatitis A ^{VI}	—	— Menores de 30 años que viajen a áreas endémicas de hepatitis A y manipuladores de alimentos.
Cólera ^{BA}	50 %	— Se exige en algunos países para los viajeros internacionales.
Fiebre amarilla ^{VA}	Elevada	— Viajeros y residentes de zonas endémicas.
Meningocócica A, C, Y, W135 ^P	90 %	— Viajeros o habitantes en zonas epidémicas.
Peste ^{BM}	—	— Persona expuesta en una zona endémica
Varicela ^{VA}	—	— Persona sin antecedente de haber padecido la varicela.
Tabla 44: Otras vacunaciones. ^{BA} Bacilos atenuados. ^{BV} Bacterias vivas. ^{BM} Bacterias muertas. ^{PC} Polisacáridos capsulares. ^{PCC} Polisacáridos capsulares conjugados. ^{VM} Virus muertos. ^{VI} Virus inactivados. ^{VA} Virus atenuados. ^{AS} Antígenos de superficie.		

1. Vacunaciones indicadas en España en ciertas circunstancias ambientales o individuales (rabia, bacilo de Calmette-Guerin (BCG), gripe, etc.).
2. Vacunaciones no indicadas actualmente en España, salvo excepciones (meningococos A-C). Recientemente se ha apreciado en España un descenso de la mortalidad por meningitis meningocócicas coincidiendo con la vacunación masiva contra la meningitis C.
3. Vacunaciones obligatorias o recomendadas en ciertos viajes internacionales (fiebre amarilla, hepatitis A, cólera).

1. EVALUACION DEL ESTADO COGNITIVO

1.1. Mini-Mental State Examination de Folstein

Esta prueba tiene la ventaja de no precisar mucho tiempo (15 minutos) y de ser la más mencionada en las publicaciones sobre deterioro cognitivo (tabla 45). Su validez como *screening* está ampliamente aceptada y es útil para discriminar de forma significativa la demencia o deterioro cognitivo de los trastornos funcionales psiquiátricos. Los resultados se consideran normales a partir de los 27 puntos,

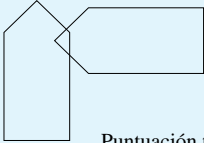
	Puntuación	
	Obtenida	Máxima
Día de la semana..... Día del mes..... Mes..... Estación..... Año.....	5
Lugar..... Planta..... Ciudad..... Provincia..... Nación.....	5
Fijación		
Repita estas palabras: “peseta-caballo-manzana” (repetirlas hasta que las aprenda)	3
Concentración y cálculo		
Restar desde 100 de 7 en 7 (interrumpir tras cinco sustracciones)	5
Memoria		
¿Recuerda las tres palabras que le he dicho antes?	3
Lenguaje y construcción		
Mostrar un bolígrafo: “¿Qué es esto?”. Repetirlo con el reloj.	2
Repetir: “En un trigal había cinco perros”	1
Realizar una orden en tres tiempos: “Tome el papel con la mano derecha, dóblelo y póngalo encima de la mesa”	3
Lea esto y haga lo que sigue: cierre los ojos	1
Escriba una frase.....	1
Copie este dibujo	1
<div></div> <div>Puntuación total: —/30</div>		

Tabla 45: Minimental-State Examination de Folstein.

sugiriendo un deterioro cognitivo una puntuación igual o menor a 24. En la práctica diaria una puntuación menor de 20 se acepta como marcador de demencia. No obstante, se debe tener en cuenta que un test psicométrico no diagnostica la demencia.

Se debe destacar la elevada influencia que tienen la edad, el nivel socioeducativo, la inteligencia premórbida, los trastornos sensoriales que pueden padecer los pacientes y el lugar de realización de la prueba en los resultados finales. Por ejemplo, si se realiza la valoración en el domicilio del paciente en vez de en el centro de salud las puntuaciones pueden variar con una media de hasta 5 puntos.

1.2. Mini-examen cognoscitivo de Lobo

Se trata de otra prueba, derivada de la anterior, muy usada en España, cuya puntuación máxima es de 35 y cuyo punto de corte para sospechar de deterioro cognitivo es de 27 (tabla 46).

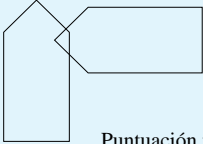
	Puntuación	
	Obtenida	Máxima
Orientación		
Dígame el día..... Fecha..... Mes..... Estación..... Año.....		5
Dígame el Hospital (o el lugar)..... Planta		5
Fijación		
Repita estas palabras: “peseta-caballo-manzana”. Repetirlas hasta aprenderlas.		3
Concentración y cálculo		
Si tiene 30 ptas. y me va dando de 3 en 3 ¿cuántas le van quedando?		5
Repita estos números: 5-9-2 (hasta que los aprenda)		
Ahora hacia atrás		3
Memoria		
¿Recuerda las tres palabras que le he dicho antes?		3
Lenguaje y construcción		
Mostrar un bolígrafo:”¿Qué es esto?”. Repetirlo con el reloj.		2
Repetir: “En un trigal había cinco perros”		1
Una manzana y una pera son frutas, ¿verdad? ¿Qué son el rojo y el verde?		
¿Qué son un perro y un gato?		2
Coja este papel con la mano derecha, dóblelo y póngalo encima de la mesa		2
Lea esto y haga lo que dice, cierre los ojos		3
Escriba una frase.....		1
Copie este dibujo		1
		
Puntuación total: —/30		

Tabla 46: Mini-examen cognoscitivo de Lobo.

1.3. Test de Pfeiffer (cuestionario portátil de estado mental)

Es un test que apenas precisa 3-5 minutos, y que como los anteriores tiene una amplia difusión (tabla 47).

Fecha...../...../..... Lugar de la entrevista..... Nombre..... Edad..... Apellidos..... Educación:..... Sin estudios Graduado escolar Bachillerato Estudios superiores		
1. ¿Qué día es hoy? Día del mes..... Mes..... Año..... 2. ¿Qué día de la semana es hoy?..... 3. ¿Cómo se llama este lugar o edificio?..... 4. ¿Cuál es su dirección?..... (Preguntar sólo si el paciente no tiene teléfono) 5. ¿Cuántos años tiene? 6. ¿Cómo se llama el Rey de España? 7. ¿Quién mandaba antes que el Rey? 8. ¿Cómo se apellida/se apellidaba su madre? 9. Si a 20 le quitamos 3 quedan....., y si le quitamos 3 quedan....., 10. Si a 20 le quitamos 3 quedan.....,		
PD: 1 2 errores: Intacto 3-4 errores: Deterioro leve 5-7 errores: Deterioro moderado >8 errores: Deterioro grave PD: 2 Bajo nivel educativo: permitir un error más por grupo Alto nivel educativo: permitir un error menos por grupo		
Tabla 47: Test de Pfeiffer.		

1.4. Test del informador

A diferencia de las pruebas anteriores los resultados finales no se ven afectados por el nivel educativo. Como los demás es un test sencillo y de corta duración, así como de riqueza de contenido. En este caso las preguntas se dirigen al cuidador del enfermo. La puntuación puede oscilar entre 26 y 130 puntos, situándose el punto de corte en 84 (tabla 48).

1.5. Escala de deterioro de Blessed (Dementia Rating Scale)

Es una escala sencilla y breve que aporta en relación a las ya citadas información de interés de cara al tratamiento y a la previsión de cuidados necesarios, lo que la hace aconsejable en la atención primaria (tabla 49). Esta escala está validada con hallazgos clinicopatológicos, correlacionando el deterioro de la puntuación con el número de placas seniles (a partir de 10-12 placas seniles por campo se con-

sideró la diferencia entre envejecimiento normal y enfermedad de Alzheimer). Se acepta como deterioro probable unos valores de 4 a 9, una puntuación superior a 9 supone alteración significativa del comportamiento, y valores por encima de 15 se consideran como demencia moderada-grave.

Recuerde, por favor, cómo era su pariente hace 10 años y compare como está ahora. Contésteme si ha habido algún cambio a lo largo de estos años en la capacidad de su paciente para cada uno de los aspectos que le preguntaré a continuación.

Puntuación:

Ha mejorado mucho	1
Ha mejorado un poco	2
Apenas ha cambiado	3
Ha empeorado un poco	4
Ha empeorado mucho	5

1. Capacidad para reconocer las caras de sus personas más íntimas (parientes, amigos)
2. Capacidad para recordar los nombres de estas mismas personas
3. Recordar las cosas de esas personas (dónde viven, de qué viven, cuándo es su cumpleaños)
4. Recordar cosas que han ocurrido recientemente, en los últimos 2 ó 3 meses, tanto noticias como cosas suyas o de sus familiares
5. Recordar lo que se habló en una conversación mantenida unos días antes
6. Olvidar lo que ha dicho unos minutos antes, pararse a mitad de una frase y no saber lo que ha dicho un poco antes
7. Recordar su propia dirección o su número de teléfono
8. Recordar la fecha en que vive
9. Conocer el sitio exacto de los armarios de su casa y dónde se guardan las cosas
10. Saber dónde se pone una cosa que se ha encontrado descolocada
11. Adaptarse a la situación cuando la rutina diaria se ve alterada (ir de visita, en alguna celebración, ir de vacaciones)
12. Saber manejar los aparatos de la casa (teléfono, coche, lavadora, maquinilla de afeitarse)
13. Aprender a manejar un aparato nuevo (lavadora, tocadiscos, radio, secador de pelo)
14. Recordar las cosas que han sucedido recientemente (en general)
15. Aprender cosas nuevas (en general)
16. Recordar cosas que ocurrieron o que aprendió cuando era joven
17. Comprender el significado de palabras poco corrientes (del periódico, televisión, conversación)
18. Entender artículos de periódicos o revistas en los que está interesado
19. Seguir una historia en un libro, la prensa, el cine, la radio o la televisión
20. Redactar cartas a parientes o amigos o cartas de negocios
21. Recordar personajes y hechos históricos del pasado (la Guerra Civil, la República)
22. Tomar decisiones tanto en cuestiones cotidianas (qué traje ponerse, qué comida preparar) como en asuntos a más largo plazo (dónde ir de vacaciones o invertir dinero)
23. Manejar asuntos financieros (cobrar la pensión, pagar la renta, tratar con el banco)
24. Manejar dinero para la compra (cuánto dinero dar, calcula el cambio)
25. Manejar otros problemas aritméticos cotidianos (tiempo entre visitas de parientes, cuánta comida comprar y preparar, especialmente si hay invitados)
26. ¿Cree que su inteligencia (en general) ha cambiado algo durante los últimos 10 años)

Total _____

Tabla 48: *Test del informador.*

Modificaciones en la realización de las actividades diarias	Incapacidad completa	Incapacidad parcial	Sin incapacidad
Incapaz de cumplir las tareas diarias	1	0,5	0
Incapaz de manipular pequeñas cantidades de dinero	1	0,5	0
Incapaz de recordar una pequeña serie de palabras	1	0,5	0
Incapaz de orientarse en su vivienda	1	0,5	0
Incapaz de encontrar el camino en las calles familiares	1	0,5	0
Incapaz de identificar lo que le rodea (como saber si está en casa o en el hospital)	1	0,5	0
Incapaz de recordar hechos recientes (las salidas recientes, las visitas de parientes o amigos, el menú de la víspera)	1	0,5	0
Tendencia a vivir en el pasado	1	0,5	0
Modificaciones de las costumbres	Respuesta afirmativa		
Alimentación			
Come correctamente con los cubiertos apropiados		0	
Come solamente utilizando la cuchara		1	
Come con las manos		2	
Debe ser alimentado		3	
Vestir			
Se viste sin ayuda		0	
A veces mal ajustado, mal abrochado		1	
Errores y olvidos frecuentes en la secuencia de vestirse		2	
Incapaz de vestirse solo		3	
Control de esfínteres			
Normal		0	
Se orina a veces en la cama		1	
Se orina frecuentemente en la cama		2	
Doble incontinencia		3	
Modificaciones de la personalidad y del comportamiento	Sí	No	
Aumento de rigidez mental	1		0
Aumento de egocentrismo			
Pérdida de interés por los sentimientos de los demás	1		0
Baja de afectividad	1		0
Pérdida del control emocional, como por ejemplo, susceptibilidad e irritabilidad excesiva	1		0
Hilaridad inmotivada	1		0
Respuesta emocional disminuida	1		0
Conducta sexual anómala de aparición reciente	1		0
Abandono de las distracciones favoritas	1		0
Pérdida de iniciativa o apatía creciente	1		0
Hiperactividad no justificada	1		0

Tabla 49: Escala de deterioro de Blessed (*Dementia Ratong Scale*).

1.6. *Brief-cognitive Rating Scale*

Es un buen test para valorar la evolución del deterioro cognitivo a largo plazo, haciendo distinción entre diferentes facultades mentales (tabla 50). Es útil sobre todo para ensayos clínicos.

<p>Eje I- Concentración</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. No se evidencian déficit subjetivos u objetivos en la concentración 2. Defectos subjetivos en la concentración 3. Pequeños defectos en la concentración 4. Déficit moderado en la capacidad de concentración del paciente 5. Marcadas diferencias en la concentración 6. Olvidos en la demanda de concentración 7. Déficit importante <p>Eje II- Memoria de fijación</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. No hay evidencia objetiva ni subjetiva de deterioro en la memoria reciente 2. Se evidencia únicamente un deterioro subjetivo 3. Defecto para recordar detalles de hechos específicos. No hay déficit para recordar lo importante de hechos recientes 4. No puede recordar hechos importantes ocurridos en la semana o fin de semana anteriores 5. Inseguridad en la orientación temporo-espacial 6. Ocasionalmente recuerda algunos hechos recientes. Desorientación temporo-espacial absoluta o grave 7. Desconocimiento de hechos recientes <p>Eje III- Memoria de evocación</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. No se aprecian alteraciones objetivas ni subjetivas en la memoria de evocación 2. Sólo existe un deterioro subjetivo 3. Aparecen algunos lapsus en la memoria de evocación en relación con detalles 4. Déficit claros en la memoria de evocación: el cónyuge recuerda más el pasado del paciente que el propio individuo. 	<p>Existen también confusiones en la localización cronológica de los sucesos pasados</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Es incapaz de recordar sucesos importantes de su pasado 6. Quedan algunos restos de memoria de evocación 7. Pérdida total en la memoria de evocación <p>Eje IV- Orientación</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. No hay alteraciones en la orientación temporoespacial, auto y alopsíquica 2. Existe solamente un deterioro subjetivo 3. Confusión en dos o más horas respecto a la hora, en uno o más días respecto al día de la semana y en tres o más en relación al día del mes 4. Confusión de 10 o más días con respecto al día o en uno o más meses con respecto al mes del año 5. Duda del mes, año o estación actuales; duda del lugar en que se encuentra 6. Desconoce la fecha; identifica a su cónyuge, pero no puede recordar su nombre; sabe su propio nombre 7. No puede reconocer a su cónyuge y puede estar inseguro de su propio nombre <p>Eje V- Hábitos y cuidados personales</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. No aparecen dificultades objetivas ni subjetivas 2. Verbaliza quejas de olvido de la colocación de objetos y dificultades subjetivas en el trabajo 3. Deterioro laboral evidente para sus compañeros. Dificultad para viajar a sitios desconocidos 4. Dificultad para realizar tareas complejas
--	---

<ol style="list-style-type: none"> 5. Requiere ayuda para elegir la ropa apropiada 6. Requiere ayuda para comer, asearse, bañarse y/o caminar 7. Requiere ayuda constante en todas las actividades diarias <p>Eje VI- Lenguaje</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. No hay dificultades objetivas en el lenguaje 2. Dificultad subjetiva para recordar nombres de personas y objetos 3. Dificultad manifiesta para encontrar las palabras adecuadas, dando lugar a interrupciones frecuentes o a un leve tartamudeo 4. Defectos de verbalización evidentes para los familiares, pero generalmente no visibles en la entrevista clínica. El paciente se hace más reticente o presenta de modo alternativo tendencia a divagar 5. Marcada pobreza en el lenguaje espontáneo, evidente durante la entrevista. Puede completar un refrán 6. Incapacidad para completar un refrán. Las respuestas están limitadas a una o escasas palabras 7. Pérdida de las capacidades verbales o vocabulario limitado a una o dos palabras. El paciente puede presentar verbiage o neologismos. Se limita a gruñir o gritar <p>Eje VII- Psicomotricidad</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. No hay alteraciones motoras objetivas ni subjetivas 2. Hay un descenso significativo de sus habilidades físicas o actos motores complejos. No se observan alteraciones en la ejecución (desabrocharse un botón) 3. Descenso en la capacidad de realizar tareas psicomotoras complejas tales como el control de movimientos o realización de tareas constructivas complejas 4. Inicia un enlentecimiento de la marcha, evidente para los familiares, pero no 	<p>para el clínico. El paciente se hace más cauteloso en determinadas tareas relacionadas con el movimiento</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Se hace evidente, incluso para extraños el enlentecimiento de la marcha 6. Sus pasos se hacen cortos y muy lentificados sus movimientos 7. Ha perdido la capacidad de deambulación <p>Eje VIII- Afectividad y conducta</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. No hay cambios objetivos ni subjetivos 2. Aumento subjetivo de la ansiedad o de la preocupación por sus capacidades intelectuales 3. Ansiedad importante, evidente para el clínico y/o sus familiares 4. Embotamiento afectivo evidente para sus familiares 5. Labilidad emocional evidente para el clínico 6. Agitación importante o alteraciones del pensamiento 7. Agitación psicomotriz alternando con períodos de tranquilidad <p>Eje IX- Praxis</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. No hay cambios objetivos ni subjetivos 2. Puede dibujar un cubo 3. Tiene dificultad para dibujar un cubo 4. Puede dibujar un rectángulo 5. Puede dibujar dos circunferencias concéntricas 6a. Puede dibujar una circunferencia 6b. Puede dibujar una línea 6c. Dibuja garabatos <p>Eje X- Cálculo</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. No hay cambios subjetivos ni objetivos 2. Puede restar 43-17 3. Puede restar 39-14 4. Puede restar 15-6 5. Puede restar 9-4 6a. Puede sumar 8 más 7 6b. Puede sumar 3 más uno 7a. Algunas veces puede sumar 1 más 1 7b. No puede sumar 1 más
--	---

Tabla 50: *Brief-Cognitive Rating Scale (BCRS).*

2. EVALUACION DEL ESTADO AFECTIVO

2.1. Escala de Hamilton para la depresión

En esta prueba el punto de corte se halla en 13 puntos, aunque en ancianos se considera como indicativas de depresión las puntuaciones por encima de 15. Tiene como defecto el centrarse mucho en las quejas somáticas, síntomas que los ancianos presentan con frecuencia, por lo que tiene sus limitaciones para este grupo de población (tabla 51). No obstante las ventajas con las que cuenta frente a

<p>Humor deprimido</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado 2. Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente 3. Sensaciones no comunicadas verbalmente (expresión facial, postura, voz y tendencia al llanto) 4. El paciente expresa estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma natural <p>Sensación de culpabilidad</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente 2. Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones 3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad 4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o alucinaciones visuales amenazadoras <p>Suicidio</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida 2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morir 3. Ideas de suicidio o amenazas 4. Intento de suicidio (cualquier intento serio se califica 4) <p>Insomnio precoz</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. No tiene dificultad para dormir 1. Se queja e dificultades ocasionales para dormir, por ejemplo, más de media hora 2. Se queja e dificultades para dormir cada noche 	<p>Insomnio medio</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. No hay dificultad 1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche 2. Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se clasifica en 2 <p>Insomnio tardía</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. No hay dificultades 1. Se despierta a primeras horas de la madrugada pero se vuelve a dormir 2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama <p>Trabajo/actividad</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. No hay dificultad 1. Ideas y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad 2. Pérdida de interés, manifestada directa o indirectamente (desatención, indecisión y vacilación) 3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso de la productividad 4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad <p>Inhibición</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Palabras y pensamiento normales 1. Ligero retraso en el diálogo 2. Evidente retraso en el diálogo 3. Diálogo difícil 4. Torpeza absoluta <p>Agitación</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Ninguna 1. Juega con sus manos, cabellos, etc. 2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, se tira de los cabellos, se muerde los labios, etc.
--	---

<p>Ansiedad psíquica</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. No hay dificultad 1. Tensión subjetiva e irritabilidad 2. Preocupación por pequeñas cosas 3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla 4. Terrores expresados sin preguntarle <p>Ansiedad somática</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Ligera 2. Moderada 3. Severa 4. Incapacitante <p>Síntomas somáticos gastrointestinales</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Ninguno 1. Pérdida de apetito, pero come sin que lo estimule. Sensación de pesadez en el abdomen 2. Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita medicación <p>Síntomas somáticos generales</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Ninguno 1. Pesadez. Dorsalgias, cefalalgias, mialgias. Pérdida de energía y fatigabilidad 2. Cualquier síntoma bien definido <p>Síntomas genitales</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Débil 2. Grave 3. Incapacitante 4. Pérdida de libido. Trastornos menstruales <p>Hipocondría</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. No hay 1. Preocupado de sí mismo (corporalmente) 2. Preocupado por su salud 3. Se lamenta constantemente. Solicita ayudas, etc. 4. Ideas delirantes hipocondríacas <p>Pérdida de peso (completar A o B) Según manifiesta el paciente (1ª valoración)</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. No hay pérdida de peso 1. Probable pérdida asociada con enfermedad 	<ol style="list-style-type: none"> 2. Pérdida de peso definida Según pesaje 1º (valoraciones siguientes) 0. Pérdida de peso <500 g/semana 1. Pérdida de peso >500 g/semana 2. Pérdida de peso >1 kg/semana. Término medio <p>Insight (conciencia de sí mismo)</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo 1. Se da cuenta de su enfermedad pero lo atribuye a otras causas 2. Niega que está enfermo <p>Variación diurna</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Ligera 2. Grave <p>Indicar si los síntomas son más severos por la mañana (M) o por la tarde (T). M T (Rodear)</p> <p>Depersonalización y falta de realidad</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Ligera. Sensación de irrealidad 2. Moderada. Ideas nihilistas 3. Grave 4. Incapacitante <p>Síntomas paranoides</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Ninguno 1. Sospechosos 2. Leves 3. Ideas de referencia 4. Delirios de referencias y de persecución <p>Síntomas obsesivos y compulsivos</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Ausentes 1. Ligeros 2. Graves <p>PUNTUACION TOTAL:</p>
---	---

Tabla 51: *Escala de depresión de Hamilton.*

otras escalas para la población geriátrica es que los items son, en su mayoría, observables conductualmente, por lo que se puede hacer una valoración aunque el paciente tenga dificultades en expresar sus sentimientos. Esta prueba resulta práctica en la atención primaria, ya que puede orientar el problema hacia si se trata de una deterioro orgánico o una pseudodemencia y por lo tanto a la hora de decidir si remitir estos casos a un tipo u otro de especialistas.

2.2. Escala de depresión geriátrica

Esta escala se centra menos en la clínica somática, por lo que es más específica, por lo citado en el apartado anterior, para los grupos de ancianos, y es por ello recomendada por la British Geriatric Society (tabla 52). Esta prueba tiene el punto de corte con 5 respuestas subrayadas.

Fecha:...../...../..... Nombre..... Apellidos.....	
¿Está usted satisfecho con su vida? ¿Ha abandonado usted muchos de sus intereses y actividades? ¿Siente usted que su vida está vacía? ¿Se siente usted frecuentemente aburrido? ¿Está usted de buen humor la mayoría del tiempo? ¿Tiene miedo a que le vaya a pasar algo malo? ¿Se siente usted feliz la mayoría del tiempo? ¿Se siente usted a menudo importante? ¿Prefiere usted quedarse en su cuarto en vez de salir? ¿Cree que tiene más problemas de memoria que los demás? ¿Cree usted que es maravilloso estar vivo? ¿Es difícil para usted empezar proyectos nuevos? ¿Se siente usted lleno de energía? ¿Se siente usted sin esperanzas? ¿Cree que los demás tienen más suerte que usted?	SI/NO SI/NO SI/NO SI/NO SI/NO SI/NO SI/NO SI/NO SI/NO SI/NO SI/NO SI/NO SI/NO SI/NO SI/NO
Tabla 52: Escala de depresión geriátrica GDS-15.	

2.3. Escala de Hamilton para la ansiedad

Es otra escala muy utilizada, en este caso para evaluar el grado de ansiedad. Su punto de corte se halla en 16 (tabla 53).

Síntomas	Valoración
Ansiedad Preocupaciones, temores, aprensión, irritabilidad	0 1 2 3 4
Tensión Sensación de tensión, fatigabilidad, incapacidad para relajarse, tendencia a sobresaltarse, tendencia al lloro, trémulo, tembloroso, inquietud	0 1 2 3 4
Temores De la oscuridad, desconocidos, la soledad, animales grandes, etc.	0 1 2 3 4
Trastornos del sueño Dificultad de conciliar el sueño, interrupción del sueño, sueño insatisfactorio, cansancio al despertarse, ensueños, pesadillas, terrores nocturnos	0 1 2 3 4
Trastornos intelectivos Dificultad de concentración, debilidad de memoria	0 1 2 3 4
Depresión Falta de interés, insatisfacción en las diversiones, deprimido, despertar prematuro, humor diurno oscilante	0 1 2 3 4
Síntomas somáticos generales (muscular) Dolores musculares, rigidez muscular, sacudidas musculares, convulsiones clónicas, crujir de dientes, voz vacilante	0 1 2 3 4
Síntomas somáticos generales (sensoriales) Acúfenos, visión borrosa, oleadas de calor y frío, sensación de debilidad, hormigueos	0 1 2 3 4
Síntomas cardiovasculares Taquicardia, palpitaciones, dolores torácicos, latidos vasculares, sensación de desmayo, sensación de paro cardíaco	0 1 2 3 4
Síntomas respiratorios Opresión o constricción torácica, sensación de ahogo, suspiros, disnea	0 1 2 3 4
Síntomas gastrointestinales Dificultad de tragar, ventosidades, dispepsia, borborismos, movimientos intestinales, diarrea, pérdida de peso, constipación	0 1 2 3 4
Síntomas genitourinarios Micción frecuente, micción imperiosa, amenorrea, menorragias, frigidez, eyaculación precoz, trastornos de la erección, impotencia	0 1 2 3 4
Síntomas vegetativos Sequedad de boca, tendencia a ruborizarse, palidez, tendencia a sudar, vértigos, cefalea tensional, piloerección	0 1 2 3 4
Comportamiento en la entrevista Rígido, no relajado, inquietud y desasosiego, manos temblorosas, cejas fruncidas, facies rígida, palidez facial, “tragar saliva”, eructos, sudoración, tics palpebrales	0 1 2 3 4

Tabla 53: *Escala de Hamilton para la ansiedad.*

3. VALORACION FUNCIONAL

Se considera como nivel funcional la capacidad de la persona para poder adaptarse a los problemas que plantea la vida diaria, para hacer frente a las necesidades que le demanda el entorno familiar y la participación social. Lo que se trata de determinar es el grado de independencia del individuo en las actividades cotidianas y en la deambulación. Dentro de las actividades de la vida cotidiana se pueden considerar, en función de su complejidad, las actividades básicas, que incluyen las de autocuidado personal (vestido, baño, aseo, uso de retrete, traslado de sillón-cama, alimentación, continencia y movilidad) y las instrumentales, más complejas, que permiten al individuo vivir independientemente en casa y ser miembro activo de la comunidad (cuidado del hogar, preparar comidas, uso de transporte y teléfono, responsabilidad para tomar las medicaciones y el dinero). Para ambos tipos existen diferentes escalas de valoración funcional, pudiendo citar para las actividades básicas el índice de Katz y el índice de Barthel, y para las instrumentales el índice de Lawton y Brody. Se debe indicar que estas pruebas deberían someterse a una adaptación transcultural y posterior validación al castellano.

3.1. *Índice de Katz*

Es una escala de amplio uso, patrón estándar con el que habitualmente se compara la validez de otras escalas funcionales. Se basa en la idea de que la dependencia funcional sigue un orden establecido y que la recuperación de la independencia ocurre también ordenadamente, recuperándose primero la capacidad de comer y la continencia de esfínteres, luego el traslado sillón-cama y la capacidad para ir al retrete y, por último la capacidad de bañarse y vestirse sin ayuda, lo que es similar a la progresión de la función del niño en el desarrollo.

Se puede valorar de dos formas, la primera consistente en clasificar en 7 grupos (A-G) o de forma dicotómica, otorgando 0 ó 1 puntos a cada ítem según el sujeto sea dependiente o independiente respectivamente. Al grado intermedio de dependencia se les otorga una puntuación de 1 en el caso del baño, el vestido y la alimentación y un 0 en el caso de ir al retrete, traslado sillón-cama y continencia de esfínteres. Su especificidad es mayor que el índice de Barthel, pero no su sensibilidad (tabla 54).

3.2. *Índice de Barthel*

En esta escala se adjudican distintas puntuaciones a los ítems de las diferentes actividades diarias según la importancia que tenga cada una para la indepen-

Actividades básicas de la vida diaria:

- Bañarse:
Independiente: Necesita ayuda para lavarse parte del cuerpo, o lo hace solo.
Dependiente: Incluye la necesidad de ayuda para entrar o salir de la bañera.
- Vestirse:
Independiente: Se viste totalmente (incluye coger las prendas del armario) sin ayuda. Excluye el atado de los cordones de zapato.
Dependiente: No se viste solo.
- Usar el retrete:
Independiente: No precisa ningún tipo de ayuda (incluye la entrada o salida del baño). Usa el baño.
Dependiente: Incluye usar orinal o cuña.
- Movilidad:
Independiente: No precisa ayuda para sentarse o acceder a la cama.
Dependiente
- Continencia:
Independiente: Control completo de la micción y la defecación.
Dependiente: Incluye control total o parcial mediante enemas o sondas, o el empleo reglado de orinal y/o cuña.
- Alimentación:
Independiente: Lleva la comida del plato, o equivalente, a la boca sin ayuda.
Dependiente: Incluye no comer y nutrición parenteral o enteral por sonda.

P.D. Por ayuda se entiende supervisión o ayuda personal activa. La evaluación debe realizarse sobre lo que el paciente realice, no sobre lo que sería capaz de realizar.

Clasificación:

A: Independiente en todas las actividades

B: Independiente en todas las actividades salvo una

C: Independiente en todas excepto bañarse y otra función adicional

D: Independiente en todas excepto bañarse, vestirse y otra función adicional

E: Independiente en todas excepto bañarse, vestirse, usar el retrete y otra función adicional

F: Independiente en todas excepto bañarse, vestirse, uso de retrete, movilidad y otra función adicional

G: Dependiente en las seis funciones

Tabla 54: *Índice de Katz.*

dencia del individuo. Por ejemplo, se da más importancia a comer, con una puntuación máxima de 10, que a arreglarse, con una puntuación de 5. La puntuación total puede variar entre 0 y 100 (tabla 55).

Actividades básicas de la vida diaria:	
— Comer:	
Independiente: Capaz de comer por sí solo y en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada y servida por otra persona.	10
Necesita ayuda: Para cortar la carne o el pan, extender la mantequilla, etc., pero es capaz de comer solo.	5
Dependiente: Necesita ser alimentado por otra persona.	0
— Lavarse (bañarse):	
Independiente: Capaz de lavarse entero. Incluye entrar y salir del baño. Puede realizarlo todo sin estar una persona presente.	5
Dependiente: Necesita alguna ayuda o supervisión.	0
— Vestirse:	
Independiente: Capaz de ponerse y quitarse la ropa sin ayuda.	10
Necesita ayuda: Realiza sólo la mitad de las tareas en tiempo razonable.	5
Dependiente	0
— Arreglarse:	
Independiente: realiza todas las actividades personales sin ninguna ayuda. Complementos necesarios provistos por otra persona.	5
Dependiente: Necesita alguna ayuda.	0
— Deposición:	
Continente: Ningún episodio de incontinencia.	10
Accidente ocasional: Menos de una vez por semana o necesita ayuda para enemas y supositorios.	5
Incontinente	0
— Micción: (Valorar la situación en la semana previa)	
Continente: Sin episodio de incontinencia. Capaz de usar cualquier dispositivo por sí solo.	10
Accidente ocasional: Máximo un episodio de incontinencia en 24 horas.	5
Incontinente: Incluye necesitar ayuda en manipulación de sondas o dispositivos.	0
— Ir al retrete:	
Independiente: Entre y sale solo, y no necesita ningún tipo de ayuda por parte de otra persona.	10
Necesita ayuda: Capaz de manejarse con pequeña ayuda, es capaz de usar el cuarto de baño. Puede limpiarse solo.	5
Dependiente: Incapaz de manejarse sin ayuda.	0
— Traslado sillón/cama:	
Independiente: No precisa ayuda.	15
Mínima ayuda: Incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física.	10
Gran ayuda: Precisa ayuda por una persona fuerte o entrenada.	5
Dependiente: Necesita grúa o alzamiento por dos personas. Incapaz de permanecer sentado.	0
— Deambulación:	
Independiente: Puede andar 50 metros, o su equivalente en casa, sin ayuda ni supervisión por parte de otra persona. Puede usar ayudas instrumentales (bastón, muleta), excepto andador. Si utiliza prótesis, debe ser capaz de ponérsela y quitársela solo.	15
Necesita ayuda: Necesita supervisión o una pequeña ayuda física por parte de otra persona. Precisa andador.	10
Independiente en silla de ruedas: No precisa ayuda ni supervisión.	5
Dependiente	0
— Subir y bajar escaleras:	
Independiente: Capaz de subir y bajar un piso sin ayuda ni supervisión.	10
Necesita ayuda: Precisa ayuda o supervisión.	5
Dependiente: Incapaz de salvar escalones.	0
Fecha:...../...../.....	Total
Tabla 55: Índice de Barthel.	

3.3. Índice de Lawton

Esta prueba mide las actividades instrumentales de la vida diaria. La máxima puntuación es de 8 puntos (tabla 56).

A. Capacidad para usar el teléfono:	
1. Utiliza el teléfono por iniciativa propia y sin ayuda	1
2. Marca números bien conocidos	1
3. Contesta al teléfono, no marca	1
4. No usa el teléfono en absoluto	0
B. Ir de compras:	
1. Realiza todas las compras necesarias sin ayuda	1
2. Compra pequeñas cosas	0
3. Necesita compañía para realizar cualquier compra	0
4. Completamente incapaz de ir de compras	0
C. Preparación de la comida:	
1. Planea, prepara y sirve las comidas adecuadas con independencia	1
2. Prepara las comidas si le dan los ingredientes	0
3. Prepara la comida pero no mantiene una dieta adecuada	0
4. Necesita que se le prepare la comida	0
D. Cuidar la casa:	
1. Cuida la casa sin ayuda, o ésta es sólo ocasional	1
2. Realiza tareas domésticas ligeras	1
3. Realiza tareas domésticas ligeras, pero no mantiene un nivel de limpieza aceptable	1
4. Necesita ayuda en todas las tareas de la casa	0
5. No participa en ninguna tarea doméstica	0
E. Lavado de la ropa:	
1. Lo realiza sin ayuda	1
2. Lava o aclara prendas	1
3. Necesita que otro se ocupe de todo el lavado.	0
F. Medio de transporte:	
1. Viaja con independencia	1
2. No usa transporte público, sólo taxi	1
3. Viaja en transporte público si le acompaña otra persona	1
4. Sólo viaja en taxi o automóvil con ayuda de otros	0
5. No viaja en absoluto	0
G. Responsabilidad sobre la medicación:	
1. No precisa ayuda para tomar correctamente la medicación	1
2. Precisa que le sean preparadas las dosis con antelación	0
3. No es capaz de responsabilizarse de su propia medicación	0
H. Capacidad para utilizar el dinero:	
1. No precisa ayuda para manejar dinero ni llevar cuentas	1
2. Necesita ayuda para ir al banco, grandes gastos, etc	1
3. Incapaz de manejar dinero	0

Tabla 56: Índice de Lawton

PARTE

II

**FARMACOLOGIA Y
TOXICOLOGIA**

En este capítulo tratamos de aportar información sobre diversos aspectos del empleo terapéutico de los fármacos, así como sobre la intoxicación por otros productos. En la primera parte nos hemos centrado en cuatro apartados que corresponden a temas que crean frecuentemente dudas en la clínica: Los efectos adversos medicamentosos, la acción de los fármacos durante el embarazo y la lactancia, las interacciones farmacológicas y las intoxicaciones por algunos compuestos. Con este fin hemos organizado este apartado general realizando al inicio una escueta guía práctica para el empleo de las siguientes páginas que se van a clasificar guiándose por los distintos grupos terapéuticos, ya que los medicamentos que los conforman reúnen características similares. El capítulo dedicado a las intoxicaciones en general es aplicable tanto a las debidas por fármacos como las ocasionadas por otros compuestos. De todas formas, en el índice analítico se nombrarán algunos de estos fármacos por separado para conocer sus propiedades con más sencillez en aquellos casos en que por su frecuente empleo o por sus características especiales recomiendan hacerlo.

En cada uno de estos capítulos se describen los datos conocidos sobre los cuatro aspectos previamente citados, reseñando las características comunes de los fármacos de cada grupo y la información individual y particular de interés sobre los diferentes fármacos que componen el mismo.

Se debe resaltar lo práctico que resulta tener todos los datos citados de los fármacos que componen un grupo terapéutico reunidos, ya que se pueden comparar fácilmente las ventajas de algunos de los que componen estos grupos sobre otros, al buscar un determinado perfil farmacológico a tener en cuenta en relación a aspectos como la seguridad de los fármacos fuera del o en el embarazo o la interacción con otros tipos de medicamentos.

En el último apartado dentro de la introducción se ofrece una serie de recomendaciones sobre la administración por vía oral, por sonda nasogástrica e intravenosa de diferentes principios activos presentados en orden alfabético.

1. INSTRUCCIONES DE EMPLEO

La presentación de los efectos adversos se hará por aparatos, tratando de seguir el orden de mayor relevancia clínica y/o estadística. Cuando una determinada reacción adversa se relacione con un fármaco en concreto dentro de un grupo se especificará mencionando su nombre.

Al centrarse en el uso de estos medicamentos en el embarazo se explicará en qué momento de la gestación la ingesta de un fármaco puede producir alteraciones en la embarazada o el feto. También se indicará si estos productos pueden pasar a la leche materna y las complicaciones que esto puede tener.

Se expondrán las interacciones de un grupo farmacológico en concreto con otros medicamentos, resaltando su importancia clínica así como el mecanismo causante.

Con referencia a las intoxicaciones medicamentosas, tras indicar las dosis a partir de las que generalmente se puede sospechar de una intoxicación, se expondrán también otras posibles causas de la misma (interacciones medicamentosas, cambio hemodinámico, etc.). Los signos y síntomas de intoxicación se comentarán a continuación describiendo el manejo de esta situación así como el diagnóstico.

2. EFECTOS ADVERSOS FARMACOLOGICOS

Se llama efecto adverso o reacción adversa farmacológicos a aquéllos dañinos e inintencionados y que ocurren a las dosis normalmente empleadas para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o la modificación de una función fisiológica. No debe confundirse este término con el de evento adverso, consistente en una experiencia indeseable posterior a la administración de un fármaco, sin ser pues necesario que exista una relación causal con el tratamiento.

La seguridad de un fármaco no termina por definirse cuando este sale al mercado, ya que en muchas ocasiones sólo se ha empleado en un número ceñido de personas, normalmente no más de 3.000, y en ensayos clínicos de duración limitada. Por estas razones pueden no detectarse algunas reacciones adversas infrecuentes o que aparecen con el tratamiento prolongado, reacciones que pueden conllevar una considerable gravedad e incluso la retirada de ese producto. De hecho sólo se detectan sistemáticamente los efectos adversos que se manifiestan con una frecuencia superior a uno por 500 pacientes expuestos o que requieran tiempos cortos de exposición o inducción. La labor de la farmacovigilancia será conseguir aportar las estrategias que permitan estudiar el efecto de los fármacos después de su comercialización para detectar las reacciones más infrecuentes.

Para ello es absolutamente preciso que todos los profesionales de la salud, así como los propios enfermos o sus allegados, se vean motivados a declarar estos efectos cuando sean objetivados y sobre todo si se trata de reacciones graves o inesperadas. Esto se puede lograr comunicando las mismas al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), a través de sus centros autonómicos, para lo que está preparado el sistema de la tarjeta amarilla, por medio de las empresas farmacéuticas fabricantes del preparado o mediante su comunicación al personal sanitario responsable del paciente. Asimismo las empresas farmacéuticas deben participar mediante la realización de ensayos clínicos de fase IV, en que se evalúa la seguridad del fármaco en un elevado número de pacientes. Estas están obligadas a informar con mayor o menor premura al Centro Coordinador del SEFV sobre las reacciones adversas detectadas.

Para valorar un efecto adverso en concreto se deben tener en cuenta varios factores. Entre ellos hay que citar la relación de causalidad con el tratamiento medicamentoso. En la tabla 1 se muestra el algoritmo de Karch y Lasagna que facilita la clasificación de las reacciones adversas según la causalidad.

Valoración de la relación causal	Definida	Probable	Posible	Condicional	No relacionada
Secuencia temporal razonable	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí o No
Respuesta al fármaco conocida	Sí	Sí	Sí	No	No
Mejora la reacción al retirar el fármaco	Sí	Sí	Sí o No	Sí o No	No
La reacción reaparece con la reexposición	Sí	¿	¿	¿	¿ o No
Explicación alternativa para esta reacción	No	No	Sí	No	Sí
Tabla 1: Algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna.					

Aparte de ello también debe considerarse la gravedad de las reacciones, su curso y desenlace, pudiendo clasificarse las reacciones adversas según esto en:

- Graves:
 - a) Mortal.
 - b) Con riesgo vital.

- c) Causan incapacidad persistente o significativa.
- d) Conllevan hospitalización prolongada.

— Moderadas:

Más leves que las anteriores, obligan a administrar medicación adicional.

— Leves:

No requieren tratamiento adicional.

Siempre hay que tener en cuenta que esas reacciones pueden ser previsibles (80%), esto es dosis dependientes y relacionadas con las acciones farmacológicas de los medicamentos, o imprevisibles, cuando lo anterior no se cumple, mediando respuestas inmunes anómalas (hipersensibilidad), diferencias genéticas idiosincráticas en sujetos susceptibles (p.e. déficit enzimáticos), o reacciones pseudoalérgicas (p.e. reacción anafilactoide por perfusión de dextrano).

3. FARMACOS EN EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

En este apartado se empleará un sistema de clasificación para indicar el riesgo de la ingesta materna de un fármaco sobre el feto, basándose no sólo en datos clínicos sino también experimentales. La definición de los diferentes factores de riesgo se emplea en la Food and Drug Administration (FDA) americana:

Categoría A: Estudios controlados en mujeres no han demostrado un riesgo para el feto en el primer trimestre (y no existe evidencia de riesgo en los meses posteriores), y la posibilidad de daño fetal parece remota.

Categoría B: Aunque los estudios de reproducción animal no han demostrado riesgo fetal no hay ensayos clínicos realizados con mujeres embarazadas o los experimentos de reproducción animal han demostrado un efecto adverso (diferente al descenso de la fertilidad) que no se ha comprobado en estudios clínicos con mujeres en el primer trimestre del embarazo (sin evidencia de riesgo para los trimestres posteriores).

Categoría C: Estudios en animales han revelado efectos adversos sobre el feto (teratogénicos, de muerte del embrión u otros), pero no hay estudios controlados en mujeres o los estudios con ellas y animales no se pueden obtener. Los fármacos sólo se deberían dar si el beneficio potencial justifica el riesgo del feto.

Categoría D: Hay evidencia de riesgo fetal, pero los beneficios de empleo en la mujer embarazada pueden ser aceptables a pesar del riesgo (p.e., si el fármaco

co es necesario en situación de peligro vital o para una enfermedad grave para la que medicamentos más seguros no pueden emplearse por inefectivos)

Categoría X: Estudios en animales o eventos humanos han demostrado anormalidades fetales, o hay evidencia de riesgo fetal basado en la experiencia humana, o ambos, y el riesgo del empleo del fármaco en la mujer embarazada supera claramente cualquier posible beneficio. El fármaco está contraindicado en mujeres quienes están o pueden estar embarazadas.

4. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS. GENERALIDADES

Se deben considerar varios aspectos en relación con la evolución temporal de una interacción medicamentosa. El tiempo que tarda en producirse esa interacción, el tiempo en que se produce el máximo efecto farmacocinético o farmacodinámico, cuando comienza el paciente a experimentar la interacción y cuanto tarda ésta en desaparecer.

En algunas situaciones, aunque la interacción entre dos fármacos puede ser importante, no se mantiene al paciente el tiempo necesario para que ésta se desarrolle, este es el caso de cuando se emplea la rifampicina durante escasos días, como ocurre en la profilaxis de la meningitis bacteriana, caso en que es poco probable que induzca lo suficiente el metabolismo hepático de otros medicamentos para que se reduzca la acción de estos últimos, ya que el proceso de inducción enzimática es un proceso que suele durar para tener alguna trascendencia clínica de varios días a una semana o más.

Es importante conocer el tiempo de evolución de una interacción para poder monitorizar algunos fármacos de manera adecuada. Por ello, cuando se investiga un nuevo fármaco se debe estudiar durante un tiempo aceptablemente prolongado la existencia de interacciones entre éste y otros medicamentos de interés.

La vida media del fármaco cuyos niveles se alteran al introducir otro, la de éste mismo (de lo que depende el tiempo para alcanzar su equilibrio estacionario) y las dosis y concentraciones séricas de ambos van a determinar la evolución temporal de las interacciones farmacológicas. Por otra parte, si es uno o son varios los metabolitos que intervienen en el transcurso de tiempo que puede pasar hasta que se aprecian los efectos puede ser aún más prolongado.

En este capítulo se citarán las interacciones que por su frecuencia o por su gravedad tienen una importancia clínica considerable. Cuando un determinado fármaco o grupo de fármacos interaccionan con otro conllevando un efecto de elevada importancia clínica, el nombre del fármaco o grupo de fármacos que aparecen

en el párrafo en que se describe esta interacción aparecerán en azul (p.e.: **Diuréticos**). Se tratará de interacciones que están más o menos bien documentadas y que suponen riesgo de daño al paciente. Cuando se emplee la letra cursiva (p.e.: *Diuréticos*) se describirán interacciones de moderada relevancia clínica, que requieren aún más documentación y causan un menor trastorno al enfermo. No se citarán todas aquellas interacciones con escasa relevancia clínica, ya que los datos que se tienen de ellas son muy escasos, el daño potencial es mínimo o/y la incidencia es prácticamente inapreciable.

Con el fin de no repetir en los dos capítulos dedicados a los fármacos o grupos terapéuticos que interaccionan entre sí los mismos datos, aunque se nombran en ambos, sólo se describe la interacción dentro del capítulo que primero se presenta en el libro.

5. MANEJO GENERAL DE LAS INTOXICACIONES

5.1. Valoración de la toxicidad de las sustancias

Como es de suponer unos compuestos tienen un mayor potencial tóxico que otros y la capacidad de cada uno en particular para causar efectos deletéreos es un tema cuyo interés se extiende a todos los habitantes. Es por ello por lo que se ha realizado una clasificación de los productos según su potencial tóxico, la cual se muestra a continuación (tabla 2).

Toxicidad		Dosis oral probablemente letal	
Puntuación	Clase	Dosis	Por 70 kg de peso
6	Supertóxico	< 5 mg/kg	< 7 gotas
5	Extremadamente tóxico	5-50 mg/kg	De 7 gotas a 10 ml
4	Muy tóxico	50-500 mg/kg	De 10 ml a 30 ml
3	Moderadamente tóxico	0,5-5 g/kg	De 30 a 450 ml (g)
2	Levemente tóxico	5-15 g/kg	De 450 ml (g) a 1 l (kg)
1	Prácticamente no tóxico	> 15 g/kg	Más de 1 l (kg)

Tabla 2: Clasificación de los productos químicos según su potencial tóxico.

En la tabla 3 se presentan algunos compuestos leve o prácticamente no tóxicos, que frecuentemente son ingeridos por niños en sus maniobras de exploración.

Prácticamente no tóxicos		
Abrasivos (silicona)	Lápiz	Pasta de dientes
Acondicionadores de pelo no alcohólicos	Máscara	Preparados para bebés:
Agua de colonia*	Sombras	Aceite
Almidón	Chupete	Cremas
Barro de modelado	Edulcorantes	Champú
Cera de velas	Enjuagues	Jabón
Coloretos	Jabón casero	Polvos
Cosméticos para ojos:	Lápiz de labios	Tizas
	Masas para jugar	Vaselina
Levemente tóxicos		
Adhesivos	Cremas y lociones de limpieza	Líquido para cubrir las fotografías polaroid
Agua oxigenada al 3 %	Desodorantes	Marihuana
Antiácidos	Humificadores	Remedios para el acné
Bronceador	Incienso	Productos de acuario
Calamina	Jabón para lavar platos	Tinta de pluma
Cemento	Lejía con menos del 5 % de hipoclorito	Vitaminas masticables
Cera de coches		
Crema de afeitar		
Tabla 3: <i>Productos de toxicidad leve o casi nula. * Depende del contenido en alcohol.</i>		

5.2. Efectos sobre sistemas orgánicos específicos

A la hora de realizar el diagnóstico diferencial de las intoxicaciones, cuando se desconocen los posibles productos que han podido causarlas, puede resultar práctico realizar una correcta exploración física y, posteriormente, buscar que sustancias pueden ocasionar los signos en ella hallados. En las siguientes tablas (4-13) se presentarán por aparatos o regiones anatómicas estos datos, que igualmente pueden ser útiles para conocer los efectos potenciales que pueden derivarse de la acción de un determinado tóxico sobre el organismo.

Sistema cardiovascular	
Bradicardia	Antagonistas del calcio, β -bloqueantes, cianuro, cimetidina, clonidina, colinérgicos, digitálicos, gasolina, hipnóticos sedantes, monóxido de carbono, plomo, opioides, organofosforados, pilocarpina, quinidina, quinina, tranquilizantes mayores y menores, setas.
Bradidisritmia	Antagonistas del calcio, anticolinesterasas, β -bloqueantes, cianuro, colinérgicos, digitálicos, hipnóticos-sedantes.
Dolor torácico cardiogénico	Cloruro de metileno, guanetidina, ipecacuana, monóxido de carbono, nicotina.
Hipertensión	Anfetaminas, anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, bario, cadmio, clonidina (retirada), cocaína, corticosteroides, derivados del cornezuelo, estados de abstinencia, fenciclidina, hormonas tiroideas, IMAOs, mercurio, monóxido de carbono, nicotina, plomo, simpaticomiméticos, talio, xantinas.
Hipotensión	<i>Amanita phalloides</i> , antagonistas del calcio, antidepresivos tricíclicos, antihipertensivos, antipsicóticos, arsenicales, barbitúricos, β -bloqueantes, colinérgicos, disulfiram, diuréticos, etanol, glutetímida, herbicidas, hipnóticos, IMAOs, insecticidas, isoniazida, LSD, monóxido de carbono, nitratos, opioides, procainamida, sedantes.
Taquicardia	Anfetaminas, anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, arsénico, atropina, cafeína, cocaína, digitálicos, etanol, fenotiazinas, hipoglucemiantes, hormonas tiroideas, litio, monóxido de carbono, nicotina, salicilatos, setas, simpaticomiméticos, síndromes de abstinencia, teofilina.
Taquidisritmia	Alucinógenos, anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, digitálicos, estimulantes, etanol, hipnóticos-sedantes, metilfenidato, setas, simpaticomiméticos, síndromes de abstinencia.
Tabla 4: <i>Compuestos con toxicidad cardiovascular.</i>	

Aparato digestivo	
Cólico abdominal	Cafeína, colchicina, intoxicación medicamentosa, irritantes botánicos, laxantes, organofosforados, plomo, síndrome de abstinencia, talio.
Diarrea	Acido bórico, antibióticos, antineoplásicos, arsénico, catárticos, cianuro, colchicina, hierro, intoxicación alimenticia, litio, organofosforados, plantas, síndrome de abstinencia por opioides, vitamina C y D.
Disfagia	Aceites volátiles, alcanfor, antisépticos, corrosivos, intoxicación alimenticia, jabones y detergentes, mordedura de animal marino, sulfhídrico.
Distensión abdominal	Anticolinérgicos, cáusticos.
Dolor abdominal	Aceites volátiles, alcoholes, antidepresivos tricíclicos, antisépticos, β -bloqueantes, catárticos, cáusticos, cocaína, colinérgicos, eritromicina, esteroides, hierro, jabones y detergentes, plantas, salicilatos, setas,
Estreñimiento	Antagonistas del calcio, antihistamínicos, opioides, plomo, talio.
Hematoquecia	Anticoagulantes, antiinflamatorios no esteroideos, catárticos, salicilatos.
Hepatitis	Alcohol, isoniazida, 6-mercaptopurina, metotrexate, paracetamol, rifampicina, salicilatos, tetracloruro de carbono, valproico.
Ictericia	Alcoholes, anestésicos, antibióticos, antidepresivos tricíclicos, antiepilépticos, antineoplásicos, antisépticos, compuestos de oro e hierro, fenotiazinas.
Ileo	Anticolinérgicos, bario, narcóticos, plomo, setas, talio, toxina botulínica
Melenas	Alcoholes, anticoagulantes, antiinflamatorios no esteroideos, antisépticos, catárticos, corrosivos, glicoles, hierro.
Náuseas y vómitos	Puede producirlos cualquier compuesto.
Odinofagia	Aceites volátiles, alcanfor, antisépticos, cáusticos, jabones y detergentes, sulfhídrico, veneno de escorpión.
Pancreatitis	Metanol, paracetamol.
Rigidez abdominal	Animales marinos, mordedura de la araña viuda negra, plomo.
Sed	Arsénico, atropina, hidrato de cloral, morfina, plomo, salicilatos.
Tabla 5: <i>Productos con toxicidad digestiva.</i>	

Aparato genitourinario	
Disuria	Anticolinérgicos, arsénico, setas.
Fracaso renal agudo	Aciclovir, aminoglicósidos, antiinflamatorios, aspirina, captopril, carbamazepina, ciclosporina, deferoxamina, destilados del petróleo, enalapril, estreptokinasa, etilenglicol, fenciclidina, furosemida, hierro, isoniazida, metales pesados, metotrexate, naftaleno, opioides, paracetamol, penicilinas, sales de oro, setas, sulfato de bario, sulfonamidas, talio, teofilina, tetracloruro de carbono, tiazidas, trementina, warfarina.
Hematuria	Acido ascórbico, alopurinol, ciclofosfamida, corrosivos, fenol, indometacina, metales pesados, naftaleno, oro, penicilamina, sulfonamidas, trementina.
Hemoglobinuria	Arseniuro de hidrógeno, cefalosporinas, cobre, nitritos, primaquina, sulfonamidas, veneno de serpiente.
Mioglobinuria	Cocaína, fenciclidina.
Retención urinaria	Antidepresivos tricíclicos, atropina, baclofeno, disopiramida, isoniazida, levodopa, neurolépticos, nitrato de plata, opioides.
Tabla 6: <i>Compuestos con toxicidad genitourinaria.</i>	

Aparato respiratorio	
Bradipnea/ hipoventilación	Anestésicos, barbitúricos (tardío), cianuro, clonidina, etanol, hipnóticos-sedantes, insecticidas, monóxido de carbono (tardío), opioides, veneno de serpiente (tardío).
Coriza/estornudos	Cloro, cromatos, gases nocivos, rododendro.
Disnea	Aminofilina, anticolinesterasas, β -bloqueantes, cianuro, cloro gaseoso, estricnina, etilenglicol, fisostigmina, herbicidas, metanol, metaproterenol, monóxido de carbono, nitritos, paraaldehído, trementina, venenos marinos.
Edema pulmonar	Amonio, anfetaminas, antidepresivos tricíclicos, β -bloqueantes, cocaína, destilados del petróleo, disopiramida, halotano, hidrocarburos, hipnóticos-sedantes, insulina, monóxido de carbono, opiáceos/narcóticos, organofosforados, óxidos de nitrógeno, paraaldehído, salicilatos, vapores metálicos
Laringoespasmo/estridor	Cáusticos, fenotiazinas, irritantes (gases).
Sibilancias/ broncoespasmo	Anticolinesterasas, β -bloqueantes, colinérgicos, penicilina, salicilatos, setas, sulfitos.
Taquipnea/ hiperventilación	Alcanfor, anfetaminas, barbitúricos (inicial), cianuro (inicial), clonidina, cocaína, estimulantes del SNC, etanol, etilenglicol, hidrocarburos, metanol, monóxido de carbono (inicial), salicilatos, síndromes de abstinencia, teofilina, veneno de serpiente (tardío).
Tabla 7: <i>Compuestos con toxicidad respiratoria.</i>	

Oído	
Pérdida auditiva	Aminoglicósidos, cianuro, cobalto, digitálicos, metanol, monóxido de carbono, quinina, salicilatos.
Tinnitus	Acido etacrínico, aminoglicósidos, furosemida, indometacina, metales pesados, quinidina, quinina, salicilatos.
Tabla 8: <i>Compuestos con toxicidad auditiva.</i>	

Ojos	
Alteraciones visuales	Atropina, cocaína, digital, disolventes, fisostigmina, insecticidas, metanol, quinidina, toxina botulínica, vitamina A.
Blefaroespasmó	Anestésicos locales, anfetaminas.
Conjuntivitis	Acido acetilsalicílico, butacaína, cocaína, diazóxido, dipivefrina, guanetidina, hidrazalina, marihuana, neomicina, paracetamol, polimixina B, reserpina, rifampicina, tetracaína, tobramicina, trimetafán.
Disminución del campo visual	Dióxido de carbono, metanol, monóxido de carbono, naftaleno.
Estrabismo	Talio, toxina botulínica.
Fotofobia	Ciguatera, mercurio, midriáticos, quinina.
Glaucoma	ACTH, adrenalina, anfetaminas, anoréxicos, antidepresivos, antihistamínicos, antiparkinsonianos, bromuro de ipratropio, cannabinoides, corticosteroides, dipivefrina, disopiramida, efedrina, escopolamina, fenilefrina, homatropina, ketamina, nitratos orgánicos, prostaglandinas, quimiotripsina, succinilcolina, D-tubocurarina, uroquinasa.
Hemorragia retiniana	Monóxido de carbono, plomo.
Lagrimo	Anticolinesterasas, colinérgicos, gases irritantes, setas, síndrome de abstinencia.
Midriasis	Adrenalina, alcaloides, alcanfor, aminofilina, anfetaminas, anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, atropina, barbitúricos, cannabinoides, cianuro, cimetidina, cocaína, dextrometorfano, fenotiazinas, glutetimida, meperidina, monóxido de carbono, parasimpaticolíticos, reserpina, simpaticomiméticos, síndrome de abstinencia, talio, toxina botulínica.
Tabla 9: <i>Compuestos con toxicidad ocular.</i>	

Ojos	
Miosis	Barbitúricos, benzodiacepinas, colinérgicos, etanol, fenciclidina, inhibidores de la colinesterasa, opiáceos (no la meperidina).
Neuritis óptica	Alcohol, cloranfenicol, isoniácida, morfina, naftaleno, plomo, quinina, talio, teofilina, tetracloruro de carbono.
Nistagmus	Alcohol, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, glutetimida, metacualona, monóxido de carbono, quinina, salicilatos.
Opacidades corneales	Acetohexamida, antazolina, ergonovina, ergotamina, metisergida, prometacina, tioridacina, tiotixeno, tolazamida, tolbutamida, trifluperacina, trifluridina.
Papiledema	Plomo, vitamina A.
Parálisis de la acomodación	Alcohol, anfetaminas, antidepresivos tricíclicos, atropina, clorpromazina, demecario, ecotiofato, escopolamina, fisostigmina, guanetidina, haloperidol, hexametonio, hidroximorfina, isoniácida, meprobamato, midriáticos, monóxido de carbono, piperacina tetraetilamonio, trimetafán, tricloroetileno, tubocuramina.
Parálisis extraocular	Acido nalidíxico, anestésicos locales, anticoagulantes orales, barbitúricos, carbamacepina, cloroquina, digoxina, etanol, fenilbutazona, fenitoína, guanetidina, meprobamato, nitrofurantoina, plomo, sales de oro, sulfamidas, talio, timolol, toxina botulínica, vinblastina, vincristina, vitamina A.
Ptoxis	Fenitoína, propoxifeno, talio, toxina botulínica.
Queratitis y queratoconjuntivitis	Antipirina, benzalcoino, busulfán, citarabina, clorambucilo, haloperidol, metotrexato, neomicina, oxprenolol, practolol, timolol, vitamina D.
Tabla 9: <i>Compuestos con toxicidad ocular. (Continuación)</i>	

Piel	
Bullas/vesículas	Barbitúricos, etclorovinol, hexaclorobenzeno, hipnóticos/sedantes, monóxido de carbono.
Cianosis	Acetanilida, acetofenetidina, anestésicos locales, carbamazepina, compuestos del amonio cuaternario, espinacas, etilenglicol, fenilbutazona, fluoruro, hierro, nitratos, nitritos, toxafeno.
Decoloración	<p>Amarillo: Carotenoides, resinas epoxi, quinacrina, rifampicina, vitamina A.</p> <p>Azul: Acido oxálico.</p> <p>Bronceado: Arseniuro de hidrógeno.</p> <p>Gris/negro: Cloranfenicol, plata, trióxido de osmio.</p> <p>Marrón: Anestésicos locales, bromuros, fenitoína, yoduro, nitratos, nitritos, setas.</p> <p>Naranja: Acido nítrico.</p> <p>Rojo: Acido bórico, anticolinérgicos, antihistamínicos, belladona, cianuro, mercurio, monóxido de carbono, rifampicina.</p> <p>Verde: Sales de cobre.</p>
Descamación	Acido bórico, arsénico.
Diaforesis	Anfetaminas, ciguatera, cocaína, hipoglicemia, LSD, mordedura de serpiente, nicotina, organofosforados, salicilatos, setas
Pérdida de cabello	Acido bórico, arsénico, cloroquina, hexaclorobenzeno, hidrato de cloral, mercurio, plomo, quimioterápicos, radioelementos, sales de oro, selenio, talio, tiocianatos.
Prurito	Acido bórico, belladona, ciguatera, cobalto, hidantoínas, rifampicina.
Púrpura	Anticoagulantes, mordeduras de serpientes y arañas, quinina, salicilatos.
Sequedad	Alcoholes, anticolinérgicos, glutetimida, nuez moscada, setas, talio, tiocianatos.
Tabla 10: <i>Compuestos con toxicidad cutánea.</i>	

Región cérvico-cefálica	
Alopecia	Agentes quimioterápicos, arsénico, hidrato de cloral, mercurio, plomo, radioelementos, talio, tiocianatos.
Alteraciones en la percepción olfativa	Antihistamínicos, antitiroideos, captoprilo, carbamazepina, insecticidas, litio, metronidazol, nicotina, opioides, fenitoína, simpaticomiméticos, vitamina D.
Boca seca	Anfetaminas, anticolinérgicos, fenitoína, opioides, talio.
Decoloración gingival	Arsénico, bismuto, mercurio, plomo, vitamina A.
Olor del aliento	<p>Acetona: Acetona, alcohol isopropilo, cetoacidosis, cloroformo, etanol, fenol, salicilatos.</p> <p>Afrutado: Alcohol isopropilo, etanol, nitrato de amilo.</p> <p>Ajo: Arsénico, fósforo, malatión, paratión, selenio, talio.</p> <p>Almendras amargas: Cianuro.</p> <p>Amoníaco: Uremia.</p> <p>Desinfectante: Fenol.</p> <p>Destilados dulces: Acetona, cloroformo, éter, petróleo.</p> <p>Gas de carbón o humo de coche: Monóxido de carbono (aunque por sí solo es inodoro).</p> <p>Huevos podridos: Disulfiram, mercaptanos, sulfhídrico.</p> <p>Naftalina: Alcanfor, naftaleno.</p> <p>Pera: Hidrato de cloral, paraldehído.</p> <p>Pescado o hígado crudo: Fallo hepático, zinc.</p> <p>Pimienta: o-clorobencilideno, malononitrilo.</p> <p>Pino: Aceite de pino.</p>
Rigidez cervical	Cocaína, estricnina, fenotiazina
Salivación	Anticolinesterasas, arsénico, cáusticos, estricnina, metales pesados, mercurio, metacualona, rododendro, setas.
Tabla 11: <i>Compuestos con toxicidad a nivel cérvico-cefálico.</i>	

Sistema nervioso	
Agitación	Alcohol, alucinógenos, anfetaminas, destilados del petróleo, estimulantes, fenciclidina, metacualona, narcóticos, teofilina.
Alucinaciones	Alcaloides de la belladona, alcohol, alucinógenos, anfetaminas, anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, cocaína, fenciclidina, hashish, hidrocarburos aromáticos, isoniazida, marihuana, mescalina, narcóticos, salicilatos, teofilina.
Ataxia	Arsénico, antihistamínicos, barbitúricos, benzodiacepinas, etanol, fenitoína, hipoglucemia, isoniazida, litio, monóxido de carbono, narcóticos, nicotina, propoxifeno.
Cefaleas	Acetona, α -agonistas, alcoholes, anilinas, anticolinérgicos, barbitúricos, cafeína, cianuro, cocaína, digitálicos, ergotamina, esteroides, glutamato monosódico, indometacina, metahemoglobina, metales, monóxido de carbono, nicotina, nitratos/nitritos, nitrito de amilo, organofosforados, paraldehído, plomo, quinidina, retirada de ergotamina, teofilina, tetraciclina, vitamina A.
Convulsiones	Amoníaco, anfetaminas, anticolinérgicos, antidepresivos, antihistamínicos, antipsicóticos, arsénico, belladona, cafeína, cianuro, cicutoxina, clonidina, cocaína, crustáceos, derivados del cornezuelo, digitálicos, estricnina, etanol, etclorvinol, fenciclidina, fenitoína, fenol, herbicidas, hidrocarburos clorados, hipoglucemiantes, hipnóticos/sedantes, insecticidas, isoniazida, litio, LSD, meperidina, mercurio, metotrexate, metales pesados, monóxido de carbono, mordedura de serpiente, nicotina, organofosforados, picadura de escorpión, plomo, rododendro, salicilatos, setas, síndromes de abstinencia, talio, teofilina, tetracloruro, tiocianatos, toxina tetánica.
Delirium	Alcohol, alucinógenos, anfetaminas, anticolinérgicos, antidepresivos, antihistamínicos, arsénico, barbitúricos, cocaína, digitálicos, fenitoína, fenotiazinas, hipnóticos/sedantes, marihuana, mercurio, narcóticos, plomo, salicilatos, talio.
Tabla 12: <i>Productos con toxicidad nerviosa.</i>	

Sistema nervioso (continuación)	
Desorientación	Alcaloides de la belladona, alcohol, anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, fenotiazinas, narcóticos.
Disminución del nivel de conciencia	Alcoholes, amoníaco, anfetaminas, anticolinérgicos, antidepresivos, arsénico, barbitúricos, carbamazepina, cimetidina, clonidina, colinérgicos, digitálicos, dimetilsulfóxido, dióxido de carbono, disolventes, fenciclidina, fenitoína, fenotiazinas, hidrocarburos, hierro, hipnóticos/sedantes, hipoglucemiantes, ibuprofen, isoniazida, litio, monóxido de carbono, narcóticos, paraldehído, plomo, reserpina, salicilatos, setas, talio, teofilina, tiocianatos, trementina, venenos de serpientes.
Hiperreflexia	Antidepresivos tricíclicos, anfetaminas, carbamazepina, cianuro, cocaína, estricnina, fenciclidina, fenitoína, fenotiazinas, isoniazida, metacualona, metoprolol, monóxido de carbono, propoxifeno, propranolol.
Hiporreflexia	Acido valproico, antidepresivos, barbitúricos, clonidina, etanol, etclorvinol, fenotiazinas, glutetimida, hidrato de cloral, hipnóticos/sedantes, meprobamato, narcóticos.
Paranoia	Alcaloides de la belladona, anfetaminas, anticolinérgicos, antihistamínicos, cocaína, fenmetrazina, mefentermina, metanfetamina.
Psicosis	Anfetaminas, anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, barbitúricos, fenotiazinas, hipnóticos/sedantes, LSD, metanfetamina, simpaticomiméticos.
Temblores	Arsénico, cafeína, ciguatera, cocaína, etanol, fenotiazinas, hormonas tiroideas, litio, LSD, mercurio, monóxido de carbono, paratión, plomo, simpaticomiméticos, talio, teofilina, tiocianatos, síndromes de abstinencia.
Tabla 12: <i>Productos con toxicidad nerviosa. (Continuación.)</i>	

Otros	
Dolor torácico no cardiogénico	Disulfuro de carbono, gases irritantes, glutamato monosódico.
Efecto anticolinérgico	<i>Amanita muscaria</i> , amitriptilina, anisotropina, antihistamínicos, atropina, belladona, ciclopentolato, clorfeniramina, desipramina, dicyclomina, difenhidramina, doxepina, escopolamina, estramonio, homatropina, <i>hyoscyamus</i> , imipramina, isopropamida, mepenzolato, metantelina, nortriptilina, patata (hojas, brotes y tubérculos), pipenzolato, pirilamina, planta del tomate, propantelina, protriptilina, <i>Solanum dulcamara</i> , tioridazina.
Hipertermia	Anfetaminas, anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, cimetidina, cocaína, dinitrofenol, etanol (abstinencia), fenciclidina, fenotiazinas, herbicidas, hierro, hormonas tiroideas, IMAOs, LSD, metacualona, salicilatos, vapores metálicos, veneno de serpiente, simpaticomiméticos, síndromes de abstinencia, teofilina.
Hipotermia	Aceite de pino, alcohol, antipsicóticos, barbitúricos, cianuro, clonidina, depresores del SNC, hipnóticos-sedantes, hipoglucemiantes, monóxido de carbono, opioides, sulfuro de hidrógeno.
Rabdomiolisis	Aceite de cacahuete, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, ácido ε-aminocaproico, ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético alcohol isopropilo, alucinógenos, <i>p</i> -aminosalicílico, amitriptilina, amoxapina, anestésicos generales, anfetaminas, anfotericina B, anticolinérgicos, antidepresivos, antihistamínicos, antipalúdicos, antipirina, 5-azatidina, barbitúricos, benzodiacepinas, betametasona, bezafibrato, butirofenonas, carbenoxolona, cianuro, cicuta, clofibrato, clometiazol, clordiazepóxido, clorpromazina, clortalidona, cloruro de mercurio, cocaína, codeína, colchicina, corticosteroides, derivados de la vitamina A, dexametasona, dextromoramida, diaminobenzeno, diazepam, difenhidramina, dihidroxicloruro de tetramina trietileno, diuréticos, doxilamina, emetina, enflurano, etanol, etclorovinol, estricnina, etilenglicol, etretinato, fenazona, fenazopiridina, fenciclidina, fenelzina, fenfluramina, fenformina, fenilpropanolamina, fenitofina, fenmetrazina, fenobarbital, fenotiazina, fluoroacetato, 9-α-fluoroprednisolona, fosfina, fósforo, glutetimida, haloperidol, heroína, hidrocarburos, hidrocortisona, IMAOs, inhalación de gasolina, insecticidas clorfenoxi o con hidrocarburos clorados, iodoacetato, isofluorano, isoniazida, isotretinoína, lindane, litio, lorazepam, lovastatina, loxapina, LSD, marihuana, mescalina, metadona, metanfetamina, metanol, 3,4-metilendioxi-fetamina, metilparatión, mineralocorticoides, molindona, monóxido de carbono, mordedura de serpiente, morfina, moxalactam, narcóticos, neurolépticos, nitrazepam, oxiprenolol, paraquat, pemolina, pentamidina, perfenazina, picaduras de abeja, avispa y cienpiés, plasmodio, plomo tetraetil, procainamida, prometazona, propoxifeno, protriptilina, quinidina, regaliz, relajantes musculares, salicilatos, sedantes, selenio, simpaticomiméticos, succinilcolina, sulfato de cobre, sulfuro de hidrógeno, teofilina, tiopental, toxitina, tolueno, toxafeno, tóxicos metabólicos, triazolam, trimetoprim sulfametoxazol, vasopresina.
Tabla 13: <i>Compuestos con otros tipos de toxicidad.</i>	

5.3. *Monitorización del paciente intoxicado*

El tratamiento de las intoxicaciones tanto por fármacos como por otras sustancias, toma lugar frecuentemente en las salas de urgencias. A éstas pueden llegar dos tipos de enfermos, los que se hallan en estado comatoso y los que se encuentran en estado alerta.

Frecuentemente, los pacientes comatosos son trasladados a urgencias por personal sanitario, por las autoridades o por otras personas que desconocen la historia personal y clínica del paciente. Por ello, muchas veces es difícil descubrir la causa o las diversas causas (traumatismo, intoxicación, trastorno metabólico) que han desencadenado la pérdida de conciencia. En estos casos se deben tomar una serie de medidas generales. La escala más empleada para valorar el estado de conciencia es la de Glasgow. La mejor puntuación que se puede obtener al realizarla es de 15 y la peor de 3, considerándose una puntuación de 8 o inferior una situación de coma bien establecida. En la siguiente tabla (14) se muestra la citada escala.

Tras comprobar que las vías aéreas se conservan abiertas y que el paciente está bien oxigenado, es conveniente evaluar la presión sanguínea y el pulso del paciente. Con el empleo de la monitorización se pueden detectar mejor las alteraciones de ritmo y conducción cardíacas, aunque el ECG de 12 derivaciones permite estudiar mejor el acortamiento o prolongación de los intervalos (PR, QRS, QTc), los cambios de la línea base y las alteraciones de las ondas P, QRS, T y U, datos que, sobre todo si se acompañan de taquicardia, pueden hacer ya sospechar de una intoxicación por antidepresivos o fenotiazinas, lo que puede evitar el empleo de antiarrítmicos (quinidina, disopiramida y procainamida), contraindicados en estos casos.

Tras recuperar al paciente comatoso se debería siempre conectar con el psiquiatra, incluso si ha sido una ingesta accidental de un niño, ya que existe la posibilidad de supervisión inadecuada de los padres e incluso de abuso del niño. La posterior monitorización intensiva del paciente hasta su recuperación total es fundamental para obtener un buen resultado final.

El tratamiento de la paciente embarazada en coma difiere algo del adulto habitual. Entre otras cosas, el volumen sanguíneo y sistólico están elevados en el segundo y tercer trimestres, por ello, los signos de hipoperfusión e hipotensión se manifiestan tardíamente, lo que supone un riesgo al poder hallarse el flujo uterino comprometido. En este caso, la hipotensión ha de tratarse más agresivamente y se debe poner a la enferma en decúbito lateral para permitir el retorno venoso.

En el caso de que el paciente llegue al servicio de urgencias alerta se deben también tomar las constantes vitales así como evaluar el tipo de respiración que

Escala	Respuesta	Puntuación
Apertura palpebral	Espontánea	4
	Ante orden verbal	3
	Ante estímulo doloroso	2
	No	1
Respuesta motora		
	Ante orden verbal	6
	Ante estímulo doloroso	5
	(presión nudillos sobre el esternón)	4
	Retirada en flexión	3
	Flexión de decorticación	2
Respuesta verbal (adultos)	Extensión de descerebración	1
	No	1
	Orientado y conversador	5
	Desorientado y conversador	4
	Palabras inapropiadas	3
	Ruidos incomprensibles	2
Respuesta verbal (niños)	No	1
	Orientado	5
	Palabras o balbuceos	4
	Sonidos vocales	3
	Llanto o gemidos al estímulo	2
	No	1

Tabla 14: *Escala de Glasgow.*

presenta. Si hay sospecha de intento de suicidio, aunque debe realizarse siempre una historia clínica, se debe considerar que es posible que el enfermo no está relatando la verdad, teniendo en cuenta además que su estado mental puede estar afectado por la ingesta del fármaco. Por ello, siempre es conveniente hablar con sus familiares o cercanos no sólo para conocer el episodio por el que acude el paciente sino también para conocer tanto su historia personal como clínica. Por lo demás es recomendable dar confianza al enfermo indicándole que se conocen sus problemas y que tras eliminar del organismo el fármaco o droga ingeridos se van a tratar de solucionar, lo que puede dar más seguridad al enfermo para hablar sinceramente con el profesional sanitario.

Instalar una vía sanguínea permite tomar muestras para el análisis bioquímico sanguíneo, así como para determinar tóxicos en ellas. Además, en caso de gra-

ves arritmias o importante disminución de la presión arterial, permite la administración del tratamiento adecuado por vía intravenosa (bicarbonato, dextranos, suero salino, etc.). En la tabla 15 se nombran las sustancias cuyo análisis cuantitativo puede ser necesario.

Sustancia	Muestra	Tiempo después de la ingesta para obtener la muestra (h)	Concentraciones tóxicas
Carboxihemoglobina	Sangre	Independiente	Extrapolada
Carbamazepina	Suero	Estado de equilibrio	> 12 µg/ml
Digoxina	Suero	6-8	>2 ng/ml
Etanol	Suero	0,5-1	> 80 mg/dl
Etilenglicol	Suero	0,5-1	> 20 mg/dl
Hierro			> 350 µg/dl
Comprimidos	Suero	2	
Líquido	Suero	4	
Isopropanol	Suero	0,5-1	> 50 mg/dl
Litio	Suero	6-8	> 2 mEq/l
Metanol	Suero	0,5-1	> 20 mg/dl
Metahemoglobina	Sangre	Independiente	> 30 %
Paracetamol	Suero	> 4	> 150 mg/ml a las 4 h
Paracuat	Plasma	8	> 1 µg/ml en 24 h
Fenobarbital	Suero	Estado equilibrio	> 40 µg/ml
Fenitoína	Suero	1-2	> 20 µg/ml
Primidona	Suero	Independiente	>12 µg/ml
Salicilato	Suero	> 6	> 30 mg/dl
Teofilina	Suero	1-3	> 20 µg/ml
Comprimido regular		1	
Líquido		3-10	
Liberación retardada			

Tabla 15: Datos de interés para la monitorización de concentraciones farmacológicas.

5.4. Tratamiento de las intoxicaciones

Sea cual sea la naturaleza del tóxico y su vía de entrada, la conducta terapéutica se ajustará a las normas siguientes.

- 1.º Extraer el tóxico.
- 2.º Adsorber o neutralizar con antídotos la fracción restante.
- 3.º Favorecer la eliminación de la porción absorbida.
- 4.º Tratamiento sintomático de sostén.

a) Extracción del tóxico

La finalidad de extraer el tóxico, cuando pueda hacerse, será evitar su absorción, especialmente si la intoxicación ha tenido lugar por vía oral.

En los casos en que se trate de **inhalación**, la víctima será retirada lo antes posible de la atmósfera tóxica, se estimulará la respiración y se administrará aire puro u oxígeno humidificado al 100 %. Puede requerirse la ventilación asistida o el empleo de broncodilatadores, aunque los compuestos por adrenalina pueden estar desaconsejados en el caso de que se halle disminuido el umbral para la aparición de disritmias.

En el caso de que la exposición al tóxico sea **cutánea** se deben retirar las ropas contaminadas, así como las lentes de contacto y los ornamentos que puedan portar. Mojar generosamente la piel con abundante flujo de agua durante al menos 30 minutos, cabello, uñas, ombligo y periné incluidos. De todas formas, se debe evitar administrar agua a presión (p.e. ducha) o frotar la piel, ya que el tóxico puede penetrar aún más. Inicialmente el agua debe ser ligeramente fría para que no se produzca una vasodilatación que permita un incremento de la absorción. Para quitar las sustancias grasas se debe emplear jabón. Hay sustancias como el ácido clorosulfónico, el óxido cálcico y el tetracloruro de titanio que pueden reaccionar con el agua, por lo que debe evitarse el contacto con ésta. Entre los disolventes especiales que en ocasiones puede ser apropiado utilizar se pueden citar el éter, la gasolina, el alcohol, etc..

En el caso de que los tóxicos afecten la **región ocular** se debe hacer una irrigación durante 15 minutos con el párpado totalmente retraído. Se precisará una bolsa con salino al 0,9 % estéril a la que esté conectado un tubo para dirigir el flujo líquido a través del puente nasal al interior de la porción media del ojo. Si la sustancia tóxica es un ácido o una base se debe determinar el pH de las lágrimas y continuar la irrigación hasta que alcance valores normales. De hecho, el pH ocular es el factor más importante de daño ocular por tóxicos. No se deben instilar soluciones neutralizantes.

Pero lo más frecuente es que las infecciones tengan lugar por **vía oral** y aquí es donde tiene mayor interés el conocer la forma de extraer el tóxico y evitar la absorción de la fracción restante.

Antes de reseñar los distintos métodos útiles, haremos algunas consideraciones que pueden ayudar al clínico en su elección:

La absorción puede tener lugar en toda la vía digestiva, pero hay sitios preferentes que dependen en gran parte de las propiedades físico-químicas del pro-

ducto ingerido, pues si bien algunos pueden precisar de energía activa, la mayoría lo hacen de forma pasiva, por difusión.

Los líquidos se absorben con más rapidez que los sólidos, que deberán disolverse previamente en los jugos orgánicos, por lo que conocer el grado de solubilidad es interesante. Igualmente la liposolubilidad es factor de la absorción intestinal, como también el tamaño de las moléculas, teniendo en cuenta que se trata de membranas semipermeables. Pero es del máximo interés el grado de ionización de la sustancia ingerida, ya que la absorción sólo es fácil para la fracción no ionizada, lo que puede hacerse extensivo a la rapidez de difusión por el organismo, paso por la barrera hematoencefálica y eliminación renal. El grado de ionización se expresa por el pKa que define el pH en el cual el grado de ionización sería del 50 %. Con un ejemplo quedará más claro lo que se acaba de decir: En el estómago, donde existe un marcado gradiente entre su pH (alrededor de 1) y el pH del plasma (7,4), los iones básicos pasarán con mucha dificultad del estómago al plasma, en tanto que pasarán fácilmente los iones ácidos. De esta forma, cuando el veneno ingerido sea un ácido débil, su absorción por el estómago será rápida, mientras que tratándose de bases la absorción será casi nula.

Pero, aparte de estas consideraciones orientadoras, tanto para la conducta a seguir como para el pronóstico según el momento de nuestra intervención, sean cuales sean las condiciones físico-químicas del veneno ingerido, nuestra primera medida será tratar de extraerlo. Para ello contamos con los eméticos, el lavado gástrico y la aspiración.

Inducción del vómito

El vómito puede tener lugar por la misma acción del tóxico o inducido por introducción de los dedos o tililación de la úvula, etc., pero si no se produce u ocurre en escasa cantidad, administraremos un vomitivo, siempre que por acudir precozmente consideremos la posibilidad de evacuar todo o gran parte del tóxico.

Los vomitivos están contraindicados en las siguientes situaciones:

1. Pacientes con disminución del nivel de conciencia, tanto si están inconscientes como si han ingerido sustancias que pueden producir obnubilación, por el riesgo de aspiración.
2. Pacientes que han ingerido cáusticos, por el riesgo de exponer al esófago a estos agentes por segunda vez, lo que podría incrementar las lesiones.
3. Pacientes que han ingerido hidrocarburos, por el riesgo de aspiración y neumonitis.

- 4 Pacientes que ha tomado tóxicos convulsionantes que ya están actuando, ya que se incrementarían las convulsiones.

Si se ha decidido provocar el vómito, se puede considerar en primer lugar el **agua salada** (dos o tres cucharaditas de sal común en un vaso con agua templada) para administrar cucharadas hasta inducir el vómito. **Ventajas:** Poder prepararse en el acto y en cualquier sitio; su eficacia e inocuidad; provocar el cierre espasmódico del píloro, dificultando el paso al intestino. **Inconvenientes:** Sólo uno, el mal sabor que lo hace difícil para muchos niños.

En segundo lugar situamos la **ipecacuana**, de acción tanto periférica como central. Se utiliza en forma de jarabe o suspensión en polvo en jarabe (4 %) administrando una cucharadita en los niños y una cucharada sopera en los adultos, cada tres o cinco minutos, hasta la acción. **Ventajas:** Inocuidad a las dosis correctas (a dosis mayores efectos depresores graves) y el buen sabor. **Inconveniente:** No poder obtenerlo con frecuencia con la urgencia debida.

Otro eméticos, como el **tártaro emético** (dosis fraccionadas de 0,05 g, hasta obtener el efecto), el **sulfato de cobre** (0,25 a 0,50 g) o el **sulfato de zinc** (0,50 a 1 g), son menos aconsejables, salvo casos excepcionales, ya que de por sí son también tóxicos.

Finalmente, un emético especial por su muy rápida acción y su administración parenteral, es la **apomorfina**, que actúa sobre el centro emético. Para el adulto se utiliza a dosis de 0,06 a 0,08 mg/kg; para los niños de 0,08 a 0,1 mg/kg. Por sus efectos depresores, es mejor tantear con las dosis más bajas y aumentar si es preciso. De todas maneras, si conseguido el efecto el enfermo sigue vomitando o hay somnolencia o depresión, se utilizará como antídoto naloxona a dosis de 1/3 de la empleada de apomorfina.

Lavado gástrico y aspiración

El empleo del lavado gástrico en el paciente comatoso aún no está totalmente aceptado, aunque la mayoría de los clínicos está conforme con su realización siempre que esté descartada la ingestión de cáusticos y siempre que se hayan descartado otros posibles diagnósticos por otros métodos (TAC, punción lumbar, etc.). Ya que a veces el material a aspirar puede ser voluminoso (píldoras, etc) es recomendable realizar la intubación orogástrica tanto en niños como en adultos para aspirar el contenido gástrico. En caso de coma o convulsiones, tanto en presencia o ausencia del reflejo nauseoso, lo recomendable es intubar por vía endotraqueal o nasotraqueal al individuo con el fin de proteger al aparato respiratorio de la aspiración.

Algunos autores recomiendan realizar el lavado gástrico tardío cuando no se ha podido tratar previamente al paciente, ya que, aunque no está comprobado que esto sea beneficioso, pueden quedar píldoras enteras o trozos de éstas hasta un día o más después de la supuesta ingesta. Además, la motilidad gastrointestinal puede enlentecerse con el retraso consiguiente de la absorción, en presencia de comida en el estómago, tras la ingesta de anticolinérgicos, opioides, bloqueantes ganglionares o hidróxido de aluminio, así como si existen algunos trastornos como dolor, migraña, úlcera péptica, mixedema, íleo adinámico, infarto miocárdico, etc...

Para la realización de estas técnicas el enfermo debe estar acostado en decúbito lateral izquierdo y con la cabeza hacia abajo, lo que facilita la maniobra. Se introducirá la sonda por vía oral y se comprobará que su extremo se halla en el estómago mediante la inyección de aire y la auscultación con estetoscopio. Posteriormente, se administrarán cada vez 200 a 300 ml (en niños de 50 a 150) de agua, teniendo en cuenta que su recipiente se halle por encima de la cabeza del enfermo. Cuando se agota este volumen, se desciende la parte proximal del tubo lo más bajo posible, con lo que saldrá el contenido gástrico por mecanismo de sifón. La operación se repite cuando sea preciso, hasta que salga limpio el líquido del lavado.

En el supuesto caso de que el paciente no coopera (p.e. muerde la sonda orogástrica) se pueden tomar tres posturas diferentes: La primera consistiría en no realizar ningún tipo de maniobra hasta que el enfermo lo permitiera, solución que en muchos casos no es aceptable; otra posibilidad sería la de introducir la sonda orogástrica por vía nasal con la probabilidad de que el paciente presente dolor y epistaxis, proceso que en algunos enfermos hematológicos no es aceptable; por último, se puede introducir una sonda nasogástrica y realizar un aspirado e introducir jarabe de ipecacuana para provocar el vómito o carbón activado.

Carbón activado

La administración de carbón activado es recomendable si la ingestión del fármaco se sabe que ha sido masiva, ya que adsorbe eficazmente el material orgánico e inorgánico a excepción de sustancias corrosivas, gran cantidad de hidrocarburos, tobramicina, tolbutamida, N-metilcarbamato, malatión, etanol, metanol, cianuro, potasio, bromuro, etilenglicol, magnesio, hierro, plomo, mercurio y litio. La pauta repetida de carbón activado es de 0,5-1g/kg de peso cada 2-6 horas. Esto puede ser beneficioso si los fármacos tienen una larga vida media, siguen la circulación enterohepática, se pueden dializar en el intestino o se aglomeran en una masa gastrointestinal. La preparación del carbón activado se realiza echando de 4

a 8 partes de agua a la cantidad de carbón activado ya prefijada. En ocasiones se requiere del empleo de un antiemético para tolerar el carbón activado.

El carbón activado no está indicado para casos de intoxicación por las sustancias antes mencionadas, ausencia de ruidos intestinales (íleo adinámico), signos de obstrucción y perforación intestinales o peritonitis, así como en el estado de coma o con un descenso apreciable del nivel de conciencia.

Purgantes y enemas

Aunque en teoría los purgantes parecen útiles en el tratamiento de las intoxicaciones, no existe suficiente evidencia científica para demostrar su eficacia. Tampoco se ha podido demostrar la utilidad de la combinación de éstos con el carbón activado. Sí se debe reseñar que hay que ser cuidadoso cuando se utilizan estos compuestos en ancianos y niños y en pacientes con enfermedad de base, tal como las insuficiencias cardíaca o renal.

El uso de un catártico, como el sulfato de magnesio o el sorbitol, que no se absorben por el carbón activado, también puede ser beneficioso, aunque debe ser considerado como complementario a otras terapias. Los purgantes, acelerando el tránsito intestinal, con rápida evacuación de su contenido, evitarán en gran parte la absorción del veneno que rebasó el píloro.

Están contraindicados en casos de hemorragia gastrointestinal, cirugía intestinal reciente, íleo, ingesta de agentes corrosivos, fallo renal, insuficiencia cardíaca congestiva (catárticos que contienen sodio), pacientes de escasa edad.

El **sulfato de magnesio** es el catártico salino más utilizado en las sobredosis, aunque también se han utilizado el citrato magnésico, el hidróxido magnésico, el sulfato sódico y el fosfato sódico. Su mecanismo de acción es el de incrementar el paso de líquido al intestino, al crear una sobrecarga osmótica, ya que se trata de sales poco absorbibles, con lo que se obtiene un estímulo para la peristalsis. La dosis a emplear del sulfato de magnesio es de 15 a 30 g en una única dosis o 250 mg/kg. **Desventaja:** Los preparados con magnesio y fósforo, pueden causar hipermagnesemia o hiperfosfatemia, respectivamente; riesgo de deshidratación y desequilibrio electrolítico.

Otro compuesto muy empleado, dentro de los catárticos hiperosmóticos, que provoca un incremento de la peristalsis por mecanismo similar al de los purgantes salinos es el **sorbitol**. La dosis habitual es de 1-2 g/kg v.o.. **Ventajas:** Acción más rápida que los anteriores, no producen a diferencia de los anteriores toxicidad por adsorción de iones. **Desventajas:** Mayor riesgo de deshidratación y desequilibrio electrolítico.

Los enemas teóricamente podrían colaborar a la expulsión del tóxico que se encuentra en el intestino grueso, en especial en las intoxicaciones por supositorios.

b) Neutralización con antídotos

Efectuada la evacuación del estómago por alguno de los procedimientos previos, si ha sido factible, convendrá luego la administración de antídotos a fin de anular en lo posible los restos del veneno no evacuado. Citaremos algunos compuestos representativos.

Atropina

Excelente antídoto para venenos que bloquean la colinesterasa, como insecticidas fosforados y otros, así como también para otras muchas intoxicaciones, lo que se indicará en cada caso en particular.

Se administra en forma de sulfato, a dosis de 1 mg o más por inyección, a repetir en intervalos variables, según el tipo de tóxico y las cantidades ingeridas, lo que también se indicará en cada caso. En los niños las dosis son algo más elevadas en proporción que las del adulto, ya que toleran mucho mejor esta sustancia. Como promedio, la dosis será de 0,01 a 0,03 mg/kg i.v..

Azul de metileno

Se utiliza por vía endovenosa a dosis de 1 ó 2 mg /kg i.v.. En el comercio suele encontrarse en ampollas al 1 %, pudiendo inyectarse así o, preferiblemente, con suero glucosado. Resulta muy eficaz para tóxicos metahemoglobinizantes, pese a ser también un metahemoglobinizante. Debido a este posible efecto tóxico sólo se debe administrar en pacientes con clínica, sin incluir la cianosis, o sin clínica, pero con niveles de metahemoglobina por encima del 30 %.

BAL (British anti-lewisite)

Es eficaz para envenenamientos por metales pesados, especialmente bismuto, níquel, mercurio, arsénico, antimonio y plomo, pero inútil y hasta perjudicial para los producidos por plata, selenio y talio. Se administra generalmente por vía intramuscular, a dosis de 2 a 3 mg/kg, dosis que se repite cada 4 horas durante los 2 primeros días, para continuar cada 6 horas los 2 días siguientes, y cada 12 horas durante 3 a 6 días más. Dosis más elevadas podrían ocasionar efectos tóxicos, lagrimeo, blefaroespasmos, taquicardia, náuseas y aumento de las presiones arteriales sistólica y diastólica. En todo caso, siempre debemos estar seguros de la intoxicación, pues resultaría tóxico de faltar la sustancia que queremos combatir, aún sin rebasar las dosis terapéuticas.

Deferoxamina

Es otro agente quelante específico para el hierro. Aparte de las vías endovenosa e intramuscular, se empleaba anteriormente por vía oral, lo que no es aconsejable, ya que el quelato férrico formado se absorbe bien por el intestino, lo que puede aumentar el contenido plasmático de hierro. Para detalles sobre su empleo y dosificación, véase el tratamiento de la intoxicación por **hierro**.

EDTA

Es un agente quelante muy usado en envenenamientos por metales pesados, pues se combina con sus iones. Se muestra eficaz en intoxicaciones por hierro, plomo, cadmio, cobre, cromo, manganeso, níquel, vanadio, torio y uranio. Menos en las producidas por mercurio y arsénico. Contraindicado en las causadas por talio. Existen preparados en ampollas y tabletas, estas últimas de poco interés pues la mayor eficacia se obtiene con la vía intravenosa. También puede emplearse la vía intramuscular.

Las dosis deben ser muy estudiadas, ya que cuando son insuficientes pueden empeorar la intoxicación y cuando son excesivas producir daño renal, hasta la necrosis tubular masiva. Se considera que la dosis máxima tolerada es de 75 mg /kg, que sólo se justificará en intoxicaciones muy graves. Son más habituales las dosis de 30 a 50 mg/kg/día, en forma de goteo intravenoso con suero glucosado. En todo caso, como el EDTA y los quelatos metálicos se deben eliminar por la orina, se realizarán analíticas urinarias diariamente, así como determinarán también los niveles de calcio, fósforo y urea séricos. La duración del tratamiento no deberá exceder los 5 a 7 días, pudiendo repetirse otra serie tras un intervalo de 3 días.

Etanol

Se emplea en el tratamiento de las intoxicaciones por metanol y etilenglicol. Se administra un bolo de 1,14 ml/kg i.v. disuelto en 250 ml de suero glucosado al 5 % en 15 minutos, mediante un catéter central. La dosis de mantenimiento es de 0,1-0,2 ml/kg /h i.v. (dependiendo de que el paciente sea o no bebedor habitual) disueltos en 100 ml de glucosado al 5 %.

N-acetilcisteína

En intoxicaciones por paracetamol o tetracloruro de carbono. Las pautas de administración se citan en el apartado dedicado a la intoxicación por paracetamol (pag).

Naloxona

Antagonista puro de los efectos de las sustancias opiáceas (morfina, heroína, etc.). Es el tratamiento de elección para revertir la depresión respiratoria producida en la intoxicación aguda por estas sustancias. La dosis es de 0,4 mg i.v., que pueden repetirse cada 2 ó 3 minutos, vigilando siempre la posible reaparición de la depresión respiratoria. En ocasiones se requerirá el empleo de elevadas dosis de naloxona para antagonizar el efecto de los diversos tipos de opioides, e incluso podrá requerirse el goteo continuo.

Algunos autores defienden su empleo en la mayoría de los casos en que los pacientes se hallan en coma, ya que en estas situaciones la administración de naloxona y dextrosa, aunque en ocasiones puede no servir de ayuda, puede ser fundamental, no siendo de esperar que causen daño al paciente.

En los niños, la dosis inicial es de 0,01 mg/kg, que puede repetirse 2 ó 3 veces. En el embarazo, el empleo de la naloxona hay que reservarlo para cuando la enferma presenta apnea, el cese de la respiración parece inminente, o la PO₂ y la saturación de O₂ están muy afectadas, ya que en mujeres adictas a opiáceos la naloxona puede producir una privación aguda lo que puede inducir contracciones uterinas e inducción del parto.

Penicilamina

Se ha mostrado de suma utilidad en el tratamiento de intoxicaciones por ciertos metales, como cobre, mercurio y plomo. También se emplea en el tratamiento de la enfermedad de Wilson.

Se administra por vía oral con el estómago vacío a dosis de 40 mg/kg (sustancia base) o de 50 mg/kg de clorhidrato, siendo perfectamente tolerada aún a largo plazo. Con dosis más elevadas origina un cuadro tóxico con leucopenia, alteraciones de la hemostasia y síndrome nefrótico.

Protamina

Es eficaz en la sobredosis de heparina. Cada miligramo de protamina neutraliza 1 mg de heparina. Se administra por vía intravenosa a dosis de 0,75-1 mg de protamina por cada 100 U de heparina.

Vitamina K (menadiona)

En intoxicaciones por anticoagulantes orales antagonistas de esta vitamina. En casos leves se administrarán 10 mg, mientras que en los casos graves 20 mg,

ambos por vía intramuscular. En situaciones muy graves se inyectarán 20 mg i.m. o i.v. disueltos en 100 ml de glucosado al 5 %.

c) Eliminación de la porción absorbida

Después de extraída la mayor cantidad de tóxico posible y del tratamiento con los antidotos adecuados, la próxima meta será conseguir una eliminación lo más rápida y completa que se pueda.

Como siempre, las condiciones farmacocinéticas de la sustancia ingerida nos servirán de orientación básica para nuestra conducta posterior.

Entre los métodos con los que aceleramos la eliminación del tóxico citaremos como más importantes la diuresis forzada, el carbón activado, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguinotransfusión. En cuanto al carbón activado, ya se ha descrito su empleo en el apartado anterior, simplemente citar que puede también acelerar la eliminación de algunos tóxicos ya absorbidos y sus metabolitos, al interrumpir su circulación enterohepática.

Diuresis forzada

La diuresis forzada podrá ser útil para aquellos tóxicos que se eliminan por el riñón en gran cantidad y sin haber sufrido transformaciones (p.e. algunos barbitúricos como el fenobarbital, salicilatos, etc.); pero carecerá de eficacia y no estará indicada para otras sustancias, como los barbitúricos de acción breve (seconal, epiván, etc.) que, por conjugarse con las proteínas, se excretan en forma de metabolitos no tóxicos.

Por otra parte, el mecanismo de eliminación urinaria supone varios procesos: 1.º filtración glomerular, 2.º secreción tubular activa; 3.º reabsorción tubular. Y es sobre esta última donde podremos actuar decisivamente.

Como para las mismas propiedades físico-químicas de una sustancia determinada la reabsorción tubular se relaciona directamente con su concentración en la orina, al diluir ésta, disminuirá su reabsorción, acelerando su eliminación. Se puede diluir la orina mediante la administración de líquidos tanto por vía oral como venosa, así como diuréticos (manitol, urea, glucosado hipertónico, clorotiazidas, furosemida, etc., según los casos), con lo que se alcanzará una mínima concentración urinaria. Está contraindicado en pacientes con alteraciones cardíacas y renales, así como en aquellos con alteraciones en el equilibrio hidroelectrolítico.

Pero, tal como se comentó al hablar de la absorción gastrointestinal, para una misma sustancia y una determinada concentración, la cuantía de reabsorción tubu-

lar dependerá del estado de ionización, puesto que sólo será reabsorbida la fracción no ionizada. Por tanto, es preciso ajustar de la forma mejor posible el pH de la orina con el pK del tóxico con tal de mantener al máximo la ionización. Así, para sustancias ácidas, como barbitúricos de acción lenta, salicilatos y otros, la alcalinización de la orina favorecerá una depuración más rápida y completa.

Como alcalinizante más usado citar el suero bicarbonatado, ya que otros como el lactato, la acetazolamida, etc., tienen algunas contraindicaciones en que podría aumentarse la acidosis metabólica. Con este fin se pueden mezclar de 1-2 mg/kg de NaHCO_3 en un volumen de 15 ml/kg de glucosalino, a pasar por vía intravenosa en 3-4 horas. Se determinará posteriormente el pH urinario cada hora para mantenerlo a valores iguales o por encima de 7,5.

Lo contrario podemos decir para los alcalinos, como las anfetaminas y sus derivados o la estricnina, de pK alrededor de 9,8, que se eliminan en mayor cantidad acidificando la orina. Como acidificantes, el cloruro amónico (vías oral y endovenosa) a dosis de 75 mg/kg/24 h, los ácidos clorhídrico y ascórbico por vía endovenosa, el clorhidrato de arginina, etc.. La acidificación de la orina estará contraindicada, además de en los casos ya citados, en pacientes con rabdomiolisis o mioglobinuria, así como con insuficiencia hepática si se piensa administrar cloruro amónico (encefalopatía por amonio).

Se deben realizar repetidos ionogramas, así como determinar el pH hemático y urinario durante la maniobra de diuresis, ya que al mismo tiempo que se elimina agua el organismo pierde electrolitos y no siempre de forma isoequivalente, por lo que habrá que aportar al líquido de infusión aquellos iones que se han depletado. De igual manera, alcalinizando o acidificando en exceso se crearían situaciones de suma gravedad. Por ello, aun cuando el médico práctico que asiste inicialmente a un intoxicado inicie la administración del suero indicado, la víctima será trasladada sin pérdida de tiempo a una clínica que posea servicios de laboratorio y urgencias.

Dialisis

Hace algunos años se pensó que la hemodiálisis y en segundo lugar la diálisis peritoneal podían ser decisivas a la hora de tratar la mayoría de las intoxicaciones. Posteriormente, tras haber sido empleada casi de forma masiva se ha sacado la conclusión de que sólo debe utilizarse en determinadas intoxicaciones, pudiendo conllevar serias complicaciones, aparte de ser inútil, en el resto de las mismas. En relación con esto se deben tener unos conceptos claros:

- 1.º Sólo es dializable la fracción íntegra contenida en la sangre, por lo que si un tóxico tiene gran apetencia por las proteínas y tejidos, su fracción libre plasmática será muy escasa y la diálisis carecerá de eficacia.

- 2.º Para muchos tóxicos el contenido plasmático no guarda relación con la gravedad de la intoxicación. Por ejemplo, con etanol el individuo puede hallarse gravemente intoxicado aún después de haber conseguido una alcoholemia nula.
- 3.º Si las concentraciones plasmáticas del tóxico no corresponden a éste en estado libre, sino a sus metabolitos, tampoco será eficiente la maniobra.
- 4.º Se debe tener en cuenta la solubilidad del tóxico, ya que si no es soluble en agua la diálisis no será eficaz, salvo que se utilicen solventes especiales.

Como resumen, salvo casos especiales, como la intoxicación por metanol que dializa perfectamente, evitando su metabolismo a aldehído y ácido fórmico, la diálisis debería reservarse para las intoxicaciones en que otros procedimientos más sencillos no resultaron eficaces (tabla 16). Será concretamente útil:

- a) Cuando el tóxico difunda perfectamente a través del peritoneo o de las membranas de material sintético.

Acetona	Cefalotina	Gentamicina	Paracetamol
Acido fólico	Cicloserina	Haluros	Paraldehído
Acido salicílico	Hidrato de cloral	IMAOs	Paraquat
Alcanfor	Cloranfenicol	Ioduro	Penicilina
Alcohol	Cloruro	Isoniazida	Plomo
Amikacina	Cloroquina	Isopropanol	Potasio
Aminofilina	Colchicina	Kanamicina	Procainamida
Ampicilina	Disolventes	Litio	Propranolol
Analgésicos	Ergotamina	Manitol	Quinidina
Antibióticos antineoplásicos	Estreptomicina	Meprobamato	Quinina
Atenolol	Estricnina	Metales	Salicilatos
Azatioprina	Etanol	Metanol	Sodio
Bacitracina	Etilenglicol	Metildopa	Sulfonamida
Bromuro	Fenacetina	Metilprednisolona	Teofilina
Carbenicilina	Fenitoína	Metilsalicilato	Tetraciclina
Fármacos cardiovascular	Fenobarbital	Monóxido de carbono	Tobramicina
Cefamandol	5-Fluorouracilo	Nafcilina	Vancomicina
	Fluoruro	Neomicina	
	Fosfato		

Tabla 16: *Compuestos dializables.*

b) Cuando el tóxico se distribuya ampliamente y sin metabolizar por el plasma.

c) Cuando exista relación entre la concentración plasmática y la toxicidad clínica inicial.

d) Cuando por el estado grave del sujeto (shock, oliguria, daño hepático, etc.) esté comprometido el mecanismo normal de eliminación.

e) En las intoxicaciones por metanol, setas (síndrome faloide), anticoagulantes y metales pesados después del tratamiento con quelantes.

Entre las contraindicaciones de esta técnica se pueden citar el estado de shock, ya que el paciente se halla hemodinámicamente inestable, y la existencia de una coagulopatía, ya que se requiere la heparinización para practicar la hemodiálisis.

Se da antes preferencia a la hemodiálisis que a la diálisis peritoneal, ya que la tasa de excreción es de 5 a 10 veces superior con la primera y ésta permite el empleo de sustancias especiales, como son las lipídicas para tóxicos liposolubles.

Hemoperfusión

En este método, al igual que la hemodiálisis, se utiliza la circulación extracorpórea. La sangre sale al exterior a través de un catéter arterial y retorna por uno ubicado en una vena. En su recorrido externo atraviesa un filtro, que retiene las sustancias tóxicas mediante materiales de adsorción (resinas, carbón activado). Este último también puede captar glucosa, calcio, albúmina y electrolitos, por lo que se debe monitorizar estos parámetros, así como las osmolaridades urinaria y sérica, ya que pueden verse alterados.

La hemoperfusión es útil para aclarar sustancias tóxicas que se eliminan escasamente por hemodiálisis debido a su alta liposolubilidad o a su elevada unión a las proteínas (tabla 17). De todas formas, ambas técnicas pueden emplearse en el mismo paciente para tratar desequilibrios electrolíticos. Al igual que ocurre con la diálisis, está contraindicado en casos de shock y coagulopatía.

Exanguinotransfusión

Consiste en extraer un elevado volumen sanguíneo, y volver a introducirlo con todos sus componentes a excepción del plasma, que puede reponerse o sustituirse en el caso de la plasmaféresis por soluciones cristaloides. Es un procedimiento de excepción, pero digno de tener en cuenta, ya que puede salvar la vida en casos en que otros métodos resultaron insuficientes. En líneas generales, sus indi-

Amobarbital	Meprobamato
Colchicina	Metacualona
Digitoxina	Metotrexate
Fenitoína	Metosuximida
Fenobarbital	N-Acetilprocainamida
Fenotiazinas	Oxiclorodona
Glutetimida	Primidona
Hexobarbital	Quinidina
Hidrato de cloral	Secobarbital
Hongos:	Talio
<i>Amanita</i>	Teofilina
<i>Cortinarius</i>	Tricíclicos
<i>Gyromitra</i>	Tricloroetanol
Lidocaína	Tetracloruro de carbono

Tabla 17: Sustancias que pueden ser eliminadas mediante hemoperfusión.

caciones han sido mayores en niños de corta edad en que la diálisis resultaba muy complicada; pero más especialmente en los tóxicos que se conjugan en alta proporción a las proteínas plasmáticas y en aquellos que sus metabolitos tóxicos se acumulan en la sangre.

d) Tratamiento sintomático de sostén

Pese a todas las indicaciones terapéuticas que se han enumerado, el tratamiento sintomático es fundamental, más aún, en muchas intoxicaciones en que se carece de antídotos adecuados y en que los anteriores procedimientos no han sido de una eficacia decisiva, el mantener al enfermo hasta la total eliminación del tóxico salvará vidas que, de otra forma, se perderían irremisiblemente. A continuación se resumen los aspectos más interesantes.

Permeabilidad de las vías aéreas y ventilación

Lo más prioritario es conservar las funciones vitales. Se debe facilitar una vía aérea y un correcto flujo de aire a aquellos pacientes en estado de depresión central y respiratoria, para lo que en ocasiones bastará con colocar una máscara mientras que en otras se precisará la intubación endotraqueal y la ventilación asistida. En general, los pacientes con un deterioro de los reflejos de protección de las vías aéreas, que pueden aspirar, con una ventilación inadecuada o/y en estado de coma o epiléptico, requerirán la intubación. Siempre que se realice una intubación

es importante que se administre previamente oxígeno al 100 %, así como que se aspiren las secreciones. En las situaciones más comprometidas se requiere la ventilación mecánica, para lo que se puede utilizar la presión teelespiratoria positiva con el fin de prevenir o tratar el colapso alveolar, fundamentalmente en caso de distress respiratorio del adulto.

Obtención de una vía vascular

Posteriormente, tras evaluar la función cardiovascular se deberá conseguir un correcto acceso a la circulación para asegurar una buena perfusión. Esto puede estar dificultado en niños de menos de 3 años de edad por su pequeño tamaño, por lo que en casos en que no se ha conseguido colocar una vía venosa en éstos tras 90-120 segundos o después de tres intentos se recomienda la vía intraósea. En pacientes hemodinámicamente inestables, que no responden correctamente al aporte de fluidos, puede ser necesaria la ubicación de una vía central o de un catéter de Swan-Ganz.

Colapso

Más que central, la mayor parte de las veces es periférico. El sujeto permanecerá en posición de Trendelenburg. Se administrará una solución cristaloide en 5 minutos en forma de bolo y un volumen de 20 ml/kg en niños ó 300-500 ml en adultos, que podrá repetirse si no se ha logrado una correcta recuperación. Se tendrá de todas formas en cuenta que hay que evitar ocasionar una sobrecarga líquida, ya que puede favorecerse la aparición o deterioro de un edema cerebral o pulmonar. Además, pueden utilizarse también vasopresores, especialmente la dopamina (2-20 $\mu\text{g/kg/min}$ i.v.), aunque la noradrenalina (0,1-1,0 mg/kg/min i.v.) es de elección en aquellos casos con bloqueo de los receptores α -adrenérgicos, como ocurre en la intoxicación por antidepresivos tricíclicos o fenotiazinas.

Tratamiento del paciente en estado de coma

Aparte de lo ya referido en los anteriores apartados, es de interés utilizar en el primer instante tiras reactivas para conocer rápidamente el nivel de glucosa, aunque posteriormente se deberán hacer las determinaciones de glucemia en un laboratorio de análisis. Cuando se sospecha o existe hipoglucemia se debe administrar si se trata de niños un volumen de 2 ml/kg de glucosado al 25 % i.v., mientras que para adultos la cantidad será de 1 ml/kg de glucosado al 50 % i.v., manteniendo una infusión de glucosa con la que se consigan niveles de 100 a 150 mg/dl. Se debe administrar tiamina (vitamina B₁) (100 mg i.v.) para prevenir el síndrome de Wernicke-Korsakoff, sobre todo en aquellos pacientes desnutridos o con signos

o antecedentes de alcoholismo. Aunque la administración de tiamina por vía intravenosa se ha asociado en algunos casos a reacciones anafilácticas, su incidencia es muy baja.

En caso de que no haya respuesta a la administración de glucosa, habiendo obtenido unos correctos niveles de la misma, muchas veces será recomendable realizar una prueba diagnóstica con naloxona para revertir la depresión central. En este caso la dosis para los niños de menos de 20 kg de peso es de 0,1 mg/kg, mientras que para los mayores o los adultos será de 0,8 a 2 mg i.v. repetidos cada 2 ó 3 minutos hasta revertir el estado de conciencia o llegar a una dosis total de 10 mg. Cuando no se puede encontrar una vía venosa para su administración pueden administrarse estas dosis por vía subcutánea o intramuscular. Aparte de ser eficaz en el tratamiento de la intoxicación por opioides, puede causar leves y transitorias, pero no útiles, respuestas terapéuticas en las intoxicaciones por alcohol y benzodiazepinas. Cuando tras administrar 10 mg de naloxona no se ha obtenido ninguna respuesta se debe plantear la existencia de otros posibles procesos. Si se ha logrado una respuesta se puede optar por la administración continua de naloxona cuando se ha requerido una segunda dosis para obtener la respuesta, existe una depresión respiratoria o neurológica recurrente, la intoxicación ha sido producida por opioides que se antagonizan escasamente (codeína, buprenorfina, dextrometorfano, pentazocina, propoxifeno, difenoxilato, etc.) o por uno de acción prolongada (metadona), la intoxicación ha sido masiva o el metabolismo de los opioides está disminuido por una afección hepática. Para ello se pueden diluir 4 µg de naloxona por mililitro de suero salino o glucosado al 5 % perfundiendo esta preparación según la dosis que ha habido que administrar inicialmente en bolo.

Oliguria y anuria

Será mejor prevenirlas con el tratamiento correcto del colapso y la deshidratación. Se administrarán líquidos de composición adecuada, según el pH y el ionograma. Cuando fracasa esta medida, persistiendo un escaso volumen urinario, puede ser necesaria la colocación de una vía central para monitorizar la administración de fluidos y la función cardíaca, ya que ésta también puede, además, ser la causante de ese fallo renal. Debido a que en los pacientes en estado de coma existe una predisposición a la liberación de ADH, que puede reducir el volumen urinario, inicialmente sólo se administrará el volumen líquido preciso para corregir la hipovolemia y el shock, continuando posteriormente con una infusión moderada de mantenimiento.

En el caso de mioglobinuria por rabdomiolisis se deberá alcalinizar la orina con bicarbonato con el fin de obtener un pH urinario superior a 7, favoreciendo la

diuresis mediante la administración de fluidos y, si es preciso, manitol 0,5 g/kg (solución al 20 % administrada en 30 minutos) para conseguir un volumen urinario de 3 ml/kg/h.

Alteraciones electrolíticas

La hipokaliemia que puede aparecer en algunas intoxicaciones (teofilina y salicilatos) deberá ser corregida mediante la administración de potasio, cuyos niveles deberán ser monitorizados. En caso de hiperkaliemia, podrá requerirse la administración de calcio, bicarbonato, glucosa o/y insulina.

Arritmias cardíacas

Pueden contribuir a su aparición la hipoxia, la acidosis, las alteraciones hidroelectrolíticas y la propia acción del compuesto tóxico. En estas situaciones es fundamental monitorizar la actividad cardíaca del paciente.

En caso de arritmias ventriculares con importante afectación hemodinámica y riesgo vital se deberá emplear el desfibrilador eléctrico, teniendo en cuenta que en la intoxicación por digoxina el empleo de éste puede desencadenar paradójicamente una fibrilación ventricular. En otros casos menos urgentes de taquicardia ventricular se puede administrar lidocaína 1-3 mg/kg i.v. o fenitoína 5-15 mg/kg i.v. Cuando la taquicardia es ocasionada por antidepresivos tricíclicos se empleará bicarbonato sódico a dosis de 1-2 mEq/kg i.v..

Cuando la disritmia consiste en “torsades de pointes” el tratamiento se podrá efectuar con sulfato magnésico (2 g i.v.) mediante administración lenta de 1 minuto en solución al 20 % y posterior infusión de 1 mg/min, con isoproterenol (1-10 µg/min i.v.) o con un marcapasos.

En el caso de bradicardia causante de síncope o hipotensión se utiliza la atropina a dosis de 0,01 a 0,03 mg/kg i.v. o el isoproterenol 1-10 µg/min i.v.. En ocasiones, la bradicardia inestable y los bloqueos de segundo y tercer grados tendrán que ser tratados con un marcapasos transitorio externo o transvenoso.

Hipertensión

Diversos tóxicos pueden causar una respuesta hipertensiva acompañada de taquicardia (p.e. anfetaminas, anticolinérgicos, cocaína, alucinógenos, teofilina) o bradicardia (p.e. vitamina A, plomo, tetraciclinas, clonidina, noradrenalina). Cuando se produce una crisis hipertensiva, con afectación cardíaca o encefalopatía, está indicado el empleo de nitroprusiato 0,3-2 µg/kg/min i.v..

Crisis convulsivas

El diazepam es el agente de elección para el manejo de estos trastornos. Se administra por vía intravenosa en preparaciones de 5 mg disueltas en 1 ml, con una pauta para los adultos de 5 a 10 mg cada 15-30 minutos hasta alcanzar un máximo de 30 mg. La dosis es de 0,2 a 0,5 mg/kg cada 5 a 15 minutos y hasta un máximo de 5 mg para los niños de menos de 5 años. Este fármaco actúa rápidamente en el tiempo de segundos o escasos minutos.

En segundo término, si recurren o persisten las convulsiones con las dosis citadas de diazepam se optará por otros antiepilépticos. En el caso de la fenitoína, la dosis de carga es de 15 mg/kg que debe pasar en adultos no cardiopatas a 50 mg/min (20 min aprox), y a la mitad en adultos con cardiopatías y en niños, disuelta en solución salina (no glucosada porque cristaliza) y a una concentración de 10 mg/ml. Se realizará monitorización cardíaca durante este tiempo y hasta los 60 minutos de haber finalizado la administración de fenitoína. El tiempo de latencia de acción de la fenitoína es de 5 a 20 minutos.

En cuanto al fenobarbital, la dosis inicial es de 300 a 800 mg, que pueden continuarse de nuevas dosis de 120 a 240 mg, sin exceder los 1-2 g. Este fármaco viene preparado en soluciones a diferentes concentraciones, que pueden administrarse sin superar los 30 mg de fármaco por minuto. Fenobarbital tiene como desventajas el retardo en apreciar su acción (10-20 min) y su larga vida media, que conlleva una prolongada alteración del estado mental.

Estados de agitación y excitación

En estos casos, sobre todo cuando el enfermo se halla violento, puede ser necesario utilizar la sujeción mecánica. En ocasiones también se puede requerir la administración de haloperidol, a dosis de 5 mg i.m., que se pueden repetir varias veces cada 30 minutos si no se obtiene ningún efecto, aunque hay autores que indican que dosis más altas de 10 mg no suponen una mayor ventaja. Las benzodiazepinas pueden ser también muy útiles. Entre ellas se puede citar el cloracepato dipotásico (20-50 mg i.m. o i.v.). Aunque en algunos casos se pueden administrar por vía intramuscular levopromazina o clorpromazina existe el riesgo de que se produzca hipotensión ortostática.

Alteraciones térmicas

Como se vio en el apartado de los efectos específicos sobre los sistemas orgánicos algunos fármacos pueden causar hiper o hipotermia. El proceso más grave en cuanto a la primera de ellas es la hipertermia maligna. Esta debe tratarse con rápidas medidas de enfriamiento, dentro de las que se pueden incluir la airea-

ción, o la sumersión en un baño con agua a temperaturas cercanas a los 0.°C. En este caso la medicación antipirética no resulta eficaz. Sí en cambio deberá sedarse con benzodiacepinas al enfermo para disminuir la actividad y el tono musculares, así como tolerar la inmersión en agua gélida.

El dantroleno es un derivado de la fenitoína con acción miorrelajante que se emplea en estos casos a dosis de 2-5 mg/kg con una pauta de administración de 1 mg/kg/min i.v. y con un máximo de 10 mg/kg en 15 minutos. La administración de dantroleno persistirá hasta que desaparezcan todos los signos de hipertermia maligna, pudiendo repetirse la dosis de carga cada 15 minutos si persisten la taquicardia y la acidosis metabólica. Cuando se consigue la disminución de la temperatura y la taquicardia, se pasará a infundir el fármaco a 1-2 mg/kg cada 2 horas durante 3 días y cada 4 horas durante otros 4 días. Otros fármacos que podrán utilizarse ocasionalmente son los relajantes musculares no despolarizantes.

La hipotermia se acompaña frecuentemente de hipoglucemia, así como de bradicardia e hipotensión. Cuando la temperatura no baja de 32 °C bastará con cubrir a los pacientes con ropa y mantas aislantes, dar líquidos calientes por boca y ubicarlo en una habitación cálida. A valores de temperatura inferiores, pero por encima de los 30 °C, con estabilidad hemodinámica se transferirá calor mediante mantas, soluciones intravenosas (37-43 °C) y oxígeno calientes. Si a esas temperaturas se produce una inestabilidad hemodinámica, además de lo anterior el oxígeno deberá estar a 42 a 45 °C, se introducirá al paciente en un baño a 40-41 °C y se realizarán lavados gástricos y enemas colónicos a elevadas temperaturas. Finalmente, cuando la temperatura es aún inferior (< 30 °C) el proceso de calentamiento deberá ser mucho más rápido por el peligro de fibrilación ventricular, pudiendo llegar a ser preciso realizar lavados peritoneales con líquido caliente (40-42 °C) de diálisis, recalentamiento sanguíneo extracorpóreo, toracotomía, y lavado mediastínico con fluidos calientes.

6. RECOMENDACIONES SOBRE LA ADMINISTRACION DE FARMACOS

6.1. Administración por vía oral

En la tabla 18 se informa sobre la conveniencia o no de administrar cada fármaco con comida, con dependencia de cómo esté constituida ésta, así como de la relación temporal idónea entre las ingestas de uno y otra. Esto no sólo permitirá conocer de qué manera se va a absorber mejor cada fármaco, sino también cómo va a ser mejor tolerado y qué tipo de alimentos puede inducir la aparición de reacciones adversas, como sucede con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) (tabla 19). Cuando se recomienda la administración en ayunas se entiende como 1 hora antes ó 2 horas después de las comidas.

MEDICAMENTO	RECOMENDACIONES
Analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios	
Antipirina Diclofenaco Ibuprofeno Indometacina Ketorolaco Mesalazina Metamizol Nabumetona Naproxeno Paracetamol Piroxicam Sulfasalazina	Evitar carnes a la brasa y coles. Con alimentos para disminuir la intolerancia. Tomar con un vaso de agua. Tragar sin masticar. Tomar con alimentos si irritación gastrointestinal. Con alimentos disminuye la intolerancia. Ingerir con agua. Con alimentos mejora la tolerancia. Tomar enteros para que se libere en el colon. No administrar con fármacos que alteren el pH gastrointestinal. Con alimentos si intolerancia. Los alimentos disminuyen la intolerancia, sin afectar la absorción. Con comida. Con la comida se reduce la intolerancia. En ayunas. Con alimentos disminuye la irritación gastrointestinal. Con alimentos disminuye su intolerancia. Tomar mucha agua.
Antiarrítmicos	
Amiodarona Digoxina Flecainida Propafenona Quinidina Sotalol	Con alimentos disminuye la intolerancia gastrointestinal. Con o sin alimentos, pero siempre igual. Indiferente. Con o sin alimentos, pero siempre igual, ya que los alimentos incrementan su absorción. Preferentemente en ayunas. Con alimentos si intolerancia. No administrar con antiácidos. Sin alimentos.
Antibióticos	
Amoxicilina Amoxicilina/clavulánico Ampicilina Azitromicina Cefaclor Cefalexina Cefixima Cefpodoxima Cefuroxima	En ayunas. Con alimentos si intolerancia. En ayunas. Con alimentos si intolerancia. Tomar con un vaso de agua. Tomar en ayunas. Preferentemente en ayunas. Con alimentos si intolerancia. Preferentemente en ayunas. Con alimentos si intolerancia. Tomar con o sin alimentos. Con alimentos. Con alimentos mejora la tolerancia y la biodisponibilidad. No partir los comprimidos.
Tabla 18: Recomendaciones para la administración oral de diferentes fármacos y su relación con las comidas.	

MEDICAMENTO	RECOMENDACIONES
Ciprofloxacino	Preferentemente en ayunas. Con alimentos si intolerancia. Administrar con agua, tomando varios vasos diarios. Evitar antiácidos, leche y derivados.
Claritromicina	Tomar con alimentos.
Clindamicina	Tomar con alimentos y agua para evitar irritación esofágica.
Cloranfenicol	Con agua y en ayunas.
Cloxacilina	En ayunas y con agua. Evitar zumos de frutas y bebidas carbónicas.
Cotrimoxazol	Tomar con estómago vacío y agua. Con alimentos si intolerancia. Beber abundante líquido.
Diritromicina	Indiferente.
Doxiciclina	Tomar con alimentos si irritación gástrica. Con líquidos. Incorporar al paciente para evitar esofagitis. No con leche ni antiácidos.
Enoxacino	Indiferente.
Eritromicina estearato	Tomar en ayunas y con alimentos si molestias gastrointestinales.
Eritromicina etilsuccinato	Tomar con alimentos. No administrar con zumos ni bebidas carbónicas.
Espiramicina	Con alimentos.
Fosfomicina	Tomar con o sin alimento.
Josamicina	En ayunas y con un vaso de agua por esofagitis.
Lincomicina	Tomar en ayunas y con un vaso de agua.
Midecamicina	Sin alimentos
Minociclina	Con o sin alimentos.
Neomicina	Administrar 20 minutos antes de las comidas.
Nitrofurantoina	Con alimentos mejora la tolerancia y la biodisponibilidad.
Norfloxacino	En ayunas con un vaso de agua. Evitar leche y derivados.
Ofloxacino	Separar de antiácidos 2 h o más.
Penicilina G y V	En ayunas y con agua.
Pipemídico Ac.	Tomar con alimentos para reducir la intolerancia.
Roxitromicina	Indiferente.
Temofloxacino	Con alimentos.
Tetraciclina	Tomar en ayunas
Anticoagulantes	
Acenocumarol	Con alimentos se reduce la intolerancia.
Dicumarol	Tomar siempre al mismo tiempo en relación con las comidas.
Warfarina	Tomar siempre al mismo tiempo en relación con las comidas.
Tabla 18: Recomendaciones para la administración oral de diferentes fármacos y su relación con las comidas. (Continuación.)	

MEDICAMENTO	RECOMENDACIONES
Anticonceptivos	
Medroxiprogesterona Megestrol	Indiferente. Beber mucha agua. Tomar sin alimentos.
Antidepresivos	
Amitriptilina Clomipramina Fenelzina Fluoxetina Fluvoxamina Imipramina Maprotilina Trazodona	Con alimentos disminuye la intolerancia. Mejora la tolerancia con alimentos. Sepuede partir, pero no masticar. Ver dieta para IMAOs (tabla 18). Tomar con o sin alimentos. Con o sin alimentos. Con alimentos mejora la tolerancia. Con alimentos mejora la tolerancia. Con alimentos se reduce la intolerancia gastrointestinal, pero disminuye su biodisponibilidad.
Antieméticos	
Cisaprida Metoclopramida	Administrar 20 minutos antes de las comidas. Administrar 20 minutos antes de las comidas y al acostarse.
Antiepilépticos	
Carbamacepina Fenitoína Fenobarbital Gabapentina Valproico Ac.	Tomar con alimentos. Tomar siempre igual en relación con las comidas. Tomar con o sin alimentos, pero siempre igual. Las proteínas mejoran su absorción. Tomar siempre igual. Con alimentos disminuye la intolerancia. No romper ni masticar.
Antigotosos	
Alopurinol Probenecid	Con alimentos disminuye la intolerancia. Con alimentos disminuye la intolerancia. Ingerir mucha agua.
Antihipertensivos	
Atenolol Captoprilo	Preferentemente en ayunas. Tomar con alimentos si intolerancia. Preferentemente en ayunas. 1 h antes de los alimentos.
Tabla 18: Recomendaciones para la administración oral de diferentes fármacos y su relación con las comidas. (Continuación.)	

MEDICAMENTO	RECOMENDACIONES
Diltiazem Enalapril Hidralazina Labetalol Lisinopril Metildopa Metoprolol Nifedipino Perindopril Prazosin Propranolol Verapamil	Con alimentos. No masticar las formas retard. Indiferente. Con alimentos disminuye la intolerancia. Tomar con alimentos para aumentar la biodisponibilidad. Indiferente. Evitar alimentos con alto contenido proteico. Con alimentos se favorece la tolerancia. Con la comida aumenta la biodisponibilidad. Con alimentos mejora la tolerancia y con la forma retard aumenta la biodisponibilidad. Si crisis de angor masticar sin ingerir para su absorción sublingual. Con o sin alimentos. Tomar con alimentos. Con alimentos para aumentar la biodisponibilidad. Indiferente.
Antihistamínicos H₁	
Astemizol Difenhidramina Hidroxizina Terfenadina	Tomar en ayunas. Con los alimentos disminuye su intolerancia. Con alimentos disminuye la intolerancia. Evitar zumo de pomelo.
Antimicóticos	
Fluconazol Griseofulvina Itraconazol Ketoconazol Nistatina	Indiferente. La ingesta con comida, especialmente grasa, incrementa la biodisponibilidad y disminuye la intolerancia. Tomar con alimentos y bebidas ácidas para aumentar absorción. Con comida se reduce la intolerancia y aumenta la biodisponibilidad. No administrar con antiácidos ni anti-H ₂ . Tomar después de las comidas y mantener en la boca antes de ingerir.
Antineoplásicos	
Estramustina Etopósido Fluoruracilo Hidroxiurea	En ayunas. No leche ni derivados. En ayunas y con agua. En ayunas. Las ampollas se pueden beber. Mezclarlas con zumo. Si existe dificultad para ingerir las cápsulas abrir y mezclar con agua.
Tabla 18: Recomendaciones para la administración oral de diferentes fármacos y su relación con las comidas. (Continuación.)	

MEDICAMENTO	RECOMENDACIONES
Lomustina Metotrexate Tamoxifeno	Administrar en ayunas y con un vaso lleno de agua, preferentemente al acostarse. En ayunas. En ayunas.
Antiparasitarios	
Albendazol Cloroquina Dapsona Mebendazol Metronidazol Praziquantel Sulfadiazina	Tomar con alimentos excepto para acción intestinal. Con los alimentos disminuye su intolerancia. Indiferente. Con alimentos disminuye la intolerancia y aumenta la absorción. Preferentemente en ayunas. Con alimentos si intolerancia. Evitar comidas ricas en hidratos de carbono. Tomar con agua. Preferiblemente en ayunas, salvo si hay intolerancia. Ingerir muchos líquidos.
Antiparkinsonianos	
Biperideno Bromocriptina Levodopa Lisuride Trihexifenidilo	Con alimentos mejora la tolerancia. Con alimentos mejora la tolerancia. Preferentemente en ayunas. Con alimentos si intolerancia. Evitar alimentos con alto contenido proteico. Con alimentos disminuye la intolerancia. Tomar sin masticar. Con alimentos disminuye su intolerancia. No administrar con antiácidos.
Antituberculosos	
Etambutol Isoniazida Pirazinamida Rifabutina Rifampicina	Con alimentos disminuye la intolerancia gastrointestinal. No con antiácidos ni con los alimentos. Con alimentos si intolerancia. Con quesos y pescados puede causar reacciones desagradables. Tomar en ayunas. Indiferente. En ayunas, salvo si intolerancia gastrointestinal. Absorción limitada con dosis inferior a 150 mg, inafectada si sobre 700 mg.
Antiulcerosos	
Almagato	30-60 minutos después de las comidas y al acostarse.
Tabla 18: Recomendaciones para la administración oral de diferentes fármacos y su relación con las comidas. (Continuación.)	

MEDICAMENTO	RECOMENDACIONES
Bismuto coloidal Cimetidina Hidróxido de aluminio Hidróxido de magnesio Omeprazol Ranitidina	Tomar 20 minutos antes de las comidas. No masticar. Con alimentos. 30-60 minutos después de las comidas y al acostarse. Ingerir con abundante agua para evitar la deshidratación. Indiferente. Aumenta su disponibilidad con los alimentos.
Antivirales	
Aciclovir Didanosina Estavudina Ganciclovir Indinavir Lamivudina Saquinavir Zalcitabina Zidovudina	Con alimentos disminuye la intolerancia. Administrar en ayunas. Tomar en ayunas. No dar zumos o bebidas carbónicas. Dosis repartida en 2 comp. Indiferente. Tomar con alimentos. En ayunas con agua, leche, café o té. Indiferente. Con comida. Evitar alimentos si es posible. En ayunas.
Corticoides	
Dexametasona Fludrocortisona Hidrocortisona Metilprednisolona Prednisolona	Con alimentos disminuye la intolerancia gastrointestinal. Con alimentos. Con alimentos mejora la tolerancia. Con alimentos disminuye la intolerancia. Tomar con comida para disminuir la intolerancia.
Diuréticos	
Acetazolamida Clortalidona Espironolactona Hidroclorotiazida Indapamida Furosemda	En ayunas preferentemente, salvo si intolerancia. Con alimentos disminuye la intolerancia gastrointestinal. Los alimentos mejoran la tolerancia y la biodisponibilidad. Con alimentos mejora la tolerancia y la biodisponibilidad. No se han descrito interacciones con los alimentos. Preferentemente en ayunas. Si intolerancia con alimentos.
Hipnóticos sedantes y ansiolíticos	
Alprazolam Clometiazol Clorazepato Diazepam	Indiferente No se han descrito interacciones con los alimentos. Con alimentos disminuye la intolerancia. Mejora su biodisponibilidad con alimentos.
Tabla 18: Recomendaciones para la administración oral de diferentes fármacos y su relación con las comidas. (Continuación.)	

MEDICAMENTO	RECOMENDACIONES
Hipoglucemiantes	
Glibenclamida Metformina	Administrar 30 minutos antes de las comidas. Con alimentos se reduce la irritación gastrointestinal. Con alimentos se reduce la irritación gastrointestinal.
Hipolipemiantes	
Bezafibrato Colestiramina Lovastatina Pravastatina	Tomar con alimentos. 20 minutos antes de las comidas. Mezclar con agua o zumos y dejar reposar unos minutos antes de su administración. Puede interferir con la absorción de otros fármacos. Tomar con alimentos. Tomar con o sin alimentos.
Hormonas e inhibidores	
Calcitriol Carbimazol Ciproterona Colecalciferol Levotiroxina Propiltiouracilo	Con o sin comida, pero siempre igual. No administrar con antiácidos o fármacos con Mg. No se ha descrito interacción con los alimentos. Tomar con alimentos. Administrar con o sin comida, pero siempre igual. No antiácidos ni compuestos con magnesio. Administrar sin alimentos. Indiferente
Inmunosupresores	
Azatioprina Ciclosporina Mercaptopurina	Con alimentos mejora la tolerancia. Mezclar con leche o zumos y beber rápidamente. Administrar siempre en las mismas condiciones. Utilizar recipiente de vidrio. Tomar en ayunas con abundante líquido.
Laxantes	
Lactulosa Metilcelulosa Litio	En ayunas y con un vaso de agua. Administrar con abundante agua. Con alimentos disminuye el efecto purgante y se incrementa la biodisponibilidad.
Tabla 18: Recomendaciones para la administración oral de diferentes fármacos y su relación con las comidas. (Continuación.)	

MEDICAMENTO	RECOMENDACIONES
Minerales	
Calcio Fosfatos	Con alimentos disminuye la intolerancia. Con alimentos para disminuir la intolerancia gastrointestinal y el efecto laxante.
Hierro	Preferentemente en ayunas, salvo si hay intolerancia. Ingerir con agua, pero no con leche ni sus derivados ni antiácidos ni tetraciclinas.
Potasio	Tomar con alimentos para disminuir la intolerancia gastrointestinal. Tomar con un vaso entero de agua e incorporado para prevenir la esofagitis.
Neurolépticos	
Clorpromazina Clozapina Haloperidol	Con los alimentos mejora la tolerancia y la biodisponibilidad. Administrar con alimentos. Cuando se echen gotas al agua se debe ingerir inmediatamente. No mezclar con té o café porque se forman precipitados insolubles. Con alimentos disminuye la intolerancia.
Levomepromazina Sulpiride Tiaprida Tioridazina Trifluoroperazina	Con alimentos mejora la tolerancia. En ayunas. No antiácidos. Su biodisponibilidad se incrementa con los alimentos. Con alimentos disminuye su intolerancia. Con alimentos se reduce su intolerancia. Evitar cafeína.
Nitrovasodilatadores	
Isosorbide mononitrato	Preferentemente en ayunas y con agua.
Opioides y sus antagonistas	
Buprenorfina Codeína Metadona Morfina	Disolver bajo la lengua. No masticar ni tragar. Con alimentos disminuye la intolerancia gastrointestinal. Ingerir con agua o zumos. Tomar con alimentos.
Quelantes	
Penicilamina	Evitar alimentos con calcio e hierro.
Tabla 18: Recomendaciones para la administración oral de diferentes fármacos y su relación con las comidas. (Continuación.)	

MEDICAMENTO	RECOMENDACIONES
Relajantes musculares	
Baclofeno	Con alimentos mejora la tolerancia.
Vitaminas	
Fitomenadiona Fólico Ac. Folínico Ac. Piridoxina Retinol Tiamina Tocoferol	Aumenta su absorción con los alimentos. En ayunas. En ayunas. No masticar. Se incrementa su biodisponibilidad con los alimentos. Con alimentos disminuye la intolerancia gastrointestinal. Con alimentos.
Xantinas	
Aminofilina Teofilina	Preferentemente en ayunas, salvo si intolerancia. Preferentemente en ayunas. Con alimentos si no tolerancia.
Otros	
Acetilcisteína Aminocaproico Ac. Ciproheptadina Clodronato sódico Dihidroergotamina Flutamida Hexetidina Loperamida Neostigmina Nimodipino Pentoxifilina Pridostigmina Tranexámico Ac.	Administrar en agua. Las ampollas se pueden beber directamente o en agua, caldo o leche. Si existe intolerancia administrar con alimentos. En ayunas con agua. No administrar con leche ni antiácidos. Absorción casi nula. Con alimentos. Enjuagues. Administrar después de cada deposición diarreica. Con alimentos disminuye la intolerancia gástrica. No masticar. Sin alimentos ni masticar. Con alimentos disminuye la intolerancia. Con alimentos disminuye la intolerancia. Indiferente.
Tabla 18: Recomendaciones para la administración oral de diferentes fármacos y su relación con las comidas. (Continuación.)	

Bebidas alcohólicas (cerveza, vino rojo, jerez, chianti)
 Bovril
 Caviar iraní y ruso
 Extracto de levadura (marmita)
 Hígado de vaca y pollo
 Higos fermentados
 Pescados en vinagre (arenques salados)
 Piel de plátano
 Quesos añejos (especialmente Cheddar y Gruyère)
 Salchichas fermentadas
 Vainas de legumbres

Tabla 19: Alimentos que continene tiramina u otras aminos supresoras y que no se deben consumir durante el tratamiento con antidepresivos IMAOs.

6.2. Administración por vía parenteral

En este apartado se muestran las diferentes vías de administración parenteral de diversos fármacos. También se citarán algunos casos en que existe compatibilidad e incompatibilidad de los fármacos en solución.

Existen diferentes tipos de administración intravenosa. La *directa* o en bolo (B), consistente en la inyección del fármaco tal como viene presentado; en gran parte de los casos la velocidad de administración será lenta, como mínimo en 1 a 2 minutos en unos casos y 3 a 5 minutos en otros. La *infusión intermitente* (I), que se basa en la dilución del fármaco en una pequeña cantidad de solución (50 a 100 ml) y su administración en corto intervalo temporal, frecuentemente de 30 a 60 minutos. Finalmente, la *infusión continua* (C), cuando el medicamento se diluye en volúmenes elevados de solución, respetando en general el volumen en que estas soluciones se comercializan (p.e. 500 a 1000 ml), y se administra de forma continua.

Otros tipos de administración parenteral son: intraarterial (IA), intracardíaca (ICA), intracoronaria (ICO), intramuscular (IM), infiltración local (IL), subcutánea (SC), intradérmica (ID), endotraqueal (ET), epidural (EP), intrarraquídea (IR), intratecal (IT), intraperitoneal (IP), intrapleural (IPL) e intrasínovial (IS).

En la siguiente tabla (20) se muestran, tal como se indicó, las peculiaridades de cada fármaco.

Fármaco	Vías de administración	Tipos de soluciones	Incompatibilidades *
Acetazolamida	IM		
Acetilcisteína (mucolítico)	B,I,C,IM	G5%	
Acetilcisteína (antídoto)	I,C	G5%	
Aciclovir	I	G5%,S0,9%	
Adenosintrifosfórico Ac.	B,I,C,IM	G5%	
Adrenalina	B,I,C,IM,SC,ICA,ET		
Albúmina	B,I,C	G5%,S0,9%	
Alteplasa	B,I	G5%,S0,9%	
Amikacina	I,IM	G5%,S0,9%	Ampicilina, diacepam, eritromicina, gentamicina.
Aminofilina	I,C	G5%,S0,9%	Cefalotina, eritromicina, cloranfenicol.
Amiodarona	B,I,C	G5%	
Amoxicilina	B,I	G5%,S0,9%	
Amoxicilina-clavulánico	B,I	S0,9%	
Ampicilina	B,I,IM	G5%,S0,9%	Amikacina, bicarbonato, cimetidina, diacepam, fenitoína, gentamicina.
Anfotericina B	I	G5%	Penicilina G Na, tetraciclinas.
Antitrombina III	B,I	S0,9%	
Atropina	B,IM,SC	G5%,S0,9%	
Azatioprina	B,I	G5%,S0,9%	
Aztreonam	B,I,IM	G5%,S0,9%	
Betametasona	B,I,IM	G5%,S0,9%	
Bretilio	B,I,IM	G5%	
Buprenorfina	B,IM,EP	S0,9%	
Butilescopolamina	B,IM		
Inhibidor Ci-esterasa	B		
Calcio cloruro	B,I,C	G5%,S0,9%	
Calcio gluconato	C	G5%,S0,9%	Ampicilina, cefamandol, metilprednisolona.
Calcitonina	IM,SC	G5%,S0,9%	
Calcitriol	B	G5%,S0,9%	
Carbenicilina	I	G5%,S0,9%	Aminofilina, aminoglicósidos, cimetidina cloranfenicol, fenitoína, eritromicina, heparina, metilprednisona.
Cefalotina	B,I,IM		

Tabla 20: Recomendaciones para la administración parenteral de cada fármaco.

* Incompatibilidad en la solución

Fármaco	Vías de administración	Tipos de soluciones	Incompatibilidades *
Cefamandol	B,I,IM	G5%,S0,9%	Cimetidina, diacepam, fenitoína, gentamicina, gluconato cálcico, tobramicina.
Cefazolina	B,I,IM	G5%,S0,9%	Aminoglicósidos, bicarbonato, metronidazol Diazepam, fenitoína.
Cefonicid	B,I,IM	G5%,S0,9%	
Cefotaxima	B,I,IM	G5%,S0,9%	
Cefoxitina	B,I,IM	G5%,S0,9%	
Ceftazidima	B,I,IM	G5%,S0,9%	
Ceftriaxona	B,I,M	G5%,S0,9%	
Cefuroxima	B,I,IM	G5%,S0,9%	
Cianocobalamina	IM	G5%,S0,9%	
Ciclofosfamida	B,I	G5% o agua	
Ciclosporina A	I,C	G5%,S0,9%	
Cimetidina	I,C	G5%,S0,9%	Ampicilina, cefamandol, diazepam, fenitoína.
Ciprofloxacino	I	G5%,S0,9%	Diazepam, fenitoína, vancomicina, aminofilina, cefalotina, vit.B, difenhidramina, eritromicina, fenotiazinas, hidrocortisona, sulfadiacina, tetraciclinas.
Clindamicina	I,IM	G5%,S0,9%	
Clometiazol	C	G5%,S0,9%	
Clomipramina	I,IM	G5%,S0,9%	
Clonazepam	B,I,IM	G5%,S0,9%	
Cloranfenicol	B,I,IM	G5%,S0,9%	
Clorazepato dipotásico	B,I,C,IM	G5%,S0,9%	
Clorpromazina	I,C,IM	S0,9%	
Cloxacilina	I	G5%,S0,9%	
Corticoides	B,I,C,IM	G5%,S0,9%	
Cotrimoxazol	I,IM	G5%,S0,9%	Diazepam, fenitoína, vancomicina.
Dantroleno	I,C	G5%,S0,9%	
Desferoxamina	I,C,IM	G5%,S0,9%	
Desmopresina	B,I,IM	S0,9%	
Dexametasona	B,IM,IA,IS	G5%,S0,9%	
Tabla 20: Recomendaciones para la administración parenteral de cada fármaco. (Continuación.) * Incompatibilidad en la solución			

Fármaco	Vías de administración	Tipos de soluciones	Incompatibilidades *
Dexclorfeniramina Diazepam	B,IM,SC,ID B,C	G5%,S0,9% G5%,S0,9%	Amikacina, ampicilina, bicarbonato, cefamandol, cefoxitina, cimetidina, cloranfenicol, cloruro potásico, dexametasona, eritromicina, fenitoína, gentamicina, heparina, hidrocortisona, insulina, metilprednisolona, penicilina G, teofilina, tobramicina, vancomicina.
Diclofenaco	IM	S0,9%	
Digibind	I	G5%,S0,9%	
Digoxina	I	G5%,S0,9%	
Diltiazem	B,I,C,IA		
Dimercaprol	IM	G5%,S0,9%	
Dobutamina	I,C	G5%,S0,9%	
Dopamina	I,C	G5%,S0,9%	Anfotericina B, bicarbonato, cloranfenicol, difenilhidantoína, eritromicina, heparina, hidrocortisona, sales de calcio, sufadiacina, aminofilina.
Doxiciclina	I		
EDTA disódico	I,IM	G5%,S0,9%	
Edrofonio	B,IM	G5%,S0,9%	
Enalapril	B,I	G5%,S0,9%	
Eritromicina	I,C	S0,9%	Amikacina, aminofilina, barbitúricos, carbenicilina, cefalotina, cloranfenicol, fenitoína, fenobarbital, gentamicina, heparina, lincomicina, tetraciclinas, vit. B y C.
Eritropoyetina	B,SC	G5%,S0,9%	
Estreptoquinasa	I	G5%,S0,9%	
Etambutol	I	G5%,S0,9%	

Tabla 20: Recomendaciones para la administración parenteral de cada fármaco. (Continuación.)

* Incompatibilidad en la solución

Fármaco	Vías de administración	Tipos de soluciones	Incompatibilidades *
Etanol	I	G5%,S0,9%	Amikacina, ampicilina, bicarbonato, cefamandol, cefoxitina, cimetidina, cloranfenicol, cloruro potásico, dexametasona, gentamicina, heparina, hidrocortisona, insulina, tobramicina, vancomicina.
Etidronato sódico	C	S0,9%	
Factor VIII	B	G5%,S0,9%	
Factor IX	B	G5%,S0,9%	
Fenitoína	B,I	S0,9%	
Fenoxibenzamina	I	S0,9%	
Fentanil	B,I,IM	G5%,S0,9%	
Fentolamina	B,I,IM	G5%	
Filgastrim	I,SC	G5%	
Fitomenadiona	IM	G5%,S0,9%	
Flecainida	B,I	G5%	
Fluconazol	I	G5%,S0,9%	
Flufenazina decanoato	IM,SC	G5%,S0,9%	
Flumazenil	B,I,C	G5%,S0,9%	
Folínico Ac	B,I,C,IM	G5%,S0,9%	
Foscarnet	I,C	G5%,S0,9%	
Furosemida	B,I,C,IM	G5%,S0,9%	
Ganciclovir	I,IT	G5%,S0,9%	
Gentamicina	I,IM	G5%,S0,9%	
Glucagón	B,IM,SC	G5%,S0,9%	Amikacina, ampicilina, cefamandol, heparina.
Granisetron	B,I	G5%,S0,9%	
Guanetidina	IM	G5%,S0,9%	
Haloperidol	B,I,C,IM	G5%	
Heparina de bajo PM	SC	G5%,S0,9%	Amikacina, diazepam, eritromicina, fenitoína, gentamicina.
Heparina	C,SC		
Hidralazina	C	S0,9%	

Tabla 20: Recomendaciones para la administración parenteral de cada fármaco. (Continuación.)

* Incompatibilidad en la solución

Fármaco	Vías de administración	Tipos de soluciones	Incompatibilidades *
Hidrocortisona	B,I,C,IM,IA,IT	G5%,S0,9%	Ampicilina, cloranfenicol, diazepam, fenitoína, heparina, kanamicina, tetraciclinas.
Hierro dextrano	B,I	S0,9%	
Hierro gluconato	B,I	S0,9%	
Hierro sorbitol	IM		
Imipenem/cilastatina	I	G5%,S0,9%	
Insulina NPH	SC		
Insulina regular	B,I,C,IM,SC	G5%,S0,9%	Bicarbonato, diazepam, fenitoína, teofilina.
Insulina zinc lenta	SC		
Interferón α -2b	IM,SC		
Isoniazida	B,IM,IR	G5%,S0,9%	
Isoprenalina	B,I,C,IC,IM,SC	G5%,S0,9%	
Ketorolaco	B,I,IM	G5%,S0,9%	
Labetalol	B,I	G5%,S0,9%	Diazepam, gluconato cálcico, penicilina G Na.
Levomepromazina	IM		
Levotiroxina	B,IM	G5%,S0,9%	
Lidocaína	B,I,C,IM	G5%,S0,9%	
Magnesio sulfato	B,I,C	G5%,S0,9%	
Manitol	B,I,C	G5%,S0,9%	
Menadiona bisulfito sódico	B,IM,SC	G5%,S0,9%	
Meperidina	B,I,C,IM,SC	G5%,S0,9%	
Mesna	B,I,C	G5%,S0,9%	
Metamizol	I,C,IM	G5%,S0,9%	
Metilprednisolona	B,I,C,IM,IA,IP,IPL,IT	G5%,S0,9%	
Metoclopramida	I,C,IM	G5%,S0,9%	
Metotrexate	B,C	G5%,S0,9%	
Metronidazol	B,I	G5%,S0,9%	
	B,I,IM	G5%,S0,9%	
Midazolam	B,I,C	G5%,S0,9%	
Milrinona	B,I,C,IM,SC,EP,IT	G5%,S0,9%	
Morfina ClH	B,C	G5%,S0,9%	
Naloxona	B,IM,SC	G5%,S0,9%	
Neostigmina	C	G5%,S0,9%	
Nimodipino	B,I,C	G5%,S0,9%	

Tabla 20: Recomendaciones para la administración parenteral de cada fármaco. (Continuación.)

* Incompatibilidad en la solución

Fármaco	Vías de administración	Tipos de soluciones	Incompatibilidades *
Nitroglicerina	I,C	G5%	Anfotericina B, bicarbonato, clorfeniramina, clorpromacina, diazepam, fenitoína, efedrina, heparina, lincomicina.
Nitroprusiato	C,SC	G5%,S0,9%	
Octeotrido	I	G5%,S0,9%	
Omeprazol	B,I,C	G5%,S0,9%	
Ondansetrón	B,I,C,IM	G5%,S0,9%	
Oxitocina	B,I	G5%,S0,9%	
Pancuronio bromuro	IM		
Penicilina G benzatina	IM		
Penicilina G procaína	B,I,C,IM	G5%,S0,9%	
Penicilina G Na			
Pentagastrina	C, SC	S0,9%	Diazepam, fenitoína.
Pentamidina	I,IM	G5%,S0,9%	
Pentazocina	B,IM,SC	G5%,S0,9%	
Pentobarbital	B,IM	G5%,S0,9%	
Piperacilina	B,I,IM	G5%,S0,9%	
Piridoxina	B,IM,SC	G5%,S0,9%	
Potásico cloruro	C	G5%,S0,9%	
Pralidoxima	B,I,IM,SC	G5%,S0,9%	
Procaínamida	B,I,IM	G5%,S0,9%	
Propranolol	B,IM	G5%,S0,9%	
Propofol	B,I,C	G5%	Cloranfenicol, tetraciclinas.
Protamina	B	G5%,S0,9%	
Ranitidina	B,I,C,IM	G5%,S0,9%	
Rifampicina Na	I	G5%,S0,9%	
Ritodrina	C	G5%,S0,9%	
Salbutamol	B,I,SC	G5%,S0,9%	
Secretina	B		
Somatostatina	B,C	S0,9%	
Sulfadiazina	I	S0,9%	
Sulpiride	IM		
Sumatriptán	SC	G5%,S0,9%	
Teicoplanina	B,I,IM	G5%,S0,9%	
Tetraciclina	C	G5%,S0,9%	
Tiaprída	B,IM	G5%,S0,9%	

Tabla 20: Recomendaciones para la administración parenteral de cada fármaco.
(Continuación.)

* Incompatibilidad en la solución

Fármaco	Vías de administración	Tipos de soluciones	Incompatibilidades *
Ticarclina	B,I,IM	G5%,S0,9%	Cefamandol, diazepam, fenitoína, heparina.
Tiopental sódico	B,I,C	G5%,S0,9%	
Tobramicina	I,IM	G5%,S0,9%	
Tolazolina	I,C,IM,SC,IA		
Tubocuranina	B,IM,SC	S0,9%	
Uroquinasa	B,I,C,ICO	G5%,S0,9%	
Vancomicina	I,C	G5%	
Vasopresina	C,IM,SC,IA	G5%,S0,9%	
Vecuronio	B,I,C	G5%,S0,9%	
Verapamilo	B,I,C	G5%,S0,9%	
Vidarabina	C	G5%,S0,9%	Eritromicina, kanamicina, cloranfenicol.
Vinblastina	B	G5%,S0,9%	
Vincristina	B	G5%,S0,9%	
Vitaminas B y C	B,I	G5%	
Zidovudina	IM	G5%	
Zuclopentixol	H.	G5%,S0,9%	

Tabla 20: *Recomendaciones para la administración parenteral de cada fármaco. (Continuación.)*

** Incompatibilidad en la solución*

6.3. Administración por sonda nasogástrica

A continuación citaremos algunos medicamentos que no deben ser triturados con el fin de administrarse por sonda nasogástrica (tabla 21).

Como se puede apreciar y por principio no se deben triturar las formas con cubierta entérica, de administración sublingual o de liberación retardada, así como tampoco los comprimidos efervescentes ni las cápsulas gelatinosas blandas que contienen líquido. Si el fármaco prescrito está disponible en cápsulas, éstas pueden abrirse para diluir su contenido en algún líquido en un volumen aproximado de 10 a 15 ml.

Lo recomendable cuando se quiere administrar un fármaco por sondas de alimentación enteral es enterarse de si existen formulaciones líquidas comercializadas de este producto o de uno del mismo grupo terapéutico, ya que el triturado de las formas farmacéuticas es en general un método indeseable que debe tratarse de evitarse. Si los únicos preparados son sólidos es recomendable consul-

<p>Almagate (comprimidos)</p> <p>Buprenorfina (comprimidos sublinguales)</p> <p>Calcio (comprimidos efervescentes)</p> <p>Calcitriol (cápsulas)</p> <p>Clometiazol (cápsulas de gelatina)</p> <p>Dexclorfeniramina (repetab)</p> <p>Dextropropoxifeno (cápsulas)</p> <p>Enzimas digestivos (cápsulas)</p> <p>Eritromicina etil-succinato(comprimidos)</p> <p>Fenitoína sódica (cápsulas)</p> <p>Hidróxido de aluminio (comprimidos)</p> <p>Hierro, Sulfato de</p> <p>Litio (comprimidos)</p> <p>Mesalazina (comprimidos)</p> <p>Morfina, Sulfato de (comprimidos)</p> <p>Nifedipino (cápsulas de gelatina)</p> <p>Nitroglicerina (comprimidos sublinguales)</p> <p>Omeprazol (cápsulas)</p> <p>Potasio (comprimidos efervescentes)</p> <p>Propranolol (cápsulas)</p> <p>Teofilina (comprimidos)</p> <p>Tioridazina (grageas)</p> <p>Valproico Ac. (comprimidos y grageas)</p> <p>Verapamilo (comprimidos)</p> <p>Vitamina C (comprimidos efervescentes)</p>	<p>Disminuye la duración de su efecto</p> <p>Se requiere su disolución sublingual</p> <p>Se requiere su disolución en líquidos</p> <p>Contienen líquido</p> <p>Contienen líquido</p> <p>Es un preparado de liberación retardada</p> <p>Es un preparado de liberación retardada</p> <p>Se inactivan a un pH ácido</p> <p>Es un preparado de liberación retardada</p> <p>El polvo puede formar grumos que obliteren la SNG</p> <p>Disminuye la duración de su efecto</p> <p>Es un preparado de liberación retardada</p> <p>Es un preparado de liberación retardada</p> <p>Cubierta entérica. Sólo alcanza el i. delgado proximal</p> <p>Es un preparado de liberación retardada</p> <p>Contienen líquido</p> <p>No se absorben parcialmente en la boca</p> <p>Se destruye la cubierta entérica de las microesferas.</p> <p>Se requiere su disolución en líquidos</p> <p>Es un preparado de liberación retardada</p> <p>Es un preparado de liberación retardada</p> <p>Es un preparado de liberación retardada</p> <p>Irritación gastrointestinal, sobre todo si > 250 mg</p> <p>Es un preparado de liberación retardada</p> <p>Se requiere su disolución en líquidos</p>
<p>Tabla 21: <i>Fármacos que no deben ser triturados para su administración por sonda nasogástrica..</i></p>	

tar al farmacéutico para la obtención de formulaciones líquidas de preparación extemporánea.

En todo caso, para evitar las posibles interacciones con las dietas enterales, es preferible dar el medicamento disuelto en algún líquido una hora antes o dos horas después de la administración de los nutrientes. Siempre se deberá lavar la sonda con un mínimo de 30 ml de agua antes y después de dar la medicación.

6.4. Dosificación farmacológica en pacientes especiales

Algunos pacientes pueden presentar un deterioro en el metabolismo o/y excreción de determinados fármacos, lo que conlleva un riesgo de intoxicación si no se modifican las dosis teniendo en cuenta estas situaciones. En la tabla 22 se hacen unas recomendaciones para elegir la dosis de diversos fármacos, cuya farmacocinética se puede ver alterada en casos de insuficiencia renal y hepática.

Fármaco	Insuficiencia renal (CICr < 10 ml/min)	Insuficiencia hepática
AAS	E	ECS
Acenocumarol	=, MT	RD, MT
Acetazolamida	E	ECS
Aciclovir	PIx10	=
Alfametildopa	PIx4	E en cirrosis activa
Alopurinol	PI-30%	=
Amantadina	PIx6	=
Amikacina	PI, MN	=
Amiloride	E	RD
Amiodarona	=	RD
Amitriptilina	=	MN
Amoxicilina	PIx2	=
Ampicilina	PIx2	=
Anfotericina B	PIx2	=
Atenolol	RD-25%, PI-25%	=
Aurorafina	=	=
Azatioprina	PIx1,5	=
Azlocilina	PIx2	=
Aztreonam	PI-25%	=
Bleomicina	RD-50%	=
Bretilio	E	=
Bromocriptina	=	=
Bumetanida	=	=
Busulfán	=	=
Captoprilo	RD-50%	=
Carbamacepina	=	MN
Carbenicilina	PIx5	=

Tabla 22: Dosificación farmacológica en pacientes con insuficiencia renal o hepática. ADI: Ajuste de dosis individualizado, Bil: Bilirrubina, CDB: Comenzar con dosis bajas, E: Evitar, ECS: Evitar en casos severos, MN: Monitorizar niveles, MT: Monitorizar tiempos, PI: Prolongar el intervalo, RD: Reducir dosis, RDCS: Reducir dosis en casos severos.

Fármaco	Insuficiencia renal (CICr < 10 ml/min)	Insuficiencia hepática
Cefalexina	PIx1,5	=
Cefalotina	PIx1,5	=
Cefamandol	PIx1,2	=
Cefonicid	RD-(10-20%)	=
Cefoperazona	=	RDCS
Cefotaxima	PIx(2-3)	RDCS
Cefoxitina	PIx(2-3)	=
Ceftazidima	PIx5	=
Ceftizoxima	RD-10%	=
Ceftriaxona	=	=
Cefuroxima	RD-10%	=
Ciclofosfamida	PIx2	RDCS-25%, E si Bil>5
Ciclosporina	=	RD, MN
Cimetidina	RD-50%	RDCS
Ciprofloxacino	RD-50%	=
Cisplatino	RD-50%	=
Clavulánico, ácido	RD-50%	=
Clindamicina	=	=
Clofibrato	PIx6	=
Clometiazol	=	RD-50%
Clonazepam	=	=
Clonidina	=	=
Cloranfenicol	=	E
Clordiazepóxido	RD-50%	E
Clorfeniramina	=	=
Cloroquina	RD-50%	=
Clorpromacina	=	E
Clorpropamida	E	RD
Clortalidona	PIx2	ECS
Cloxacilina	=	=
Codeína	=	=
Colchicina	PIx5	ECS
Desipramina	=	=
Dextropropoxifeno	RD-25%	=
Diazepam	=	RD-50%
Diazóxido	=	=
Dicloxacilina	=	=

Tabla 22: Dosificación farmacológica en pacientes con insuficiencia renal o hepática. (Continuación.)

Fármaco	Insuficiencia renal (CICr < 10 ml/min)	Insuficiencia hepática
Difenhidramina	PIx(2-3)	=
Difenilhidantoína	=	MN
Diflunisal	RD-50%	=
Digitoxina	RD-(50-75%)	RDCS
Digoxina	RD,MN	=
Diltiazem	=	=
Doxepina	=	=
Doxiciclina	=	=
Doxorrubicina	RD-75%	RD-(25-50%)
Eritromicina	RD-50%	=
Espectinomicina	=	=
Espironolactona	E	=
Estreptomicina	PIx4	=
Etambutol	PIx2	=
Famotidina	RD-25%	=
Fenilbutazona	ECS	ECS
Fenobarbital	PIx2	RD, MN
Fentanilo	=	=
Flecainida	RD-75%	RD
Flurazepam	=	ECS
Fluoxetina	RDCS	RD
Furosemida	=	=
Gentamicina	PI,MN	=
Glibenclamida	=	ECS
Glipizida	=	=
Haloperidol	=	=
Heparina	=	MT
Hidralazina	PIx1,5	=
Hidroclorotiazida	E	=
Ibuprofeno	=	ECS
Imipenem	RD-50%	=
Imipramina	=	=
Indapamida	=	=
Indometacina	=	=
Insulina	RD-50%	=
Isoniacida	PIx1,5	RDCS
Isosorbide, mon y di	=	=

Tabla 22: Dosificación farmacológica en pacientes con insuficiencia renal o hepática. (Continuación.)

Fármaco	Insuficiencia renal (CICr < 10 ml/min)	Insuficiencia hepática
Ketoconazol	=	=
Labetalol	=	RD
Levodopa	=	=
Lidocaína	=	RD
Litio	RD-(25-50%)	=
Lorazepam	RD-50%	=
Melfalán	RD-75%	=
Metadona	RD-(25-50%)	ECS
Metimazol	RD-50%	=
Metoclopramida	RD-50%	=
Metoprolol	=	RD
Metotrexate	E	=
Metronidazol	PIx2	RD
Mexiletina	RD-75%	RD
Mezlocilina	PIx2	=
Minociclina	=	=
Mitomicina	RD-75%	RD-50% si Bil>3 mg%
Morfina	RD-(25-50%)	ECS
Nadolol	RD-25%	=
Nalidíxico, ácido	E	=
Naloxona	=	=
Naproxeno	=	RD
Neostigmina	PIx2	=
Nifedipino	=	RDCS
Nitrazepam	ADI	RD
Nitrofurantoína	E	=
Nitroprusiato sódico	=	RDCS
Nortriptilina	=	=
Omeprazol	=	=
Oxacepam	ADI	ADI
Pancuronio	A veces RD	A veces RD
Paracetamol	PIx2	=
PAS	E	=
Penicilamina	E	=
Penicilina G	PIx2	=
Pentamidina	PIx2	=
Pentazocina	=	RD o E

Tabla 22: Dosificación farmacológica en pacientes con insuficiencia renal o hepática. (Continuación.)

Fármaco	Insuficiencia renal (CICr < 10 ml/min)	Insuficiencia hepática
Petidina	RD-(25-50%)	RD
Piperacilina	PIx1,5	=
Piridostigmina	=	=
Pirimetamina	=	=
Prazosín	=	=
Prednisolona	=	=
Prednisona	=	=
Primidona	RD, MN	RD, MN
Procainamida	PIx3	RDCS
Propranolol	=	RD
Protriptilina	=	=
Quinidina	=	RDCS
Quinina	RD-50%	=
Ranitidina	RD-50%	=
Rifampicina	=	RD
Roxatidina	RD-50%	=
Sotalol	RD-20%	RD
Sulfametoxazol	PIx2	=
Sulfinpirazona	E	=
Sulindac	=	=
Teofilina	=	RD, MN
Tetraciclina	E	RD
Ticarcilina	PIx5	=
Timolol	=	RD
Tiopental	RD-75%	=
Tobramicina	PI,MN	=
Tolbutamida	=	RD
Triamterene	E	CDB
Triazolam	=	No >0,125 mg
Trihexifenidilo	=	=
Trimetoprim	PIx2	=
Valproico, ácido	=	RD, MN
Vancomicina	PI,MN	RD, MN
Verapamilo	=	ADI
Vincristina	=	Puede requerir RD
Warfarina	=	=, MT

Tabla 22: Dosificación farmacológica en pacientes con insuficiencia renal o hepática. (Continuación.)

FARMACOS: EFECTOS ADVERSOS, EMPLEO EN EL EMBARAZO, INTERACCIONES E INTOXICACIONES

1. ANALGESICOS ANTIPIRETTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS

En este capítulo nos ocuparemos tanto de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como de otros analgésicos o antipiréticos, es el caso del paracetamol.

1.1. *Efectos adversos de los analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios*

Debido al abundante empleo de los AINEs la incidencia de reacciones adversas con los mismos es la mayor dentro de los diferentes grupos terapéuticos. Algunos factores, como la vida media, la tercera edad, el sexo femenino, el embarazo, las hepatopatías, nefropatías y cardiopatías, la hipertensión arterial, el mieloma múltiple, la gastropatía péptica y la artritis reumatoide activa, predisponen a la presentación de estos efectos. No hay duda de que algunos AINEs son más tóxicos que otros, tal como sucede con los que inhiben en mayor cuantía la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa

a) Aparato digestivo: Los efectos de los AINEs pueden ser leves (pirosis, dispepsia) o graves (erosiones y úlceras gastrointestinales). Las localizaciones más comunes de las úlceras pépticas son la antral y la prepilórica, siendo más rara la afectación duodenal y excepcional la esofágica. Se ha demostrado que el daño producido por estos fármacos sobre la mucosa gastrointestinal no se debe exclusivamente a la acción directa de éstos, ya que la incidencia de hemorragias gastrointestinales se incrementa también con la administración de los AINEs por vía parenteral o rectal. De todas formas, el hecho de que con las formulaciones con cubierta entérica de **aspirina** se reduzca la frecuencia de hemorragias gastrointestinales hace pensar en la importancia de la acción local de alguno de estos fármacos. El **paracetamol** se tolera bien por el tracto gastrointestinal.

Estos fármacos también pueden ocasionar enteropatía en el intestino delgado, diarrea acuosa y úlceras rectales.

Los efectos adversos a nivel hepático pueden comprender desde una simple elevación de las transaminasas sin otra consecuencia hasta una encefalopatía metabólica mortal (Síndrome de Reye). Este síndrome consiste entre otras cosas en un proceso catabólico en el que pueden hallarse hipoglucemia, hiperamonemia, elevación de las transaminasas, la creatín-fosfoquinasa y el nitrógeno ureico. La hepatitis crónica activa es otra rara complicación del tratamiento con aspirina.

b) Sangre: Los derivados de la **pirazolona**, **aspirina**, **indometacina** y **butazonas (fenilbutazona y oxifenbutazona)** pueden ser causa de agranulocitosis, pudiendo también la mayoría desencadenar anemia aplásica. La trombocitopenia ocasionada por diversos AINEs y en casos contados con **paracetamol** es menos rara que los procesos anteriores, aunque su mortalidad es escasa. La pancitopenia inducida por la **aspirina** es un trastorno bastante grave ya que provoca una mortalidad del 50%. Este mismo fármaco puede ocasionar anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y glutatión peroxidasa eritrocitaria. Además, la aspirina tiene la peculiaridad de alterar la coagulación al disminuir los niveles de protrombina, prolongando el tiempo de protrombina, así como inhibir el tromboxano A_2 sin inactivar la prostaciclina endotelial a bajas concentraciones de 40 mg.

c) Aparato urinario: De los efectos adversos renales más importantes la insuficiencia renal aguda parece ser el más común, es más frecuente en estados hipovolémicos debidos a depleción salina o hipoalbuminemia, así como en los casos de deterioro renal por la edad, la aterosclerosis, etc.. Nefropatía por analgésicos (nefritis intersticial y necrosis papilar). Supone un 22% de los pacientes con nefritis intersticial. El estado de deshidratación, el sexo femenino y la ancianidad parecen ser factores predisponentes. Aunque el agente más importante es la **fenacetina**, cuyo metabolito es el paracetamol, también puede producirla la aspirina y otros AINEs, lo que parece deberse al bloqueo de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras.

Otras patologías ocasionadas por los AINEs son los cuadros de síndrome nefrótico, glomerulonefritis, necrosis tubular aguda (que también puede desencadenar el paracetamol), vasculitis y nefropatía obstructiva. Aproximadamente un 45% de los carcinomas renales parece estar relacionado con la ingesta de analgésicos.

d) Reacciones de hipersensibilidad: Dentro de este capítulo se incluyen la rinitis vasomotora, la urticaria, el angioedema, la broncoconstricción y el shock anafiláctico. Entre todos estos fármacos, la **aspirina** se halla entre los medicamentos que más producen reacciones de hipersensibilidad. Estas pueden desarrollarse en escasos minutos u horas. Un 24% de los pacientes que son sensibles a la

aspirina también lo son a la tartrazina. Por otra parte, se debe reseñar que existe una considerable reactividad cruzada entre los AINEs y que estas reacciones agudas pueden desencadenarse después de haber tomado durante años estos fármacos sin problemas.

e) **Sistema esquelético:** Se postula que los AINEs pueden ejercer efectos nocivos en el contexto de una artrosis debido a la inhibición de la síntesis del glicosaminoglicano del cartílago, y la inhibición de la reparación del hueso necrosado. De hecho, en un estudio se ha demostrado que la artrosis de cadera evoluciona más rápidamente cuando se ingiere **indometacina**. Ya que la aspirina disminuye la excreción de ácido úrico, es preferible no emplearla en la gota.

f) **Piel:** Rash de tipo urticarial, vesicular e incluso descamativo, siendo los más graves el eritema multiforme y sus variantes, que parecen estar más relacionados con la ingesta de los derivados de la butazona. Fotosensibilización, que es un efecto más frecuentemente observado con piroxicam, entre otros. Para evitar estos problemas sería recomendable utilizar otros fármacos menos lipofílicos y de vida media más corta. Finalmente algunos AINEs pueden exacerbar la clínica de diversos procesos dermatológicos, entre los que se hallan la psoriasis, el acné e incluso infecciones bacterianas cutáneas.

g) **Aparato cardiovascular:** Los AINEs pueden bloquear el efecto de diversos fármacos empleados para la hipertensión, ya que algunos como los diuréticos y los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina dependen de la presencia de prostaglandinas para ejercer su acción.

h) **Aparato respiratorio:** Del 2 al 20 % de los asmáticos pueden presentar hipersensibilidad a la aspirina con broncoespasmo, en algunas ocasiones debido a una reacción anafilactoide, aunque otras no. Por otra parte, el **paracetamol** también puede agravar el broncoespasmo en pacientes sensibles a la aspirina y otros AINEs.

1.2. Empleo de los analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios en el embarazo

La **aspirina (C)** parece ser el analgésico de mayor consumo durante el embarazo a pesar de que puede causar efectos adversos, en ocasiones graves, tanto en la madre como en el feto. Dentro de las reacciones adversas que afectan a la madre se encuentran la anemia, la hemorragia pre y postparto y la gestación y el parto prolongados. La ingesta de aspirina en el embarazo se ha relacionado con incrementos de la mortalidad perinatal, la hemorragias del recién nacido (hematuria, cefalohematoma, hemorragia subconjuntival, hemorragia intracraneal), el

retardo del crecimiento intrauterino y la intoxicación congénita por salicilatos (hipertonía, agitación, incremento de la irritabilidad refleja). La probable acción teratogénica de la aspirina a elevadas dosis hace desaconsejable su empleo salvo para disminuir la mortalidad fetal en enfermas con lupus eritematoso diseminado, y prevenir el retraso del crecimiento intrauterino y la preeclampsia. Las concentraciones de aspirina detectadas en bebés que están nutriéndose con leche materna son bastante bajas, aunque, a pesar de no estar demostrado, podrían alterar la función plaquetaria del niño, por lo que se aconseja emplear este fármaco con precaución mientras que la madre esté lactando.

En cuanto otros AINEs, se ha podido comprobar que el tratamiento con ibuprofeno, indometacina, y probablemente con el resto de los AINEs (**ketoprofeno, naproxeno, piroxicam, sulindac**) en los dos primeros trimestres (**B**) puede disminuir el volumen del líquido amniótico. Además el tratamiento con estos fármacos está totalmente contraindicado en el tercer trimestre (**D**) ya que se puede desarrollar una hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido por cierre prematuro del conducto arterioso, proceso que puede revertir si la terapia con estos fármacos se realiza un tiempo determinado antes del parto. Estos fármacos se emplean por su importante efecto tocolítico, se ha llegado a afirmar que los inhibidores de las prostaglandinas son los únicos tocolíticos realmente eficaces, por ello los efectos adversos de estos fármacos durante el embarazo son mejor conocidos que con otros medicamentos. Una mayor incidencia de hemorragia intracraNeal y enterocolitis necrotizante en niños con edades gestacionales de menos de 30 semanas también ha sido observada tras el tratamiento con indometacina. No existen datos concluyentes que demuestren la teratogenicidad de los citados AINEs. Al ser mínima la concentración de los AINEs antes comentados en la leche materna y no existir datos clínicos que lo desaconsejen, su empleo no está contraindicado durante la lactancia.

A diferencia de los anteriores AINEs, se ha observado una relación entre el empleo de **fenilbutazona (C)** y una mayor frecuencia de mortinatos así como de muerte perinatal por lo que es preferible emplear otros fármacos en el embarazo. Por lo demás, tampoco es recomendable administrar el fármaco en el último trimestre (**D**) por la misma razón que el resto de los fármacos de su grupo.

También se emplea mucho el **paracetamol (B)** en todos los trimestres del embarazo para los procesos febriles y dolorosos intercurrentes. Este fármaco es considerablemente seguro cuando se utiliza durante períodos de tiempo limitados, pero por otra parte se ha podido comprobar que el tratamiento prolongado y a altas dosis puede ocasionar anemia grave en la madre, hiperbilirrubinemia y nefropatía mortal en el recién nacido, así como una hepatopatía mortal en el feto a elevadas

dosis. A diferencia de la aspirina, parece más claro que el paracetamol no ejerce en la práctica totalidad de los casos, e incluso tras sobredosis, efectos teratógenos. La dosis máxima de paracetamol que puede pasar a un lactante es de un 1,8% de la ingerida por la madre, esto y otros datos clínicos sugiere que el consumo de paracetamol es compatible con la lactancia.

1.3. Interacciones con los analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios

Antibióticos: Se piensa que los AINEs reducen el aclaramiento renal de los *aminoglicósidos*, incrementando los valores de las concentraciones pico y fundamentalmente valle, lo que puede ocurrir en las primeras 24 horas de tratamiento con el antiinflamatorio y supone un incremento del riesgo de nefrotoxicidad por estos antibióticos.

Anticoagulantes: La **aspirina** incrementa el riesgo de sangrado en los pacientes que están tomando **anticoagulantes orales** y **heparina** al inhibir la agregación plaquetaria, así como por el daño directo de la aspirina sobre la mucosa gástrica. Además, elevadas dosis de aspirina tienen efecto hipotrombinémico y los salicilatos pueden desplazar a la warfarina de su unión a las proteínas plasmáticas. Salvo en aquellos casos en que la combinación de warfarina o heparina con aspirina puede ser beneficiosa, se debe evitar el empleo simultáneo de ambos, sustituyendo los salicilatos por otro analgésico como el paracetamol. No sólo la aspirina sino también otros **AINEs** pueden desplazar a la warfarina de su unión de las proteínas, aunque este efecto es pequeño y transitorio.

Antiepilépticos: Los *salicilatos* pueden desplazar al *ácido valproico* de su unión a las proteínas, incrementar sus niveles y favorecer la aparición de clínica de toxicidad. Por ello, es recomendable monitorizar los niveles de valproato en estos casos. Por otra parte, altas dosis de salicilatos pueden reducir los niveles de *fenitoína* total sérica, aunque no los de fenitoína libre, esto puede ser engañoso al considerar los niveles de fenitoína total de la misma forma que si se tratara de un enfermo sin otro tratamiento. Esto puede inducir a disminuir la dosis del antiepiléptico a unos valores no eficaces para mantener sus concentraciones en el rango terapéutico.

Los *barbitúricos* pueden potenciar el efecto hepatotóxico del *paracetamol*, así como reducir su eficacia al inducir su metabolismo. La interpretación de los niveles séricos de paracetamol es problemática, ya que sus valores pueden encontrarse en concentraciones teóricamente no tóxicas y causar toxicidad si no se instaura por ello una pauta de N-acetil cisteína (NAC). Esta es la razón por la que es recomendable tratar con NAC todos aquellos casos en que se sospecha la ingesta de altas cantidades de paracetamol aún con niveles por debajo de los valores tóxicos.

Antihipertensivos: La *indometacina* y probablemente el resto de los *AINEs* inhiben la respuesta terapéutica del *captoprilo* y otros inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (*IECAs*). Este proceso, al igual que el que ocurre con los *β -bloqueantes*, es raro que se produzca en pacientes con hipertensión leve o moderada si la duración del tratamiento es inferior a una semana. Resultados de algunos estudios hacen pensar que la combinación de *AINEs* y *IECAs* puede causar una reducción de la función renal. El efecto antihipertensivo y posiblemente antianginoso de los *β -bloqueantes* puede, de la misma manera, disminuir con estos fármacos. Por otra parte, también hay que monitorizar la tensión arterial cuando se asocian los *AINEs* con la *hidralazina*, ya que también disminuyen el efecto de ésta.

Antineoplásicos: Algunos pacientes pueden presentar signos de toxicidad con *metotrexate* cuando se asocian a éste diversos *AINEs*, lo que parece deberse a una disminución del aclaramiento del primero. Se ha podido comprobar que algunos fármacos como la aspirina o el ibuprofeno incrementan las concentraciones de *metotrexate*.

Antiulcerosos: Diversos *antiácidos* (*hidróxidos de magnesio y aluminio*) pueden disminuir los niveles de *salicilato* al incrementar su eliminación urinaria mediante alcalinización de la orina entre otros factores. Algunos pacientes reumáticos por este motivo tienen una intensificación de su sintomatología dolorosa al ponerse en tratamiento con antiácidos.

Antivirales: *Ritonavir* puede teóricamente aumentar las concentraciones de *piroxicam*.

Corticoides: Estos fármacos pueden reducir las concentraciones de *salicilatos* hasta hacerlas ineficaces por mecanismo/s desconocido/s. Además, las hemorragias gastrointestinales son más frecuentes cuando se combinan ambos tipos de compuestos. A pesar de ello, en muchas ocasiones se hace imprescindible la asociación de estos fármacos.

Diuréticos: El efecto de *furosemida* y *bumetanida* puede disminuir en presencia de *indometacina* y probablemente de la mayoría de los *AINEs*. Se piensa que la aspirina y el sulindac no disminuyen el efecto de estos diuréticos o, si lo hacen, el resultado es de menor importancia. Hay que tener en cuenta además que los pacientes con hiponatremia tienen un elevado riesgo de deterioro en la filtración glomerular. Por otra parte, los *salicilatos* incrementan las concentraciones plasmáticas de *acetazolamida* lo que puede conllevar toxicidad en el sistema nervioso central. Además, la acidosis producida por la acetazolamida favorece la entrada de los salicilatos en el SNC (lo que puede participar en citada

toxicidad) así como su eliminación urinaria al alcalinizar la orina. Estos resultados indican que en cuanto sea posible no deben emplearse estos dos compuestos de manera simultánea. Finalmente, cuando se combina *triamterene* con *indometacina* se corre el riesgo de desencadenar un fracaso renal agudo, al inhibirse la producción de prostaglandinas que protegen de la nefrotoxicidad del primer fármaco.

Drogas de abuso: El *alcohol* probablemente incrementa el daño de la mucosa gástrica inducido por la *aspirina*, así como la prolongación del tiempo de sangrado que ésta última ocasiona. Por ello, se debe evitar la toma de aspirina en las primeras 8 a 10 horas de una ingesta importante de alcohol.

Mientras que la ingesta crónica de *alcohol* predispone a la aparición de clínica de toxicidad por *paracetamol*, se cree que la ingesta aguda de aquél puede ejercer un efecto protector. Esto se debe a que el alcohol es un inductor del metabolismo hepático al igual que se comentó en las interacciones del paracetamol con los antiepilépticos. El manejo es el mismo pues que el citado para los mismos.

Hipoglucemiantes: La administración de *salicilatos* puede incrementar la respuesta de las *sulfonilureas*, especialmente la *clorpropamida*. En los casos en que se empleen ambos tipos de fármacos se debe monitorizar intensivamente la glucemia.

Hipolipemiantes: La *colestiramina* secuestra el *paracetamol* en el aparato gastrointestinal impidiendo su absorción. Por ello, hay que distanciar la toma de paracetamol una o más horas de la del primer fármaco.

Hipouricemiantes: El *probenecid* disminuye la eliminación renal de la *indometacina*, por lo que se deberá reducir la dosis de ésta.

Hormonas: Los *corticoides* pueden incrementar la eliminación de los *salicilatos*. Por otra parte, es conocido que la asociación de la aspirina con corticoides incrementan el riesgo de úlcera péptica de cada uno por separado.

Inmunosupresores: La combinación de *diclofenaco* y, es de pensar, que de otros *AINEs* con *ciclosporina* se asocia a un incremento de la concentración de creatinina y potasio, así como de la tensión arterial, esto podría deberse a que el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas impide que éstas protejan al riñón del efecto nefrotóxico de la ciclosporina.

Litio: Diversos *AINEs* incrementan los niveles de litio, lo que parece deberse a una reducción en el aclaramiento del mismo. Por ello está indicado monitorizar los niveles de éste ya que el añadir o retirar estos fármacos del tratamiento puede ocasionar respectivamente clínica de toxicidad o, por el contrario, disminución

del efecto del litio. En caso de requerirse un AINE es preferible emplear aspirina o sulindac que no parece que incrementen los niveles de litio.

Neurolépticos: Aunque se desconoce la causa, la combinación de *indometacina* y otros AINEs con las *butirofenonas* (*haloperidol*) puede inducir somnolencia intensa. Por ello, deberá evitarse su asociación salvo el que se vea imprescindible.

Uricosúricos: La *aspirina* bloquea la actividad uricosúrica del *probenecid* y de la *sulfinpirazona* sin alterar el efecto que éste tiene sobre la eliminación de las penicilinas.

1.4. Intoxicaciones por analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios

a) Intoxicación por salicilatos

Epidemiología

El salicilismo es una de las intoxicaciones infantiles accidentales más comunes, aunque el incremento de consumo de paracetamol en esta población ha reducido su incidencia estos últimos años. Otro motivo de intoxicación por salicilatos a estas edades es la aplicación extensa de linimentos y sprays con salicilato de metilo. En adultos, en cambio, la intoxicación suele ocurrir en el intento autolítico. Tanto en niños como en ancianos se han diagnosticado casos de intoxicación crónica por estos fármacos, ésta es más difícil de diagnosticar y, sobre todo en ancianos, al tener lugar en pacientes con patología previa, son una causa más común de mortalidad.

Clínica

La dosis máxima recomendada de aspirina es de 3.900 mg cada 24 horas para un tratamiento de más de 10 días en un adulto de 70 kg de peso. Además, no se debe administrar más de 650 mg cada 4 horas, salvo para la dosis inicial que no debe superar los 1000 mg.

En el primer grado de intoxicación por salicilatos los síntomas del enfermo pueden incluir tinnitus, disminución de la audición, vértigo, hiperventilación con alcalosis respiratoria, alteraciones mentales entre las que se pueden citar hiperactividad, agitación, letargia e incluso alucinaciones y delirios.

A concentraciones superiores pueden aparecer hipertermia, deshidratación (por taquipnea, vómitos, hipertermia, sudoración, etc.), hipoglucemia (por incremento de las demandas metabólicas y de la glicolisis), acidosis metabólica con anion gap y cetosis, así como alteraciones gastrointestinales (gastritis hemorrágica), neurológicas y de la coagulación (hipoprotrombinemia, afectación plaqueta-

ria). Mientras que en los niños es más frecuente hallar un estado de acidosis metabólica, siendo la fase de alcalosis hiperventilatoria bastante recortada, en los adultos lo raro es encontrarse con una acidosis metabólica predominante.

Hay que tener en cuenta que aproximadamente un tercio de los pacientes que llegan a urgencias con una sobredosis de salicilatos también ha ingerido otras sustancias. Estas, entre ellas benzodiacepinas, barbitúricos, alcohol y antidepresivos tricíclicos, pueden deprimir la respiración con lo que no se puede descartar el diagnóstico de intoxicación por salicilatos en presencia de una acidosis respiratoria.

Por último, en casos muy graves, el paciente puede presentar convulsiones, edema pulmonar no cardiogénico (debido a aspiración, edema neurogénico o por la propia intoxicación) e incluso llegar a un estado de shock y coma.

Aunque son náusea, vómito y diarrea los síntomas más comunes de la intoxicación por el diflunisal, otro salicilato, también se pueden producir con dosis superiores a 15 g hiperventilación, tinnitus, coma y parada cardiorrespiratoria.

Además de los datos clínicos y de las pruebas analíticas de rutina, la determinación de los niveles de salicilato ayudan a conocer la situación real del paciente. En la figura 1 se expone el nomograma de Done, que es sólo valorable tras una

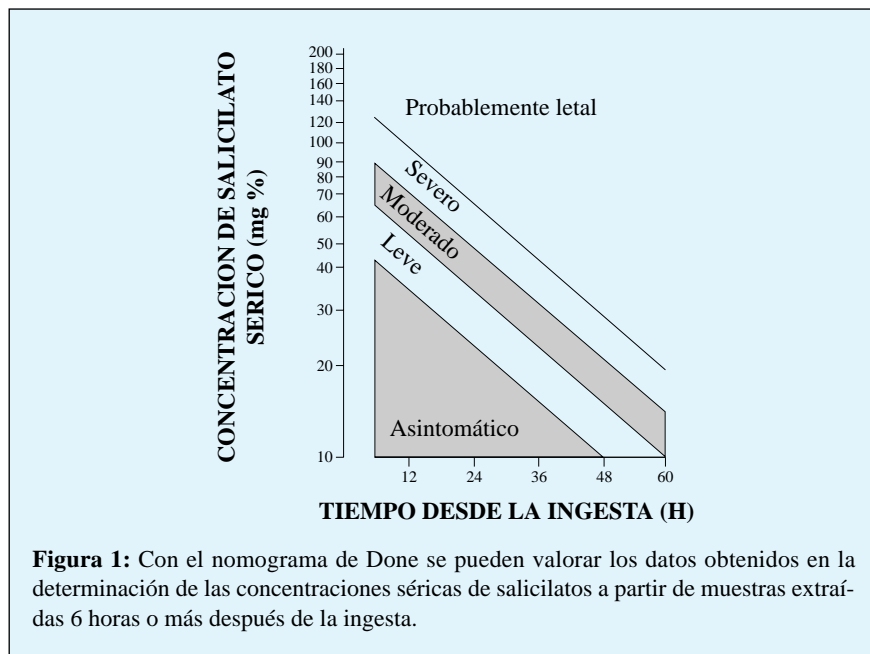


Figura 1: Con el nomograma de Done se pueden valorar los datos obtenidos en la determinación de las concentraciones séricas de salicilatos a partir de muestras extraídas 6 horas o más después de la ingestión.

dosis aislada de aspirina, un pH sérico de 7,4 (ya que a menor pH más fármaco pasa al SNC), conociendo el tiempo que ha pasado desde la ingestión del fármaco, y cuando no se han tomado preparaciones con cubierta entérica, que retrasan la absorción, ni es el salicilato de metilo el que tras ingerirse ha provocado la intoxicación. Aunque a dosis terapéuticas el nivel pico aparece a la hora de la toma, a dosis tóxicas sólo se alcanza tras las primeras 4 a 6 horas o incluso más. Por ello, siempre hay que hacer una determinación tras las primeras 6 horas de la ingesta. También hay que tener en cuenta que aunque a valores terapéuticos la vida media de los salicilatos es de 2 a 4 horas, en la intoxicación por salicilatos puede alcanzar las 20 horas ya que se produce una saturación de los mecanismos de excreción. Niveles por encima de los 300 $\mu\text{g/ml}$ ó 30 mg % sugieren intoxicación por el fármaco cuando hay clínica de toxicidad.

Tratamiento

El carbón activado y el lavado gástrico son eficaces en el tratamiento de estas intoxicaciones. Aunque se puede forzar la diuresis de diversas maneras (diuréticos, agentes osmóticos, reposición de fluidos) este método es sólo ligeramente superior a ingerir abundante líquido durante las primeras 24 horas. Por otra parte, se debe realizar una alcalinización con bicarbonato sódico por vía parenteral a todo aquel paciente con niveles superiores a 350 $\mu\text{g/ml}$ o en casos con sospecha de salicilismo en ausencia del dato analítico e incluso cuando los niveles del fármaco son normales o bajos. Con ello se disminuye el paso del salicilato al SNC y además también se reduce la reabsorción tubular del mismo. Este tratamiento debe hacerse de tal manera que el pH urinario se mantenga siempre entre valores de 7,5 y 8. El pH sanguíneo no debe superar el valor de 7,5 ya que la hemoglobina por encima de éste libera menos O_2 . Hay que tener en cuenta que se puede causar una hipokaliemia al alcalinizar el suero, y esto supone un obstáculo para la alcalinización urinaria, lo que también puede ocurrir en casos de deshidratación. La hipocalcemia puede ser también resultado de la alcalinización del plasma.

Cuando los pacientes no pueden tolerar el tratamiento intensivo con sueros por presentar alguna patología (insuficiencia renal y cardíaca) en la que una sobrecarga de fluido puede conllevar un importante riesgo, se puede optar por realizar una hemodiálisis, lo que es preferible a la hemoperfusión, ya que aquella corrige también las alteraciones electrolíticas y de pH que pudieran producirse. La diálisis peritoneal es menos eficaz que la hemodiálisis y por ello está contraindicada.

El tratamiento para la intoxicación por diflunisal es el de eliminar el compuesto del aparato gastrointestinal además del sintomático, ya que este compuesto se elimina escasamente por la orina.

b) Intoxicación por otros AINEs

Otros AINEs pueden producir también náuseas, dolor abdominal y somnolencia (indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno), cefaleas, tinnitus (indometacina) y depresión leve del sistema nervioso central (ibuprofeno, >100 mg/kg). En algunos casos en que la dosis de ibuprofeno ha sido muy elevada (>400 mg/kg) también se han observado convulsiones, apnea, hipotensión, acidosis metabólica, así como hepatotoxicidad, insuficiencia renal y trombocitopenia. El manejo de todos estos casos consiste en las medidas generales del tratamiento de las intoxicaciones.

De todas formas, la clínica de intoxicación por butazonas es la más grave, y aunque cuando este proceso es leve los síntomas son similares a los citados para los anteriores AINEs, en situaciones más graves puede ocasionar a las pocas horas de la ingesta edema pulmonar, anormalidades cardíacas, hipotensión, alteraciones electrolíticas y del pH, convulsiones, coma y parada cardiorrespiratoria, así como entre el segundo y séptimo días disfunción renal, hepática y hematológica. El aspirado gástrico y la administración de carbón activado con catárticos se sabe que son eficaces en la intoxicación por este compuesto.

c) Intoxicación por paracetamol

Como en los demás apartados, la clínica de intoxicación por paracetamol se distingue de la del resto de los analgésicos antipiréticos.

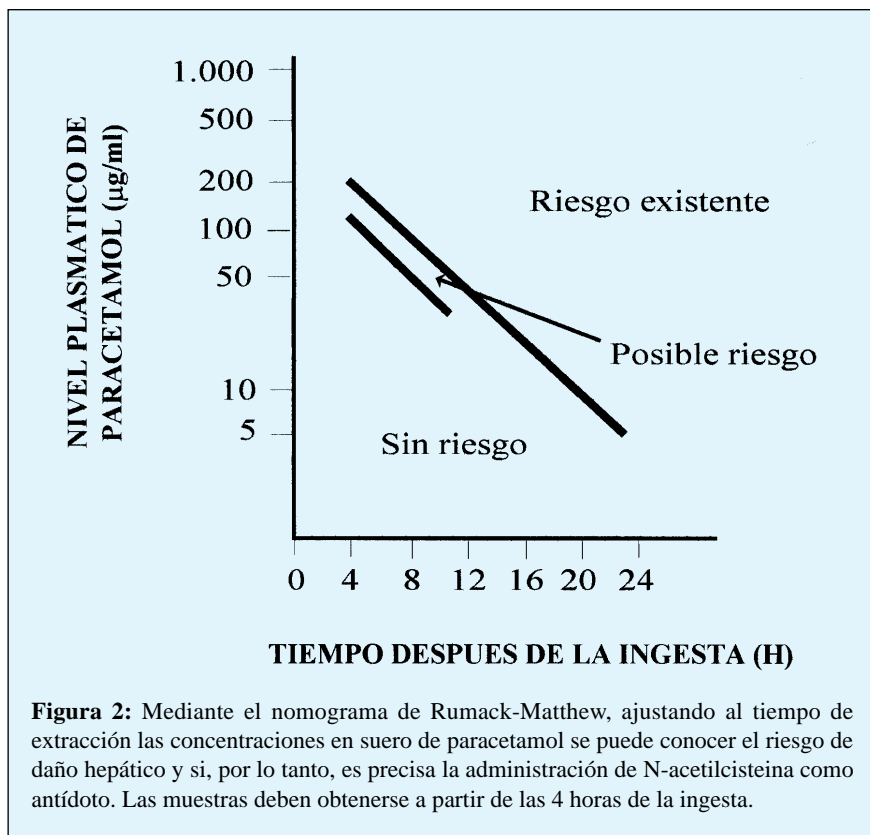
Clínica

En general la clínica de hepatotoxicidad es la dominante, siendo menos frecuente la nefrotoxicidad, que raramente aparece en ausencia de la primera. La afectación hepática parece desarrollarse por agotamiento del glutatión, que al conjugarse con un metabolito del paracetamol participa en su detoxificación. Por ello, algunos inductores del sistema microsomal del citocromo P450, sistema que metaboliza el paracetamol, como puede ser el alcohol ponen en alto riesgo de toxicidad a aquellos pacientes con niveles de glutatión reducido. Además, en la intoxicación por paracetamol la administración de fármacos potencialmente hepatotóxicos, como la isoniazida o la metildopa, pueden potenciar el daño hepático.

Inicialmente los pacientes comienzan con náuseas, vómitos, anorexia, palidez y sudoración. Tras 24 horas puede aparecer dolor en hipocondrio derecho, se aprecia una elevación de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina y se prolonga el tiempo de protrombina. Tras un intervalo de tres a cinco días se presentan las secuelas de la necrosis hepática con las alteraciones consiguientes de la coagula-

ción y encefalopatía hepática. Puede presentarse también insuficiencia renal y patología miocárdica, y, en casos muy graves, coma y muerte. En algunos enfermos, superadas las primeras fases, puede producirse una recuperación completa de la función hepática.

Al igual que ocurre con la intoxicación por salicilatos, la determinación de niveles de paracetamol es un método muy útil de diagnóstico. Por ello, se debe hacer una extracción de sangre a las 4 horas de la supuesta ingesta para determinar los niveles séricos de este fármaco. Previamente es recomendable solicitar niveles de enzimas hepáticas, bilirrubina y tiempo de protrombina, así como creatinina y repetir la determinación de bilirrubina y tiempo de protrombina cada 24 horas si se han hallado unos niveles tóxicos de paracetamol. Los valores obtenidos de paracetamol en suero deben contrastarse con el tiempo pasado tras la ingesta, para ello se emplea el nomograma de Rumack-Matthew (Fig. 2).



Cuando se desconoce el tiempo desde la toma, se debe tratar al paciente como si tuviera valores tóxicos cuando la concentración supera los 10 µg/ml. Siempre hay que tener en mente la posibilidad de que la intoxicación sea múltiple, sobre todo en presencia de afectación del estado mental, intoxicación en el adulto o afectación importante de los signos vitales. De la misma manera, en caso de intoxicación por codeína se debe sospechar de la ingesta masiva de paracetamol, ya que en muchos preparados estos dos compuestos van asociados.

Tratamiento

El lavado gástrico parece ser únicamente eficaz cuando se realiza en las dos primeras horas, ya que la absorción de paracetamol es muy rápida. Por otra parte, el carbón activado puede disminuir la absorción del fármaco dentro de las primeras cuatro horas de la ingesta. Además, se debe instaurar tratamiento con su antídoto, la N-acetil cisteína (NAC), sustancia que al aportar grupos -SH participa sustituyendo al glutatión, al combinarse directamente con los metabolitos tóxicos del paracetamol para su detoxificación, así como también estimula la síntesis de glutatión. La NAC es muy eficaz si se administra en las primeras 8 horas de la ingesta, lo es algo menos posteriormente, y su efecto parece ser nulo si su administración se instaura 24 horas después de la toma de paracetamol.

La administración por vía intravenosa de la NAC se viene empleando en Europa desde hace muchos años; otros países, como USA, han mantenido sus reservas por el peligro de shock anafiláctico que conlleva su empleo por esta vía. Por ello, se debe ser precavido a la hora de administrar este antídoto por vía parenteral, fundamentalmente en pacientes asmáticos por el peligro de broncoespasmo. Inicialmente se deben administrar 150 mg/Kg de peso en solución de glucosa al 5% durante 15 minutos, luego 50 mg/Kg durante 4 horas y finalmente 100 mg/Kg en infusión lenta durante 16 horas. Hasta el presente el único tratamiento aceptado para la intoxicación por paracetamol es el mencionado, no habiéndose demostrado que la diuresis forzada, la hemodiálisis o la hemoperfusión sean eficaces.

2. ANTIARRITMICOS

En la tabla 23 se muestra una modificación de la ya tradicional clasificación de Vaughan Williams de los antiarrítmicos, aunque sólo mencionaremos algunos fármacos de cada grupo. De todas formas, en este capítulo también nos ocuparemos de otros medicamentos que se emplean con frecuencia en el tratamiento de las arritmias (adenosina, atropina, digoxina).

Grupo	Subgrupo	Antiarrítmicos
I. Anestésicos locales	A	Quinidina, procainamida, ajmalina, disopiramida.
	B	Lidocaína, fenitoína, tocainida, mexiletina, moricizina.
	C	Flecainida, propafenona, aprindina, encainida.
II. Bloqueantes β adrenérgicos		Propranolol, acebutolol, timolol, sotalol.
III. Prolongación del potencial de acción		Bretilio, amiodarona, d-sotalol.
IV. Antagonistas del calcio		Verapamilo, diltiazem.

Tabla 23: Clasificación de los fármacos antiarrítmicos.

2.1. Reacciones adversas de los antiarrítmicos

a) Sistema cardiovascular

Adenosina: Las reacciones adversas a este fármaco, debido a su corta vida media, son de corta duración (menor a un minuto). Clínica de dolor similar a la del angor, empeoramiento de diversas arritmias, bradicardia y bloqueo cardíaco.

Atropina: Bradicardia transitoria seguida de taquicardia.

Digoxina: Las concentraciones plasmáticas del fármaco sólo sirven como guía de la probabilidad de eficacia y toxicidad, ya que no excluyen la aparición de arritmias los niveles séricos de digoxina bajos. Hay que tener en cuenta que este fármaco se utiliza para el tratamiento de patologías cardíacas que en ocasiones presentan una mayor tendencia al desarrollo de arritmias y anomalías de la conducción. Dentro de las arritmias se han descrito bradicardia sinusal, taquicardias supraventriculares paroxísticas y no, extrasístoles ventriculares (entre lo que podemos incluir el bigeminismo y el trigeminismo), bloqueo auriculoventricular de primer, segundo o tercer grados. Se pueden observar alteraciones del segmento ST, más pronunciadas en pacientes con isquemia coronaria, además el tratamiento con digoxina se relaciona con angor inducido por el ejercicio. Hipertensión arterial tras la infusión intravenosa de digoxina.

Antiarrítmicos del grupo IA: La **quinidina**, fármaco del grupo IA, puede ensanchar el complejo QRS y del intervalo QT. Si la duración del complejo QRS

se prolonga más de un 50% se debe reducir la dosificación. A elevadas concentraciones se puede observar ensanchamiento del QRS, bloqueo auriculoventricular, asístole cardíaca y extrasístole, taquicardia y fibrilación ventriculares, así como taquicardia ventricular polimorfa (torsades de pointes). Los enfermos con síndrome del QT largo o que responden a bajas concentraciones de quinidina con una prolongada pronunciación del intervalo QT no deben ser tratados con este agente, ya que al igual que la bradicardia y la hipopotasemia, incrementan el riesgo de taquicardia ventricular polimorfa. Cuando este fármaco y otros del grupo IA se emplean para el tratamiento de la fibrilación auricular, se puede incrementar de forma paradójica la frecuencia ventricular a la vez que disminuye la auricular. Los efectos adversos que pueden aparecer en el tratamiento con **procainamida** son similares a los de la quinidina, aunque el síndrome del QT largo y la taquicardia ventricular polimorfa son más raros.

Otro efecto adverso es la aparición de hipotensión por vasodilatación periférica, que pueden ocasionar todos estos compuestos, sobre todo si se administran por vía intravenosa. La **disopiramida**, administrada por vía intravenosa, puede producir inicialmente un incremento de la presión arterial, elevando la resistencia vascular periférica, así como reducir el gasto trabajo y la función ventricular izquierda mediante un efecto depresor directo y la constricción arteriolar. Otro riesgo potencial es el de la embolia arterial al convertir con **quinidina** una fibrilación auricular a ritmo sinusal, siendo la complicación más seria la embolia cerebral. Por ello, se debe hacer profilaxis de este proceso mediante la anticoagulación en la primera o segunda semanas previas a la conversión.

Antiarrítmicos del grupo IB: La **lidocaína** puede causar hipotensión, colapso vascular y bradicardia que puede acabar en parada cardíaca. Los efectos adversos más frecuentes producidos por la **tocainida** y la **mexiletina** son similares: hipotensión, bradicardia, taquicardia, palpitaciones, dolor precordial, alteraciones en la conducción, insuficiencia cardíaca izquierda y congestiva, arritmias ventriculares, etc..

Antiarrítmicos del grupo IC: Los efectos proarrítmicos de estos fármacos se producen en un 8-15 % de los pacientes con arritmias ventriculares malignas. La **encainida** y la **flecainida** aumentan el riesgo de muerte súbita en pacientes con infarto de miocardio y con arritmias ventriculares no sostenidas asintomáticas, por lo que tampoco están indicados para el tratamiento de las arritmias ventriculares benignas. Los trastornos más comunes son las palpitaciones y la taquicardia ventricular.

Antiarrítmicos del grupo II: En pacientes susceptibles (insuficiencia compensada, infarto de miocardio, cardiomegalia) estos fármacos pueden desencade-

nar insuficiencia cardíaca. También existe una mayor predisposición en enfermos con defectos parciales o completos de la conducción auriculoventricular a presentar bradiarritmias graves, que pueden ser fatales. Los síntomas de enfermedad vascular periférica pueden también agravarse con estos compuestos, pudiendo producirse un fenómeno de Raynaud. La supresión brusca del tratamiento puede causar angor e incluso muerte súbita.

Antiarrítmicos del grupo III: El tratamiento por vía intravenosa con **bretilio** y **amiodarona** se complica frecuentemente con hipotensión. El empleo crónico de amiodarona se puede complicar también con arritmias de torsades de pointes, arritmias asintomáticas y bloqueo auriculoventricular. De hecho se producen arritmias en el 57% de los enfermos que están en tratamiento con amiodarona.

Antiarrítmicos del grupo IV: Bradicardia, bloqueo auriculoventricular, deterioro de la insuficiencia cardíaca y asístole transitoria. Efectos que son más importantes al administrarlos por vía intravenosa que por vía oral. Los trastornos de la conducción pueden ser particularmente graves en caso de cardiomiopatía hipertrófica. Dentro de este apartado también incluimos la hipotensión.

b) Aparato digestivo

Adenosina: Náuseas.

Atropina: Sequedad de boca, sed, reducción del tono y motilidad del aparato gastrointestinal con estreñimiento. Vómitos.

Digoxina: Anorexia, náuseas y vómitos son trastornos que se presentan por la acción del fármaco sobre el sistema nervioso central, en concreto la zona quimiorreceptora gatillo en el área postrema del bulbo, aunque puede intervenir también un factor local. Además, se han descrito dolor abdominal y diarrea.

Antiarrítmicos del grupo IA: Las reacciones adversas más frecuentemente producidas por quinidina son las náuseas, los vómitos y la diarrea, que obligan a suspender el tratamiento a su inicio en un tercio de los enfermos. Estos trastornos, especialmente la diarrea, son mucho menos comunes en el tratamiento con procainamida y disopiramida. También se han descrito toxicidad hepática (hepatitis granulomatosa, hepatitis y disfunción hepática en general) con **quinidina** y **procainamida**.

Antiarrítmicos del grupo IB: Durante el tratamiento con **tocainida** y **mexiletina** pueden producirse náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea en una elevada proporción de enfermos. La **mexiletina** se ha asociado a úlcus péptico y esofágico y a hemorragia gastrointestinal, entre otros trastornos.

Antiarrítmicos del grupo II: Flatulencia, dolor abdominal, náuseas, diarrea, trombosis de las arterias mesentéricas, colitis isquémica, fibrosis retroperitoneal, hepatomegalia y pancreatitis aguda. Elevación de los niveles de transaminasas, fosfatasa alcalina y LDH.

Antiarrítmicos del grupo III: No son raros las náuseas y los vómitos cuando se administran rápidamente **bretilio** y **amiodarona** por vía intravenosa. Tampoco es infrecuente el daño hepático producido por la amiodarona, pudiendo hallarse las pruebas hepáticas alteradas en un 55 % de los enfermos.

Antiarrítmicos del grupo IV: El efecto adverso de **verapamilo** que causa más problemas es el estreñimiento. Las náuseas son mucho menos frecuentes. Este fármaco también puede inducir un aumento de los niveles de bilirrubina y enzimas hepáticos. Otros trastornos de origen hepático son el dolor abdominal, la orina oscura, la fiebre y el malestar general, que pueden ser consecuencia de una reacción de hipersensibilidad.

c) **Sangre**

Digoxina: Se han descrito casos de eosinofilia y trombocitopenia.

Antiarrítmicos del grupo IA: Entre los trastornos hematológicos que causa la **quinidina** se pueden citar anemia hemolítica aguda, hipoprotrombinemia y púrpura trombocitopénica. También se han descrito casos de agranulocitosis, trombocitopenia, y neutropenia con **procainamida** y **disopiramida**.

Antiarrítmicos del grupo IB: Se sabe que la **tocainida** puede inducir la aparición de agranulocitosis, trombocitopenia y depresión de la médula ósea. Cuando el recuento de leucocitos es inferior a 1000 la mortalidad llega al 25 %. La granulocitopenia suele presentarse en las primeras 12 semanas, por lo que es recomendable hacer determinaciones analíticas semanalmente durante los primeros 3 meses. En caso de que se presente este trastorno se debe retirar el tratamiento con el fármaco, con lo que los valores leucocitarios normales retornan después de un mes. Debido a este riesgo, la tocinida sólo debe utilizarse cuando otros fármacos no pueden emplearse o no son eficaces.

Antiarrítmicos del grupo IC: El empleo de **propafenona** está asociado con granulocitopenia, alteración también observada, aunque menos frecuentemente, con la **flecainida**.

Antiarrítmicos del grupo II: Se han descrito agranulocitosis y púrpuras trombocitopénica y de otros tipos.

d) Sistema nervioso

Atropina: Midriasis, cicloplejia, confusión, vértigo.

Digoxina: Agitación, nerviosismo, pseudoalucinaciones, psicosis, delirio y pesadillas. Se ha asociado también al medicamento la neuralgia del trigémino. Otras alteraciones son cefaleas, fatiga, malestar, somnolencia, visión borrosa (bordes blancos o halos alrededor de objetos oscuros), cromatopsia, etc..

Antiarrítmicos del grupo IA: En este capítulo podríamos incluir el cinchonismo, cuyos síntomas más leves son tinnitus, hipoacusia, visión borrosa y los trastornos gastrointestinales, pasando a un cuadro más grave consistente en cefalea, diplopía, fotofobia, alteración de la percepción del color, confusión, delirio y psicosis. Junto a ellos pueden aparecer enrojecimiento e incremento de la temperatura cutáneos, así como dolor abdominal. Se han observado depresión, convulsiones, confusión y psicosis con alucinaciones con **procainamida** y **disopirramida**.

Antiarrítmicos del grupo IB: Los principales efectos adversos de la **lidocaína** se encuentran en este apartado, pudiendo encontrarse trastornos de características disociativas, parestesias, tinnitus, temblores, visión borrosa, somnolencia, agitación, hipoacusia, desorientación, calambres musculares, convulsiones y parada respiratoria, que puede ser fatal. La afectación de este sistema parece ser también la más común durante el tratamiento con **tocainida** y **mexiletina**, siendo los síntomas similares y tan variados como con la lidocaína.

Antiarrítmicos del grupo IC: Tanto **flecainida** como **encainida** ocasionan visión borrosa o diplopía en un alto porcentaje, que puede superar el 25 % de los casos cuando se utiliza la encainida a dosis superiores a los 200 mg al día. Son también habituales los vértigos, los temblores y las cefaleas.

Antiarrítmicos del grupo II: Se puede citar depresión, insomnio, astenia, vértigo, parestesias, letargia, ansiedad, nerviosismo, trastornos del sueño, sedación, alteraciones de la conducta, alucinaciones, desorientación, disminución de la memoria a corto plazo, trastornos del habla, etc.. Se han notificado trastornos del habla, somnolencia, confusión, parestesias, astenia, y un caso de crisis generalizada tónico clónica.

Antiarrítmicos del grupo III: La **amiodarona** puede causar neuropatía periférica, temblor, sabor metálico, cefaleas e insomnio.

Antiarrítmicos del grupo IV: Se han asociado vértigos y cefaleas.

e) Ojos

Antiarrítmicos del grupo IA: Además de los trastornos visuales citados al describir el cinchonismo, también se ha descrito midriasis, hemeralopía y neuritis óptica para la **quinidina**.

Antiarrítmicos del grupo II: Irritación ocular, trastornos visuales, visión borrosa y conjuntivitis.

Antiarrítmicos del grupo III: El 76-100% de los pacientes tienen microdepósitos corneales marrón amarillentos. Son algo menos frecuentes la visión borrosa, los halos coloreados, y la fotofobia.

f) Reacciones de hipersensibilidad

Atropina: Son raras, pudiendo producirse conjuntivitis, reacción cutánea, y excepcionalmente shock anafiláctico.

Antiarrítmicos del grupo IA: Aparte de los trastornos hematológicos citados, se han descrito angioedema, broncoespasmo, colapso vascular, parada respiratoria y reacciones febriles. Tanto la **procainamida** como la **quinidina** pueden inducir la aparición de clínica similar a la del lupus eritematoso, dentro de la que se puede citar para una u otra hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, síndrome nefrótico, afectación pulmonar y test serológicos positivos.

Antiarrítmicos del grupo IB: Estos trastornos no son frecuentes con la **lidocaína**, aunque pueden presentarse edema y urticaria cutáneos y reacciones anafilactoides.

Antiarrítmicos del grupo IC: Se ha relacionado la **propafenona** con un síndrome similar al lupus eritematoso sistémico. La aparición de astenia con **encainida** y fiebre con **flecainida** son hechos observados en múltiples ocasiones.

Antiarrítmicos del grupo II: Además de los trastornos alérgicos como la fiebre con molestias faríngeas y generalizadas y el laringoespasmo, se han notificado casos de lupus eritematoso diseminado con **propranolol**.

g) Aparato genitourinario

Atropina: Dificultad en la micción.

Antiarrítmicos del grupo IA: La **disopiramida** puede inducir esta serie de trastornos: retención urinaria, disuria, impotencia y elevación de las cifras de BUN y creatinina.

Antiarrítmicos del grupo II: Impotencia, disminución de la libido, disuria, nicturia y polaquiuria. Trombosis de las arterias renales. Elevación de la urea en cardiópatas.

Antiarrítmicos del grupo IV: Impotencia.

h) Sistema endocrino-metabólico

Digoxina: Ginecomastia.

Antiarrítmicos del grupo IA: Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, hipoglucemia con la **disopiramida**.

Antiarrítmicos del grupo II: Pueden inducir tanto hiper como hipoglucemia.

Antiarrítmicos del grupo III: Tanto el hiper como el hipotiroidismo pueden ser complicaciones del tratamiento con **amiodarona**.

Antiarrítmicos del grupo IV: Verapamilo puede incrementar los niveles de prolactina, induciendo galactorrea. Se ha relacionado su administración intravenosa con la inhibición de la liberación de FSH, LH y TSH.

i) Piel

Adenosina: Reacción eritematosa.

Atropina: Reacción eritematosa, sequedad cutánea e hiperpirexia por inhibición de la sudoración.

Antiarrítmicos del grupo IB: Diaforesis, rash cutáneo, edema, etc., asociados a **mexiletina** y **tocainida**.

Antiarrítmicos del grupo II: Eritema generalizado, exantemas maculopapulosos, liquenoides y urticariales, eritema facial y alopecia reversible, así como necrosis cutánea periférica y lesiones psoriasiformes con **propranolol**, en concreto. Se han observado lesiones en la zona de administración intravenosa de esmolol consistentes en inflamación, induración, edema, eritema, decoloración y quemaduras.

j) Aparato locomotor

Antiarrítmicos del grupo IB: Artritis, artralgias y, ocasionalmente clínica y serología similares a la del lupus eritematoso.

k) Aparato respiratorio

Adenosina: Disnea.

Antiarrítmicos del grupo IC: La disnea es uno de los síntomas más frecuentes.

Antiarrítmicos del grupo II: Aunque en general el tratamiento con β -bloqueantes predispone al broncoespasmo en sujetos susceptibles, existe un menor riesgo con los bloqueantes de los receptores β_1 -adrenérgicos y los agentes con actividad simpaticomimética intrínseca.

Antiarrítmicos del grupo III: Entre el 10 y el 15 % de los enfermos tratados con **amiodarona** durante 1 a 3 años presenta una reacción tóxica sintomática que causa la muerte al 10 % de los casos. La neumonitis y la fibrosis pulmonar son pues los efectos adversos más serios que puede inducir la amiodarona.

2.2. Empleo de los antiarrítmicos en el embarazo

Adenosina (C): Diversos trabajos corroboran la falta de teratogenicidad de este compuesto. Tampoco se ha podido demostrar la relación de este compuesto con algún efecto adverso en el feto o el recién nacido.

Atropina (C): Existen controversias en cuanto a si la atropina puede incrementar o no la frecuencia de aparición de malformaciones congénitas. De hecho, en un trabajo se ha visto una asociación entre su consumo durante el primer trimestre y la aparición de defectos congénitos en los miembros. La administración intravenosa de este compuesto puede disminuir la frecuencia respiratoria fetal hasta incluso abolirla. No se han notificado reacciones adversas en lactantes cuyas madres estaban recibiendo tratamiento con este antiarrítmico, esto conduce a pensar que su consumo es compatible con la lactancia.

Digitálicos: La digoxina (C), al igual que otros antiarrítmicos que ahora citaremos, se ha empleado durante el embarazo para tratar taquiarritmias fetales, ya que puede atravesar en suficiente cantidad la placenta. La intoxicación materna por este fármaco puede complicarse con la afectación del feto, lo que puede causar su muerte. No se ha podido demostrar que este tipo de antiarrítmicos (digoxina, **digitoxina (C)**) sea teratogénico. El empleo de estos compuestos es compatible con la lactancia.

Antiarrítmicos de la clase IA: Quinidina (C) y procainamida (C) se han empleado junto a digoxina para el tratamiento de las taquiarritmias supraventriculares fetales, así como también con metoprolol para la taquicardia ventricular. Aunque no se ha relacionado ningún defecto congénito con el consumo de quinidina, procainamida ni **disopiramida (C)** durante el embarazo, el empleo de elevadas concentraciones de quinidina y disopiramida pueden causar un efecto oxitóxico, lo que, a su vez, puede desencadenar el aborto. No se ha notificado en la bibliografía ningún efecto adverso de la **moricizina (B)**.

La utilización de quinidina, procainamida y disopiramida durante la lactancia no está contraindicada, pero no se puede descartar que la procainamida, aún pasando en mínimas cantidades al recién nacido, pudiera desencadenar un síndrome de tipo lúpico.

Antiarrítmicos de la clase IB: Aunque la **lidocaína (C)** es un potente antiarrítmico, la mayoría de las publicaciones que se ocupan de su utilización durante el embarazo lo hacen por emplearse como anestésico local durante el parto. Elevados niveles de lidocaína en el recién nacido se han asociado a depresión del sistema nervioso central y, por lo tanto, a valores bajos de Apgar. No se ha podido demostrar que este fármaco o **mexiletina (C)** ocasionen malformaciones congénitas. Tampoco se han publicado trabajos en que se relacione la **tocainida (C)** con este tipo de alteraciones. Las concentraciones de lidocaína que se pueden hallar en un lactante no son lo suficientemente importantes para contraindicar a la madre su empleo. El consumo materno de mexiletina es también compatible con la lactancia.

Antiarrítmicos de la clase IC: Como ocurre con los anteriores antiarrítmicos, no se ha relacionado el empleo de **encainida (B)** y **flecainida (C)** con algún tipo de trastorno congénito. Aunque la encainida se ha empleado en alguna ocasión para el control de arritmias ventriculares fetales, se han requerido elevadas concentraciones de este fármaco para conseguirlo. También se han obtenido resultados satisfactorios en el tratamiento de taquicardias supraventriculares fetales con flecainida y en un trabajo con la aplicación directa de **propafenona (C)** por la vena umbilical. Se pueden administrar estos fármacos durante la lactancia.

Antiarrítmicos de la clase II: La administración en el primer trimestre del embarazo de su principal representante, el **propranolol (C)**, está posiblemente asociada a polidactilia. En cuanto a otros trastornos que se han notificado, los más importantes son crecimiento intrauterino retardado, hipoglucemia, depresión respiratoria, hiperbilirrubinemia y bradicardia. Esta última alteración se ha observado también con otros β -bloqueantes como el **esmolol (C)**, **metoprolol (B)**, etc. (para más información ver apartado de antihipertensivos). Estos fármacos pueden ser administrados a la madre durante la lactancia.

Antiarrítmicos de la clase III: Se conocen varios casos de bradicardia fetal por la administración de **amiodarona (C)** durante el embarazo. También se han notificado crecimiento intrauterino retardado e hipotiroidismo con o sin bocio, con desarrollo tardío retardado en algunos casos. Debido a que la amiodarona presenta una vida media muy prolongada se recomienda esperar uno o varios meses tras su retirada para la concepción. Aunque se debe evitar su consumo durante el embarazo en cuanto sea posible, hay que reseñar que se ha demostrado su eficacia

en el tratamiento de la taquicardia supraventricular fetal. El **bretilio (C)** puede inducir hipotensión en el 50% de los pacientes que lo toman, por lo que es preferible no prescribirlo debido al riesgo potencial de hipoxia fetal. Como la amiodarona se acumula de forma importante en la leche materna (la razón concentración leche/concentración plasma puede ser incluso de hasta 13), la lactancia está contraindicada cuando la madre está consumiendo el fármaco, tanto por la amiodarona en sí, como por la alta proporción de yodo que la acompaña. No hay información suficiente en relación al empleo del bretilio durante la lactancia.

Antiarrítmicos de la clase IV: Dentro de los calcio antagonistas el antiarrítmico más importante es el **verapamilo (C)**, el resto se tratará en el capítulo de antihipertensivos. No se ha asociado el empleo de este fármaco durante el embarazo con defectos congénitos. Debido a su efecto hipotensor teóricamente podría causar hipoxia fetal, por lo demás no se han observado otras alteraciones, habiéndose comprobado su eficacia en el tratamiento de las taquicardias supraventriculares fetales solo o en combinación con digoxina. La administración del fármaco durante la lactancia no parece conllevar riesgos importantes.

2.3. Interacciones con los antiarrítmicos

Agentes colinérgicos: *Quinidina* puede disminuir la eficacia de estos compuestos (*neostigmina*, *edrofonio*) en el tratamiento de la miastenia gravis.

Antiarrítmicos entre sí: La asociación de *propranolol* o *metoprolol* al tratamiento con *amiodarona* puede favorecer la aparición de bradicardia, parada cardíaca o arritmia ventricular al poco tiempo (horas) de agregarlo. Se ha comprobado una interacción similar entre ambos β -bloqueantes con *propafenona* y *quinidina*.

La administración de *amiodarona* o *propafenona* puede incrementar las concentraciones séricas de *digoxina*, al reducir su aclaramiento renal y extrarrenal. Además, *amiodarona* y *digoxina* pueden deprimir el nódulo sinusal produciendo bradicardia. Esta interacción se puede observar tras varios días o semanas de tratamiento combinado, por lo que se debe hacer un seguimiento seriado de los niveles de *digoxina*.

El metabolismo de la *flecainida* se inhibe también por la *amiodarona*, por lo que se debe reducir la dosis de *flecainida* de un tercio a la mitad cuando ambas se asocian. Un efecto similar se produce cuando se combinan la *procainamida* y la *amiodarona*, pudiendo ser necesario la disminución de la dosis de la primera hasta en un 25%. Por último, la *amiodarona* reduce también el aclaramiento de la *quinidina*, lo que hace conveniente monitorizar los niveles de este fármaco.

La asociación de *disopiramida* con β -bloqueantes incrementa el riesgo de bradicardia.

Quinidina puede incrementar las concentraciones de *encainida*, *mexiletina* y, con aparente menor transcendencia, de *flecainida*, al disminuir su metabolismo hepático.

El efecto de *propranolol* y otros β -bloqueantes de disminución del flujo hepático e inhibición del metabolismo de la *lidocaína* puede suponer un aumento de las concentraciones de ésta y, ocasionalmente, clínica de toxicidad.

Los niveles séricos de **digoxina** pueden incrementarse considerablemente al añadir **quinidina** al tratamiento, pudiendo traducirse esto en toxicidad por el digitálico. Este trastorno puede apreciarse incluso pasada una semana del inicio de la asociación. Cuando esta combinación es necesaria se debe monitorizar las concentraciones de ambos, hasta que se haya demostrado que los niveles de digoxina han vuelto a alcanzar el equilibrio estacionario. Medidas similares han de seguirse cuando se retira la quinidina del tratamiento combinado con digoxina. En otras ocasiones, para evitar estos problemas, podría plantearse emplear otros fármacos en lugar de la quinidina (procainamida, disopiramida, mexiletina).

También diversos antagonistas del calcio como *verapamilo*, *diltiazem*, *nitrendipino* y *nisoldipino* pueden incrementar las concentraciones de *digoxina*. Esto se puede evitar si en lugar de estos compuestos se prescriben nifedipino, isradipino, nicardipino, felodipino y amlodipino, fármacos que no parecen elevar los niveles séricos del digitálico. Por otra parte, también se debe indicar que los antagonistas del calcio, en especial verapamilo y diltiazem, tienen efectos farmacodinámicos aditivos a los de la digoxina sobre la conducción a nivel del nódulo auriculoventricular.

Antibióticos: El *trimetoprim* puede incrementar las concentraciones de *procainamida* y favorecer la toxicidad por ésta, al inhibir su metabolismo y competir ambas en el proceso de secreción renal.

Anticoagulantes orales: El efecto hipoprotrombinémico de la **warfarina** puede verse potenciado por la administración conjunta con **amiodarona** o **propafenona**, por lo que en ocasiones se requiere disminuir la dosis de warfarina de un tercio a la mitad. En el caso de la interacción con amiodarona se debe monitorizar el tiempo de protrombina varias semanas después de la asociación. Por otra parte, cuando se retira la amiodarona en un paciente en tratamiento con este anticoagulante la monitorización se debe realizar más intensivamente durante varios meses.

Antidepresivos: *Quinidina* incrementa marcadamente las concentraciones de *imipramina* y *desipramina*, al inhibir el citocromo P450 responsable de la hidroxilación de ambas.

Antieméticos: La *metoclopramida* puede disminuir la absorción de *digoxina* cuando ésta se presenta en forma de comprimidos de disolución lenta, al acelerar el tránsito gastrointestinal. Por ello, es recomendable emplear preparados de *digoxina* de disolución rápida con el fin de evitar esta interacción. *Cleboprida* también puede reducir el efecto de este antiarrítmico.

Antiepilépticos: La *amiodarona* puede incrementar las concentraciones séricas de *fenitoína* y, a su vez, ésta puede disminuir los niveles de la primera. Esta interacción, como otras que suceden con la *amiodarona* debido a su larga vida media, puede producir intoxicación por *fenitoína* tras varias semanas del inicio de la combinación. Es conveniente monitorizar en estos casos los niveles de ambos fármacos.

Fenobarbital y *fenitoína* inducen el metabolismo de *disopiramida*, *quinidina* y *verapamilo*, lo que puede causar un descenso de sus niveles.

Las concentraciones séricas de *lidocaína* pueden disminuir en presencia de *fenitoína* por la misma razón que con los antiarrítmicos previos, pudiendo además sumarse el efecto inotrópico negativo de ambos, con posibilidad de que aparezca una bradicardia ventricular grave. Este antiepiléptico también reduce las concentraciones de *mexiletina*.

Antihipertensivos: La combinación de *amiodarona* y *diltiazem* incrementa el riesgo de enlentecimiento de la conducción sinoauricular y auriculoventricular, así como depresor de la contractilidad que poseen ambos compuestos.

Mientras que *verapamilo* inhibe el metabolismo de la *quinidina* pudiendo producirse toxicidad por ésta, *nifedipino* se cree que puede potenciarlo reduciendo su efecto.

Antineoplásicos: La *aminoglutetimida* disminuye los niveles de *digitoxina* al potenciar su metabolismo oxidativo. La mejor manera para evitar esta interacción es sustituir la *digitoxina* por *digoxina*. Por otra parte, algunos antineoplásicos pueden disminuir la absorción de los comprimidos, pero no de las cápsulas, de *digoxina*. Este hecho parece deberse a la acción de aquellos fármacos sobre la mucosa intestinal. En estas ocasiones la monitorización de los niveles séricos de *digoxina* puede resultar conveniente.

Antituberculosos: *Rifampicina* induce el metabolismo de *disopiramida*, *mexiletina*, *propafenona* y *quinidina*, disminuyendo sus niveles y, en ocasiones, su eficacia.

Los niveles de *digoxina* pueden disminuir cuando se asocia a su tratamiento el ácido *para-aminosalicílico* debido a la reducción de la absorción de aquel digitálico.

Antiulcerosos: *Cimetidina*, pero no o menos probablemente *ranitidina*, puede bloquear el metabolismo de *lidocaína* y *quinidina* conllevando clínica de toxicidad. A diferencia de lo anterior, aunque por el mismo motivo, *cimetidina*, pero también con menos intensidad *ranitidina*, pueden aumentar las concentraciones de *procainamida*.

El empleo de determinados antiácidos puede aumentar el pH urinario, éste es el caso de *carbonato cálcico*, *bicarbonato sódico* e *hidróxido de magnesio*, aunque no de hidróxido de aluminio. Por ello, algunos antiácidos pueden aumentar la reabsorción de *quinidina* al no estar ionizada en una considerable proporción en la orina alcalina.

Antivirales: *Ritonavir* podría causar, por inhibición del metabolismo hepático, un incremento de los niveles de *amiodarona*, *encainida*, *flecainida*, *propafenona* y *quinidina* lo que conlleva un riesgo de producir arritmias.

Bloqueantes neuromusculares: La administración de *quinidina*, tras una intervención cuando están desapareciendo los efectos de los bloqueantes neuromusculares, entre ellos la *tubocurarina* y la *succinilcolina*, puede volver a causar un importante bloqueo neuromuscular con parálisis y apnea. Por ello, sólo debe administrarse *quinidina* cuando es imprescindible y existen medios de soporte respiratorio.

Dextrometorfano: La *quinidina*, al inhibir el citocromo P450D6 hepático, puede provocar toxicidad por aquel compuesto (náusea, cefaleas, nerviosismo, temblores, confusión).

Dipiridamol: En los pacientes que se hallan en tratamiento con este antiagregante se requieren menos dosis de *adenosina* para obtener un efecto hemodinámico adecuado, ya que incrementa las concentraciones del fármaco.

Diuréticos: La alcalinización de la orina con *acetazolamida* tiende a incrementar las concentraciones de *quinidina*, al incrementar su reabsorción tubular.

Drogas de abuso: Fumar *tabaco* puede ocasionar una disminución de las concentraciones de *propranolol*, hasta el punto de inhibir su efecto terapéutico antianginoso. La combinación de *atropina* u otro anticolinérgico y *marihuana* puede acelerar considerablemente la frecuencia cardíaca. Este efecto adverso puede ser controlado con *propranolol*.

Inmunosupresores: La *amiodarona* puede reducir el aclaramiento de *ciclosporina*, con incremento del riesgo nefrotóxico.

Neurolépticos: *Tioridazina* puede reducir el efecto de *digoxina* por motivo desconocido. Se debe evitar la combinación de las *fenotiazinas* con la *quinidina*, por incrementarse el riesgo de arritmia.

Xantinas: Se han notificado casos de toxicidad por *teofilina* tras la asociación, a veces una o dos semanas antes, de ésta y *mexiletina* o *propafenona*.

2.4. Intoxicación por antiarrítmicos

a) Intoxicación por digitálicos

Clínica

Se puede clasificar en intoxicación crónica y aguda; en ésta, a diferencia de la primera, la aparición de la sintomatología es abrupta, es generalmente independiente de otros factores, provoca grave sintomatología gastrointestinal y tanto las concentraciones séricas de digoxina como de potasio se hallan incrementadas.

La clínica de intoxicación aguda aparece de minutos a horas tras la ingesta de cantidades tóxicas del fármaco. Los primeros síntomas son gastrointestinales, consistiendo en anorexia, seguida de náuseas, vómitos y dolor abdominal. Son frecuentes también los trastornos neuropsiquiátricos, lo que incluye confusión, desorientación, somnolencia, cefaleas, alucinaciones y, raramente, convulsiones. Dentro de las alteraciones visuales que se producen en la intoxicación por digoxina se pueden citar ambliopía, fotofobia, escotomas y alteraciones del color (halos amarillos alrededor de las luces). Finalmente, la ginecomastia también puede ser resultado de la intoxicación por este fármaco.

Más serias son las complicaciones cardíacas que se pueden originar y, entre ellas, las arritmias. Estas se deben a un incremento de la excitabilidad y automatización cardíaca (extrasístoles, taquiarritmias, parada sinoauricular), a una disminución de la velocidad de conducción del impulso eléctrico (prolongación del PR o bloqueo auriculoventricular, bloqueo sinoauricular), a ambos (extrasístoles ventriculares prematuros, flutter y fibrilación auricular y ventricular, taquicardia no paroxística de la unión, taquicardia ventricular bidireccional), a un aumento de la refractariedad del miocardio (bloqueo, disminución de los intervalos QT) y a alteraciones de la repolarización (ST y T opuestos a la dirección del QRS). También pueden producirse trastornos electrocardiográficos por el incremento de la concentración de potasio ocasionado en las intoxicaciones agudas, alteraciones consistentes en elevaciones de la onda T, depresión del segmento ST, ensanchamiento del QRS, disminución de la amplitud de la onda P, etc.. Por todas estas razones, se debe prestar atención a los valores repetidos de potasio y a la amplitud de la onda T.

Además de la clínica, los niveles séricos de digoxina pueden resultar bastante útiles para el diagnóstico de la intoxicación por este medicamento. Para obtenerlos se debe esperar a tomar la primera muestra de sangre de 6 a 8 horas des-

pués de la ingesta, tiempo en que tarda en distribuirse el fármaco. El rango terapéutico de la digoxina, para muestras extraídas posteriormente, se halla entre 0,8 a 2 ng/ml, valores superiores a éstos conllevan riesgo tóxico. Hay que reseñar que en las intoxicaciones masivas la vida media de eliminación del fármaco puede ser de sólo 13 a 15 horas, a diferencia de las 36 horas habituales.

Tratamiento

Además del lavado gástrico y de la administración de carbón activado como terapia inicial, también se puede administrar éste, así como colestiramina o colestipol, para acelerar la eliminación del fármaco, ya que la digoxina recircula por la vía enterohepática. En situaciones de intoxicación masiva (taquicardia y fibrilación ventriculares, bradiarritmias graves y progresivas y valores de hiperkaliemia superiores a 5,5 mEq/l) la administración de anticuerpos antidigoxina ha resultado eficaz. Aunque ni la diuresis forzada, ni la hemodiálisis, ni la hemoperfusión incrementan la velocidad de eliminación de la digoxina, en ocasiones la hemodiálisis puede ser eficaz para tratar las alteraciones hidroelectrolíticas.

Para el tratamiento de la irritabilidad ventricular la fenitoína (al menos a dosis iguales o mayores de 50 mg/min i.v. hasta controlar la arritmia, la aparición de efectos adversos importantes por este fármaco o alcanzar una dosis de 1000 mg) y la lidocaína (bolo i.v. de 1 mg/kg seguido de una infusión continua de 1 a 4 mg/min; pudiendo repetir el bolo a los 15 minutos si el primero no ha controlado la arritmia) son fármacos de elección al deprimir la activación ventricular sin afectar de manera importante la conducción auriculoventricular. De hecho, la fenitoína puede revertir los trastornos de conducción causados por la digoxina, sin modificar, por otra parte, el efecto inotrópico positivo de la digoxina.

La cardioversión puede causar efectos impredecibles en la intoxicación por digoxina porque pueden presentarse graves arritmias ventriculares, aunque cuando fallan otros métodos puede ser beneficiosa la aplicación de la misma a bajos voltajes. Aunque se puede emplear el propranolol para el tratamiento de las taquiarritmias ventriculares y supraventriculares, se corre el riesgo de disminuir la contractilidad cardíaca. Por otra parte, no se debe administrar procainamida, disopiramida o quinidina, ya que pueden agravar o inducir un bloqueo auriculoventricular e inducir arritmias ventriculares.

Con el fin de tratar las bradiarritmias graves supraventriculares o el bloqueo auriculoventricular, la administración de atropina (0,6 mg i.v. en un bolo, lo que puede repetirse a los cinco minutos del primero) puede resultar eficaz en ocasiones. Cuando no es así y se requiere un control rápido de la situación, está indicada la instalación de un marcapasos externo o transitorio en el ventrículo derecho. El

empleo de isoprenalina está absolutamente contraindicado ya que puede desencadenar una actividad ectópica ventricular.

No es raro que estos trastornos se presenten con alteración de las concentraciones de potasio. Para el tratamiento de la hipokaliemia, que puede asociarse a taqui y bradiarritmias, se debe administrar potasio cuidadosamente, evitando una hiperkaliemia, que puede agravar las alteraciones de la conducción. En el caso de hiperkaliemia, ésta debe tratarse con resinas de intercambio iónico y no con calcio, ya que en la intoxicación por digoxina existe un incremento de la concentración intracelular de calcio, y puede desencadenarse taquicardia o fibrilación ventricular.

b) Intoxicación por antiarrítmicos de la clase IA

La toxicidad aguda de la **procainamida** consiste en arritmias, trastornos de la conducción, incremento de los intervalos QTc y QRS, hipotensión, irritación gastrointestinal e insuficiencia renal. Como en el caso de la digoxina, en caso de duda es recomendable la determinación conjunta de las concentraciones séricas de procainamida y N-acetilprocainamida, siendo los valores totales del rango terapéutico de 5 a 30 µg/ml. Estos datos son complementarios a los de la presión arterial y los del intervalo QTc, que se correlacionan con la gravedad de la intoxicación. El tratamiento es el clásico (lavado, carbón activado, laxantes) junto a otras medidas de soporte, pudiendo resultar beneficiosa la hemodiálisis en algunos casos.

En cuanto a la **quinidina** (vida media de 6 a 8 horas), ésta puede causar depresión de la conducción auriculoventricular, trastornos de la conducción intraventricular con prolongación del QTc (que a diferencia de la anterior también puede aparecer a valores terapéuticos), inversión de la onda T y depresión del ST. Es alto el riesgo de taquicardia y fibrilación ventricular, así como del torsade des pointes, cuando se suma al ensanchamiento del QT el del QRS. Hipotensión, edema pulmonar no cardiogénico, convulsiones y coma son otras de las complicaciones de la toxicidad por quinidina. El rango terapéutico de la quinidina es de 3 a 5 µg/ml, asociándose generalmente a cardiotoxicidad valores por encima de los 14 µg/ml. Como en el caso de la intoxicación por procainamida los valores de QTc tienen un gran valor para determinar la gravedad del proceso. Un 50% de incremento de éste o del QRS indica toxicidad. El tratamiento es parecido al anterior, aunque la hemodiálisis es ineficaz. Las arritmias ventriculares se tratan con fenitoína o lidocaína de forma similar a la intoxicación por digoxina.

La clínica y el tratamiento de la intoxicación por **disopiramida** (vida media de 6 a 8 horas) son parecidos a los de la quinidina.

c) Intoxicación por antiarrítmicos de la clase IB

Se produce con más frecuencia tras la inyección intravascular accidental al aplicar anestesia regional, por la rápida administración de dosis terapéuticas, por disminución del aclaramiento del fármaco y, en menor medida, por la falta de un control adecuado durante su infusión continua y por la administración accidental de altas dosis por error en la concentración del preparado farmacéutico. Las manifestaciones clínicas de la intoxicación aguda por **lidocaína** consisten fundamentalmente en síntomas neuropsiquiátricos y cardiovasculares. Entre los primeros se pueden citar somnolencia, astenia, euforia, diplopia, pérdida de la audición, parestesias, fasciculaciones y convulsiones. Dentro de los trastornos cardiovasculares se pueden citar hipotensión grave, parada sinusal, bloqueo auriculoventricular, fibrilación ventricular y parada cardíaca, alteraciones que también pueden aparecer, como en los casos anteriores, a concentraciones terapéuticas.

La determinación de los niveles de lidocaína puede ser necesaria en aquellos casos en que se mantiene su tratamiento por encima de unas horas. Debido a que posee una vida media de 90 minutos, se alcanzan concentraciones estables a 5-7 horas del comienzo de su infusión continua, pudiendo obtenerse el equilibrio incluso antes si se administra un bolo de lidocaína al inicio. El rango terapéutico de este compuesto es de 1,5 a 5 µg/ml de suero. Las reacciones neurológicas más graves suelen aparecer con concentraciones superiores a 5 µg/ml, siendo frecuentemente los primeros síntomas en aparecer la somnolencia y las parestesias. La reanimación cardiopulmonar puede ser necesaria en las intoxicaciones con arritmias graves, con o sin estado de shock.

La **tocainida**, como análogo de la lidocaína, conlleva una clínica de toxicidad similar a la anterior. En este caso, ya que se administra por vía oral, está indicado el lavado gástrico. La diálisis no parece ser eficaz en la intoxicación por tocinida ya que ésta se une de forma muy importante a las proteínas plasmáticas. A diferencia de lo anterior, este tratamiento sí se cree eficaz para el manejo de la intoxicación por **mexiletina**, aunque existe escasa bibliografía al respecto.

d) Intoxicación por antiarrítmicos de la clase IC

En caso de ingesta masiva de **propafenona** puede producirse bradicardia, bloqueo sinoauricular y bloqueo auriculoventricular. El tratamiento para estas alteraciones consiste en administrar atropina u orciprenalina o en instalar un marcapasos provisional. Diversos autores indican que el incremento por encima del 50% de la duración del QRS, la prolongación de un 30% del intervalo PR o el aumento en un 15% del intervalo QTc, sugieren intoxicación por **flecainida**. Se han notificado varios casos de taquicardia supraventricular por sobredosificación.

El tratamiento es el general para las intoxicaciones por fármacos y el de soporte. La hemodiálisis y la diuresis forzada no parecen ser eficaces en este caso. Como otros antiarrítmicos la **encainida** puede inducir o agravar determinadas arritmias cardíacas.

e) Intoxicación por antiarrítmicos de la clase II

La administración de dosis elevadas de **propranolol**, al igual que de otros β -bloqueantes puede causar una reducción importante de la tensión arterial acompañada de bradicardia. La clínica de toxicidad suele hacerse presente en las dos horas posteriores a la ingesta. También se han publicado casos de insuficiencia cardíaca, bloqueo auriculoventricular (más frecuente en pacientes con miocardiopatía o cardiomegalia), broncoespasmo (más en pacientes asmáticos), hipoglucemia y, paradójicamente hiperglucemia, trastornos mentales (insomnio, depresión, alucinaciones), crisis convulsivas y fenómeno de Raynaud.

Además del lavado gástrico y el carbón activado en los primeros momentos tras la ingesta, el tratamiento con glucagón, administrado en suero glucosado al 5% (bolo i.v. de 0,05 mg/kg más infusión continua de 2-5 mg/h), parece ser el más eficaz, ya que actúa sobre la bradiarritmia y la hipotensión por sus efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos. La atropina es solamente eficaz en el tratamiento de las bradiarritmias. Otros como la epinefrina, el isoproterenol, la dopamina o el marcapasos parecen ser menos eficaces.

f) Intoxicación por antiarrítmicos de la clase III

Elevadas dosis de **amiodarona** pueden causar un incremento de los intervalos PR y QTc con un ensanchamiento del QRS, así como signos de torsades de pointes. De todas formas, la clínica de intoxicación aguda por amiodarona parece ser leve, ya que se ha notificado un caso de sobredosis de amiodarona con intención autolítica con mínima sintomatología. Con respecto al **bretilio** se ha observado que puede inducir inicialmente hipertensión y posteriormente hipotensión.

g) Intoxicación por antiarrítmicos de la clase IV

Se han observado hipotensión, trastornos de la conducción auriculoventricular, trastornos sinusales, ritmo idioventricular y asístole en la intoxicación por antagonistas del calcio. También se han notificado acidosis metabólica, hiperglucemia, trastornos mentales, convulsiones y coma.

El tratamiento consiste en lavado gástrico, carbón activado, catárticos, así como administración de suero salino y vasopresores en caso de hipotensión, glu-

conato o cloruro cálcico para corregir el efecto inotrópico negativo y los trastornos de conducción por **verapamilo** y glucagón (bolo i.v. de 0,05 mg/kg más infusión continua de 2-5 mg/h) por sus efectos inotrópico y cronotrópico positivos.

3. ANTIBIOTICOS

3.1. *Efectos adversos de los antibióticos*

a) Reacciones de hipersensibilidad

Aminoglucósidos: Existen dos grupos fundamentales de aminoglucósidos, el de la estreptidina (**estreptomina, dihidroestreptomina e hidroestreptomina**) y el de la desoxiestreptamina (**neomicina, gentamicina, tobramicina, amikacina**, etc.). En general, no se acepta la reactividad cruzada entre ambos grupos respecto las reacciones alérgicas de tipo inmediato, aunque no existen datos concluyentes. Se han descrito, en relación con la estreptomina y compuestos relacionados, reacciones de shock anafiláctico, síndrome de Stevens-Johnson, enfermedad del suero, fiebre de origen medicamentoso, lupus eritematoso, rinitis y asma.

Cefalosporinas: Son también las más importantes, siendo las más habituales la urticaria, el eritema y la dermatitis exfoliativa. Prurito, anafilaxia, fiebre, enfermedad del suero, adenopatías. La gran mayoría de los pacientes con historia de alergia a la penicilina pueden ser tratados con cefalosporinas sin riesgo de reacciones serias, aunque con las pruebas de provocación existe una reactividad cruzada del 10-15 %, por lo que si existen antecedentes se debe esperar a las recomendaciones del alergólogo. Las cefalosporinas más modernas (**cefotaxima, cefizoxima, cefmetazol, ceftazidima, moxalactam**) poseen menos reactividad cruzada.

Cloranfenicol: Dermatitis de contacto, rash maculopapuloso, broncoespasmo, urticaria, colapso cardiovascular.

Imipenem: Hipersensibilidad cruzada con la penicilina y las cefalosporinas.

Lincosamidas (clindamicina y lincomicina): Fiebre, exantema, eritema exudativo multiforme y reacción anafiláctica.

Macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina, etc.): Fiebre, eosinofilia, urticaria, exantema fijo medicamentoso y dermatitis de contacto. Raramente shock anafiláctico.

Nitrofurantoína: Anafilaxia, lupus eritematoso, artralgias, angioedema y urticaria.

Penicilinas: Afectan hasta a un 10 % de las personas que emplean penicilina. Un 10 % de las mismas son sistémicas y graves (con una frecuencia de reacciones anafilácticas de 10 a 40 por cada 100.000 inyecciones). De estas últimas un 10 % son mortales, lo que corresponde a un 0,02 % de los casos. El 75 % de los enfermos que perecen por esta causa no tienen historia clínica previa de alergia a la penicilina. La incidencia es menor cuando se toma por vía oral y es mayor cuando se administra de forma intermitente, cuando los sujetos son portadores de enfermedades tiroideas o de anticuerpos antitiroideos positivos y cuando existen antecedentes de alergia a otros fármacos. Las reacciones suelen ser más graves en sujetos con constitución atópica y hay antecedentes de reacción alérgica a la **penicilina** o algún fármaco relacionado con ésta. Se han descrito casos de intolerancia a la **amoxicilina** o la **ampicilina** con buena tolerancia a las **penicilinas G y V**.

Las reacciones pueden ser inmediatas: anafilaxia (en los primeros 5 minutos y rara vez a la hora), urticaria (la reacción más común), angioedema o/y muerte. Aceleradas, si suceden entre las 1 y 72 h, consistiendo en urticaria, angioedema, edema faríngeo o/y laríngeo o/y asma. Y, finalmente, retardadas (tras las 72 horas), entre las que se incluyen: exantema (el morbiliforme es más frecuente con ampicilina) urticaria, fiebre, enfermedad del suero, nefritis intersticial, anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia, síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis y dermatitis exfoliativa. Con **cefactor**, especialmente en niños, se han producido reacciones semejantes a la enfermedad del suero en menos del 1% (fiebre, artralgias, eritema multiforme).

También se ha notificado reacción de Jarish-Herxheimer a las 2-12 h de administración de la primera dosis del antibiótico y de unas 24 h de duración (fiebre, cefalea, artromialgias, anorexia y empeoramiento de las lesiones luéticas cutáneas).

Sulfamidas: Debido a que poseen un grupo amino en posición *para* del anillo de benzeno puede existir reacción cruzada desde el punto de vista inmunológico con otros compuestos. A diferencia de los betalactámicos, las reacciones alérgicas son infrecuentes. Anafilaxia, enfermedad del suero, lupus eritematoso, dermatomiositis, vasculitis tipo panarteritis nudosa, angéitis necrotizante, fiebre medicamentosa, conjuntivitis, síndrome de Behcet.

Teicoplanina: Rash, prurito, fiebre, broncoespasmo.

Tetraciclinas: Síndrome tipo lupus con anticuerpos antinucleares positivos.

b) Sangre

Aminoglucósidos: Aplasias y eosinofilias por **estreptomicina** y afines.

Cefalosporinas: Leucopenia, trombopenia, neutropenia, linfopenia, anemia hemolítica Coombs positiva. El **cefamandol**, cuando se administra a altas dosis en pacientes con nutrición parenteral, aspiración endodigestiva, o con deterioro de la función renal, puede producir hemorragias, preferentemente digestivas, y en ocasiones epístaxis. La **ceftriaxona** puede reducir el tiempo de protrombina y causar trastornos de la función plaquetaria pero no tan intensos como el cefamandol. La **cefalotina**, con dosis de 30 mg/kg/día, puede causar defectos en la función plaquetaria y en la coagulación. Se han descrito discrasias sanguíneas con el empleo de **cefamandol**, debido a una hipoprotrombinemia secundaria a un déficit de vitamina K, consecuencia a su vez de una disminución de la flora intestinal por acción local del antibiótico, que se elimina en elevadas concentraciones por la bilis.

Cloranfenicol: Depresión medular dosis-dependiente y reversible que puede presentarse a dosis superiores a los 4 g diarios y que puede afectar a las tres series a la vez o por separado. Aplasia medular de causa idiosincrática, que es rara y suele ser letal, pudiendo aparecer hasta semanas después de haber suspendido el tratamiento y complicarse con una leucemia. Anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. **Tianfenicol** tiene una toxicidad hematológica superior al **cloranfenicol**, aunque reversible. La anemia aplásica es excepcional.

Imipenem: Leucopenia, eosinofilia, neutropenia. Algunos pacientes pueden presentar la prueba de Coombs directa positiva.

Lincosamidas: Neutropenia, trombocitopenia y agranulocitosis.

Nitrofurantoína: Leucopenia, granulocitopenia, eosinofilia, anemia megaloblástica, anemia hemolítica, anemia hemolítica asociada a déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Penicilinas: Anemia hemolítica autoinmune, depresión de la médula ósea (leucopenia, neutropenia), siendo ésta más frecuente con **piperacilina**. Disminución de la agregación plaquetaria por fijación a las plaquetas (sobre todo con carbenicilina y ticarcilina). Eosinofilia transitoria (en tratamientos de más de tres semanas y a dosis elevadas).

Quinolonas: Discrasias sanguíneas y anemia hemolítica asociada a déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, especialmente con el **ácido nalidíxico**.

Sulfamidas: Se producen excepcionalmente con el **cotrimoxazol**. Anemia aplásica, agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia y anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. El tratamiento prolon-

gado con cotrimoxazol puede causar anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico, así como leucopenia o trombocitopenia. La administración de ácido fólico revierte la anemia.

Teicoplanina: Eosinofilia, leucopenia, trombopenia.

Tetraciclinas: Excepcionalmente puede producirse anemia hemolítica, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia y anemia aplásica.

Vancomicina: Leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia y eosinofilia.

c) Sistema nervioso

Aminoglucósidos: Es el grupo de la estreptidina el que mayor potencial neurotóxico presenta. Episodios de mielotoxicidad, neuritis periférica, neuritis óptica, afectación del V par, fasciculaciones, fibrilaciones musculares y crisis convulsivas. Bloqueo neuromuscular: Todos los AG son capaces de producirlo, es raro pero potencialmente grave. La parálisis neuromuscular asociada a los AG puede deberse a un mecanismo pre y/o postsináptico; se potencia en los pacientes con miastenia gravis, en hipocalcemia, o cuando se emplean sedantes anestésicos o curarizantes y se suele manifestar como parálisis respiratoria. La parálisis, puede prevenirse administrando las dosis intravenosas en perfusión lenta durante 20-30 minutos.

Cefalosporinas: Son infrecuentes y de escasa importancia. Con la administración de dosis altas y en pacientes con la función renal alterada pueden producirse encefalopatía y convulsiones (raras).

Cloranfenicol: Neuritis óptica, neuritis periférica, oftalmoplejía, depresión, cefalea y confusión mental.

Imipenem: Pueden aparecer convulsiones si se administran dosis altas y/o existen insuficiencia renal o enfermedad del SNC.

Macrólidos: Confusión, paranoia, alteraciones visuales, miedo y pesadillas nocturnas, surgiendo todos ellos a las 12-48 horas del inicio del tratamiento.

Nitrofurantoína: Cefaleas, somnolencia, mareos y nistagmus. Polineuropatía periférica, efecto más grave consistente en una alteración sensorial ascendente, que puede ser progresiva y es más frecuente en pacientes con insuficiencia renal.

Penicilinas: Sobre todo tras su administración intrarraquídea y en pacientes urémicos. Hiperreflexia, encefalopatía, confusión, agitación, irritabilidad muscular, mioclonías, alucinaciones y crisis convulsivas generalizadas. Síndrome de Hoigné o choque coloidal al combinarse con la **procaína**, consistente en temor a la

muerte inmediata, trastornos audio-visuales, alucinaciones, confusión, agitación psicomotriz, convulsiones y pérdida ocasional de conciencia.

Polipéptidos: Colistina se asocia a neurotoxicidad, con parestesias de manos y pies, vértigos, ataxia. Bloqueo neuromuscular (apnea).

Quinolonas: Cefaleas, somnolencia, insomnio, astenia, vértigo.

Sulfamidas: Cefaleas, depresión, neuropatía óptica.

Tetraciclinas: Síndrome de hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebri), agravamiento de la miastenia gravis (por lo que debe evitarse su empleo en estos enfermos), sensaciones vertiginosas graves con fármacos como la **minociclina**.

Vancomicina: Toxicidad del VIII par craneal, que es infrecuente y se asocia en ocasiones a insuficiencia renal. Neuropatía periférica. Con la **teicoplanina**, fármaco con acción similar a la vancomicina, se han descrito algunos casos.

d) Aparato digestivo

Aminoglucósidos: Alteraciones de la función hepática, con elevaciones de la fosfatasa alcalina (fundamentalmente con **gentamicina** y **tobramicina**). Se han descrito casos de necrosis hepática aguda con **estreptomycinina**. Náuseas y vómitos, sobre todo por estreptomycinina y análogos. La neomicina y la paromomicina pueden causar por vía oral náuseas, vómitos, diarrea. En la administración prolongada por vía oral puede ocasionar atrofia de la mucosa intestinal con malabsorción.

Cefalosporinas: Principalmente con las cefalosporinas de administración oral (náuseas, vómitos, diarrea inespecífica) o por *C. difficile*, molestias gástricas etc.. Elevación de la AST, ALT, LDH, fosfatasa alcalina y bilirrubina, así como un ligero aumento del tiempo de protrombina.

Cloranfenicol: Náuseas, vómitos, diarrea, glositis y estomatitis, que aparecen también con **tianfenicol**.

Imipenem: Náuseas y vómitos, sobre todo si la administración es rápida; pueden aparecer casos de colitis pseudomembranosa. Ligeros aumentos de las transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina.

Lincosamidas: Diarrea, colitis pseudomembranosa en un 0,01 a 10 % de los tratamientos. Elevación de las transaminasas hepáticas y hepatopatía, que puede ser grave.

Macrólidos: Náuseas y vómitos, diarreas (más frecuentes en los niños). La **eritromicina** puede causar dolor abdominal, colitis pseudomembranosa, hepatitis

colestásica con **estolato de eritromicina** reversible con la supresión del fármaco (después de 10 días del inicio del tratamiento) y elevación de las transaminasas. Estos trastornos gastrointestinales pueden disminuir si el fármaco se administra con las comidas o existe diarrea. Se ha achacado también a estolato de eritromicina la aparición de estenosis pilórica hipertrófica en lactantes.

Nitrofurantoína: Náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, dolor abdominal, ictericia colestásica con fiebre y eosinofilia. Coloración amarillenta de los dientes.

Penicilinas: Sobre todo con el empleo de penicilinas orales. Náuseas, vómitos, diarreas, epigastralgias, dispepsias, dolor abdominal. Colitis pseudomembranosa con **ampicilina** y **ácido clavulánico**.

Elevación de las transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina, sobre todo con penicilinas antiestafilocócicas y antipseudomonas.

Polipéptidos: Náuseas y vómitos con **bacitracina**.

Quinolonas: Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, ictericia colestásica, alteraciones de la función hepática.

Sulfamidas: Náuseas, vómitos, diarreas, ictericia, hepatitis colestática, necrosis hepática, pancreatitis, colitis pseudomembranosa y úlceras esofágicas.

Teicoplanina: Náuseas, vómitos, diarrea. Elevación de las transaminasas y fosfatasa alcalina.

Tetraciclinas: Síndrome de la lengua negra y vellosa, irritación nasofaríngea, dermatitis periorales, sobreinfección por *Candida albicans* en tratamientos prolongados, náuseas y vómitos, pirosis, úlceras esofágicas, dolor epigástrico, diarreas, colitis pseudomembranosa, pancreatitis. Hepatopatía grave y frecuentemente letal con elevadas dosis de tetraciclinas (náuseas, vómitos, fiebre, ictericia, acidosis, uremia, hematemesis, melenas y shock hipovolémico terminal) de la que se han descrito varios casos durante el embarazo. Coloración dental amarillenta o gris e hipoplasia del esmalte.

e) Sistema cardiovascular-

Lincosamidas: Sólo en el caso de que se administren por vía intravenosa puede presentarse hipotensión, alteraciones del ECG y parada cardiorrespiratoria. Trastornos que no se han observado con **clindamicina**.

Macrólidos: Flebitis cuando se administra por vía intravenosa, sobre todo de forma rápida.

Penicilinas: Tromboflebitis tras su aplicación intravenosa. La **carbenicilina** puede desencadenar una insuficiencia cardíaca congestiva cuando se emplea su sal disódica y se administra a dosis elevadas.

Sulfamidas: Miocarditis.

Tetraciclinas: La administración intravenosa puede producir flebitis.

f) Aparato genitourinario

Aminoglucósidos: La afectación renal se produce entre el 5 y el 25 % de los casos. Se debe a una acumulación del AG en los túbulos proximales, dentro de la corteza renal donde alcanza concentraciones de hasta 5-50 veces superiores a las séricas. Puede consistir en una necrosis tubular aguda, aunque lo más frecuente es la alteración de la filtración glomerular. Se ha sugerido que hay distintos grados de potencial nefrotóxico para los diferentes fármacos, que siguiendo el orden de mayor a menor se encontrarían: **neomicina, gentamicina, tobramicina, amikacina y netilmicina**. Entre las alteraciones analíticas se pueden citar un aumento de la creatinina sérica, y un aumento de la excreción urinaria de varias enzimas tubulares (alanina-aminopeptidasa, N-acetil-B-glucosaminidasa, fosfatasa alcalina). Los factores de riesgo son: asociación con **cefalotina**, edad avanzada, sexo femenino, hepatopatía concomitante, hipotensión al inicio del tratamiento, asociación a otros fármacos ototóxicos. La **espectinomicina** no es nefrotóxica.

Cefalosporinas: En general con todas se han descrito aumentos ligeros y transitorios de las cifras de urea y creatinina en el suero y disminución del aclaramiento de creatinina en aquellos enfermos con alteraciones renales previas. Nefrotoxicidad, que es más potente con **cefaloridina**. La **cefalotina** puede producir nefrotoxicidad aguda en aquellos enfermos que reciben 12 g/día, por lo que se recomienda controlar la función renal de aquellos pacientes que precisen dosis altas (más de 6 g/día). El resto de los fármacos del grupo no han mostrado nefrotoxicidad.

Lincosamidas: Nefrotoxicidad.

Penicilinas: Insuficiencia renal. Nefritis intersticial y cistitis hemorrágica (sobre todo con la **metcilina**).

Polipéptidos: La **bacitracina** puede originar nefrotoxicidad, albuminuria, uremia. Se ha asociado también a colistina con nefrotoxicidad.

Sulfamidas: Estas alteraciones no son frecuentes. Necrosis tubular y nefritis intersticial. Los compuestos menos solubles (**sulfadiazina, sulfatiazol**), empleados en dosis elevadas, se asocian a cristaluria y depósitos tubulares, sobre todo si la diuresis es escasa y el pH de la orina ácido.

Tetraciclinas: Insuficiencia renal o deterioro de una preexistente. Diabetes insípida nefrogénica.

Vancomicina: Nefrotoxicidad en pacientes con insuficiencia renal previa. Su toxicidad se incrementa cuando se asocia a aminoglicósidos y ácido etacrínico.

g) Piel

Aminoglucósidos: Dermatitis de contacto, característica de la neomicina. Eritrodermia. Urticaria, angioedema, prurito y eritema se asocian al tratamiento con **estreptomicina**.

Nitrofurantoína: Prurito, eccemas y alopecias transitorias.

Penicilinas: Rash por aminopenicilinas (**ampicilina, amoxicilina, pivampicilina y bacampicilina**), asociado a leucemia linfática aguda y crónica, mononucleosis infecciosa, citomegalovirus, infecciones respiratorias virales, salmonelosis, patología renal, hiperuricemia y tratamiento concomitante con alopurinol. Puede ser urticarial (de causa alérgica) o maculopopuloso no pruriginoso (éste a los 5-7 días del inicio del tratamiento y de 3-5 días de duración). El empleo de **penicilina** en el tratamiento de las infecciones por espiroquetas puede provocar una reacción de Jarisch-Herxheimer.

Polipéptidos: Exantema con **bacitracina**.

Quinolonas: Prurito, dermatosis, urticaria, fotodermatitis.

Sulfamidas: Exantemas morbiliformes y escarlatiniformes, urticarias, púrpuras, penfigoide, eritema nodoso, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, exantema fijo medicamentoso, fotodermatitis. Algunas reacciones cutáneas son más frecuentes en pacientes con SIDA.

Tetraciclinas: Fotosensibilización. Pigmentaciones de uñas, piel y escleróticas con la minociclina, generalmente reversibles. Exantema fijo medicamentoso, urticaria y rash, eritema multiforme, vasculitis alérgicas, exantema morbiliforme, angioedema, eccema de contacto en tratamientos tópicos, dermatitis exfoliativas, erupciones acneiformes, decoloración cutánea, fotooncolisis, prurito anogenital y enfermedad del suero.

Vancomicina: Reacción eritematosa en cara y cuello (síndrome del cuello rojo) cuando se administran rápidamente y exantemas papulosos difusos.

h) Organos de los sentidos

Aminoglucósidos: Toxicidad auditiva (**dihidroestreptomicina, neomicina, paromomicina, kanamicina**), que comienza por los tonos altos y suele ser bilate-

ral, aunque en este sentido hay excepciones. Toxicidad vestibular (**estreptomici-na, gentamicina, tobramicina**), con náuseas y vómitos, inestabilidad, sensación de vértigo, mareos y nistagmo. Sólo vuelven a la normalidad el 50 % de las lesiones ya instauradas.

Los factores de riesgo son: duración prolongada del tratamiento, administración de otros fármacos ototóxicos, insuficiencia renal previa, función audiovestibular previamente normal, edad avanzada, sepsis, deshidratación, hipertermia y antecedentes de tratamiento previo con aminoglicósidos. La frecuencia y gravedad están relacionadas con la dosis y la duración del tratamiento. Se debe recordar que la toxicidad auditiva es acumulativa por lo que es importante indagar si han sido administrados con anterioridad antes de instaurar el tratamiento. La **especti-nomicina** no es ototóxica.

Macrólidos: Pérdida auditiva en pacientes ancianos con insuficiencia renal y tratados con elevadas dosis del fármaco.

Quinolonas: Visión borrosa, fotofobia, defectos de la acomodación y alteraciones de la percepción del color.

Teicoplanina: Pérdida auditiva para altas frecuencias.

Vancomicina: Ototoxicidad causante de sordera.

i) Aparato respiratorio

Nitrofurantoína: Asma, neumonitis por hipersensibilidad.

Polipéptido: Si **polimixina B** se emplea para irrigar cavidades serosas, puede absorberse, con riesgo de paro respiratorio.

Quinolonas: Insuficiencia respiratoria aguda con **ácido nalidíxico**.

Sulfamidas: Alveolitis fibrosante, broncoespasmo, neumopatía eosinofílica y fibrosis pulmonar con eosinofilia.

Tetraciclinas: Asma bronquial y opresión torácica.

j) Sistema endocrino-metabólico

Sulfamidas: Hipotiroidismo e hipoglucemia.

k) Otros

Los antibióticos en general pueden favorecer la sobreinfección por otros microorganismos resistentes.

Cefalosporinas: Colonización o sobreinfección por *Candida spp.* o enterococos. Las cefalosporinas que poseen un radical metil-tiotetrazol en la posición 3 (**cefamandol**, **cefmetazol**, **cefminox** y **moxalactam**), pueden originar una reacción de tipo disulfiram si el paciente ingiere alcohol. La inyección intramuscular puede producir dolor, induración, calor local, etc. La inyección intravenosa durante tiempo prolongado puede producir una flebitis irritativa de tipo químico.

Cloranfenicol: El síndrome gris del recién nacido consiste en un cuadro de distensión abdominal, vómitos, flacidez, cianosis, colapso circulatorio y muerte. Reacción de Herxheimer en el tratamiento de la sífilis, la fiebre de Malta y la fiebre tifoidea. Fiebre de causa medicamentosa, hemorragias por déficit de vitamina K y, ocasionalmente, alteraciones auditivas.

Penicilinas: La presencia de sodio y potasio en las presentaciones puede producir alteraciones iónicas y retención de agua, sobre todo en aquellos pacientes con función renal disminuida. La **carbenicilina** puede provocar una hipopotasemia mayor que otras penicilinas debido a la carga de anión no reabsorbible en el túbulo renal distal.

Polipéptidos: Fiebre con **colistina**.

Teicoplanina: Reacciones locales: eritema, dolor local, tromboflebitis.

Tetraciclina: Pueden causar depresión del crecimiento del hueso y decoloración marrón-gris de los dientes, así como hipoplasia del esmalte, cuando se administra durante el desarrollo de los mismos (durante la segunda mitad del embarazo, lactancia, y 8 primeros años de vida). Miopatía transitoria aguda.

Vancomicina: El empleo de la vía intravenosa puede provocar flebitis irritativa, por lo que se recomienda diluir el antibiótico en 100-200 ml de suero fisiológico o glucosado, volumen que no deberá pasar en un tiempo inferior a una hora. Además, puede causar necrosis hística si se extravasa en el lugar de administración. Fiebre, escalofríos, shock cuando se administra velozmente.

3.2. Empleo de los antibióticos en el embarazo

Acido clavulánico (B): No se han declarado casos de trastornos congénitos por la toma de este producto durante el embarazo.

Aminoglicósidos: La administración de **kanamicina (D)** y **estreptomicina (D)** en el embarazo está desaconsejada, ya que se han producido múltiples casos de afectación del VIII par craneal, en alguno de ellos con trastornos auditivos tanto del feto como de la madre. No se han notificado más efectos nocivos sobre el

feto con los anteriores fármacos ni se han detectado anomalías congénitas en recién nacidos de madres medicadas durante el embarazo con **amikacina (C)**, **gentamicina (C)** y **neomicina (C)** a pesar de que se sabe pueden atravesar bastante bien la barrera placentaria. De todas formas, se debe ser cauto por la posibilidad de que produzcan también ototoxicidad en el feto al igual que se ha comprobado con otros aminoglicósidos.

Aunque, en general, los aminoglicósidos pueden eliminarse por la leche materna, no suelen causar problemas ya que no son bien absorbidos en el intestino del niño. A pesar de ello, se debe ser cauto, pues teóricamente estos fármacos pueden alterar la flora intestinal e interferir con los estudios microbiológicos ocasionalmente realizados por infección o sospecha de ésta en el recién nacido.

Cefalosporinas: Se ha asociado la administración de algunas cefalosporinas en el primer trimestre, como el **cefaclor (B)**, la **cefradina (B)**, la **cefalexina (B)** y la **ceftriaxona (B)** con la aparición de trastornos congénitos, especialmente cardiovasculares, aunque se desconoce si esto se debe realmente a estos fármacos o a la patología materna intercurrente (hay que citar que el tratamiento con otros antibióticos como ampicilina, amoxicilina, penicilina, eritromicina y tetraciclina no se ha relacionado con ninguna alteración congénita). El empleo de otras cefalosporinas como **cefadroxilo (B)**, **cefamandol (B)**, **cefazolina (B)**, **cefonicid (B)**, **cefoperazona (B)**, **cefotaxima (B)**, **cefotitina (B)**, **ceftazidima (B)**, **(B)**, **cefuroxima (B)**, **cefalotina (B)** o **moxalactam (C)** en cambio, no se ha relacionado con la aparición de trastornos de este tipo.

No se ha demostrado que la administración de estos fármacos en la lactancia cause trastornos en el niño, aunque, como se ha citado para otro tipo de antibióticos, no se puede descartar que sean potencialmente capaces de alterar la flora intestinal, sensibilizar al niño o alterar, cuando se requieren realizar, algunas pruebas microbiológicas. Especial cuidado hay que tener con el moxalactam, ya que al ser ácido estable puede favorecer la colonización del intestino del niño por gérmenes grampositivos.

Cloranfenicol (C): No se ha relacionado la ingesta de cloranfenicol durante el embarazo con la aparición de algún tipo de anomalía congénita. Se ha notificado un caso de síndrome gris, con colapso vascular, en un recién nacido cuya madre estuvo en tratamiento con este fármaco en el tercer trimestre del embarazo. Aunque no es de esperar la aparición de este síndrome en los lactantes a partir del contenido de cloranfenicol de la leche materna, sí existe un riesgo potencial de depresión de la médula ósea. Además, se han notificado algunos efectos adversos en estos niños, entre ellos somnolencia, vómitos tras la toma, rechazo de la misma y meteorismo intestinal.

Espectinomicina (B): No existen datos que asocien este fármaco con alteraciones en el recién nacido.

Lincosamidas: La toma de **clindamicina (B)** no parece nociva para el feto, así como tampoco está contraindicada su administración durante la lactancia. Por otro lado, no se han observado efectos adversos con **lincomicina (B)** en recién nacidos o lactantes cuyas madres estuvieron tomando este fármaco.

Macrólidos: La **eritromicina (B)** no sólo no está contraindicada en el embarazo, sino que se ha visto eficaz para reducir la colonización por estreptococo β -hemolítico en la madre y el recién nacido y para el tratamiento de las infecciones genitales por micoplasma, disminuyendo además la tasa de muerte intrauterina y de bajo peso al nacimiento. En contraposición, se ha podido observar una elevación de la glutámico-oxalacético transaminasa en un 10% de las mujeres que consumieron la sal de estolato de eritromicina en el segundo trimestre del embarazo. Al igual que ocurre con muchos de los antibióticos, aunque no se han visto trastornos en los lactantes cuya madre estuviera ingiriendo este fármaco se tiene el riesgo potencial de que altere la flora intestinal, afecte directamente al niño o interfiera con la interpretación de los resultados de las técnicas microbiológicas. Otro macrólido utilizado para el tratamiento de las criptosporidiasis y la toxoplasmosis, la **espiramicina (C)**, fármaco de elección para el tratamiento de esta última enfermedad en la mujer embarazada, no se ha asociado a ningún tipo de trastorno en el feto o el recién nacido.

Nitrofurantoína (B): No se ha descrito un incremento de los trastornos congénitos en recién nacidos cuyas madres tomaron durante el embarazo este medicamento. Tampoco se han publicado casos de anemia hemolítica en estas situaciones, a pesar de que es conocido que los eritrocitos del recién nacido son deficientes en glucosa-6-fosfato y que la nitrofurantoína puede inducir esta patología en pacientes con déficit de este enzima. El paso del fármaco a la leche materna es escaso por lo que su toma no está contraindicada en la lactancia.

Penicilina: Basándose en diversos trabajos, no parece que **amoxicilina (B)**, **carbenicilina (B)**, **dicloxacilina (B)**, **metecilina (B)**, **naftcilina (B)** **penicilina (B)** o **ticarcilina (B)** incrementen el número de defectos congénitos durante el embarazo. Existen dudas sobre el efecto de la **ampicilina (B)** o la **cloxacilina (B)**, ya que en algunos estudios se han relacionado con alteraciones cardiovasculares, lo que parece deberse a defectos en la metodología del trabajo, ya que en otros muchos no se ha podido demostrar un efecto teratógeno. Con respecto la **bacampicilina (B)** no existen datos suficientes, aunque se supone pueden ser similares a los otros fármacos del grupo.

Aunque no suponen un importante riesgo para el lactante, se debe tener en cuenta que pueden alterar la flora intestinal, sensibilizar al niño y modificar el resultado de las pruebas microbiológicas.

Quinolonas: Debido a que **ciprofloxacino (C)** produce artropatía en animales inmaduros, está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. De hecho, este medicamento puede acumularse en la leche materna, alcanzando la mayor concentración unas cuatro horas después de la última dosis.

Sulfamidas: Las sulfamidas no deben administrarse en los últimos meses del embarazo, ya que pueden aumentar los niveles de bilirrubina no conjugada en sangre fetal con riesgo de kernicterus. Debemos también recordar que el sistema de la acetil transferasa es inmaduro en el feto, por lo que pueden aumentar los niveles de sulfonamida libre en sangre fetal, aumentando aún más el riesgo de kernicterus. La administración de **trimetoprima-sulfametoxazol (C)** no se ha relacionado de forma definitiva la toma de esta combinación durante el embarazo con el incremento de anomalías fetales, aunque es posible que haya una asociación con defectos congénitos cardiovasculares. Como es un antifolato y cruza bien la placenta se debe ser cauto en su empleo. Este fármaco tampoco está contraindicado durante la lactancia.

Tetraciclinas: Dentro de este grupo se hallan **clortetraciclina (D)**, **demeclociclina (D)**, **doxiciclina (D)**, **minociclina (D)**, **oxitetraciclina (D)** y **tetraciclina (D)**. Con la administración de cualquiera de ellas tras los 5 o 6 meses de embarazo se corre el riesgo de que los dientes deciduales se tiñan de un color amarillento, con el problema estético consiguiente. Aunque las tetraciclinas pueden pasar a la leche materna, las concentraciones séricas que pueden alcanzar en el lactante no son lo suficientemente importantes para contraindicar la administración de este compuesto durante la lactancia. La incidencia de hígado graso agudo por tetraciclinas es superior en las mujeres embarazadas. La clínica del anterior síndrome incluye ictericia, azotemia, acidosis y shock, acompañados con frecuencia de pancreatitis e insuficiencia renal. Además la tetraciclina y otros fármacos de este grupo, se asocian a malformaciones menores en el recién nacido, como es la hernia inguinal. Otras alteraciones son hipospadias, hipoplasia de miembros, pie zambo, otras anomalías óseas y cataratas.

Aunque estos fármacos pueden pasar a la leche materna, las concentraciones séricas que se pueden hallar en el lactante no son lo suficientemente altas para contraindicar su empleo durante la lactancia. Por lo demás, aunque no hay bibliografía al respecto, se debe tener en cuenta de que pueden modificar la flora intestinal, alterar las pruebas microbiológicas y ejercer un efecto directo sobre el lactante.

Vancomicina (C): No hay datos concluyentes que demuestren que este compuesto pueda alterar la capacidad auditiva o la función renal en hijos de mujeres a las que fue administrado este medicamento durante el embarazo. Tampoco se han asociado defectos congénitos a este producto. Aunque no se absorbe por vía intestinal, se debe tener en cuenta que, como con el resto de los antibióticos que pasan a la leche, es posible que este fármaco altere la flora del intestino en el lactante.

3.3. Interacciones con los antibióticos

Analgésicos: La administración de diversos AINEs pueden reducir la eliminación renal de los *aminoglicósidos*, incrementando sus concentraciones. La *indometacina* y el *ácido acetil-salicílico* (3-4 g/día) prolongan también la vida media de las *penicilinas* al bloquear la secreción tubular de las mismas. *Indometacina*, *fenilbutazona* y *salicilatos* desplazan las sulfamidas de su unión a la *albúmina*.

Anestésicos: Los *aminoglicósidos* potencian la supresión respiratoria inducida por los agentes *bloqueantes neuromusculares*, ya que facilitan el bloqueo producido por *succinilcolina*, *atracurio* y *vecuronio*. En algunos casos se hace necesaria la ventilación mecánica o la administración de anticolinesterásicos o calcio para antagonizar este efecto.

Existe un mayor riesgo de nefrotoxicidad (se conocen casos fatales) por *metoxifluorano* cuando éste se administra a pacientes en tratamiento con *tetraciclina*, *kanamicina* o *gentamicina*.

Antiarrítmicos: La administración oral de *aminoglicósidos* (*neomicina*) con *digoxina* conlleva una menor absorción de este antiarrítmico.

Trimetoprima con *procaína*.

Antibióticos entre sí: La asociación de *cefalosporinas* con *aminoglucósidos* supone un incremento del riesgo de nefrotoxicidad de ambos por separado. *Gentamicina* y *cefalotina* pueden desencadenar un fracaso renal agudo.

La mezcla en el mismo frasco de una *penicilina* con un *aminoglucósido* puede causar la inactivación de ambos fármacos.

La *neomicina* disminuye la absorción de *penicilina V*.

Imipenem no debe asociarse nunca con otros betalactámicos por ser un potente inductor de betalactamasas.

La administración de *cloranfenicol* puede disminuir teóricamente la acción de las *penicilinas*, aunque en la fiebre tifoidea se ha podido comprobar que la

administración conjunta de cloranfenicol y ampicilina es más eficaz que la de cada uno por separado.

Por las mismas razones la administración de una *tetraciclina* puede reducir la eficacia de las *penicilinas*.

Carbenicilina, *ticarcilina* y posiblemente otros antibióticos de su grupo inactivan químicamente los *aminoglicósidos* en pacientes con insuficiencia renal. Por ello, lo recomendable es evitar la combinación en estos pacientes de los dos tipos de medicamentos o, cuando esto es inevitable, monitorizar los niveles de aminoglicósidos.

La combinación de *vancomicina* y *aminoglicósidos* puede incrementar la nefrotoxicidad. Por ello, se deben monitorizar los niveles de ambos fármacos para mantenerlos dentro del rango terapéutico.

Anticoagulantes: *Aminoglicósidos*, *ácido nalidíxico*, *cloranfenicol*, algunas *cefalosporinas* (*cefamandol*, *cefoperazona*, *cefotetan* y *moxalactam*), **cotrimoxazol**, *eritromicina*, *penicilina G*, *quinolonas* (*ciprofloxacino*, *norfloxacino*, *ofloxacino*), *sulfamidas* pueden potenciar la acción hipotrombinémica de los anticoagulantes orales. En el caso de las cefalosporinas es recomendable emplear otra diferente a las citadas para evitar esta interacción. En todos ellos, se debe hacer una monitorización frecuente de la actividad de protrombina.

A diferencia de los casos previos, algunas penicilinas como la *dicloxacilina* y la *nafcilina*, disminuyen la acción de los anticoagulantes orales.

La *heparina* interfiere en la determinación de los niveles plasmáticos de AG, dando cifras más bajas. Posiblemente se deba a la unión del antibiótico con ella.

Anticonceptivos orales: La administración concomitante de *ampicilina* o *tetraciclinas* y *estrógenos*, puede reducir la circulación enterohepática de éstos, disminuyendo su eficacia (embarazos no planeados). Por ello, cuando se emplean estas combinaciones puede ser conveniente emplear otros métodos anticonceptivos suplementarios. La hemorragia por vía vaginal puede sugerir que la interacción se está produciendo.

Antidiabéticos orales: La combinación de *cloranfenicol* con *tolbutamida* o *clorpropamida* puede potenciar su efecto hipoglucemiante al prolongar su vida media. Además, las *sulfamidas* (*cotrimoxazol*) pueden potenciar también su efecto.

Antiepilepticos: Mientras que el *cloranfenicol* puede disminuir el metabolismo del *fenobarbital*, éste, a su vez, puede inducir el metabolismo del primero.

Los niveles de **fenitoína** pueden también incrementarse cuando ésta se asocia con **cloranfenicol**.

Por otra parte, la **eritromicina** inhibe el metabolismo de la **carbamecequina**, pudiendo ocasionar toxicidad.

El *sulfametizol* y el *sulfafenazol* pueden incrementar las concentraciones de *fenitoína*.

Fenobarbital y *carbamecequina* inducen el metabolismo de la *doxiciclina* disminuyendo sus concentraciones séricas.

La administración de *fenitoína*, puede ocasionar un descenso de los niveles de *doxiciclina*. Cuando se requiere la utilización de una tetraciclina es recomendable emplear otra diferente a la *doxiciclina*.

Anestésicos fluorados: La asociación de *tetraciclinas* con *anestésicos fluorados* puede favorecer la toxicidad renal.

Antigotosos: La combinación de *alopurinol* con *ampicilina* se asocia a exantema. *Probenecid* prolonga la vida media de las *penicilinas* al disminuir su excreción urinaria. *Probenecid* y *sulfonpirazona* desplazan las sulfamidas de la albúmina.

Antihipertensivos: La *ampicilina* disminuye la absorción de los β -bloqueantes orales (*atenolol*).

Antihistamínicos: Se pueden producir arritmias al asociar **eritromicina** con **terfenadina**, ya que el antibiótico inhibe su metabolismo. *Difenhidramina* puede enmascarar los signos de toxicidad vestibular.

Antimicóticos- La combinación de **anfotericina B** y **aminoglicósidos** puede inducir nefrotoxicidad.

Antimigrañosos: Está contraindicada la administración de *roxitromicina* con *derivados del cornezuelo de centeno*, especialmente *ergotamina* y *dihidroergotamina*.

Antineoplásicos: Cuando se administra *cotrimoxazol* tras *metotrexate*, la toxicidad de este compuesto (pancitopenia) se puede ver incrementada. Esto puede deberse tanto al efecto antifolato de ambos compuestos, como a que *cotrimoxazol* inhibe la secreción renal de *metotrexate*. El empleo de ácido fólico para prevenir el desarrollo de una anemia megaloblástica puede ser necesario. También las *penicilinas* pueden incrementar la concentración de este compuesto.

Antiparasitarios: Al asociar **trimetoprim** y **dapsona** pueden incrementarse los niveles de ambos fármacos, lo que conlleva un mayor riesgo de toxicidad por la dapsona.

Antituberculosos: La *rifampicina* es un inductor del metabolismo del *cloranfenicol*, por ello se debe evitar su combinación cuando ésta no sea estrictamente necesaria.

Antiulcerosos: La biodisponibilidad de la *cefpodoxima* puede disminuir cuando se asocia a antiácidos. Por ello, se debe separar su administración al menos de 2 a 3 horas.

Sucralfato puede disminuir la absorción de *ciprofloxacino* y *norfloxacino*. Por ello, se debe separar la administración de estos dos tipos de fármacos en varias horas para evitar su interacción. Los *antiácidos* no son una buena alternativa para sustituir el sucralfato, ya que también pueden bloquear la absorción de *ciprofloxacino*, *norfloxacino*, *ofloxacino*, *enoxacino*, etc.

Los **antiácidos con iones divalentes o trivalentes** (calcio, aluminio y magnesio) y, en menor medida, el **bicarbonato sódico**, pueden disminuir la absorción oral de **tetraciclinas**, disminuyendo su eficacia. Por ello, se debe separar su administración en una o dos horas.

El *subsalicilato de bismuto* puede disminuir la absorción de las *tetraciclinas* disminuyendo sus concentraciones.

Antivirales: *Zidovudina* puede interaccionar con *cotrimoxazol*, potenciando el riesgo de reacciones adversas. Por ello, se deberá realizar una monitorización de los parámetros hematológicos.

Los *aminoglicósidos* pueden disminuir la eliminación renal de *zalcitabina*, con lo que se eleva el riesgo de neuropatía, por lo que sólo se deben emplear combinados cuando sea preciso.

Bloqueantes neuromusculares: La **polimixina** tiene un efecto bloqueante muscular que puede incrementar el efecto de aquellos fármacos.

Los **aminoglicósidos** pueden producir bloqueo neuromuscular que puede potenciar el producido por **succinilcolina**, **atracurio** y **vecuronio**, potenciando la supresión respiratoria de estos bloqueantes. Esto hace que aquellos antibióticos deban ser utilizados cautelosamente durante la intervención quirúrgica y el período postoperatorio. Se ha obtenido la mejoría en algunas ocasiones al tratar esta complicación con agentes anticolinesterásicos o calcio.

Diuréticos: La asociación de **ácido etacrínico** y **aminoglicósidos** incrementa el riesgo de ototoxicidad de ambos por separado. También se ha observado

este efecto con *furosemida* y *clorotiazida*. Las *sulfamidas* incrementan la acción de los *diuréticos tiazídicos* al desplazarlos de su unión proteica. La combinación de diuréticos con *tetraciclinas* puede favorecer la aparición de toxicidad renal.

Drogas de abuso: Algunas **cefalosporinas** (**cefamandol**, **cefoperazona**, **cefotetán**, **moxalactam**) y el **metronidazol** pueden inducir un efecto antabús cuando se asocian al consumo de **alcohol**.

Hierro: Las sales de hierro pueden ligarse a las *tetraciclinas*, la *ciprofloxacino* y, posiblemente, otras quinolonas disminuyendo su absorción. Por ello, se debe evitar administrar concomitantemente ambos fármacos, ya que los niveles séricos de ciprofloxacino pueden hacerse insuficientes. Si es necesario, se puede administrar la sal de sulfato ferroso 3 horas antes o 2 horas después de la toma de la tetraciclina para disminuir la interacción entre ellas.

Hipnóticos: La administración de *eritromicina* incrementa la biodisponibilidad de *midazolam* y *triazolam*, pudiendo producirse un incremento de la somnolencia por esta benzodiacepina.

Hipolipemiantes: La administración de *eritromicina* con *lovastatina* puede producir rhabdomiolisis. Por esta razón, hay que tener siempre en mente la posibilidad de que suceda este trastorno.

Inmunosupresores- El riesgo de toxicidad renal incrementa con la administración de *ciclosporina* y *aminoglicósidos*.

La toxicidad renal puede ser consecuencia de combinar **ciclosporina** con **eritromicina**, inhibidor del metabolismo de aquella. En estos casos, siempre es necesario determinar seriadamente los niveles séricos de ciclosporina. Otros fármacos, como la *roxitromicina* pueden también incrementar las concentraciones plasmáticas de el inmunosupresor.

El *cotrimoxazol* puede interaccionar de diversas formas con la *ciclosporina*. Mientras que puede incrementar el efecto nefrotóxico de la ciclosporina, paradójicamente puede disminuir la acción del inmunosupresor haciendo nula su eficacia.

Minerales- Aquellos preparados con una concentración considerable de iones de *calcio*, *magnesio* y *zinc*, pueden disminuir la absorción de las *tetraciclinas* al ser queladas por aquellos cationes. Por esta razón, tampoco se deberían administrar junto a las tetraciclinas diversos alimentos, como la leche con importantes concentraciones de estos elementos.

Neurolépticos: *Eritromicina* puede inhibir el metabolismo de *clozapina*, con riesgo de intoxicación por este antipsicótico.

Xantinas- Se produce una doble interacción entre *eritromicina* y *teofilina*, ya que ésta puede disminuir la concentración del antibiótico, y la eritromicina inhibe el metabolismo de la xantina.

Ciprofloxacino, *enoxacino*, *norfloxacino* y *perfloxacino* pueden aumentar las concentraciones de *teofilina*, incrementando el riesgo de intoxicación por la misma.

Acido pipemídico, *ciprofloxacino*, *enoxacino* y *norfloxacino* puede incrementar los efectos de la *cafeína* al elevar sus niveles mediante la inhibición de su metabolismo.

3.4. *Intoxicación por antibióticos*

a) **Intoxicación por antibióticos en general**

En la mayoría de las ocasiones, la ingesta de elevadas dosis de antibióticos causa mínimos problemas. La sobredosis de **cefalosporinas** y **eritromicina** está exenta prácticamente de riesgos. Los efectos que puede causar la toma de altas dosis de penicilina por vía oral, prácticamente se reducen a molestias gastrointestinales. De todas formas, la administración repetida de cantidades importantes de este antibiótico por vía parenteral se ha relacionado con toxicidad del SNC, en la que se puede incluir desde anomalías en el estado mental hasta convulsiones resistentes a los antiepilépticos. Esto podría ser una manifestación de la administración intravenosa de preparaciones de penicilina procaína para uso intramuscular. Mientras que, al igual que en el caso previo, la toxicidad grave por la ingesta aguda de abundante cantidad de tetraciclinas es excepcional, la toma de elevadas dosis de forma crónica puede ocasionar hipertensión intracraneal benigna y un síndrome Fanconi-like (poliuria, polidipsia, glucosuria e hipokaliemia). En cuanto a la intoxicación por **quinolonas**, no hay casi bibliografía al respecto.

b) **Intoxicación por cloranfenicol**

Clínica

Se ha relacionado la aparición de depresión de la médula ósea con la ingesta de cloranfenicol, suceso que ocurre más frecuentemente cuando se ingieren altas dosis del fármaco. Este trastorno es progresivo y reversible cuando se retira el fármaco.

No sólo se han descrito casos del síndrome gris por cloranfenicol en bebés, sino también en niños mayores y adultos. La clínica puede comprender vómitos, distensión abdominal y diarrea, así como posteriormente hipotermia, hipotensión, palidez y cianosis.

Aunque se ha correlacionado el nivel pico de cloranfenicol sérico con la toxicidad, el empleo de este parámetro es complicado, debido a la corta vida media del compuesto en el adulto así como por la escasa disponibilidad de la técnica.

Tratamiento

La rápida absorción del cloranfenicol conlleva el que la inducción del vómito o el lavado gástrico sólo sean efectivos dentro de la primera hora de la ingesta. Debido a que estos métodos pueden retrasar la administración de carbón activado, hay que plantearse en cada situación que pauta se debe seguir.

En algunas situaciones, como en el síndrome gris, habrá que dar soporte respiratorio al paciente, así como administrar volumen líquido en caso de hipotensión y corregir el desbalance electrolítico. La hemoperfusión puede ser eficaz en determinadas circunstancias.

4. ANTICOAGULANTES

4.1. Efectos adversos

a) Sangre: Las hemorragias constituyen el grupo de reacciones adversas más frecuentes que se producen con los anticoagulantes orales. Cuando se presentan hemorragias a nivel urinario y digestivo se debe descartar la existencia de una lesión sangrante oculta. Aunque pueden ocasionar un sangrado uterino considerable, habitualmente la menstruación no suele verse afectada. Por otra parte, el riesgo de hemorragia ovárica se ve incrementado durante la ovulación. Se han notificado raros casos de infarto hemorrágico, vasculitis, necrosis cutánea, hematoma retroperitoneal, neuropatía compresiva secundaria a hemorragia adyacente, y hemorragia y ruptura hepáticas. También se han notificado graves casos de hemorragia adrenal causante de insuficiencia suprarrenal aguda.

Otros trastornos hemáticos que pueden aparecer son agranulocitosis, leucopenia y eosinofilia.

b) Piel: Alopecia, urticaria, dermatitis. Necrosis o gangrena cutáneas.

c) Aparato gastrointestinal: Náuseas, vómitos, anorexia, dolores abdominales, diarrea, hepatitis, hepatotoxicidad e ictericia.

d) Otros: Fiebre, síndrome de los “pulgares púrpura”, reacciones de hipersensibilidad, priapismo, úlceras mucosas, nefropatía.

4.2. Empleo de los anticoagulantes en el embarazo

El empleo de los derivados de la **cumarina (D)** en el embarazo no es recomendable, ya que a él se han asociado: embriopatía, defectos del sistema nervioso central, abortos espontáneos, mortinatos, prematuridad y hemorragias. De hecho a la embriopatía se le ha dado el nombre de síndrome fetal por warfarina, por consumo de estos fármacos en el primer trimestre, que consiste en hipoplasia nasal con defectos en el desarrollo del septo nasal y aplastamiento de la nariz, distress respiratorio neonatal por obstrucción de las vías aéreas superiores, bajo peso al nacimiento, defectos oculares, hipoplasia de las extremidades, retraso en el desarrollo, convulsiones, alteraciones cardíacas, etc.. El consumo de estos medicamentos en cualquiera de los trimestres del embarazo puede favorecer la aparición de diversas anomalías neurológicas (agenesia del cuerpo calloso, enfermedad de Dandy-Walker, atrofia cerebelosa, encefalocele, retraso mental, etc). Según los estudios realizados a este respecto, sólo un 70% de los embarazos de mujeres consumidoras de derivados de la cumarina resultan en el desarrollo de un niño normal.

El empleo de **enoxaparina (B)**, un compuesto heparínico de bajo peso molecular, en cambio, no conlleva riesgos importantes para el feto, ya que debido a su elevado peso molecular no cruza la barrera placentaria. Aunque se han notificado complicaciones fetales con la administración de **heparina (C)**, éstas, si realmente existen, deben producirse por un efecto indirecto, ya que la heparina tampoco atraviesa la placenta. La utilización de ambos compuestos puede ocasionar osteopenia en la madre durante el embarazo.

No se han publicado alteraciones en los niños lactantes de madres en tratamiento con warfarina ni dicumarol, de hecho no se ha detectado el primer compuesto en muestras de leche de estos pacientes, por lo que sería la warfarina el fármaco de elección durante la lactancia. Tampoco está contraindicada, por similares razones la enoxaparina durante la lactancia.

4.3. Interacciones de los anticoagulantes

Antes de enumerar las distintas interacciones que estos fármacos pueden tener con el resto de los medicamentos, es importante indicar que se debe evitar administrar éstos por vía intramuscular, ya que pueden producirse hematomas en las áreas adyacentes.

Analgésicos: La **aspirina** prolonga el tiempo de hemorragia al combinarla tanto con **anticoagulantes orales** como con **heparina**. Además, a altas dosis tiene un efecto hipotrombinémico intrínseco y se tiene más riesgo de ocasionar una lesión en la mucosa gástrica. Por ello, cuando no se busca más que obtener un

efecto analgésico es preferible emplear en primer lugar paracetamol y si esto no es posible, resulta insuficiente y/o se requiere un salicilato se puede optar por un salicilato no acetilado para evitar un deterioro de la función plaquetaria. Otros AINEs que pueden aumentar la acción de estos fármacos son *diflunisal*, *flurbiprofeno*, *ketoprofeno*, *meclofenamato*, *ácido mefenámico*, *piroxicam* y *sulindac*. Se cree que diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno, no alteran de forma importante la acción de los anticoagulantes orales, aunque se debe ser cauto con ellos, ya que disminuyen la acción plaquetaria y pueden lesionar la mucosa gástrica. Con todo, si se requiere emplear un AINE, es preferible administrar alguno de estos tres fármacos. Especial cuidado se debe tener con no administrar fenilbutazona, ya que disminuye el metabolismo de la warfarina, puede desplazarla de su unión a las proteínas y es, como los demás, gastrolesiva y antiplaquetaria.

Antiarrítmicos: *Anticoagulantes orales* con *amiodarona*, *propafenona* y *quinidina*.

Antibióticos: *Acido nalidíxico*, *aminoglicósidos*, *cefalosporinas*, *cloranfenicol*, **cotrimoxazol**, *eritromicina*, *penicilinas*, con **anticoagulantes orales**.

Anticoagulantes entre sí: Los *anticoagulantes orales* pueden prolongar el tiempo de tromboplastina parcial activada (TPPA) en pacientes a los que se les está suministrando *heparina* y ésta a su vez puede prolongar el tiempo de protrombina en aquellos que estén medicándose con los primeros compuestos.

Anticonceptivos orales: Pueden incrementar o disminuir la acción de los **anticoagulantes orales**.

Antiepilépticos: **Anticoagulantes orales** con **fenitoína**, **fenobarbital**, **otros barbitúricos** y **carbamacepina**.

Antimicóticos: *Ketoconazol*, *miconazol* y *fluconazol* disminuyen el metabolismo hepático de la *warfarina*, incrementando su efecto. A diferencia de los anteriores la *griseofulvina* disminuye el efecto de los *anticoagulantes orales*, proceso que es gradual durante un período de varios meses.

Antineoplásicos: El metabolismo hepático de la *warfarina* y el *acenocumarol* puede verse potenciado por la *aminoglutetimida*. Por ello, cuando se piense retirar el tratamiento con aminoglutetimida y ésta se esté asociando con los citados anticoagulantes, se debe monitorizar el tiempo de protrombina para evitar la producción de hemorragias.

Antitiroideos: Aquellos fármacos que disminuyen el metabolismo inducido por las hormonas tiroideas como el **propiltiouracilo** y el **metimazol** pueden disminuir el efecto de los **anticoagulantes orales**, ya que se disminuye el catabolismo

mo de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K y por lo tanto reduce la sensibilidad a los anticoagulantes orales.

Antituberculosos: **Rifampicina** puede potenciar el metabolismo de la **warfarina**, **acenocumarol** y otros anticoagulantes orales, disminuyendo su efecto hipoprotrombinémico. Este fenómeno es máximo a los 5 a 10 días del inicio del tratamiento con rifampicina. La mejor solución es no combinar ambos tipos de compuestos, ya que el control de la anticoagulación es muy complicado.

Antiulcerosos: La *cimetidina* inhibe el metabolismo de diversos anticoagulantes orales, entre ellos la *warfarina* y el *acenocumarol*. Cuando se añade el antiulceroso a un paciente en tratamiento anticoagulante, este efecto se incrementa durante una o dos semanas, y tarda en volver a los estados iniciales tras retirar la cimetidina una semana. Para sortear este problema lo más práctico es prescribir al paciente ranitidina o famotidina, que no parecen modificar el metabolismo hepático de estos compuestos.

Antivirales: Monitorizar los tiempos de coagulación cuando se asocian *warfarina* y *ritonavir*.

Disulfiram: Incrementa la acción de la **warfarina**.

Drogas de abuso: Si se ingieren grandes cantidades, el *alcohol* puede incrementar la acción hipotrombinémica de los *anticoagulantes orales*. En algunos pacientes fumadores de *tabaco* puede requerirse una dosis de *heparina* superior a la habitual, debido al incremento de su tasa de eliminación.

Esteroides anabolizantes: Potencian la acción de los **anticoagulantes orales**, pudiendo producirse hemorragias más o menos graves. Entre ellos se debe citar el **danazol**, fármaco que puede incrementar los niveles de antitrombina III, así como de proteína C.

Glucagón: Incrementa la acción de la *warfarina* y posiblemente de otros fármacos de su grupo.

Hipnóticos: Diversos **barbitúricos** disminuyen el efecto de los **anticoagulantes orales**, posiblemente mediante inducción de su metabolismo hepático.

Hipoglucemiantes: El efecto de la *tolbutamida* y la *clorpropamida* se ve incrementado al asociarlas con *dicumarol*. Este efecto no parece ocurrir con la *warfarina*, por ello, cuando se requiere anticoagular a un paciente diabético en tratamiento por vía oral es preferible emplear la *warfarina*.

Hipolipemiantes: La *colestiramina* y quizás el *colestipol* se unen en el aparato gastrointestinal a los anticoagulantes orales dificultando su absorción. Cuan-

do se requiere el empleo de resinas de unión junto a aquellos fármacos es preferible emplear el colestipol, ya que parece que interacciona en menor medida con la warfarina. Aunque dar el anticoagulante tras seis horas de aporte de la colestiramina puede disminuir este efecto interactivo, debido a que tanto la *warfarina* como otros anticoagulantes circulan por la vía enterohepática, la colestiramina puede seguir ligándose a estos anticoagulantes disminuyendo su acción. A diferencia de estos compuestos, la *lovastatina* aumenta la acción de los anticoagulantes orales, efecto que parece ser de mínima o nula importancia con sinvastatina o pravastatina. Por ello, cuando haya que emplear este tipo de fármacos lo ideal es emplear estos dos últimos, aunque siempre haciendo una monitorización cuidadosa del tiempo de protrombina. Otros medicamentos que también incrementan la acción anticoagulante en presencia de *warfarina* son *gemfibrocilo* y *clofibrato*, aunque parece ser de menor importancia.

Hipouricemiantes: *Alopurinol* potencia el efecto hipotrombinémico de los anticoagulantes orales. La *sulfipirazona* puede también interaccionar de forma importante con la *warfarina* incrementando sus concentraciones al inhibir su metabolismo hepático. Por ello, el empleo de este uricosúrico está contraindicado en los pacientes anticoagulados. Cuando el tratamiento con sulfipirazona es imprescindible y se va a anticoagular al paciente se puede optar por la fenprocumona, que no interacciona con aquel fármaco.

Hormonas tiroideas: Pueden potenciar la acción de los *anticoagulantes orales* al emplearse en pacientes hipotiroideos.

Vitaminas: Mientras que los pacientes en tratamiento con *anticoagulantes orales* deben evitar la toma de *vitamina E*, debido a que ésta potencia la acción de los primeros, la ingesta de altas cantidades de *vitamina K* puede bloquear su acción anticoagulante. Por ello, alimentos con altas cantidades de esta vitamina como los espárragos, la lechuga, el hígado bovino, las espinacas, los tomates, etc., si se toman en importantes cantidades, pueden modificar los valores del tiempo de protrombina. A pesar de todo, lo importante es mantener una dieta similar a la del comienzo del tratamiento, contenga o no estos nutrientes.

4.4. Intoxicación por anticoagulantes

Clínica

Consiste en el sangrado de distintas regiones u órganos del cuerpo. Entre otras cosas puede evidenciarse epístaxis, gingivorragias, equímosis conjuntival, sangre en el esputo o el vómito, hematuria, metrorragias y menorragias, melenas, petequias, hematomas, etc.. Para el diagnóstico es fundamental conocer el valor del tiempo de protrombina.

Tratamiento

En la mayoría de los casos se basa en dejar al enfermo sin medicación anti-coagulante hasta que el tiempo de protrombina sea el adecuado. El paciente debe mantenerse en reposo y en una habitación sin obstáculos para desplazarse si es necesario. Cuando el tiempo de protrombina es superior a 2 veces el control, en un enfermo sin hemorragias, se puede administrar vitamina K₁ (10-20 mg/24 h i.m.) durante 2-3 días. Cuando el paciente está sangrando activamente se puede administrar la vitamina a dosis de 25-50 mg/12-24 h i.v.. La pauta para los niños es de 0,6 mg/kg de peso. La transfusión de plasma fresco o factores de la coagulación sólo está indicada en este último caso o cuando el tiempo de protrombina supera el triple del control.

Las complicaciones más graves son el sangrado gastrointestinal masivo, con el que hay que transfundir hemoconcentrados, y la hemorragia intracraneal, que hay que detectar precozmente.

5. ANTICONCEPTIVOS

5.1. *Reacciones adversas*

a) **Sistema cardiovascular:** Son los más graves. La incidencia de tromboflebitis y tromboembolismo se ve incrementada con el consumo de los anticonceptivos orales. Esta última patología es más frecuente cuando la dosis de estrógenos es más elevada. En estos pacientes se observa una mayor agregación plaquetaria, una aceleración de la coagulación sanguínea, una alteración de las concentraciones sanguíneas de algunos factores de la coagulación y una alteración de la actividad fibrinolítica. La incidencia de trombosis cerebral y coronaria también se halla incrementada. La incidencia de infarto de miocardio fatal y no fatal aumenta de dos a cinco veces. Estos compuestos pueden favorecer la aparición de hipertensión arterial, que ocasionalmente puede ser bastante grave. En general, esta hipertensión es reversible. La mortalidad por todos estos trastornos en común puede verse incrementada de dos a cuatro veces; ésta es más evidente en mujeres mayores de 35 años y que tienen otros factores de riesgo. El empleo de preparados con menores cantidades de estrógenos y progestágenos reduce, pero no elimina los riesgos.

b) **Oncogénesis:** Los estrógenos pueden ser causantes de carcinomas vaginales, uterinos y, posiblemente, mamarios. Asimismo, se han asociado a otros tipos de tumores, como los adenomas hepáticos y hepatomas, siendo los primeros reversibles si se retira la medicación. La incidencia de carcinoma de endometrio disminuye cuando se asocian progestágenos a los estrógenos.

- c) **Aparato digestivo:** Náuseas, vómitos. Colestasis, ictericia.
- d) **Sistema nervioso:** Depresión, astenia y apatía.
- e) **Ojos:** Sensibilidad corneal, trombosis retiniana, neuritis óptica, diplopía y otros.
- f) **Piel:** Erupciones cutáneas, fotosensibilidad, alopecia, hirsutismo y cloasma.
- g) **Otros:** Mareos, cefaleas, molestias mamarias, incremento del peso e intolerancia a la glucosa. Las hemorragias menstruales irregulares son más frecuentes al comienzo del tratamiento, y son menos importantes con aquellos compuestos con mayor dosis de estrógenos. Hipertrofia gingival y hemorragia de las encías. Disminución de la absorción de folatos, con casos raros de anemia por esta razón.

5.2. *Empleo en el embarazo de los anticonceptivos*

No existen datos definitivos que demuestren la teratogenicidad de los **anticonceptivos orales (X)** en general (sin especificar si estrógenos o progestágenos), aunque algunos autores han denominado VACTERL a un complejo de malformaciones que podrían relacionarse con su ingesta. Los trastornos que incluye este acrónimo son vertebrales, anales, cardíacos, traqueales, esofágicos, renales, radiales y de los miembros (limbs). Sí en cambio, estos productos pueden afectar el desarrollo de los órganos sexuales, pudiéndose producir masculinización en el caso de los fetos femeninos, aunque no pseudohermafroditismo en los varones. También se han notificado ictericia en los neonatos.

En cuanto a los estrógenos en concreto, se ha asociado su toma con trastornos cardiovasculares, oftalmológicos y auriculares, así como con el síndrome de Down.

La toma de anticonceptivos orales durante la lactancia puede relacionarse con un acortamiento de la duración de la misma, una reducción de la producción láctea, una alteración en la composición nitrogenada de la leche, así como bajo peso e hipertrofia mamaria en el niño. Sin embargo, no existe una contraindicación absoluta de su ingesta en este periodo.

5.3. *Interacciones de los anticonceptivos*

Antibióticos: *Penicilina y tetraciclina* con los *anticonceptivos orales*.

Antiepilépticos: *Carbamacepina, fenitoína, fenobarbital y primidona* son inductores del metabolismo de los *anticonceptivos*, por lo que pueden disminuir

sus concentraciones. Igualmente, estos fármacos pueden incrementar las concentraciones de fenitoína al inhibir su metabolismo.

Antimicóticos: No se conoce bien la razón por la que *griseofulvina* puede desencadenar irregularidades menstruales o incrementar el riesgo de embarazo en pacientes que están tratándose con *anticonceptivos orales*. En estos casos lo recomendable es incrementar la dosis de anticonceptivos o emplear otros sistemas de anticoncepción durante y un ciclo después del tratamiento con el antimicótico.

Antituberculosos: La administración de *rifampicina* a mujeres en tratamiento con *anticonceptivos orales* puede facilitar la aparición de irregularidades menstruales y la ovulación e incluso conllevar un fracaso en el tratamiento anticonceptivo, por inducción enzimática.

Antivirales: Se ha apreciado que *ritonavir* puede disminuir el AUC de *etilestradiol* en un 41 %, por lo que debe plantearse el incremento de las concentraciones del anticonceptivo o la sustitución de éste por otros que no se vean interferidos por el antiviral.

Corticoides: Los *anticonceptivos orales* pueden potenciar la acción de *hidrocortisona*, *prednisolona* y, posiblemente, de otros corticoides por un mecanismo no bien conocido.

Drogas de abuso: El riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares con **anticonceptivos orales** se encuentra incrementado en los consumidores de **tabaco**. Por ello, el empleo de aquellos compuestos está contraindicado en los sujetos fumadores.

Inmunosupresores: Los niveles de *ciclosporina* pueden incrementarse al asociar a este fármaco anticonceptivos orales. Este proceso puede desarrollarse gradualmente durante varias semanas, por lo que si se opta por esta asociación se deben monitorizar los niveles más intensivamente durante este período. De todas formas, debido a las posibles complicaciones que puede suponer esta interacción lo recomendable es prescindir del consumo de los anticonceptivos orales, sustituyéndolos, si es preciso, por otros sistemas preventivos.

5.4. Intoxicación por anticonceptivos

La sobredosis de anticonceptivos orales puede originar náuseas. No se han notificado efectos graves importantes tras la ingesta aguda de altas cantidades de anticonceptivos orales en niños pequeños.

6. ANTIDEPRESIVOS

6.1. *Efectos adversos*

a) **Sistema cardiovascular**

Antidepresivos tricíclicos: La hipotensión ortostática es el efecto adverso importante más común de los antidepresivos tricíclicos. Puede desencadenar caídas, que en los ancianos pueden traducirse en fracturas óseas y lesiones cefálicas. En este caso el efecto puede aparecer a bajas dosis y no empeorar a concentraciones superiores. Entre los antidepresivos tricíclicos la nortriptilina parece producir menos alteraciones de este tipo que los demás fármacos de su grupo. Aunque en muchas ocasiones este trastorno puede solventarse simplemente con poner en decúbito al paciente, en otras es necesario administrar fluidos intravenosos para recuperar las cifras tensionales normales. Dentro de los efectos cardiotóxicos de los antidepresivos tricíclicos se pueden citar taquicardia sinusal, taquiarritmias supraventriculares, taquicardia y fibrilación ventriculares, prolongación de los intervalos PR, QT y QRS, bloqueos de rama, bloqueo cardíaco de primero, segundo y tercer grados y modificaciones en la onda T y en el segmento ST. Por ello, estos fármacos están contraindicados en pacientes con bloqueo bifascicular, bloqueo de rama izquierda y prolongación del intervalo QT.

IMAOs no selectivos: Los IMAO también pueden producir hipotensión postural. Paradójicamente, se pueden producir crisis hiperadrenérgicas con hipertensión grave que puede causar hemorragias cerebrales e incluso muerte durante el tratamiento con los IMAO no selectivos por combinación con fármacos simpaticomiméticos u otras aminas presoras, como la tiramina. Junto a ello pueden presentarse cefalea intensa, sudoración, irritabilidad neuromuscular, midriasis y arritmias cardíacas. Su tratamiento consiste en el empleo de fentolamina a dosis de 5 mg por vía intravenosa, que se pueden repetir tanto como sea necesario, tras lo que se puede administrar por vía intramuscular a dosis de 0,25-0,5 mg cada 4 a 6 horas en las primeras 12 a 36 horas. También puede utilizarse el nitroprusiato sódico para controlar la hipertensión e incluso en los casos leves clorpromazina

Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS): Bradicardia con **fluvoxamina**.

Mirtazapina: Hipotensión arterial, palpitaciones, taquicardia.

Moclobemida: Se pueden producir crisis hipertensivas si se emplea en pacientes con tirotoxicosis.

Nefazodona: Hipotensión ortostática y, excepcionalmente, síncope.

Trazodona: Hipotensión ortostática. A diferencia de los anteriores fármacos, la trazodona no ejerce efectos similares a la quinidina, de todas formas como no hay estudios que demuestren totalmente su inocuidad se debe tener mucha precaución cuando se prescribe a enfermos con trastornos cardíacos.

Venlafaxina: Hipotensión postural, sobre todo a altas dosis. Hipertensión. Palpitaciones.

b) Aparato digestivo

Antidepresivos tricíclicos: Efectos anticolinérgicos no graves son la sequedad de boca y el estreñimiento

IMAOs no selectivos: Sequedad de boca y estreñimiento. También se han relacionado con la aparición de diarrea y náuseas, así como de hepatitis.

ISRS- Los ISRS (**fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, fluvoxamina**) producen frecuentemente náuseas, anorexia, pérdida de peso, diarrea, estreñimiento y sequedad de boca. Elevación reversible de las enzimas hepáticas con **fluvoxamina y paroxetina**. Los efectos adversos gastrointestinales son más frecuentes con **fluvoxamina** que con **fluoxetina**.

Maprotilina: Los efectos anticolinérgicos, aunque pueden aparecer son menos frecuentes que los de la **amitriptilina**.

Mirtazapina: Sequedad bucal y mal sabor de boca. Náuseas, vómitos, estreñimiento, dispepsia.

Moclobemida: Náuseas. Elevación de las enzimas hepáticas.

Nefazodona: Sequedad de boca, náuseas, estreñimiento.

Trazodona: No es rara la aparición de vómitos y náuseas durante la terapia con trazodona.

Venlafaxina: Náuseas, sequedad de boca y estreñimiento. Más infrecuentes: anorexia, dispepsia, dolor abdominal, vómitos y ganancia de peso. Elevación reversible de las enzimas hepáticas.

c) Aparato genito-urinario

Antidepresivos tricíclicos: La retención urinaria por acción anticolinérgica es un efecto grave producido por los antidepresivos tricíclicos. Como tratamiento de este problema se puede inyectar ureocolina 2,5 a 5 mg por vía subcutánea o, si es necesario, insertar una sonda urinaria para sortear esta obstrucción.

IMAOs no selectivos- En algunas ocasiones, fundamentalmente en el enfermo anciano, pueden producir retención urinaria. Impotencia y anorgasmia.

ISRS: Disfunción sexual, incluyendo impotencia y problemas de eyaculación. Se ha propuesto el tratamiento de estos efectos adversos con varios fármacos como amantadina, bupropion, buspirona, ciproheptadina y yohimbina, pero su eficacia está basada en hechos anecdóticos.

Maprotilina: Efectos adversos más infrecuentes que la **amitriptilina**.

Mirtazapina: Reducción de la libido.

Trazodona- Puede producir priapismo, a veces tan intenso que se ha necesitado realizar una intervención quirúrgica. En la mayoría de los casos estos trastornos se producen dentro de las dos primeras semanas de tratamiento. Cuando este trastorno se produce se debe retirar definitivamente el fármaco.

Venlafaxina: Disfunción sexual.

d) Ojos

Antidepresivos tricíclicos: Se pueden encontrar trastornos en la agudeza visual debido a la producción de midriasis. También pueden precipitar, por la misma razón, un ataque de glaucoma de ángulo estrecho.

ISRS: Se ha notificado un caso de glaucoma asociado a **fluoxetina**. Anisocoria y midriasis con **paroxetina** y **sertralina**.

Mirtazapina: Visión borrosa.

Nefazodona: Ambliopía y otras alteraciones visuales.

Venlafaxina: Alteraciones visuales.

e) Sistema nervioso central

Antidepresivos tricíclicos: La agitación y el delirio son dos trastornos anticolinérgicos de carácter grave. En estos casos se puede dar salicilato de fisostigmina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa que cruza la barrera hematoencefálica. Debido a su importante toxicidad se emplea exclusivamente en el tratamiento de las convulsiones y el delirio intratables.

IMAOs no selectivos: La **tranilcipromina** puede producir agitación además de insomnio, lo que puede ser tratado con benzodiacepinas. Por otra parte, la **fenelzina** puede ocasionar sedación.

ISRS- Pueden producir ansiedad, nerviosismo e insomnio, así como ocasionalmente somnolencia, cefaleas, mareos, vértigo y disminución de la libido. Se han descrito temblores y crisis convulsivas. Efectos extrapiramidales, que aparecen con la misma frecuencia con todos los ISRS, incluyendo tics, acatisia e incluso síndrome neuroléptico maligno con **fluoxetina**. Las distonías son menos infrecuentes con **paroxetina** que con otros ISRS. Alucinaciones con este último. Síndrome de retirada, que es más frecuente con **paroxetina** que con el resto de los fármacos de su grupo, y que incluye mareos, insomnio, sudoración, náuseas, temblores y confusión. Este síndrome suele aparecer entre el primer y cuarto días de abandonar la medicación y en algunos casos ha revertido al volver a administrar el tratamiento. En dos casos sin historia de depresión mayor se produjo con la retirada de **paroxetina** un cuadro que comprendía hipomanía, agresión egodistónica en escalada, descontrol conductual e intención autolítica. Por todo ello, la discontinuación del tratamiento debe ser progresiva.

Maprotilina: Crisis convulsivas tanto en pacientes con como sin antecedentes de epilepsia. Más frecuentes a más altas dosis.

Mirtazapina: Son frecuentes somnolencia, sedación y cefaleas. También pueden observarse insomnio, agitación, inquietud y vértigo.

Moclobemida: Son los más habituales e incluyen alteraciones del sueño, mareos y cefaleas. Estados confusionales, inquietud psicomotora y agitación en pacientes deprimidos.

Nefazodona: Astenia, mareos, somnolencia, parestesias, confusión y ataxia.

Venlafaxina: Cefalea, insomnio, somnolencia, mareos, astenia, ansiedad, temblor, parestesias y agitación.

f) Piel

ISRS: Se ha descrito sudoración profusa, prurito y exantemas cutáneos como la urticaria. En este caso retirar su administración. Caída de pelo. Los efectos a nivel cutáneo son menos infrecuentes con **fluoxetina** que con **fluvoxamina**.

Maprotilina: No son raros los exantemas cutáneos. Vasculitis reversible.

Mirtazapina: Sudoración y enrojecimiento.

Venlafaxina: Sudoración, exantemas cutáneos.

g) Reacciones de hipersensibilidad

ISRS: En casos raros se han descrito con los exantemas cutáneos asociados a fluoxetina alteraciones sistémicas, incluyendo órganos como los pulmones, híg-

do y riñones, lo que podría estar relacionado con una vasculitis. Es por ello por lo que en caso de exantema asociado al tratamiento con **fluoxetina** debe retirarse su administración.

h) Otros

ISRS: Alteración reversible de la agregación con **fluoxetina**. SIADH con **fluoxetina** e hiponatremia con diversos ISRS.

Mirtazapina: Aumento de apetito y peso. Es excepcional la aparición de agranulocitosis.

Nefazodona: Fiebre y escalofríos.

Venlafaxina: Escalofríos. Elevación de las concentraciones séricas de colesterol.

6.2. Empleo de los antidepresivos en el embarazo

Se han reportado diversas malformaciones congénitas en recién nacidos cuya madre habían tomado **amitriptilina (D)**, **imipramina (D)** o **nortriptilina (D)**. Estos hallazgos no confirman de todas formas definitivamente la teratogenicidad de este fármaco. Tampoco está aclarado si **amoxapina (C)**, **doxepina (C)**, **maprotilina (B)**, **fenelzina (C)** o **trazodona (C)** son teratogénicas o no, aunque hay datos que sugieren esta posibilidad. Por otra parte, el tratamiento con **clomipramina (C)** o **desipramina (C)** en embarazadas, aunque no parece ocasionar efectos teratogénicos, sí puede desencadenar un síndrome de privación en el recién nacido, cuya clínica puede comprender hipotermia, letargia, alteraciones nutricionales, nerviosismo, temblores, hipertonía, hipotonía, convulsiones, etc., que pueden tratarse con fenobarbital.

Más recomendable es la **fluoxetina (B)**, ya que no hay estudios que sugieran teratogenicidad u otro tipo de efectos adversos. En cuanto a la **sertralina (B)** no se han publicado artículos en relación con su acción en el embarazo humano, aunque estudios realizados con conejos y ratas sugieren que puede producir alteraciones en la osificación y disminuir la supervivencia neonatal. No se han demostrado efectos teratogénicos o toxicidad selectiva en el feto en estudios realizados en ratas y conejos con **paroxetina (B)**. En un estudio realizado con ratas, cuando se inició la administración de **venlafaxina (C)** en el transcurso del embarazo y se prolongó hasta el destete, hubo una disminución en el peso de las crías, un incremento en el número de mortinatos, así como un aumento en el número de crías muertas en el transcurso de los 5 primeros días de lactancia. Se desconoce la razón de estas muertes.

A pesar de que no hay datos que desaconsejen el empleo de amitriptilina, nortriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina, doxepina, amoxapina, maprotilina, trazodona y fluoxetina durante la lactancia se debe ser prudente.

6.3. Interacciones de los antidepresivos

Analgésicos narcóticos: Se ha producido agitación, cambios en la presión arterial, hiperpirexia y convulsiones con **meperidina** e **IMAO**. Otros narcóticos no parece que produzcan efectos tan importantes como la meperidina. La asociación de **meperidina** con los **ISRS** puede también desencadenar un grave síndrome serotoninérgico.

Anestésicos neuromusculares: La *fenelzina* puede prolongar la relajación muscular producida por la *succinilcolina*, debido a que disminuye los niveles de pseudocolinesterasa plasmática, enzima que metaboliza la succinilcolina.

Antiarrítmicos: La *quinidina* inhibe el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos incrementando los niveles de *imipramina* y *desipramina*, que sufren un proceso de hidroxilación hepática.

Fluoxetina y *paroxetina* pueden incrementar los niveles de *antiarrítmicos tipo IC*. Ver **antiarrítmicos**. Asimismo, *paroxetina* y *sertralina* pueden elevar las concentraciones de *digoxina*. *Fluvoxamina* puede elevar los niveles de *propranolol*.

Anticoagulantes: Se debe ser precavido al asociar *fluvoxamina*, *paroxetina* y *sertralina* con *warfarina*, ya que se elevan los niveles de ésta. No se ha observado este hecho con *fluoxetina*.

Antidepresivos entre sí: Los **ISRS** inhiben el metabolismo de los *antidepresivos tricíclicos* y de la *trazodona*. Esto puede explicar la aparición de la clínica anticolinérgica en la primera o segunda semanas de haber añadido un **ISRS** a un tratamiento previo con antidepresivos tricíclicos. Debido a que la *fluoxetina* tiene una larga vida media de 2 o 3 días los efectos de estas interacciones pueden observarse semanas después de retirar su administración, manteniéndose su efecto sobre el metabolismo hepático hasta de 2 a 4 semanas después. Para evitar este problema se debe ajustar la dosis de antidepresivos tricíclicos al añadir fluoxetina así como determinar los niveles séricos de aquéllos.

Por otra parte, la combinación de *antidepresivos tricíclicos* con los **IMAO** puede inducir una respuesta simpática importante, manía, convulsiones e hiperpirexia, lo que parece deberse a sus dos acciones farmacodinámicas complementarias. A pesar de lo anterior, la incidencia de estas reacciones es sorprendentemente

te baja. La mejor forma de evitar estos trastornos es no administrar conjuntamente estos compuestos. No se deben administrar antidepresivos tricíclicos hasta pasadas al menos 2 semanas de la retirada de los IMAOs.

Está absolutamente contraindicado hacer un tratamiento conjunto con **ISRS** y los **IMAO**, ya que se pueden producir reacciones graves y mortales (síndrome serotoninérgico). La clínica en episodios de hipomanía, manía, confusión, hipertensión y temblor. Ya que la vida media de la fluoxetina es muy prolongada, la interacción puede darse incluso días después de haberla suspendido. Por ello hay que esperar al menos 5 semanas para poder iniciar después de haberla retirado un tratamiento con IMAO, y 2 semanas para instaurar el tratamiento con fluoxetina tras haber cesado la terapia con aquellos fármacos. Con el resto de los ISRS también se deberá esperar a su introducción 2 semanas, aunque si lo que se va a hacer es sustituirlos por algún IMAO, debido a que su vida media es más corta que la de la fluoxetina, sólo será necesario esperar 2 semanas.

Antidiabéticos orales: Los niveles de *tolbutamida* pueden incrementarse con *sertralina*.

Antiepilépticos: Los *barbitúricos*, la *carbamacepina* y la *fenitoína* potencian el metabolismo de los *antidepresivos tricíclicos* por lo que puede ser necesario incrementar la dosis de éstos para conseguir una correcta eficacia. Por otra parte, la imipramina puede incrementar las concentraciones de fenitoína.

Mientras que *fluvoxamina* y *fluoxetina* pueden elevar las concentraciones de carbamacepina por inhibición hepática, ésta puede disminuir los niveles de *paroxetina*. Algo similar sucede con la *fenitoína*, mientras que la *fluvoxamina* puede elevarla, la fenitoína puede reducir los niveles de *paroxetina*. A su vez, ésta también puede verse reducida por *fenobarbital*. El *ácido valproico* puede presentar niveles más altos con *fluoxetina* y aumentar los niveles de *paroxetina*.

Antihipertensivos: El *labetalol* incrementa las concentraciones séricas de *imipramina*, posiblemente bloqueando su metabolismo, por ello cuando ambos fármacos se combinan es conveniente monitorizar los niveles séricos de imipramina. El efecto antihipertensivo de la *clonidina*, por otro lado, disminuye en presencia de los antidepresivos tricíclicos, pudiendo también incrementarse la hipertensión de rebote al retirar la clonidina. Para evitar estas complicaciones se debe monitorizar intensamente la tensión arterial al suprimir este fármaco.

Antiparkinsonianos: Los efectos anticolinérgicos del *biperideno*, el *clorhidrato de trihexifenidilo*, la *prociclidina* y otros fármacos para el tratamiento del síndrome de Parkinson, pueden verse incrementados en presencia de otros anticolinérgicos como son los *antidepresivos tricíclicos*. Para evitar esta complicación

si se han presentado problemas se puede emplear otro antidepresivo con modestos efectos anticolinérgicos como la trazodona, la protriptilina, la desipramina y la amoxapina. La administración conjunta de *levodopa* e *IMAO*, produce una reacción hipertensiva que puede verse disminuida al administrar conjuntamente carbidopa. Este efecto se produce por la acumulación de noradrenalina o dopamina, su precursor, así como la eliminación de altas cantidades de estos compuestos.

Antiulcerosos: La *cimetidina* incrementa los niveles de varios fármacos (*desipramina*, *doxepina*, *imipramina*, *nortriptilina*) al bloquear su metabolismo hepático. Por ello, cuando se estén empleando estos medicamentos es preferible utilizar otros antagonistas de los receptores H_2 como la ranitidina y monitorizar los niveles de antidepresivos al añadir o retirar estos antiulcerosos.

Antivirales: Se postula que las concentraciones de un amplio abanico de antidepresivos (*desipramina*, *imipramina*, *amitriptilina*, *nortriptilina*, *fluoxetina*, *paroxetina*, *sertralina*) pueden elevarse con *ritonavir*, al metabolizarse por las mismas isozimas del citocromo P450.

Catecolaminas: Se puede producir un incremento muy importante de la presión arterial al emplear **adrenalina** y **noradrenalina** en pacientes tratados con **antidepresivos tricíclicos**. De hecho, se puede elevar la tensión arterial de 2 a 4 veces más de lo que lo haría la adrenalina sola y de 4 a 8 veces el efecto de la noradrenalina. Por ello, en estos casos se debe administrar estas catecolaminas con gran precaución incrementando progresivamente la dosis, que debe ser inicialmente baja.

También puede producir importantes respuestas presoras la combinación de **fenilefrina** con los **IMAO**, por ello, están contraindicados los sprays nasales con fenilefrina en pacientes que están tomando IMAO. Por la misma razón no se debe prescribir a un paciente compuestos con **efedrina**, **pseudoefedrina** o **fenilpropolanolamina**, ya que se han producido muertes en los tres casos.

Drogas de abuso: Aunque el efecto de las *anfetaminas* se debería ver teóricamente incrementado por los *antidepresivos tricíclicos* e incluso su combinación sería con frecuencia mortal no hay evidencia clínica de ninguna de las dos hipótesis. A pesar de ello, se debe evitar el tratamiento conjunto de ambos tipos de compuestos. Sí en cambio se ha observado que la ingesta de **anfetaminas** de pacientes que estaban tomando **IMAO** puede producir serias elevaciones de la tensión arterial. Esto se explica por el hecho de que los IMAO incrementan la concentración de noradrenalina de las terminaciones nerviosas y las anfetaminas inducen la liberación de ésta al espacios sináptico, lo que conlleva a una hiperestimulación de los receptores postsinápticos. Las consecuencias clínicas que se han dado en estos pacientes son hiperpi-

rexia, cefalea, hipertensión, arritmias, convulsiones y hemorragia cerebral. Esta combinación hay que evitarla y si ya se ha causado hipertensión arterial se debe tratar con fentolamanina, bloqueante de los alfa adrenoceptores.

El consumo de *tabaco* durante el tratamiento con *antidepresivos tricíclicos* puede ocasionar una disminución de los niveles de estos fármacos y la capacidad de interferir su acción de forma apreciable.

La combinación de los *antidepresivos tricíclicos* con el *alcohol* incrementa aún más el deterioro psicomotor producido por este compuesto. Este efecto parece ser superior entre los antidepresivos más sedantes como la *amitriptilina*. Mientras el consumo crónico de alcohol estimula el metabolismo de estos antidepresivos, su administración aguda reduce su metabolismo hepático de primer paso.

Fluvoxamina, pero no fluoxetina, paroxetina o sertralina, puede incrementar los efectos del *alcohol*.

En pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos del tipo de la *nortriptilina* o la *imipramina* el consumo de *cannabis* puede inducir importantes taquicardias. Por ello, se debe poner sobre aviso a aquellos pacientes que asocien ambas sustancias.

Hipnóticos sedantes: En algunos pacientes se ha observado una pérdida del efecto de la *bupiriona* al administrar conjuntamente *fluoxetina*, habiéndose notificado un caso de convulsión generalizada.

Litio: Aunque no está comprobado, se piensa que la combinación de los *antidepresivos tricíclicos* con el litio incrementa el riesgo de neurotoxicidad, fundamentalmente en el anciano. Hay un riesgo elevado de neurotoxicidad al combinar litio con *ISRS* a los pocos días de iniciar el tratamiento concomitante. Asimismo pueden incrementarse los niveles de litio con este grupo de antidepresivos. La clínica comprende confusión, ataxia, vértigo, parestesias distales, disartria, temblor y crisis de ausencia. Una solución, aunque no está demostrada, es sustituir el *ISRS* por un antidepresivo tricíclico. Dos pacientes en tratamiento con *fenelzina* y *litio* fallecieron por hiperpirexia maligna, estas dos reacciones se produjeron a las 4-6 semanas de emplear ambos fármacos conjuntamente.

Neurolépticos: Tanto los *neurolépticos* como los *antidepresivos tricíclicos* pueden modificar los niveles del otro grupo terapéutico incrementándolos, lo que parece deberse a la inhibición del metabolismo de ambos tipos de fármacos. Por otra parte, este hecho se debe tomar más en consideración al tratarse todos ellos de fármacos anticolinérgicos. Esta combinación de todas formas es tradicional y en muchos casos está indicada.

Los niveles de *fenotiazinas* pueden elevarse por inhibición metabólica con *fluoxetina*, *fluvoxamina* y *paroxetina*, los de *haloperidol* con *fluoxetina* y *paroxetina* y los de *clozapina* con *fluoxetina* y *fluvoxamina*, incrementándose en estos casos el riesgo de intoxicación por los neurolépticos. En el mismo sentido, *amitriptilina* puede inhibir el metabolismo de *risperidona*.

La combinación de *trazodona* con las *fenotiazinas* incrementa el riesgo de hipotensión arterial.

Xantinas: Los niveles de *teofilina* pueden elevarse con *fluvoxamina* por interacción hepática.

6.4. Intoxicaciones por antidepresivos

a) Intoxicación por antidepresivos tricíclicos

Epidemiología

Algunos autores comentan que la intoxicación por antidepresivos tricíclicos es la que causa con más frecuencia riesgo de mortalidad. Suelen ser mujeres de 20 a 30 años, solteras, que viven solas, sin historia de abuso de drogas.

Clínica

Debido a los múltiples efectos farmacodinámicos que estos compuestos pueden ocasionar se puede encontrar taquicardia supraventricular, agitación, alucinaciones, convulsiones (frecuentes con desipramina y amoxapina), coma y depresión respiratoria por su acción anticolinérgica; trastornos auriculares y ventriculares e hipertensión por bloqueo de la recaptación de noradrenalina; enlentecimiento de la conducción y depresión miocárdica por un efecto similar al de la quinidina; paradójicamente, hipotensión (que es más común que la hipertensión) por bloqueo de los alfa adrenoreceptores; e inhibición de los reflejos simpáticos centrales. Las arritmias son la primera causa de muerte en la intoxicación por estos fármacos. Entre ellas se pueden citar la taquicardia sinusal, la taquicardia supraventricular, los bloqueos de la conducción y las arritmias ventriculares. En el ECG se hallan ocasionalmente ensanchamientos del complejo QRS, un intervalo QTc prolongado, bloqueos de rama derecha, intervalos PR aumentados y bloqueo completo cardíaco.

Por otro lado, las crisis convulsivas pueden originar una acidosis metabólica, lo que a su vez puede agravar la toxicidad cardíaca al incrementar la unión de estos fármacos a los canales de sodio. Además, la rabdomiolisis y mioglobulinemia concomitantes, producidos en las crisis convulsivas pueden conducir a una insuficiencia renal aguda. Raramente, debido a su acción anticolinérgica, pueden causar

hipertermia grave, reacciones distónicas o ambas. La fisostigmina puede revertir el coma, las convulsiones y las actividades mioclónica y coreoatetoide en algunos casos de intoxicación anticolinérgica, aunque el riesgo de presentar efectos adversos hacen preferible ensayar inicialmente con otros fármacos.

Tratamiento

Dentro de las medidas generales para las intoxicaciones, son eficaces el lavado gástrico y la administración de carbón activado, mientras que la diuresis forzada, la hemodiálisis y posiblemente la hemoperfusión son ineficaces. El paciente debe estar bien hidratado en casos en que surge hipotensión arterial, aunque en ocasiones se requiere además el empleo de catecolaminas α -agonistas (noradrenalina, metoxamina o angiotensina). No se debe emplear la dopamina ya que puede resultar incluso perjudicial, exacerbando la hipotensión. Por otro lado, la dobutamina sí que puede ser eficaz al poseer un efecto inotrópico positivo sin afectar las resistencias periféricas. En menos ocasiones lo que se produce es una hipertensión, para la que en casos graves se han empleado el nitroprusiato sódico y la fisostigmina.

Para tratar las arritmias ocasionadas por estos fármacos no se pueden emplear compuestos que deprimen la función cardíaca como la procainamida, la quinidina ni la disopiramida, siendo el propranolol, la lidocaína, la fisostigmina o el bicarbonato sódico sustancias más eficaces. Este último compuesto incrementa el pH plasmático en caso de acidosis metabólica, disminuyendo la frecuencia cardíaca y las arritmias ventriculares, acortando el complejo QRS y mejorando la conducción. Mientras que el propranolol, y algunas veces la fisostigmina, están indicados en el tratamiento de las taquicardias supraventriculares ocasionadas por antidepresivos tricíclicos, la lidocaína actúa eficazmente en algunos casos de arritmias ventriculares.

Como en la mayoría de los casos de crisis convulsivas de otras etiologías, el diazepam está indicado en el manejo de las convulsiones provocadas por estos antidepresivos. Los barbitúricos se utilizan para mantener al paciente libre de convulsiones. El diazepam también es de elección para la terapia de la hipertermia grave y las reacciones distónicas.

b) Intoxicaciones por IMAOs no selectivos

Clínica

Son intoxicaciones poco frecuentes, aunque la mortalidad es elevada aún a dosis relativamente moderadas de los diversos compuestos. En cuanto a la clínica es

tardía y la mayoría de las veces es nula o mínima dentro de las primeras 12 horas. Consiste en cefalea, hipertensión o hipotensión (al igual que los antidepresivos tricíclicos), habla incoherente, incoordinación motora, sofoco, diaforesis, hipertermia, rigidez, convulsiones, depresión respiratoria, y shock cardiovascular. Frecuentemente la evolución consiste en una fase con características simpaticomiméticas (hipertensión arterial) seguida de una con propiedades simpaticolíticas (hipotensión y shock).

Tratamiento

Además de las medidas habituales de una intoxicación (lavado gástrico, carbón activado, dextrosa, tiamina, etc) la hipertermia debe ser eficazmente y rápidamente inhibida, por lo que puede ser necesario introducir al paciente en un baño de agua muy fría. La hipertensión se controla preferiblemente con un agente de acción rápida y muy corta vida media como es el nitroprusiato, ya que se corre el peligro de que otros medicamentos agraven la segunda fase de hipotensión. Al igual que para los antidepresivos tricíclicos para tratar esta última fase se deben administrar sueros al paciente así como noradrenalina si se necesita un tratamiento más intensivo. La lidocaína es el fármaco de elección para las arritmias ventriculares y el diazepam para las crisis convulsivas. De todas formas, lo más importante que hay que tener en cuenta es que en todo aquel paciente en que se ha demostrado o se sospecha una ingesta masiva de IMAO se debe hacer una vigilancia hospitalaria de al menos 24 horas, ya que, como se citó, la sintomatología aparece tardíamente.

c) Intoxicación por otros antidepresivos

La intoxicación por trazodona no es tan grave como la de los antidepresivos tricíclicos, cuya molécula tiene algún parecido con la de aquel compuesto. La clínica consiste en trastornos gastrointestinales, hipotensión y depresión del SNC, en ausencia de alteraciones anticolinérgicas. El tratamiento de la hipotensión es similar al del resto de los antidepresivos. Con la **maprotilina** el efecto más importante es la crisis convulsiva. La ingesta de elevadas dosis de **ISRS** también puede causar crisis convulsivas así como nerviosismo y sueño, con náuseas y vómitos, siendo muy rara la cardiotoxicidad. Aunque de menos riesgo que la intoxicación por otros antidepresivos se han notificado también muertes.

7. ANTIEMETICOS Y PROCINETICOS

7.1. Efectos adversos

a) Aparato digestivo

Antagonistas 5-HT₃ (ondansetrón, granisetron, tropisetron): Producen frecuentemente estreñimiento, aunque también se han notificado casos de dia-

rra. Ocasionalmente, se puede apreciar un aumento de las cifras de transaminasas.

Benzamidas (metoclopramida, cleboprida, cisaprida, etc.): Metoclopramida y cisaprida pueden desencadenar náuseas y diarrea. Se ha descrito también estreñimiento y calambres abdominales con esta última.

Domperidona: Puede causar sed, sequedad de boca, espasmos gastrointestinales y diarrea.

b) Piel:

Domperidona: Exantema cutáneo y prurito.

c) Sangre

Benzamidas: Metahemoglobinemia en recién nacidos con **cleboprida**.

d) Sistema nervioso

Antagonistas 5-HT₃: Son, junto a los efectos adversos gastrointestinales, las reacciones adversas más comunes de estos fármacos. Se han descrito cefaleas con todos ellos, vértigos con **tropisetron** y somnolencia con **granisetron**.

Benzamidas: Con respecto la **metoclopramida**, se han descrito reacciones extrapiramidales (1 a 9 %), vértigo, parkinsonismo, acatisia, distonía, cefaleas, mioclonías y, más raramente, discinesia persistente. Este fármaco puede provocar además inquietud psicomotora, somnolencia, ansiedad, insomnio y, con menos frecuencia, depresión.

La **cisaprida** puede en raras ocasiones desencadenar crisis convulsivas en pacientes con antecedentes. Otros efectos son cefaleas y somnolencia. Esta última reacción también puede darse con **cleboprida**, así como también se han asociado al empleo de ésta sedación y efectos extrapiramidales en niños (distonías cervicales, orales y linguales).

Domperidona: Debido a que no traspasa la barrera hematoencefálica, la aparición de reacciones extrapiramidales es rara y sólo se ha descrito en niños. Se ha asociado también a este fármaco cefalea e intranquilidad.

e) Sistema cardiovascular

Hipertensión arterial, así como se ha notificado un caso de taquicardia supraventricular tras su administración intramuscular.

f) Sistema endocrino:

Benzamidas: Metoclopramida y cleboprida pueden inducir una elevación de los niveles de prolactina con galactorrea, amenorrea reversible, ginecomastia y/o impotencia.

7.2. Empleo de los antieméticos y procinéticos en el embarazo

Se han publicado muchos artículos sobre el efecto de la **doxilamina (B)** durante el embarazo y, aunque gran parte de ellos han demostrado que no existe relación entre su consumo y los parámetros métricos del niño ni sobre la aparición de malformaciones congénitas, existen algunos trabajos que la asocian con determinados defectos, por lo que no se puede excluir de forma definitiva la teratogenicidad con este producto.

En relación con la **metoclopramida (B)**, no existe una asociación significativa entre su empleo durante el primer trimestre de la gestación y la aparición de malformaciones congénitas. La **cisaprida (C)** produce efectos embriotóxicos y fetotóxicos en diversas especies.

No se han notificado casos de malformaciones congénitas asociadas al consumo de **ondansetrón (B)** durante la gestación, ni se ha apreciado teratogenicidad por **granisetron (B)** en estudios realizados con animales.

El incremento de las concentraciones de prolactina producido por la metoclopramida puede conllevar un aumento de la producción láctea. Además, se han notificado dos casos de molestias abdominales en lactantes cuya madre consumía este fármaco. Esto, sumado al riesgo de que se produzcan efectos centrales de importancia en el niño conduce a sugerir que se debe tener precaución al decidirse a prescribir este producto durante la lactancia. No se han descrito, en cambio, problemas en el uso de cisaprida durante la lactancia en humanos.

7.3. Interacciones por antieméticos y procinéticos

Antiarrítmicos: *Digoxina con metoclopramida y cleboprida.*

Anticolinérgicos: Se debe evitar su combinación con los antieméticos, ya que su uso simultáneo puede antagonizar los efectos de éstos sobre la motilidad gastrointestinal.

Antiepilépticos: *Fenobarbital* puede inducir el metabolismo de los *bloqueantes de los receptores 5-HT₃*, disminuyendo sus niveles.

Antituberculosos: La *rifampicina* puede inducir el metabolismo de los *bloqueantes de los receptores 5-HT₃*, reduciendo sus niveles.

Drogas de abuso: La combinación de *cleboprida* con *alcohol* aumenta los efectos sedantes.

Hipnóticos y sedantes: Como ocurre con el *alcohol*, puede potenciar el efecto de estos fármacos.

Inmunosupresores: *Metoclopramida* interacciona con *ciclosporina*, posiblemente al acelerar el vaciado gástrico, incrementando sus niveles séricos.

Neurolépticos: La asociación de *metoclopramida* y *cleboprida* con neurolépticos incrementa el riesgo de efectos parkinsonianos.

7.4. Intoxicación por antieméticos y procinéticos

La clínica de intoxicación por metoclopramida consiste en somnolencia, desorientación y reacciones extrapiramidales que se autolimitan habitualmente dentro de las primeras 24 horas. Son también frecuentes hipertonía, irritabilidad y agitación. Las reacciones extrapiramidales pueden tratarse con fármacos anticolinérgicos, antiparkinsonianos o antihistamínicos con propiedades anticolinérgicas. La hemodiálisis no parece ser efectiva en este caso.

8. ANTIEPILEPTICOS

8.1. Efectos adversos

a) Sistema nervioso:

Carbamazepina: Vértigo, somnolencia, desequilibrio (los más frecuentes), alteraciones de la coordinación, confusión, cefaleas, astenia, visión borrosa, alucinaciones visuales, trastornos del habla, movimientos anormales involuntarios, neuritis periférica y parestesias, depresión con agitación, tinnitus, hiperacusia, trastornos infantiles de la conducta, parálisis y otros síntomas de insuficiencia arterial cerebral.

Etosuximida: Cefaleas, astenia, letargia, somnolencia, vértigo, ataxia, hipo, euforia, disquinesias, cambios de la personalidad, depresión, psicosis. Aunque se ha sugerido que la etosuximida tiene efectos epileptógenos, esto no ha podido ser demostrado.

Felbamato: Son frecuentes las cefaleas y el insomnio, que aparecen en la monoterapia. Los trastornos en la deambulación también se asocian frecuentemente al uso de este fármaco. Otros trastornos más raros son: agitación, agresividad, cambios en el humor, ataxia y temblores.

Fenitoína: Son los efectos adversos más comunes e incluyen nistagmus, ataxia, disartria, trastornos del habla, confusión, vértigo, insomnio, nerviosismo, diplopia, astenia, irritabilidad, depresión, parestesias, temblor y cefaleas. Estos efectos adversos desaparecen al reducir la dosis. Se ha notificado disquinesia transitoria tras la administración intravenosa de fenitoína.

Fenobarbital y primidona: El efecto adverso más frecuente que produce el fenobarbital es la somnolencia, pero suele ceder con su administración continuada. Cambios de humor, deterioro de la cognición y la memoria, depresión. Excitabilidad paradójica e irritabilidad, sobre todo en niños y ancianos. Agitación, confusión, ataxia, vértigo, depresión central, pesadillas, letargia, nerviosismo, alucinaciones, insomnio, ansiedad, trastornos del pensamiento, delirio y estupor. Cefaleas durante su tratamiento prolongado.

Gabapentina: Son los efectos adversos más frecuentes e incluyen: ataxia, nistagmus, mareos, somnolencia, astenia, mialgias, temblor, visión borrosa y diplopia.

Lamotrigina: Somnolencia, vértigos, cefaleas, diplopia, irritabilidad, agresividad y ataxia.

Acido valproico: Temblores, somnolencia, ataxia, confusión, cefaleas.

Vigabatrina: Se ha asociado a somnolencia, astenia, vértigos, nerviosismo, irritabilidad, cefalea, confusión, depresión y alteraciones de la memoria. También se han descrito con la anterior agresividad y psicosis, que son más comunes en pacientes con estos antecedentes.

b) Sangre

Felbamato: Se han producido muertes por anemia aplásica asociada al uso de felbamato. Por ello debe realizarse diversos recuentos sanguíneos completos y determinaciones de las concentraciones séricas de hierro, que se asociarán a las pruebas de la función hepática de control por su posible hepatotoxicidad.

Carbamazepina: Anemia aplásica, leucopenia, agranulocitosis, eosinofilia, leucocitosis, trombocitopenia.

Etosuximida: Eosinofilia, leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica.

Fenitoína: Trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia. Anemia megaloblástica y macrocitosis que suele responder al tratamiento con ácido fólico. Eosinofilia, monocitosis, leucocitosis, anemia simple, hemolítica y aplásica.

Fenobarbital y primidona: Anemia megaloblástica tras su empleo continuado.

Acido valproico: Prolongación del tiempo de hemorragia, trombocitopenia, leucopenia, depresión de la médula ósea. Clínica en niños similar a la de la enfermedad de Von Willebrand.

c) Aparato digestivo

Carbamazepina: Náuseas, vómitos (ambos, entre los efectos adversos más frecuentes), molestias gástricas, diarrea, estreñimiento, anorexia, sequedad oral y faríngea, glositis y estomatitis. Anormalidades en los tests de función hepática, ictericia colestática y hepatocelular, hepatitis fatal, necrosis hepática masiva con pérdida total del tejido hepático.

Etosuximida: Náuseas, vómitos, anorexia, molestias gástricas y dolor abdominal.

Felbamato: Se han notificado muertes por fallo hepático agudo. Por esta razón se deberán monitorizar con frecuencia las pruebas hepáticas. Asimismo, son frecuentes otros efectos gastrointestinales como dolor específicamente abdominal, anorexia, estreñimiento, dispepsia, náuseas o vómitos y disgeusia.

Fenitoína: Náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento. Agrandamiento gingival y labial. Hepatitis tóxica y daño hepático. Reacciones de hipersensibilidad con afección hepática con degeneración hepatocelular y necrosis hepatocelular fatal.

Fenobarbital y primidona: Hepatitis y alteración de las pruebas analíticas hepáticas.

Lamotrigina: Son frecuentes las alteraciones gastrointestinales.

Acido valproico: Son los efectos adversos más comunes, y aparecen sobre todo al inicio de la terapia. Los más frecuentes son anorexia, náuseas y vómitos. Pancreatitis. Fracaso hepático (más frecuente durante los primeros meses de tratamiento), incremento de las enzimas hepáticas, hiperamonemia. Los niños menores de 2 años con otras patologías y que reciben múltiples antiepilépticos tienen más probabilidades de sufrir una lesión hepática fatal.

Vigabatrina: Son frecuentes las alteraciones gastrointestinales.

d) Aparato genitourinario-

Carbamazepina: Tenesmo vesical, retención aguda urinaria, oliguria con hipertensión, fracaso renal, impotencia, proteinuria, glucosuria, elevación del BUN, depósitos microscópicos en orina.

Fenitoína: Enfermedad de Peyronie.

Fenobarbital y primidona: Se ha sugerido que elevadas concentraciones plasmáticas de primidona pueden favorecer la aparición de cristaluria.

e) Piel

Carbamazepina: Rash pruriginoso y eritematoso, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, reacciones de fotosensibilidad, alteraciones de la pigmentación, dermatitis exfoliativa, alopecia, diaforesis, eritemas multiforme y nodoso, púrpura, agravamiento del lupus eritematoso.

Etosuximida- Exantemas cutáneos, lupus eritematoso, eritema multiforme.

Felbamato: Púrpura y erupciones cutáneas. Excepcionalmente, síndrome de Stevens-Johnson.

Fenitoína: Exantemas escarlatiniformes, morbiliformes (el más común), maculopapulares, urticariales e inespecíficos. Estos son más frecuentes en niños y jóvenes. También se ha notificado casos de dermatitis bullosa, exfoliativa y purpúrica, lupus eritematoso y síndrome de Stevens-Johnson. Necrosis tóxica epidérmica, hirsutismo, alopecia. Edema.

Fenobarbital y primidona: Necrosis cutánea tras administrarlo subcutáneamente o por extravasación. Exantemas maculopapulares, morbiliformes o escarlatiniformes, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme o síndrome de Stevens-Johnson y necrosis tóxica epidérmica. Urticaria.

Gabapentina: Edema periférico, incluyendo manos y porción distal de los miembros inferiores.

Lamotrigina: Se han descrito exantemas maculopapulares en las primeras 4 semanas de tratamiento con lamotrigina. También se han notificado casos raros de angioedema y síndrome de Stevens-Johnson con este fármaco.

Acido valproico- Exantemas, alopecia reversible.

f) Sistema cardiovascular

Carbamazepina: Insuficiencia cardíaca congestiva, agravamiento de la hipertensión, hipotensión, síncope, edema, tromboflebitis, arritmias y bloqueo cardíaco, adenopatías.

Fenitoína: La administración intravenosa de fenitoína se ha asociado a colapso cardiovascular e hipotensión con su administración rápida. Se han des-

crítico también reacciones cardíacas graves con depresión de la conducción auricular y ventricular (más frecuente en pacientes ancianos o gravemente enfermos).

Fenobarbital y primidona: Hipotensión o shock al administrarse por vía intravenosa. Bradicardia.

g) Aparato respiratorio:

Fenitoína: Fibrosis pulmonar y neumonitis aguda. Dolor torácico.

Fenobarbital y primidona: Laringoespasmo y apnea, tras su aporte intravenoso.

h) Ojos

Carbamazepina: Diplopia y trastornos oculomotores, nistagmus, opacidades, conjuntivitis y oftalmoplejía.

Fenitoína: Fotofobia, conjuntivitis.

i) Sistema musculoesquelético

Carbamazepina: Artralgias y mialgias, osteomalacia, dolor en piernas.

Fenitoína: Poliartropatía.

j) Sistema endocrino-metabólico

Carbamazepina: SIADH, hipocalcemia.

Fenitoína: Hiperglicemia, ganancia de peso.

Fenobarbital y primidona: Hipocalcemia en su tratamiento prolongado, pudiendo aparecer raquitismo y osteomalacia.

Acido valproico: Incremento del apetito y ganancia de peso.

k) Reacciones de hipersensibilidad y otros

Carbamazepina: Fiebre, disnea, neumonitis o neumonía, eosinofilia pulmonar y asma (sólo se ha notificado un caso).

Felbamato: Fiebre.

Fenitoína: Fiebre, periarteritis nodosa.

8.2. Empleo de los antiepilépticos en el embarazo

La **fenitoína (D)** es un fármaco teratogéno, cuyos metabolitos oxidados (epóxidos) parecen ser los principales compuestos que intervienen en este efecto. De hecho el síndrome fetal por hidantoínas es un complejo clínico en el que están incluidas malformaciones craneofaciales e hipoplasia y osificación de las falanges distales, a lo que se suelen sumar un deterioro en el crecimiento psicofísico, trastornos cardíacos y paladar o/y labio leporinos. Asimismo, se piensa que la fenitoína es un fármaco carcinogénico ya que se han hecho diversas notificaciones en las que se relaciona con distintos tumores en el recién nacido, fundamentalmente el neuroblastoma. Como se describirá al hablar del fenobarbital, este fármaco puede inducir hemorragias en el recién nacido por depleción de vitamina K. También el ácido fólico puede ser deficitario, hecho que podría ser la causa principal de las anomalías ocasionadas por la fenitoína y que se ha visto en un estudio puede evitarse mediante la administración de ácido fólico a la embarazada. Otros trabajos en que se hizo profilaxis con ácido fólico, en cambio, no demuestran los anteriores resultados. En general no es recomendable retirar este medicamento durante el embarazo ya que el riesgo de convulsiones se sobrepone a sus efectos tóxicos, a pesar de ello, se recomienda controlar los niveles y mantener sus concentraciones tan bajas como sea posible. Todos estos efectos nocivos achacados a este fármaco también pueden aparecer con la toma de otros anticonvulsivantes, entre ellos la **primidona (D)**, un análogo del **fenobarbital (D)**, lo que significa que el síndrome hidantoínico no es exclusivo de la fenitoína y las otras alteraciones que ésta produce no son tampoco específicas.

Se ha calculado que la probabilidad de que se presenten anomalías congénitas en recién nacidos cuya madre epiléptica estuvo consumiendo durante el embarazo fenobarbital con otros antiepilépticos es de dos a tres veces superior a la de la población general. A pesar de ello, diversos trabajos sugieren que estas malformaciones se relacionan más con la propia enfermedad que con el fenobarbital u otros antiepilépticos. Además, se ha relacionado el empleo de este fármaco y fenitoína con hemorragias en el recién nacido lo que puede deberse a una depleción de vitamina K fetal al ser el fenobarbital un importante inductor enzimático. Este hecho hace recomendable que se administre a la embarazada que está consumiendo estos fármacos 10 mg de vitamina K en los dos últimos meses y 20 mg en las dos últimas semanas, evitando la administración de salicilatos durante el parto. Por otra parte, este fármaco puede causar adicción (espasmos en el recién nacido) e inducir déficit de ácido fólico, al igual que la fenitoína, en la embarazada. Con estos resultados se puede concluir que aunque en la mayoría de las ocasiones lo recomendable es mantener el tratamiento con fenobarbital, se debe tratar de mantener sus niveles lo más bajo posible.

Otro fármaco más ampliamente utilizado, la **carbamacepina (C)** parece incrementar el riesgo de alteraciones congénitas cuando se consume en el primer mes del embarazo, siendo las más representativas las malformaciones craneofaciales, la espina bífida, la hipoplasia digital, así como el retraso del desarrollo. También se ha notificado crecimiento retardado intrauterino. A pesar de ello, debido a que el riesgo fetal con carbamacepina es inferior al de la fenitoína, aquél fármaco se recomienda en el tratamiento de la mujer epiléptica embarazada durante el primer trimestre. Con respecto la combinación de carbamacepina con fenitoína, ácido valproico o fenobarbital, se cree que estos inductores de su biotransformación incrementan la teratogenicidad por hiperproducción de epóxidos tóxicos en su metabolismo.

Al igual que ocurría con la carbamacepina, la **etosuximida (C)** es el fármaco de elección en el tratamiento de las crisis de ausencia. Se han relacionado ductus arterioso y labio leporino con el empleo de este fármaco. Otro fármaco empleado para el petit mal, la **trimetadiona (D)** parece ser altamente teratogénico, por lo que no se recomienda durante el embarazo.

Entre los anticonvulsivantes, el **sulfato de magnesio (B)** toma especial protagonismo durante el embarazo. Con este fármaco no se han evidenciado defectos congénitos tras su toma en el primer trimestre. Sí en cambio, se han publicado varios trabajos en que se pudo apreciar depresión neonatal y un descenso del tono activo muscular esquelético en recién nacidos durante las primeras 48 horas postparto. También se han notificado casos de raquitismo asociado a hipocalcemia, que se han achacado a la hipermagnesemia fetal ocasionada por el tratamiento con este fármaco y la consiguiente depresión de las glándulas paratiroides. Se desaconseja la asociación de este medicamento con gentamicina ya que se puede inducir una parada respiratoria en el recién nacido. Tampoco es conveniente combinar este compuesto con nifedipino, ya que ésta potencia la acción bloqueante neuromuscular del magnesio.

Se recomienda la administración de ácido fólico para las mujeres en edad fértil que estén consumiendo **lamotrigina (C)**, ya que en ratas se ha podido apreciar una disminución de los niveles fetales de folato. Junto a ello y también en ratas se ha apreciado un aumento de la mortinatalidad y de las muertes postnatales.

No existen datos concluyentes con **felbamato (C)** en el embarazo, y aunque en animales de experimentación no se apreciaron efectos teratogénicos, sí se observó una disminución del peso de las crías de rata y un aumento de la mortalidad de las mismas durante la lactancia.

Los datos que existen de **gabapentina (c)** durante la gestación proceden únicamente de la experimentación animal, en la que se ha podido evidenciar retraso

de la osificación de varios huesos del cráneo, vértebras y extremidades, hidroureter e hidronefrosis y pérdida fetal postimplantación.

La carbamacepina no se acumula en la leche materna por lo que no existe un riesgo importante en el lactante. Tampoco se considera el empleo de fenitoína, etosuximida o sulfato magnésico incompatible con la lactancia. A diferencia de lo anterior el fenobarbital se acumula en la leche materna y en ocasiones se pueden hallar niveles superiores en el lactante que en la propia madre lo que puede inducir sedación en aquél. Por ello lo recomendable es emplear este medicamento durante la lactancia con extremo cuidado y cuando esté claramente indicado. Estos últimos datos también pueden aplicarse a la primidona.

8.3. *Interacciones de los antiepilépticos*

Analgésicos: Como se cita en el apartado correspondiente la *fenitoína* y el *ácido valproico* interaccionan con los *salicilatos* y la **carbamacepina** con el **propoxifeno**. *Paracetamol* parece acelerar la eliminación de *lamotrigina*.

Antiarrítmicos: Hay que ser precavidos al combinar *fenitoína* o *fenobarbital* con otros antiarrítmicos ya que pueden interaccionar con *digoxina*, *disopiramida*, *lidocaína*, y *quinidina*. Además, *fenitoína* puede interaccionar con *amiodarona* y *mexiletina*.

Antibióticos: Diversos antibióticos como el **cloranfenicol**, las *sulfonamidas* y las *tetraciclinas* interaccionan con la *fenitoína* y el *fenobarbital*. Por otro lado, no es rara la interacción entre carbamacepina con eritromicina y troleandomicina, pudiéndose presentar clínica de toxicidad por *carbamacepina* en el primer o segundo días de asociar a ésta la *eritromicina*. La *carbamacepina* interacciona también con la *doxiciclina*.

Precaución con los niveles de folato al combinar *lamotrigina* con *cotrimoxazol*.

Anticoagulantes orales: *Fenitoína*, **fenobarbital** y *carbamacepina* interaccionan con *warfarina* y *dicumarol*.

Anticonceptivos orales: *Carbamacepina*, *fenitoína*, *fenobarbital* y *primidona* con los anticonceptivos orales.

Antidepresivos tricíclicos: La *fenitoína* y la *carbamacepina* pueden interaccionar con diversos antidepresivos tricíclicos, entre los que hay que citar de forma especial la *imipramina*.

Antiepilépticos entre sí: La *fenitoína* potencia el metabolismo de la *primidona*, incrementando las concentraciones de *fenobarbital*, aunque este efecto no

parece tener serias consecuencias. En relación con esto se debe citar que es absurdo combinar la *primidona* con el *fenobarbital* y se tiene el riesgo de ocasionar intoxicación por este último. Aunque la asociación de *ácido valproico* con *fenitoína*, *fenobarbital* (*primidona*) o *carbamacepina* puede incrementar los niveles séricos de éstos conllevando una clínica de toxicidad, también puede disminuir las concentraciones de *fenitoína* o *carbamacepina*. Es importante tener siempre en cuenta que el ácido valproico puede desplazar a la fenitoína de su unión a las proteínas y por lo tanto las determinaciones de la concentración total de este fármaco no siempre son fiables. Además, fenitoína y carbamacepina tienen también la capacidad de disminuir las concentraciones de ácido valproico.

La utilización simultánea de *carbamacepina* con *lamotrigina* puede desencadenar una mayor incidencia de efectos adversos a nivel del SNC, que pueden reducirse con la reducción de la dosis de la carbamazepina o de la lamotrigina.

El metabolismo de la *lamotrigina* puede verse disminuido cuando se combina con *ácido valproico*, por lo que se deberá tener esto en cuenta al asociar o retirar estos fármacos, recomendándose además la monitorización de los niveles del segundo. Debido a que los dos son antagonistas del fólido, los niveles de éste pueden estar comprometidos. Además, con la utilización simultánea de ácido valproico y de lamotrigina se han producido temblores incapacitantes, así como una mayor incidencia de erupciones, incluso graves.

El empleo de *fenobarbital* a largo plazo también puede depletar los niveles de folato, por lo que su combinación con lamotrigina puede disminuir aún más este compuesto.

La *carbamacepina* induce el metabolismo del *felbamato*, con lo que su asociación puede dar lugar a la disminución de sus concentraciones plasmáticas o a un aumento cuando se retira la carbamazepina. A su vez las concentraciones séricas de carbamazepina pueden reducirse en un 20 a un 30%, incrementándose las concentraciones de su metabolito activo, el 10, 11-epóxido de carbamazepina en cerca de un 60%, lo que puede favorecer la aparición de efectos adversos. Por ello, la dosificación de carbamazepina se reducirá de un 20 a un 33% cuando se inicie el tratamiento con felbamato, determinándose posteriormente los niveles séricos de aquélla.

La posible inhibición competitiva del metabolismo de *fenitoína*, *fenobarbital* o *ácido valproico* que se produce con *felbamato* puede dar lugar a un aumento de las concentraciones séricas de todos ellos, elevándose los niveles de fenitoína, fenobarbital o ácido valproico de un 20 a un 40%. Por la misma razón que con carbamazepina se reducirán las dosis de ambos tres en un 20 a un 30 % y se monitorizarán sus concentraciones séricas.

Antihipertensivos: El hecho de que la administración de *diazóxido* disminuya los niveles de *fenitoína* sugiere que puede actuar incrementando su metabolismo. En cuanto al *fenobarbital*, este fármaco reduce marcadamente las concentraciones de *verapamilo* y *nifedipino*, fundamentalmente cuando éstos se administran por vía oral y, por lo tanto, pasan por la circulación hepática antes de alcanzar la sistémica. Aunque un efecto similar se ha observado con *verapamilo* y *diltiazem* y *carbamacepina*, es igual o más importante el hecho de que las concentraciones de carbamacepina se elevan al combinarla con estos calcio-antagonistas.

Tanto *fenobarbital* como *fenitoína* son inductores del metabolismo de diversos β -bloqueantes. Por esta razón, el uso de algunos β -bloqueantes que se eliminan sin metabolizarse (*atenolol*, *nadolol*) pudiera ser recomendable.

Antimicóticos: Se conocen casos de toxicidad por *fenitoína* tras la adición a este tratamiento de *fluconazol*. Por ello, se deben determinar los niveles de fenitoína al combinarse.

Antineoplásicos: Algunos de estos fármacos dificultan la absorción de la *fenitoína*, pudiendo desencadenarse crisis convulsivas. Este trastorno se ha relacionado en dos ocasiones con la administración conjunta de varios de ellos, entre los que están *cisplatino*, *vinblastina*, *bleomicina*, *adriamicina* y *metotrexate*.

La combinación de *metotrexate* con determinados antiepilépticos (*lamotrigina*, *ácido valproico*, etc.) puede suponer la depleción de las concentraciones de folato.

Antiparasitarios: Las concentraciones de *mebendazol* disminuyen con la combinación con *fenitoína* y *carbamacepina*, al potenciar éstas su metabolismo. Por ello, el tratamiento con mebendazol sólo parece alterarse en la terapia contra la parasitación sistémica y no cuando la enfermedad es de localización intestinal. En estos casos se puede plantear la sustitución de los citados antiepilépticos por *ácido valproico* cuando éste esté también indicado. La asociación de *pirimetamina* y determinados antiepilépticos (p.e. *lamotrigina*) puede poner en compromiso las concentraciones de folato.

Antiparkinsonianos: El efecto de la *levodopa* se puede ver claramente disminuido con *fenitoína*.

Antituberculosos: La **isoniacida** incrementa con bastante frecuencia los niveles de **fenitoína** y **carbamacepina**, produciendo intoxicación en un elevado número de casos. La intoxicación por carbamacepina suele presentarse a los dos días del inicio del tratamiento con isoniazida. Además, la carbamacepina puede

favorecer la aparición de toxicidad hepática por isoniazida, ya que puede acelerar la formación de sus metabolitos tóxicos. Contrariamente a lo anterior, la *rifampicina* induce el metabolismo de la *fenitoína* disminuyendo sus niveles séricos; de hecho, este efecto supera al producido por la isoniazida y es frecuente hallar las concentraciones de fenitoína disminuidas cuando ambos antituberculosos se asocian.

Antiulcerosos: Se conocen casos de intoxicación por *fenitoína* al asociarla a la *cimetidina*. Cuando se utiliza la fenitoína es preferible emplear otros fármacos como la ranitidina o la famotidina, cuyo efecto sobre su metabolismo es mínimo. Menos importante parece la interacción entre *carbamecepa* y *cimetidina*, ya que aunque inicialmente (dos primeros días) las concentraciones de aquella pueden incrementarse produciéndose toxicidad, éste efecto parece disiparse a la semana del tratamiento con el antiulceroso. *Omeprazol* puede inhibir también este proceso, aunque su transcendencia clínica es mucho menor que con *cimetidina*.

Los *antiácidos* tomados con o en las 2 horas siguientes a la *gabapentina* reducen la biodisponibilidad de la gabapentina en un 20%, por lo que se debe retrasar la toma de gabapentina pasado aquél número de horas.

Antivirales: *Fenobarbital*, *fenitoína* y *carbamecepa* pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de *saquinavir* al potenciar su metabolismo, por lo que deben evitarse estas asociaciones.

Bloqueantes neuromusculares: El *sulfato magnésico* puede interaccionar farmacodinámicamente con algunos de estos fármacos (*atracurio*, *pancuronio*, *vecuronio*, *tubocurarina*, *decametonio*, *succinilcolina*, etc.), prolongando excesivamente la duración de su efecto. La administración de calcio puede disminuir parcialmente este efecto adverso.

Corticoides: *Fenitoína*, *fenobarbital*, *carbamecepa* y *primidona* pueden potenciar el metabolismo de diversos corticoides como la *dexametasona*, la *prednisolona*, la *prednisona* y la *metilprednisona* disminuyendo su efecto.

Danazol: Incrementa las concentraciones de *carbamecepa* en un 50-100% al bloquear su metabolismo.

Disulfiram: Este fármaco incrementa las concentraciones de **fenitoína**, pudiendo inducir toxicidad.

Diuréticos: La *acetazolamida* puede potenciar el efecto osteomaláxico de *fenitoína*, *fenobarbital* y *primidona* al incrementar la eliminación de calcio y fósforo por la orina. En caso de encontrar osteomalacia lo indicado sería retirar la acetazolamida y administrar fósforo y vitamina D. Además, la *fenitoína* puede dismi-

nir el efecto de la *furosemida*, posiblemente por dificultar su absorción gastrointestinal.

Drogas de abuso: La combinación de *fenobarbital* con *alcohol* o/y otras drogas de abuso puede desembocar en consecuencias fatales, ya que ambos son importantes depresores del sistema nervioso central. Se cree, por otro lado, que el *fenobarbital* incrementa la eliminación del etanol.

Hormonas tiroideas: La *fenitoína* parece por una parte disminuir los niveles de estas hormonas al potenciar su biotransformación y por otra se cree que pueden desplazar a la tiroxina de su unión con las proteínas plasmáticas, por lo que se debe tener en cuenta que este antiepiléptico puede agravar las taquiarritmias que aparecen en los pacientes en tratamiento con estas hormonas. Tal como se citó en el apartado de reacciones adversas por los antiepilépticos, la *carbamacepina* posee acción antitiroidea, lo que parece deberse a varias causas (aumento del metabolismo de las hormonas tiroideas, bloqueo del fenómeno de elevación de TSH ante la disminución de estas hormonas).

Inmunosupresores: La administración de *fenitoína* y/o *carbamacepina* puede disminuir las concentraciones de *ciclosporina* al inhibir su metabolismo hepático. Por ello, en estas ocasiones hay que monitorizar los niveles séricos de éste fármaco.

Litio: La combinación de este compuesto y *carbamacepina* puede favorecer la aparición de neurotoxicidad así como incrementar el efecto antitiroideo de ambos. De todas formas, en algunos casos se ha visto que esta combinación puede ser eficaz en el tratamiento de la psicosis maníaco depresiva y que el litio puede contrarrestar teóricamente el efecto leucopénico de la *carbamacepina*.

Neurolépticos: La aplicación de *fenobarbital* puede disminuir las concentraciones de *clorpromazina*, mientras que la *fenitoína*, también por inducción del metabolismo hepático, puede reducir las concentraciones de *tioridazina*, con lo que parece que pueden disminuir los efectos de estas fenotiazinas. Por otro lado, las *fenotiazinas* pueden disminuir el metabolismo del *ácido valproico*, elevando sus concentraciones y su riesgo de toxicidad.

Carbamacepina, *fenobarbital* y *fenitoína* pueden disminuir las concentraciones de *haloperidol* disminuyendo o incluso eliminando el efecto antipsicótico de éste. Consecuencias similares se pueden obtener al combinar *carbamacepina* y *fenitoína* con *clozapina*. Finalmente, *carbamacepina* también puede inducir el metabolismo de la *risperidona*, disminuyendo su eficacia.

Opiáceos: La administración de *fenitoína*, *carbamacepina* y *fenobarbital* ha producido en algunos casos signos de privación de *metadona*. Por el efecto

inductor hepático del fenobarbital, también éste puede potenciar la toxicidad de la meperidina ya que con él se incrementa la síntesis de su derivado la normeperidina, produciendo, como resultado, un efecto depresor central.

Vitaminas: Se ha observado una disminución de las concentraciones de *fenitoína* al asociarla a *ácido fólico*.

Xantinas: Aunque tanto la *fenitoína* como la *teofilina* pueden disminuir los niveles de la otra al inducir sus respectivos metabolismos, sólo parece ser clínicamente relevante el efecto del anticonvulsivante sobre esta xantina. Este efecto también se ha observado entre *fenobarbital* y *carbamecina* con *teofilina*, por lo que es conveniente cuando se añadan estos compuestos monitorizar los niveles séricos de la xantina.

8.4. Intoxicaciones por antiepilépticos

a) Intoxicación por fenitoína

Clínica

Va a depender en gran parte de las concentraciones plasmáticas de este fármaco, cuyos valores terapéuticos se encuentran entre 10 y 20 µg/ml. La clínica consiste fundamentalmente en trastornos neurológicos entre los que se pueden citar nistagmus y diplopía (con niveles superiores a 20 µg/ml), ataxia y habla farfullante (>30 µg/ml), letargia, confusión y agitación (>40 µg/ml) así como movimientos coreoataetoides y opistótonos (>50 µg/ml) e incluso coma, convulsiones y muerte.

Tratamiento

Aparte del tratamiento habitual (lavado gástrico, carbón activado y catárticos), no se ha podido comprobar que la diuresis forzada, la diálisis o la hemoperfusión sean eficaces.

b) Intoxicación por fenobarbital

Clínica

Al inicio de la intoxicación o en los procesos leves es frecuente encontrar habla farfullante, ataxia e incoordinación motora. Pueden encontrarse signos más graves como hipotensión y bradicardia, shock, hipotermia, depresión respiratoria con hipoxia, coma y muerte. Además puede causar lesiones bullosas, más frecuentes en las manos, los muslos y las rodillas y otras alteraciones dérmicas. El rango terapéutico para el fenobarbital es de 15 a 40 µg/ml, pudiéndose encontrar signos de toxicidad con valores superiores a estas concentraciones.

Tratamiento

Aunque el lavado gástrico y el carbón activado son útiles en los primeros momentos de la intoxicación, pueden ser tardíamente contraproducentes. Sí, en cambio, es eficaz en estas ocasiones la alcalinización urinaria, ya que se incrementa la excreción del fenobarbital, debido a que al ser éste un ácido se ioniza en un ambiente alcalino y no puede ser reabsorbido. Para ello se puede aplicar bicarbonato sódico con el fin de alcanzar valores de pH en orina de 7,5 a 8; esto se puede realizar infundiendo bolos de bicarbonato de 1 mEq/kg de peso hasta que el pH arterial se halle entre 7,45 y 7,5. En el caso de que obtenido estos valores no se logre el pH urinario ideal se puede perfundir potasio hasta llegar a una kalemia de 5 mEq/L. En situaciones muy graves se ha podido comprobar la eficacia de la hemoperfusión.

Ya que como se ha citado el fenobarbital puede producir hipotensión, lo más eficaz es tratar al paciente con administración de líquidos, evitando de todas formas una sobrecarga masiva ya que también induce depresión cardíaca y se corre el riesgo de causar edema pulmonar. Si estas medidas no son eficaces se pueden administrar dopamina o dobutamina. Debido a la supresión del reflejo nauseoso por este fármaco no es extraño que estos pacientes padezcan una neumonía por aspiración. En este caso suele ser necesario administrar antibióticos, intubar al paciente, emplear la ventilación asistida y aspirar las secreciones traqueales del enfermo. Otra complicación bastante común es la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar, ante esto se debe plantear realizar profilaxis anticoagulante con preparados de heparina.

c) Intoxicación por carbamacepina

Clínica

Los pacientes con sobredosificación de carbamacepina pueden presentar midriasis, nistagmus, vértigo, náuseas, vómitos, anormalidades en la conducción cardíaca, desorientación, agitación, estupor, ataxia, alteraciones extrapiramidales, depresión respiratoria, hipotermia, hipotensión, taquicardia, convulsiones y coma. El rango terapéutico de la carbamacepina cuando se administra de forma aislada es de 8 a 12 µg/ml, mientras que cuando se administra con otro antiepiléptico como la fenitoína se encuentra entre 4 a 8 µg/ml. En este caso cuando las concentraciones se hallan por encima de 12 µg/ml podemos hallar somnolencia y ataxia, con valores superiores a 15 µg/ml alucinaciones, agitación, y movimientos coreiformes, y finalmente con concentraciones de 25 µg/ml o más la clínica puede ser de coma y depresión respiratoria.

Tratamiento

Lavado gástrico, carbón activado y, en caso de estatus epiléptico, toxicidad cardíaca grave o concentraciones excesivas del fármaco, hemoperfusión.

d) Intoxicación por ácido valproico

La clínica consiste en molestias gastrointestinales, encefalopatía tóxica, parada cardíaca, síndrome extrapiramidal y coma. Para su manejo, además de los medios habituales, es posible que la hemodiálisis y la hemoperfusión sean eficaces en casos de riesgo vital.

9. ANTIGOTOSOS

9.1. Efectos adversos

a) Piel

Alopurinol: Exantemas, generalmente maculopapulares, aunque en algunos casos son exfoliativos, que tienen mayor incidencia en pacientes nefrópatas. Las reacciones cutáneas han sido en ocasiones mortales, por lo que debe retirarse su administración en cuanto aparecen los primeros signos. Lesiones urticariales, exfoliativas y purpúricas, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica. Alopecia con o sin dermatitis. Dermatitis vesicular bullosa, dermatitis eczematoides, prurito, urticaria, onicolisis, equimosis y liquen plano. Asociada en menos del 1 % de los casos a furunculosis, edema y sudoración.

Colchicina: Púrpura, pérdida del cabello, dermatosis.

Probenecid: Enrojecimiento, dermatitis, prurito, urticaria.

Sulfipirazona: Exantemas.

b) Aparato digestivo

Alopurinol: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal intermitente, gastritis, dispepsia, elevación de las transaminasas y la fosfatasa alcalina, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia, ictericia colestática. Se han descrito casos de hepatitis granulomatosa y necrosis hepática. Se ha asociado en menos del 1 % de los casos a pancreatitis hemorrágica, hemorragia gastrointestinal, estomatitis, inflamación de las glándulas salivales, anorexia y edema de la lengua.

Colchicina: Náuseas y vómitos, diarrea, dolor abdominal.

Probenecid: Náuseas, vómitos y anorexia. Algún caso aislado de necrosis hepática.

Sulfonpirazona: Náuseas, vómitos y dolor abdominal. Hemorragias gastrointestinales y agravamiento de úlceras pépticas.

c) Sangre

Alopurinol: Agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, depresión de la médula ósea, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia. En menos del 1 % lesión medular fibrohistiocítica, disminución de la protrombina, reticulocitosis, linfadenopatía y linfocitosis.

Colchicina: Depresión de la médula ósea con anemia aplásica, agranulocitosis, trombocitopenia.

Probenecid: Algún caso aislado de anemia aplásica y anemia hemolítica, que puede asociarse al déficit de G-6-PD.

Sulfonpirazona: Anemia, agranulocitosis, leucopenia y trombocitopenia.

d) Sistema nervioso

Alopurinol: Cefaleas, neuropatía periférica, neuritis, parestesias, somnolencia. En menos del 1 % neuritis óptica, confusión, mareos, vértigo, depresión, amnesia, tinnitus, astenia, insomnio.

Colchicina: Neuritis periférica, miopatía.

Probenecid: Cefaleas y mareos.

e) Ojos:

Alopurinol: Cataratas y, en menos del 1 %, retinitis macular, iritis, conjuntivitis y ambliopía.

f) Sistema cardiovascular

Alopurinol: Vasculitis por hipersensibilidad, angéitis necrotizante.

Colchicina: Daño vascular generalizado.

g) Aparato genitourinario

Alopurinol: Fracaso renal y uremia. Raramente nefritis, impotencia, hematuria y albuminuria.

Colchicina: Azoospermia, daño renal con hematuria y oliguria.

Probenecid: Polaquiuria, cálculos y cólicos renales en pacientes gotosos y algún caso de síndrome nefrótico.

Sulfpirazona: Deterioro o fracaso renales. Litiasis renal.

h) Sistema endocrino-metabólico-

Alopurinol: Raramente infertilidad y ginecomastia. Disminución de la libido.

i) Sistema musculoesquelético

Alopurinol: Ataques agudos de gota, miopatía, mialgias.

Sulfpirazona: Incremento de la frecuencia de ataques de gota en los primeros meses de tratamiento.

j) Aparato respiratorio

Alopurinol: Epistaxis y, excepcionalmente, broncoespasmo, asma, faringitis y rinitis.

k) Otros

Alopurinol: Fiebre.

Colchicina: Reacciones de hipersensibilidad poco frecuentes.

Probenecid: Reacciones de hipersensibilidad, ocasionalmente de tipo anafiláctico.

9.2. Empleo de los antigotosos en el embarazo

La **colchicina (D)** tiene propiedades teratogénicas y embriotóxicas en los animales de experimentación. Aunque no se han descrito casos de malformaciones en niños cuyas madres consumieron colchicina durante el embarazo, sí que se ha sugerido una relación entre el consumo paterno del fármaco y diversas malformaciones. Junto a ello, se han observado mutaciones en cultivos de leucocitos y linfocitos procedentes de varones que consumían colchicina. La azoospermia es otro trastorno que podría ser en ocasiones consecuencia del consumo de colchicina. Este fármaco se puede emplear sin riesgo aparente durante la lactancia.

El tratamiento con **alopurinol (C)** es bastante infrecuente durante la gestación. Además, ninguno de los artículos al respecto ha podido asociar directamente su empleo con algún tipo de trastorno. Tampoco se ha achacado la producción de defectos congénitos al **probenecid (B)** ni a la **sulfpirazona (C)**.

La terapia con alopurinol es también compatible con la lactancia. No hay datos referentes a probenecid en este período.

9.3. *Interacciones de los antogotosos*

Analgésicos: Interacción de *probenecid* con *ketoprofeno* y *salicilatos*.

Antibióticos: *Acido para-aminosalicílico* y *probenecid*.

Anticoagulantes orales: Interacción con *alopurinol*. **Warfarina** con **sulfínpirazona**.

Antigotosos entre sí: La secreción renal de *sulfínpirazona* disminuye considerablemente en presencia de *probenecid*. De todas formas, su uso conjunto no tiene ningún significado.

Antihipertensivos: Interacción entre *captoprilo* y *alopurinol* y entre *sulfínpirazona* y *oxprenolol*.

Antineoplásicos: *Alopurinol* con *ciclofosfamida*.

Antiparasitarios: *Probenecid* con *dapsona*.

Antiulcerosos: *Alopurinol* e *hidróxido de aluminio*.

Antivíricos: Interacción de *zidovudina* con *probenecid*.

Hipoglucemiantes: La *sulfínpirazona* incrementa la acción de la *tolbutamida* al inhibir su metabolismo. En ocasiones se hace necesario modificar la dosis del antidiabético guiándose por las cifras de glucosa.

Inmunosupresores: Las concentraciones de la **6-mercaptopurina**, metabolito de la **azatioprina**, pueden incrementarse al bloquear el **alopurinol** su biotransformación, lo que puede conllevar, a su vez, un incremento de la toxicidad. Algunos autores recomiendan reducir en estos casos la dosis de azatioprina a una cuarta parte.

Xantinas: Las concentraciones séricas de *teofilina* pueden incrementarse al asociarla con *alopurinol*, este efecto puede apreciarse a los 3 días del inicio de este fármaco. La administración de *probenecid* prolonga hasta el doble la vida media de la *difilina*.

9.4. *Intoxicaciones por antigotosos*

a) **Intoxicación por alopurinol**

No se han descrito casos de intoxicación por alopurinol. Este fármaco, así como el oxipurinol, son dializables.

b) Intoxicación por colchicina

Clínica

Es un proceso raro que suele deberse a la toma intencional de abundantes fármacos, siendo más raro que se origine por su utilización profiláctica a largo plazo. Se reconocen tres estadios de intoxicación por colchicina. El primero consiste en una clínica de afectación gastrointestinal con dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, depleción de volumen y leucocitosis.

En un estado más avanzado (24-72 h) se produce un fallo multisistémico con insuficiencia cardiovascular (shock mixto cardíaco e hipovolémico, disminución de la contractilidad cardíaca y disritmias); insuficiencia respiratoria por miopatía y neuropatía que afectan los músculos respiratorios y por distrés respiratorio del adulto; insuficiencia renal aguda; insuficiencia hepática; alteraciones metabólicas del tipo de la acidosis láctica grave, hipocalcemia, hipokaliemia, hipomagnesemia, hiponatremia e hipofosfatemia; trastornos neuromusculares con debilidad, confusión, convulsiones generalizadas, papiledema y coma; así como alteraciones hematológicas en las que se incluyen leucopenia, trombocitopenia, coagulopatía con tiempos de protrombina y de tromboplastina activado prolongados y aumento de los productos de degradación de la fibrina.

Finalmente, el tercer estadio, que sería el de recuperación, a los 7-10 días de la ingesta consistiría en la aparición de alopecia y leucocitosis de rebote.

Tratamiento

Lavado gástrico o inducción del vómito, que pueden ser continuados con la administración de carbón activado y catárticos. En caso de hipovolemia se administrarán fluidos por vía intravenosa y, si es preciso, vasopresores con control hemodinámico intensivo. Si se produce una insuficiencia respiratoria, hecho demostrado con la gasometría, será necesaria la intubación endotraqueal con ventilación asistida. Se deben realizar determinaciones repetidas de los niveles de electrolitos, pH, bicarbonato, glucosa, BUN, creatinina, calcio, fósforo, magnesio y CPK, para corregir las alteraciones intercurrentes.

La valoración del estado de coagulación es fundamental, por lo que se solicitarán los tiempos de protrombina y tromboplastina activada y los niveles de fibrinógeno. Según los resultados obtenidos podrá optarse ocasionalmente por administrar vitamina K y/o plasma fresco. Asimismo en caso de mielosupresión podrá requerirse la administración de concentrados de hematíes o de plaquetas.

c) Intoxicación por sulfipirazona

La sobredosificación con sulfipirazona puede ocasionar náuseas, vómitos, diarrea, dolor epigástrico, ataxia, crisis convulsivas y coma. Otras complicaciones potenciales observadas con otros derivados pirazolidínicos son la anemia, la ictericia y la ulceración. Su manejo no es específico.

10. ANTIHIPERTENSIVOS

10.1. Efectos adversos

Los efectos adversos de la amlodipino, felodipino, isradipino, nicardipino, nimodipino, nisoldipino y nitrendipino son similares a los de la nifedipino.

a) Sistema cardiovascular-

Antagonistas del calcio: El edema periférico es frecuente durante el tratamiento con **nifedipino** (10-12,5 %), aunque también se ha descrito con **verapamilo** y **diltiazem** (< 3%). Otros trastornos que se han asociado a estos tres fármacos son hipotensión, palpitaciones, síncope e insuficiencia cardíaca congestiva. El bloqueo AV y la bradicardia se relacionan con el tratamiento con **verapamilo** y **diltiazem**, siendo la frecuencia en todos los casos cercana al 1 %, sólo se ha descrito un caso de un anciano con un bloqueo cardíaco completo por **nifedipino**. La disminución de la presión arterial causada por **nifedipino** puede producir un efecto paradójico al inicio del tratamiento con isquemia miocárdica, cerebral o retiniana, deterioro de la función renal, e incluso infarto de miocardio. La disminución de la dosis de **nifedipino** o incluso su sustitución por otros antagonistas del calcio pueden lograr la desaparición de la clínica de angor asociada a aquel primer fármaco.

Aunque **diltiazem** pudiera ser beneficioso en pacientes que han sufrido un infarto cardíaco con una buena función ventricular, parece existir un incremento del riesgo de mortalidad y de reinfarto cuando se trata de enfermos con insuficiencia cardíaca, por lo que parece descartarse la eficacia general de este fármaco en el post-infarto. Edema pulmonar en pacientes con coartación aórtica tratados con **nifedipino**, y enrojecimiento por este mismo compuesto (10-12,5 %). Se ha descrito un caso de marcada bradicardia en un paciente que estaba en tratamiento con **nimodipino**.

β-bloqueantes: Bradicardia, dolor torácico, empeoramiento del angor, insuficiencia vascular periférica (generalmente del tipo del Raynaud), claudicación, insuficiencia cardíaca congestiva, bloqueo sinoauricular, accidente vascular cerebral, edema, edema pulmonar, síncope, hipotensión, taquicardia, arritmias, palpi-

taciones, deterioro de la insuficiencia arterial, trastornos de la conducción, bloqueo cardíaco de primer y tercer grados, intensificación del bloqueo auriculoventricular. Disminución de la tolerancia al ejercicio.

Clonidina: Palpitaciones, taquicardia, bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca congestiva, fenómeno de Raynaud, bloqueo tipo Wenckebach, trigeminismo ventricular.

Guanfacina: Palpitaciones, bradicardia, dolor subesternal.

Hidralazina: Palpitaciones, taquicardia, angor pectoris, hipotensión, respuesta presora paradójica.

IECAs: Hipotensión transitoria, fundamentalmente al inicio del tratamiento y en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con hiponatremia o hipovolemia. Este trastorno puede ser más grave, prolongado y frecuente con **enalapril** por su mayor duración de acción. Esto puede minimizarse comenzando con bajas dosis del fármaco o/y administrándolo por la noche. Taquicardia.

Minoxidilo: Palpitaciones, taponamiento y exudados pericárdicos, cambios reversibles de carácter leve-moderado en la magnitud y dirección de la onda T, hipertensión de rebote.

Prazosín: Hipotensión arterial. Palpitaciones. Edema, disnea, síncope, hipotensión ortostática. Puede agravar la angina preexistente.

b) Aparato digestivo

Antagonistas del calcio: El estreñimiento es el efecto adverso por **verapamilo** de más transcendencia tras las reacciones cardiovasculares, siendo menos importante con los otros dos compuestos. Las náuseas no son tampoco raras y, en este caso, suelen asociarse más a la **nifedipino**. Otros trastornos que se han descrito con alguno de ellos son vómitos, diarrea, hepatotoxicidad (**nifedipino** y **verapamilo**) y molestias abdominales. Hiperplasia gingival y daño de la mucosa oral. Se han descrito dos casos aislados de trastornos del sentido del gusto con **nifedipino**.

β-bloqueantes: Epigastralgia, flatulencia, estreñimiento, náuseas, diarrea, sequedad bucal, vómitos, anorexia, timpanismo, cólico abdominal, trombosis arterial y mesentérica, colitis isquémica, fibrosis retroperitoneal, hepatomegalia, pancreatitis aguda.

Clonidina: Anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento, parotiditis, alteraciones en las pruebas de la función hepática.

Guanfacina: Náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, disfagia.

Hidralazina: Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, íleo parálítico.

IECAs: Estomatitis, aftas, molestias gastrointestinales, dolor abdominal y náuseas (1%). Ocasionalmente daño hepatocelular e ictericia, que es generalmente colestática, aunque puede deberse a lo primero. Pancreatitis.

Minoxidilo: Vómitos, alteraciones de las pruebas hepáticas.

Prazosín- Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento y molestias abdominales.

c) Sistema nervioso

Antagonistas del calcio: Son frecuentes los vértigos y las cefaleas (sobre todo con **nifedipino**). Se han descrito con todos ellos alteraciones de tipo psiquiátrico (depresión, amnesias, paranoias, psicosis y alucinaciones) y alteraciones del sueño. Con algunos de ellos se han notificado nerviosismo, mioclonías, parestesias, acatisia (**diltiazem**), parkinsonismo (**diltiazem**), visión borrosa y astenia.

β-bloqueantes: Vértigo, depresión, parestesias, letargia, ansiedad, nerviosismo, disminución de la concentración, trastornos del sueño, pesadillas, sedación, alteraciones de la conducta, catatonía, alucinaciones, desorientación temporoespacial, deterioro de la memoria a corto plazo, labilidad emocional, habla farfullante, tinnitus, cefaleas, trastornos mentales (paranoia, agresividad, desorientación) en el anciano.

Clonidina: Cefalea, mareo, depresión, ansiedad, somnolencia (35 %), sedación (8 %), pesadillas, insomnio, alucinaciones, delirio, nerviosismo, inquietud psicomotora, incremento de la sensibilidad al alcohol.

Guanfacina: Cefalea, depresión, sedación, insomnio, amnesia, confusión, parestesias, paresia.

Hidralazina: Cefalea, neuritis periférica, mareos, temblores, reacciones psicóticas, depresión, desorientación, ansiedad.

IECAs: Cefaleas (1,8 % de pacientes sin alteraciones renales), parestesias. Encefalopatía, signos neurológicos focales y neuropatía periférica, incluyendo la enfermedad de Guillain-Barré. Se piensa que alteraciones del flujo cerebral pueden explicar algunos casos descritos de deterioro del nivel de conciencia, parestesias, vértigos, visión borrosa y afasia, tal y como se han observado en dos enfer-

mos con estenosis de las arterias carotídeas. Se ha descrito un caso de agitación, pánico, depresión e insomnio 4 semanas después de iniciar tratamiento con **enalapril**.

Prazosín: Son los más comunes. Vértigo (10,3 %), cefaleas (7,8 %), somnolencia (7,6 %), astenia, depresión y parestias.

d) Piel

Antagonistas del calcio: Al igual que ocurre con los otros sistemas o aparatos, se han descrito alteraciones con **diltiazem**, **verapamilo** y **nifedipino**, aunque son más frecuentes con **diltiazem**. Con éste se han podido observar dermatitis pustulosa, vasculitis cutánea, eritema multiforme, exantemas pruriginosos maculares y eritema tóxico grave. Aunque con **nifedipino** son raras, se han descrito casos de reacciones graves de fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, púrpura no trombocitopénica y telangiectasias. También se conoce un caso de síndrome de Stevens-Johnson por **verapamilo**. Diaforesis.

β-bloqueantes: Rash, prurito, irritación cutánea, pigmentación, sudoración, alopecia, sequedad cutánea. Se ha descrito necrosis cutánea y erupción psoriasiforme con propranolol. Tumefacción facial.

Clonidina: Exantemas, edema angioneurótico, urticaria, debilidad del cabello, alopecia, prurito, palidez.

Guanfacina: Dermatitis, púrpura, sudoración, prurito.

Hidralazina: Enrojecimiento, edema.

IECAs: Exantemas cutáneos, que pueden acompañarse de prurito, fiebre y eosinofilia, y se han asociado, en menor frecuencia, angioedema, penfigoide bulloso, hiperhidrosis, sarcoma de Kaposi, liquen plano, onicolisis, vasculitis cutáneas por hipersensibilidad, reacciones de fotosensibilidad y deterioro de la psoriasis.

Minoxidilo: Hipertriosis tras 3 a 6 semanas de tratamiento sistémico en el 80 % de los pacientes, desapareciendo estos cambios a 1-6 meses de su retirada, síndrome de Stevens-Johnson, pigmentación, exantemas.

Prazosín: Rash, prurito, alopecia y liquen plano.

e) Sistema endocrino-metabólico

Antagonistas del calcio: Hiperprolactinemia con un caso aislado de galactorrea por **verapamilo** y tres de ginecomastia por **nifedipino**. Trastornos menstruales y amenorrea por **nifedipino** y **verapamilo**.

β -bloqueantes: Hiperglicemia, hipoglicemia. Ganancia y pérdida de peso.

Clonidina: Ganancia de peso, elevación de la glucemia, elevación de las cifras de CPK, ginecomastia.

IECAs: Ginecomastia.

f) Aparato genitourinario

Antagonistas del calcio: Se ha descrito impotencia con **verapamilo** en menos del 1 % de los casos. Diversos autores sugieren que **diltiazem** puede causar fracaso renal mediante un mecanismo de hipersensibilidad por nefritis intersticial. Igualmente se ha observado nicturia con **nifedipino** en varios pacientes referidos para cirugía prostática.

β -bloqueantes: Impotencia, disminución de la libido, disuria, nicturia, polaquiuuria. Enfermedad de Peyronie.

Clonidina: Dificultad en la micción, nicturia, retención urinaria, impotencia, disminución de la libido.

Guanfacina: Incontinencia urinaria, impotencia, disminución de la libido, alteraciones testiculares.

Hidralazina: Dificultad en la micción, impotencia.

IECAs: Proteinuria en individuos con afectación renal preexistente, que puede llegar a constituir un síndrome nefrótico. Trastornos analíticos sugerentes de deterioro renal, tales como elevación de la urea y creatinina. Fracaso renal agudo reversible en pacientes con disfunción renal o vascularrenal preexistentes, que puede agravarse con hipovolemia. Elevación del potasio sérico. Pueden inducir una glomerulopatía membranosa o una nefritis intersticial.

Minoxidilo: Elevación de las cifras de BUN y creatinina.

Prazosín: Frecuencia urinaria, incontinencia, impotencia, priapismo.

g) Sangre

Antagonistas del calcio: Trombocitopenia (**diltiazem**).

β -bloqueantes: Agranulocitosis, púrpura trombocitopénica y no trombocitopénica.

Hidralazina: Discrasias sanguíneas, leucopenia, agranulocitosis y púrpura.

IECAs: Neutropenia y agranulocitosis, sobre todo en nefrópatas o con trastornos vasculares del colágeno (lupus eritematoso sistémico y esclerodermia). Trombocitopenia y anemia, incluyendo anemia aplásica.

Minoxidilo: Leucopenia, trombocitopenia.

h) Sistema musculoesquelético

Antagonistas del calcio: Mialgias y molestias articulares (sobre todo por nifedipino, < 2%).

β-bloqueantes: Dolor articular, artralgias, mialgias y lumbalgias.

Clonidina: Debilidad, mialgias, artralgias.

Guanfacina: Debilidad, mialgias.

Minoxidil: Debilidad.

i) Organos de los sentidos-

β-bloqueantes: Irritación ocular, alteraciones visuales, quemazón ocular, visión borrosa, conjuntivitis.

Clonidina: Prurito ocular.

Guanfacina: Conjuntivitis, iritis, alteraciones de la visión. Tinnitus.

Hidralazina: Lagrimeo, conjuntivitis.

IECAs: Alteraciones del sentido del gusto.

Prazosín: Visión borrosa, enrojecimiento de la esclera. Se han descrito casos de retinopatía pigmentaria y cataratas, aunque la relación causal no está establecida. Tinnitus.

j) Aparato respiratorio

β-bloqueantes: Broncoespasmo, disnea, tos, obstrucción bronquial, crepitanes, sibilancias, congestión nasal, rinitis y faringitis.

Clonidina: Sequedad de la mucosa nasal.

Guanfacina: Rinitis, disnea.

Hidralazina: Congestión nasal, disnea.

IECAs: Tos seca (se piensa que en un 10 % de los enfermos), que es persistente, paroxística, produce irritación faríngea y se agrava con el decúbito. Es más

frecuente en mujeres y no fumadores, y comienza a mostrarse tras varias semanas o meses del tratamiento. Cuando el individuo tolera la tos es razonable que prosiga el tratamiento, y aunque no parece asociarse a la dosis administrada, una disminución de la dosis puede resultar beneficiosa.

Prazosín: Epistaxis, congestión nasal.

k) Reacciones de hipersensibilidad

β -bloqueantes: Faringitis, rash eritematoso, fiebre, laringoespasma, distress respiratorio. Reacciones lupus-like.

Clonidina: Fiebre.

Hidralazina: Exantemas, urticaria, prurito, fiebre, escalofríos, artralgias, eosinofilia, síndrome lupus-like, linfadenopatías, esplenomegalias.

Prazosín: Lupus eritematoso.

l) Otros

Clonidina: Sequedad bucal en un 40 %.

Guanfacina: Sequedad bucal, alteraciones del sentido del gusto.

IECAs: Linfadenopatías.

Minoxidil: Edema transitorio en un 7 %.

Prazosín: Diaforesis, hipotermia.

10.2. Empleo de los antihipertensivos en el embarazo

Antagonistas del calcio: Aunque la **amlodipino (C)** no es teratogénica a dosis hasta 8 veces superiores a las máximas recomendadas para el hombre, a valores superiores puede producir retraso en el crecimiento intrauterino, incrementar la mortalidad intraútero y prolongar el parto y el embarazo. No se han descrito casos de tratamiento con **felodipino (C)** durante el embarazo, aunque sí se han observado malformaciones en la porción distal de los miembros en diversas especies. A diferencia de los fármacos anteriores, no se han observado trastornos en los fetos de ratas y conejos a dosis de **isradipino (C)** de 25 y 150 veces superiores a las máximas recomendadas para el ser humano. **Nicardipino (C)** es un agente tocolítico más potente, aunque menos rápido que **nifedipino (C)**. Esta última se ha empleado con este fin en el ser humano. Aunque se ha observado una disminución del flujo uteroplacentario con estos dos últimos fármacos, en varios

estudios realizados en mujeres embarazadas con hipertensión, no se observaron trastornos claramente atribuibles a los mismos ni se evidenció un descenso en la circulación umbilical. Sí se debe procurar no administrar nifedipino de forma conjunta con sulfato magnésico, ya que pueden producirse importantes alteraciones en el feto y, en general, es preferible prescribir otro tipo de antihipertensivos durante el embarazo. Otra dihidropiridina, aunque no indicada para la hipertensión, es el **nimodipino (C)**; el hecho de que ésta sea teratogénica en el conejo y la escasa bibliografía acerca de sus efectos en el embarazo, desaconsejan su utilización durante el mismo.

En cuanto al **diltiazem (C)**, en un estudio de farmacovigilancia se relacionó su ingesta durante el primer trimestre con la aparición de malformaciones cardíacas congénitas, aunque la asociación de ambos hechos no es definitiva. Algunos de los hechos conocidos sobre la acción de **verapamilo (C)** en este período se comentan en el capítulo de antiarítmicos.

Diltiazem difunde libremente a la leche materna, siendo las concentraciones en ésta similares a las plasmáticas. A pesar de ello, no se ha relacionado ningún trastorno en el lactante con el consumo materno de este fármaco, por lo que su empleo en este período no está desaconsejado. Algo similar se ha comprobado con nifedipino, aunque no hay datos disponibles sobre el empleo de los otros calcio antagonistas durante la lactancia.

Antagonistas de los receptores -adrenérgicos: No se han publicado trabajos acerca de los efectos de la **fenoxibenzamina (C)** durante el primer trimestre del embarazo, por lo que no se conocen bien los posibles efectos adversos que puede padecer el feto. En cuanto la **fentolamina (C)** y el **prazosín (C)**, no se han asociado malformaciones congénitas a su utilización a lo largo del embarazo.

β -bloqueantes: Diversos trastornos se asocian al empleo de los fármacos de este grupo en general. Entre ellos la bradicardia fetal y del recién nacido es un efecto adverso común, pudiendo aparecer en el segundo caso varias horas después del parto. También se han notificado casos de hipotensión con muchos de estos fármacos. Estos datos hacen recomendable vigilar la frecuencia y tensión arterial del recién nacido al menos en las primeras 24 horas de vida. De todas formas, lo más aconsejable es evitar su empleo en el primer trimestre, prescribir la menor dosis eficaz y retirar su administración si es posible de 2 a 3 días antes del parto.

No se ha asociado ningún tipo de malformación congénita con el empleo de **acebutolol (C)** durante el embarazo. En este mismo estudio una quinta parte de los recién nacidos padecieron hipoglucemia 3 horas después del parto. Sí en cambio, se ha relacionado la toma de **atenolol (D)** durante el primer trimestre de

embarazo con la presencia de hipospadias en el recién nacido. Este compuesto también podría inducir una disminución del crecimiento fetal en algunos casos, aunque otros estudios bien diseñados no han podido demostrarlo. Aunque en un estudio se apreció una asociación entre el tratamiento con **labetalol (C)** y la aparición de malformaciones congénitas, la mayoría de los trabajos no han evidenciado este hecho. La larga vida media de **nadolol (C)**, el hecho de que no sufra ningún proceso metabólico y su escasa unión a las proteínas, desaconsejan, en favor de otros β -bloqueantes, su utilización durante el embarazo. Los trabajos hasta ahora realizados no han demostrado la capacidad teratogena de otros β -bloqueantes como **mepindolol (C)**, **metoprolol (C)**, **oxprenolol (C)**, **pindolol (B)** o **timolol (C)**.

Debido a que la mayoría de los β -bloqueantes se acumulan en la leche materna, se debe prestar atención a la tensión arterial y la frecuencia cardíaca del lactante, ya que se han notificado casos de bradicardia, hipotensión e insuficiencia respiratoria. A pesar de estos datos, su empleo no está contraindicado en la lactancia.

Clonidina (C): En los estudios realizados con clonidina durante el embarazo no se ha evidenciado que ésta posea acción teratogénica. Este fármaco alcanza concentraciones dos veces superiores en la leche materna y se han detectado niveles en el lactante inferiores a los maternos, aunque no se ha notificado ningún trastorno en el niño.

Guanfacina (B): Tampoco se ha asociado el tratamiento con guanfacina durante el embarazo con la aparición de malformaciones congénitas u otro tipo de alteraciones en el feto. Este fármaco reduce la prolactina sérica y, por lo tanto, puede teóricamente disminuir la secreción láctea.

Hexametonio (C): Los escasos trabajos existentes con hexametonio no han asociado su empleo en el embarazo con efectos de tipo teratogénico.

Hidralazina (C): Es uno de los fármacos antihipertensivos más empleados durante el embarazo. No está aclarado si su empleo en el tercer trimestre del embarazo puede producir o desencadenar una trombocitopenia neonatal con posible hemorragia secundaria. No se han asociado definitivamente malformaciones congénitas a su utilización. Se ha notificado un caso de contracciones atriales prematuras en el corazón fetal, que desaparecieron con la retirada del fármaco. El consumo de este medicamento puede inducir la aparición de un síndrome lupus-like en la madre que puede complicar el transcurso del embarazo, incluso también se ha observado la presencia de citado síndrome (derrame pericárdico) en el propio feto. La administración de hidralazina durante la lactancia no está contraindicada.

IECAs (D): Se ha comprobado en estudios realizados *in vitro* con varias especies de animales que los IECAs tienen una acción embriocida, así como pueden incrementar la incidencia de mortinatos durante el embarazo, lo que en parte podría estar relacionado con una disminución del flujo placentario y de la liberación de oxígeno al feto. Por ello, diversos organismos desaconsejan el empleo de estos medicamentos durante el embarazo, aunque su empleo restringido durante el primer trimestre no parece conllevar un riesgo importante para el feto. Sí en cambio, tras este período se han comprobado los efectos teratogénicos de estos fármacos. Se han asociado a su consumo retraso en el crecimiento intrauterino, oligohidramnios con diversas malformaciones asociadas al mismo (contractura de las extremidades, malformaciones craneofaciales o hipoplasia pulmonar), hipotensión grave, distress respiratorio, displasia tubular renal y anuria en el recién nacido, en muchos de estos casos se ha comprobado un descenso en la actividad de la enzima de conversión de la angiotensina. En relación con todo lo anterior, se cree que la presencia de altos niveles de angiotensina II es esencial para conservar una buena perfusión renal y un flujo plasmático glomerular adecuado, pudiendo producirse una insuficiencia renal en el caso contrario.

El tratamiento con **captoprilo** de 37 pacientes con hipertensión renal o esencial se asoció a 3 mortinatos, 11 casos de prematuridad, 4 retrasos del crecimiento intrauterino, 4 casos de ductus arterioso persistente y 2 muertes neonatales relacionadas con la presencia de anuria. En cuanto la capacidad de estos compuestos para producir estos trastornos, parece ser que la disfunción renal está más en relación con la toma de **enalaprilo** que de captoprilo durante el embarazo.

La ingesta materna de captoprilo y enalapril durante la lactancia no está contraindicada, ya que el paso a la leche de este fármaco es mínimo. Existe poca bibliografía sobre la acción del resto de los IECAs durante la lactancia.

Minoxidilo (C): Se han publicado varios casos de hipertrichosis en relación con el tratamiento con minoxidil durante el embarazo. Se sabe que en uno de ellos el crecimiento excesivo de pelo desapareció gradualmente durante los dos o tres primeros meses. El empleo de este fármaco no está contraindicado durante la lactancia.

Reserpina (C): En cuanto la reserpina, se ha relacionado su utilización en los últimos momentos del embarazo con la aparición de rinorrea, letargia y anorexia en el recién nacido. No se ha asociado la administración de este fármaco durante el primer trimestre con malformaciones congénitas. Tampoco se han publicado trastornos en el niño durante la lactancia.

Trimetafán (C): Este fármaco está contraindicado en el embarazo ya que puede producir alteraciones hemodinámicas. Además, el fármaco no es efectivo en el tratamiento de las pacientes con toxemia.

10.3. Interacciones de los antihipertensivos

AINES: Algunos de estos fármacos disminuyen la acción de los β -bloqueantes, la *hidralazina* y los *IECA*s.

Anestésicos locales: La administración de un anestésico local, especialmente los que contienen **epinefrina**, a un paciente en tratamiento con **β -bloqueantes** no selectivos (**propranolol**, **pindolol**, **timolol**, **nadolol**, **alprenolol**) puede inducir una crisis hipertensiva, debido a la falta de oposición al efecto -adrenérgico al estar los receptores β -adrenérgicos, que median la vasodilatación, inactivados. De todas formas, la reacción hipertensiva aún puede ser más importante si se retira la administración de estos β -bloqueantes antes de la utilización del anestésico.

Antiarrítmicos: Cardiotoxicidad con la combinación de *amiodarona* y *diltiazem*. Los niveles de *digoxina* se elevan con diversos *calcio-antagonistas*. Ver interacciones con *quinidina*.

Amiodarona, *disopiramida*, *lidocaína*, *propafenona* y *quinidina* con determinados β -bloqueantes.

Antidepresivos tricíclicos: *Labetalol* incrementa los niveles de *imipramina*. También pueden interaccionar con *clonidina*.

Antiepilépticos: *Fenobarbital* induce el metabolismo de *nifedipino* y *verapamilo* pudiendo disminuir sus concentraciones plasmáticas cuando estos dos se administran por vía oral. Aunque no hay información sobre los otros *calcio-antagonistas*, es posible que con ellos ocurra también lo mismo.

Carbamacepina también puede interaccionar con diversos *calcio-antagonistas*.

Fenobarbital y *fenitoína* con β -bloqueantes de importante metabolismo hepático.

Antigotosos: *Sulfinpirazona* puede bloquear la acción antihipertensiva del *oxprenolol* y quizás de otros fármacos de su grupo.

La combinación de *alopurinol* y *captoprilo* se relaciona con un incremento de los casos del síndrome de Stevens-Johnson, erupciones cutáneas, fiebre y artralgias.

Antihipertensivos entre sí: Se han notificado casos de hipotensión marcada al combinar las *dihidropiridinas* con los β -bloqueantes. Por una parte aquellas incrementan la biodisponibilidad de diversos β -bloqueantes, por otro, fármacos como *propranolol* puede también elevar las concentraciones de algunos de estos

calcio-antagonistas (nifedipino, nisoldipino). Además, ambos tipos de fármacos ejercen una acción farmacodinámica similar sobre la tensión arterial. No sólo este último efecto lo ejercen también *diltiazem* y *verapamilo*, sino que al igual que los β -bloqueantes pueden disminuir la conducción auriculoventricular. Además, ambos antagonistas del calcio pueden incrementar considerablemente el área bajo la curva de propranolol y metoprolol, aunque no la de atenolol, que no sufre metabolismo hepático. Por ello, el tratamiento combinado con éste, o el empleo de nifedipino, puede disminuir en gran parte los efectos de esta interacción.

Diltiazem puede incrementar las concentraciones de *nifedipino*, lo que parece deberse a un efecto inhibidor del metabolismo del último.

Los reflejos inotrópico y cronotrópico positivos ante la hipotensión inducida por *prazosín*, pueden ser abolidos por los β -bloqueantes, lo que puede traducirse en la aparición más frecuente de hipotensión postural.

El incremento de la tensión arterial ocasionado al retirar la *clonidina* puede verse potenciado por los β -bloqueantes, fundamentalmente los no cardioselectivos, ya que el incremento de catecolaminas circulantes actúa exclusivamente en los receptores α -adrenérgicos. Ante esto se puede optar por retirar previamente el β -bloqueante, emplear un fármaco cardiosselectivo como el labetalol o monitorizar de forma intensiva la tensión arterial si no se toma ninguna de estas medidas.

Aunque la *metildopa* de por sí puede desencadenar reacciones hipertensivas en algún raro caso, la combinación de ésta con β -bloqueantes puede facilitar aún más la aparición de este trastorno.

La combinación de *diazóxido* con *hidralazina* puede desencadenar crisis hipotensivas muy graves, por su efecto aditivo.

Antituberculosos: *Rifampicina* puede disminuir las concentraciones de *verapamilo*, *diltiazem* y quizás *nifedipino*, al inducir su metabolismo.

La *rifampicina* es también un inductor del metabolismo hepático de *propranolol*, *metoprolol* y *bisoprolol*, que puede disminuir sus niveles incluso más de un 30%.

Antiulcerosos: El metabolismo de *diltiazem*, *nifedipino* y *verapamilo* disminuye en presencia de *cimetidina*. Además, el incremento del pH gástrico inducido por *cimetidina*, *ranitidina* y otros antagonistas de los receptores H_2 incrementa la biodisponibilidad de la *nifedipino* y, posiblemente, de otras dihidropiridinas.

Mientras que la administración de *cimetidina* puede incrementar las concentraciones de varios β -bloqueantes que sufren metabolismo hepático (*alprenolol*,

oxprenolol, *propranolol*), ranitidina no parece alterar sus niveles séricos, aunque existen dudas si ésta podría alterar la farmacocinética del metoprolol.

Bloqueantes neuromusculares: Los antagonistas del calcio pueden interferir con la liberación de acetilcolina, esto junto a la capacidad del *verapamilo* para inhibir el metabolismo de algunos agentes bloqueantes neuromusculares, favorece la prolongación del efecto de *pancuronio* y *vecuronio*. Proceso que revierte difícilmente con neostigmina y que parece ser susceptible a la acción de edrofonio.

Calcio: El aporte de calcio, con el consiguiente incremento de las concentraciones extracelulares puede disminuir el efecto de las calcio antagonistas, de hecho, su administración se ha visto eficaz para el tratamiento de la intoxicación por *verapamilo*.

Catecolaminas: Los *β -bloqueantes no cardioselectivos* incrementan el efecto presor de la *adrenalina*, lo que puede acabar causando hipertensión (hemorragias intracraneales) y bradicardia (incluso bloqueo auriculoventricular). Mientras que el efecto de la adrenalina, al actuar sobre los α y β -adrenoceptores, consiste en un aumento moderado de la frecuencia cardíaca y escasas modificaciones de la presión arterial, cuando el segundo tipo de receptores está bloqueado la adrenalina actúa sólo sobre los α -adrenoceptores predominando el efecto vasopresor. Aunque la *fenilefrina* tiene un efecto más selectivo para los receptores alfa-adrenérgicos, se pueden observar estos efectos se pueden también observar con ella. Estas reacciones hipertensivas no parecen producirse con labetalol, ya que también puede bloquear los adrenoceptores α_1 , ni con otros β -bloqueantes cardioselectivos (metoprolol, acebutolol, atenolol). Por otra parte, en el tratamiento de las reacciones anafilácticas, el efecto broncodilatador de la *adrenalina* puede verse inhibido por *propranolol*. Por las mismas razones estos fármacos pueden reducir la eficacia del *isoproterenol*.

Diuréticos: Al administrar *captoprilo* a un paciente en tratamiento con *diuréticos de asa* (*bumetanida*, *ácido etacrínico*, *furosemida*) se puede provocar una importante caída de la tensión arterial, que puede aparecer a las 2 a 3 horas en pacientes hipertensos o con insuficiencia cardíaca. Este fenómeno es más común cuando existe depleción del sodio plasmático o hipovolemia. Por ello, es recomendable monitorizar la tensión arterial durante las tres primeras horas de administrar el IECA. Además, los IECAs pueden desencadenar una insuficiencia renal en presencia de depleción sódica inducida por los diuréticos. Por otra parte, pentopril, pero no captoprilo o enalapril disminuyen la excreción renal de furosemida.

En el caso de los *diuréticos ahorradores de potasio* (*amiloride*, *espirinolactona*, *triamterene*) el empleo concomitante con los IECAs predispone a la hiperpotasemia.

El uso combinado de las *tiazidas* y el *diazóxido* puede ocasionar hiperglucemia.

Electrolitos- El aporte de *potasio* a un paciente en tratamiento con *IECAs* predispone a la aparición de hiperpotasemia, lo que se debe a la depleción de aldosterona.

Hipnóticos: *Pentobarbital* puede inducir el metabolismo de determinados *β-bloqueantes*, entre ellos *alprenolol*, disminuyendo sus concentraciones.

Hipoglucemiantes: Los *β-bloqueantes no cardiosselectivos* dificultan la recuperación de un episodio de hipoglucemia por *insulina* al bloquear la respuesta hiperglucémica de la adrenalina liberada. Además, al estar bloqueados los β -adrenoceptores periféricos, pueden, al actuar aquella catecolamina exclusivamente sobre los α -adrenoceptores, favorecer la aparición de crisis hipertensivas. Por otra parte, el bloqueo de los β -adrenoceptores cardíacos anula la respuesta taquicárdica a la adrenalina liberada. Finalmente, al inhibir la liberación de insulina, puede disminuir la respuesta a la *tolbutamida*. La manera de sortear parte de estos problemas es, si se requiere el tratamiento con β -bloqueantes, emplear fármacos cardiosselectivos.

Inmunosupresores: Las concentraciones séricas de *ciclosporina* se ven incrementadas cuando se añaden al tratamiento *diltiazem*, *nifedipino*, *nicardipino*, *verapamilo* o posiblemente otros antagonistas del calcio. El mecanismo que parece intervenir en este proceso es el del bloqueo del metabolismo del inmunosupresor. Esta interacción puede evitarse si se emplean otros calcio-antagonistas que no producen estos efectos, tales como *nitrendipino* o *isradipino*. Si no se actúa así, monitorizar los niveles de ciclosporina es lo apropiado.

Litio: Tanto este electrolito como *diltiazem* y *verapamilo* disminuyen el transporte de calcio al interior celular, pudiendo disminuir la liberación de neurotransmisores en el sistema nervioso central, por lo que su aplicación conjunta puede inducir neurotoxicidad (náuseas, vómitos, astenia, tinnitus, ataxia, rigidez, coreoatetosis, psicosis).

La toxicidad del litio puede incrementarse al asociarlo a *captoprilo*, hecho que podría deberse a la potenciación de la reabsorción del litio por parte del antihipertensivo. Por ello, si es posible se debe evitar esta combinación, aunque se debe recordar que otros antihipertensivos como diuréticos tiazídicos, antagonistas del calcio, metildopa y posiblemente propranolol y espironolactona pueden afectar también la respuesta al litio.

Neurolépticos: Se puede apreciar un incremento de las concentraciones de éstos o de determinados *β-bloqueantes* cuando se combinan ambos entre sí, ya

que, por ejemplo, *clorpromacina* puede elevar las concentraciones séricas de *propranolol* y viceversa. Además, los dos pueden producir hipotensión y propranolol revertir algunas de las anormalidades electrocardiográficas que producen los neuróticos.

Opioides: El *dextropropoxifeno* puede inhibir el metabolismo de *propranolol*, *metoprolol* y posiblemente otros β -bloqueantes.

Xantinas: Las concentraciones séricas de *teofilina* pueden incrementarse al asociar *verapamilo*, inhibidor de su metabolismo hepático. Menos probable es que este proceso se produzca con diltiazem u otros antagonistas del calcio.

Propranolol incrementa los niveles séricos de *teofilina*, pero, por otra parte, puede antagonizar los efectos broncodilatadores de la xantina. Ni hay que decir que el empleo de propranolol está contraindicado en pacientes con asma.

10.4. Intoxicaciones por antihipertensivos

a) Intoxicación por antagonistas del calcio

Clínica

Suele aparecer a las 1-5 horas de la ingesta, o a los escasos segundos o minutos si se administran por vía intravenosa. Pueden aparecer bradiarritmias, depresión miocárdica (que puede suponer fallo cardíaco e incluso shock cardiogénico) y vasodilatación periférica e hipotensión. Otros signos son náuseas, vómitos, hiperglucemia, confusión, crisis convulsivas y coma.

En estos casos se deben determinar los electrolitos, realizar una gasometría arterial y practicar un ECG. Los cambios electrocardiográficos pueden consistir en bradicardia sinusal, bloqueo sinusal y AV, ondas U prominentes, ondas T de bajo voltaje y cambios inespecíficos del segmento ST. El ensanchamiento del QT no es habitual en estos casos.

Tratamiento

Se desaconseja la inducción del vómito, ya que puede desestabilizar hemodinámicamente aún más al enfermo. El lavado gástrico es recomendable en los primeros 30 minutos. En este caso se deben tener protegidas adecuadamente las vías aéreas. El carbón activado y los catárticos son útiles si se emplean en el momento adecuado. Algunos autores aconsejan la irrigación intestinal total en las situaciones en que lo que se ha ingerido han sido preparaciones de liberación retardada. Poco se sabe del efecto de la diálisis o la hemoperfusión, aunque ésta no parece que juegue un papel importante en el tratamiento.

La infusión intravenosa lenta, a lo largo de unos minutos, de cloruro cálcico al 10 % en 10-20 ml para el enfermo adulto o de 10-30 mg/kg en el niño, es una pieza fundamental en la terapia de esta urgencia. De todas formas, este proceso no está exento de riesgos, ya que pueden incrementarse al inicio de su administración la vasodilatación periférica y la hipotensión si se administra rápidamente en bolo, puede causar arritmias, sobre todo en pacientes en tratamiento con digoxina y puede producir necrosis tisular por infiltración intravenosa. Si no ha resultado eficaz y persiste el deterioro se pueden repetir nuevas dosis, llegando en algunas ocasiones a ser efectiva la administración de 5 mmol/h de cloruro cálcico.

Aunque la reposición líquida puede ser esencial, se debe ser cauto, ya que la función cardíaca puede hallarse deprimida. En algunos casos se requiere también la administración de dopamina, epinefrina, norepinefrina e isoproterenol, que pueden desempeñar distintas acciones sinérgicas. Se debe resaltar que en los pacientes con estenosis subaórtica hipertrófica idiopática los agentes β -agonistas pueden agravar la situación, por lo que es preferible la administración única de compuestos α -agonistas, que incrementando la postcarga y el volumen telediastólico pueden disminuir la obstrucción.

Otros fármacos que en ocasiones pueden ser útiles son el glucagón y la atropina, aunque debido a que el bloqueo cardíaco no está mediado predominantemente por el sistema vagal, esta última resulta ineficaz con cierta frecuencia. Por último, a veces es necesario implantar un marcapasos.

b) Intoxicación por antagonistas de los receptores α -adrenérgicos

Clínica

Se conoce un caso de ingestión accidental de al menos 50 mg de prazosín por un niño de dos años, lo que originó somnolencia profunda y disminución de los reflejos. No se apreció un descenso en la presión arterial.

Tratamiento

El tratamiento de la hipotensión consiste en el soporte del sistema cardiovascular, manteniendo al paciente en decúbito supino y, si es preciso, administrando expansores del plasma o incluso vasopresores. El fármaco no es dializable.

c) Intoxicación por β -bloqueantes

Clínica

La clínica de intoxicación por estos fármacos puede surgir en 20 minutos debido a su rápida absorción gastrointestinal. La sobredosis puede producir la

tríada de bradicardia, bloqueo auriculoventricular e hipotensión. En el ECG se puede evidenciar bradicardia sinusal, bloqueo de primer grado, ensanchamiento del complejo QRS, ondas T picudas y cambios en el segmento ST. También se ha descrito taquicardia tras la ingesta de agentes con actividad intrínseca simpaticomimética, aunque no es frecuente. La combinación de bradicardia y disminución de la contractilidad es la que conlleva la disminución del gasto cardíaco y la hipotensión.

El estado mental puede encontrarse igualmente afectado, pudiendo aparecer confusión, crisis convulsivas y coma. Estos trastornos son más frecuentes con los compuestos altamente liposolubles (propranolol). Aunque se puede producir broncoespasmo, no es frecuente. En niños y pacientes con diabetes inestable puede producirse una crisis hipoglucémica.

Se deben determinar los niveles de glucosa y electrolitos, así como evaluar la función hepática y renal. La práctica de un ECG es imprescindible.

Tratamiento

El lavado gástrico es preferible a la inducción del vómito, ya que esto requiere un cierto tiempo y la absorción de estos compuestos es muy rápida. Algunos autores proponen el uso previo de atropina para evitar que la reacción vasovagal producida por la técnica del lavado pueda agravar aún más la situación hemodinámica. La administración de carbón activado y catárticos está indicada.

Para contrarrestar sus efectos cardíacos se puede emplear la atropina (dosis inicial de 0,5 mg i.v., seguido de dosis repetidas hasta los 3 mg) o el isoproterenol, en el caso de bradicardia. Otros fármacos con propiedades β_1 -selectivas (dobutamina) o con acción sobre los receptores α y β (epinefrina, norepinefrina, dopamina) pueden ser también útiles.

Si a la bradicardia se añade un efecto hipotensor considerable se puede optar por el glucagón (dosis de 3-5 mg i.v. que pueden repetirse en bolos cada 15-30 minutos o administrarse por infusión continua a una velocidad de 1 μ g/h). Esta hormona es eficaz sobre la tríada, ya que incrementa la contractilidad miocárdica, la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular.

En el caso de que fracasen los anteriores se deberá implantar un marcapasos. Todos estos métodos deben acompañarse de la reposición de líquido en presencia de hipotensión.

Para las crisis convulsivas se ha comprobado la eficacia del diazepam, aunque en algunas situaciones es necesario utilizar la fenitoína o el fenobarbital. El

aporte de sueros glucosados o del mismo glucagón puede ser útil en las crisis de hipoglucemia.

Para algunos fármacos, como atenolol, nadolol y acebutolol, con escaso volumen de distribución, elevada excreción urinaria y baja unión a las proteínas plasmáticas, puede requerirse la práctica de diálisis o hemoperfusión.

d) Intoxicación por clonidina

Clínica

Se inicia entre los 30 minutos y las 4 horas de la ingesta. No se ha podido correlacionar linealmente la presentación de los efectos tóxicos con la dosis. Además, la aparición de clínica grave puede darse a cualquier dosis.

Como ocurre con otros antihipertensivos, puede darse la tríada de hipotensión, bradicardia y bloqueo auriculoventricular. Paradójicamente, se han observado casos de hipertensión, fundamentalmente al comienzo de la clínica.

La depresión respiratoria no es rara, apareciendo fundamentalmente al comienzo de la clínica. Suele presentarse en la primera hora. En relación con lo anterior, también se han observado casos de somnolencia, letargia y coma, siendo excepcionales las crisis convulsivas. Otros signos neurológicos son los de hipotonía, hiporreflexia, signo de Babinski, y pupilas mióticas, midriáticas o incluso inalterables.

Ante la sospecha de intoxicación por clonidina se debe realizar una determinación de electrolitos y gases arteriales así como un ECG.

Tratamiento

La naloxona es eficaz en los pacientes con depresión respiratoria, lo que puede hacer pensar, aún más si las pupilas son mióticas, en una intoxicación por opioides. Debido a la depresión que puede causar este fármaco sobre el SNC, está contraindicada la inducción del vómito. Sí en cambio se puede practicar el lavado gástrico, aunque deben protegerse las vías aéreas colocando al sujeto en decúbito lateral y posición de Trendelenburg. Cuando el paciente se halla en coma la intubación endotraqueal es obligatoria. Mientras que el carbón activado puede ser eficaz, no ocurre así con la diálisis.

El tratamiento para la hipotensión puede realizarse con reposición líquida y, si es necesario, con dopamina, empezando con una pauta de 2-5 $\mu\text{g/kg/min}$ e incrementando hasta 10 $\mu\text{g/kg/min}$, si es preciso. Debido al riesgo de hipotensión, en caso de hipertensión es preferible emplear un antihipertensivo de acción corta, como el nitroprusiato. El uso de nifedipino sublingual incrementa el riesgo posterior de hipotensión.

La atropina puede resultar eficaz en ocasiones en el manejo de las bradiarritmias, aunque cuando no lo es se requiere la implantación de un marcapasos. Como se citó la naloxona es útil en el tratamiento de la depresión respiratoria y del SNC. Aunque la tolazolina, un bloqueante de los α -adrenoceptores, relativamente selectivo para los del tipo α_2 puede solucionar algunas circunstancias extremas, sus efectos adversos (hipotensión, taquicardia, arritmias cardíacas) desaconsejan su utilización cuando son eficaces otras medidas.

En casi todas las ocasiones la sintomatología suele ceder dentro de las primeras 24 horas, aunque es aconsejable en algunos casos que se mantenga al enfermo en la UVI en observación hasta las 48 horas.

e) Intoxicación por hidralazina

La clínica y el tratamiento de la intoxicación por hidralazina son los comunes al resto de los antihipertensivos.

f) Intoxicación por IECAs

Clínica

La ingesta de elevadas cantidades de IECAs puede producir hipotensión grave, que puede ser tratada con la infusión de cristaloides y si es necesario vasopresores.

Tratamiento

Está indicada la eliminación del fármaco del aparato gastrointestinal, la monitorización de la función cardíaca y renal y el tratamiento, si es preciso, en casos en que éstas se vean afectadas. La inducción del vómito, el lavado gástrico y la administración de carbón activado y de un agente catártico pueden ser eficaces si la ingesta se ha hecho recientemente. Aunque captoprilo, enalapril y lisinopril pueden eliminarse por hemodiálisis, las indicaciones para esta técnica no han sido establecidas. La terapia de soporte consiste en la administración de líquidos y vasopresores (dopamina) si procede.

11. ANTIHISTAMINICOS H_1

11.1. Efectos adversos

a) Sistema nervioso: Muchos de estos compuestos tienen una actividad depresora del SNC, siendo la sedación el efecto adverso más frecuente de los antihistamínicos tradicionales. Se pueden observar desde casos de leve somnolen-

cia a otros de sueño profundo, con vértigo e incoordinación motora. Estos efectos sedantes pueden disminuir tras varios días de tratamiento. Esta es la principal razón por la que se han sintetizado antihistamínicos de poca penetración en el SNC o con gran afinidad por los receptores periféricos, entre ellos **terfenadina, astemizol, loratadina, cetirizina, acrivastina**. Por el contrario, se han notificado casos de estimulación paradójica del SNC, con insomnio, nerviosismo, euforia, irritabilidad, temblores y, raramente, pesadillas nocturnas, alucinaciones y convulsiones. Síntomas extrapiramidales con los derivados de las fenotiazinas y otros antihistamínicos. Cefaleas, tinnitus, parestesias.

b) Aparato respiratorio: Producción excesiva de secreciones en el tracto respiratorio, congestión torácica.

c) Ojos: Visión borrosa (menos frecuente con agentes no antimuscarínicos como **terfenadina, acrivastina, astemizol, cetirizina, loratadina, cinarizina, flunarizina**).

d) Aparato genitourinario: Retención y dificultad urinarias (menos frecuentes con agentes no antimuscarínicos como **terfenadina, acrivastina, loratadina, astemizol, cetirizina, cinarizina, flunarizina**).

e) Aparato digestivo: Estreñimiento (menos frecuente con agentes no antimuscarínicos como **terfenadina, acrivastina, astemizol, loratadina, cetirizina, cinarizina, flunarizina**), reflujo gastroesofágico, náuseas, vómitos, diarrea, dolor epigástrico y anorexia. Ictericia por fenotiazinas. Se han notificado tres casos de hepatitis con ictericia asociados a **terfenadina**. Incremento del apetito por **astemizol, flunarizina y ciproheptadina**.

f) Sistema cardiovascular: Bradicardia transitoria seguida por taquicardia con palpitaciones y arritmias (menos frecuente con agentes no antimuscarínicos como **terfenadina, acrivastina, astemizol, cetirizina, loratadina, cinarizina, flunarizina**). Arritmias ventriculares con **astemizol y terfenadina**. Hipotensión.

g) Reacciones de hipersensibilidad: Fundamentalmente cutáneas, incluyendo entre otros fotosensibilidad por las **fenotiazinas**.

h) Sangre: Agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica y trombocitopenia, sobre todo asociados a **clorfeniramina**.

i) Piel: Existe un riesgo inaceptable de sensibilización cutánea por los antihistamínicos tópicos. Se ha notificado un caso de alopecia por **terfenadina**.

j) Otros: Sequedad bucal, por sus efectos antimuscarínicos. Alteraciones del sentido del gusto por **azatadina**.

11.2. Empleo de los antihistamínicos H_1 en el embarazo

Se han asociado diversos trastornos congénitos al empleo de la **difenhidramina (C)** durante el embarazo. Se ha podido demostrar estadísticamente que el empleo de ésta durante el primer mes del embarazo incrementa el número de casos de labio leporino. Otras alteraciones que podrían estar también relacionadas con este fármaco son hernia inguinal, alteraciones genitourinarias, pie zambo, defectos del tabique ventricular, hipospadias, defectos auriculares y oftalmológicos, malformaciones del diafragma, polidactilias, etc.. Algunas de estas malformaciones se han asociado también al **dimenhidrinato (B)**. Por otra parte, en recién nacidos de madres en tratamiento con difenhidramina en el último trimestre del embarazo se ha podido observar un síndrome de dependencia con temblor y diarrea. A diferencia de lo citado para la difenhidramina, aún no se han podido asociar malformaciones o defectos congénitos a la **azatidina (B)**, y no hay suficiente bibliografía para conocer los posibles efectos de la **antazolina (C)** sobre el feto, todas ellas del mismo grupo que la difenhidramina. Diversos artículos sugieren que algunos fármacos de los previamente citados ejercen una acción oxitócica y, tal como sucede con otros antihistamínicos, pueden causar retroplasia retrolental en recién nacidos, cuyas madres los consumen en el tercer trimestre.

Con respecto a la **ciclizina (B)** y a la **meclozina (B)**, aunque se han asociado algunas anomalías congénitas con su consumo en el embarazo, en ningún estudio se ha podido comprobar que alguna de estas patologías esté real y estadísticamente relacionada con estos medicamentos. La **hidroxicina (C)** del mismo grupo que las dos anteriores, se ha relacionado con la aparición de defectos congénitos cuando se ingiere en el primer trimestre del embarazo, en concreto se cree que su consumo podría incrementar los casos de labio leporino. También se ha notificado un caso de síndrome de abstinencia a este fármaco en un recién nacido tras 15 minutos del parto, consistiendo la sintomatología, de 2 semanas de duración, en llanto, irritabilidad, movimientos mioclónicos y trastornos en la alimentación, alteraciones que se trataron con fenobarbital y metoescopolamina. Por los datos obtenidos de la bibliografía se puede deducir que posiblemente la **buclizina (C)** tenga también un cierto potencial teratogénico. Como ocurría con la difenhidramina, todos estos medicamentos se han asociado con fibroplasia retrolental en bebés prematuros. Este trastorno también puede producirse con la **dexclorfeniramina (B)** fármaco sin efectos teratógenos.

En un estudio de farmacovigilancia realizado por Michigan Medicaid se sugiere que el empleo de **prometazina (C)** puede incrementar el número de defectos cardiovasculares congénitos. Debido a que se han descrito depresión respiratoria, trastornos de la agregación plaquetaria y electrocardiográficos en algunos recién nacidos al administrar este fármaco en el parto, no se recomienda prescri-

birlo durante el mismo. Con respecto la **feniltoloxamina (C)** su empleo en el embarazo no es recomendable ya que no existe bibliografía al respecto. La posible asociación, observada en un estudio, entre la ingesta de **terfenadina (C)** en el primer trimestre del embarazo y la polidactilia no está aún bien aclarada.

Se ha sugerido que el uso durante el primer trimestre de **ciproheptadina (B)** un fármaco antihistamínico antiserotoninico, se puede asociar con un incremento de los casos de labio leporino e hipospadias. También se ha relacionado la ingesta de **doxilamina (B)** con defectos cardiovasculares y estenosis pilórica, aunque sólo se ha demostrado una pequeña asociación estadística con el último defecto.

Como se puede apreciar de los anteriores datos, no existe una relación estadísticamente significativa que demuestre la teratogenicidad de la mayoría de los antihistamínicos. De todas formas, se puede indicar que el único fármaco con el que sí se ha podido comprobar una relación causal clara con las anomalías congénitas es **bromfeniramina (C)**, por lo que es preferible escoger otros antihistamínicos.

Aunque no parece que las cantidades de estos fármacos que puedan pasar al lactante sean apreciables, algunos investigadores contraindican su toma durante la lactancia. Como dato de interés hay un caso de un lactante con irritabilidad y trastornos del sueño, cuya madre estaba consumiendo bromfeniramina.

11.3. Interacciones con los antihistamínicos H_1

Antimicóticos- Una interacción de elevado interés es la existente entre **ketoconazol** y **terfenadina**, ya que su asociación puede incrementar el riesgo de arritmias cardíacas. Por ello, se desaconseja su combinación, haciéndose preferible utilizar otros fármacos como el fluconazol en estos casos.

Antivirales: Los niveles de *astemizol* y *terfenadina* pueden aumentar teóricamente con *ritonavir*, *indinavir* y *saquinavir* por interacción metabólica, conllevando un riesgo de arritmias.

Barbitúricos- La combinación de estos fármacos con otros depresores del sistema nervioso central, como son los *antihistamínicos*, puede causar una sedación excesiva. Por esta razón, debe vigilarse a los enfermos a los que se prescriba ambos tipos de fármacos y, fundamentalmente, a aquellos con enfermedad pulmonar crónica.

11.4. Intoxicación por antihistamínicos H_1

Clínica

Suele aparecer entre los 30 minutos y las 2 horas de ingesta. La intoxicación aguda por estos fármacos consiste en somnolencia, vértigo, tinnitus, incoordinación

ción motora, visión borrosa, ataxia y efectos anticolinérgicos (midriasis, hipertermia y flushing). No son raros tampoco los trastornos gastrointestinales con anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento y diarrea. Con dosis muy elevadas se pueden originar trastornos electrocardiográficos (QT prolongado y bloqueos de rama), así como parada respiratoria, hipotensión y muerte. En ocasiones puede encontrarse hiperpirexia, taquicardia, arritmias e hipertensión. Esta, aunque rara, puede producirse en las primeras 2 a 18 horas. La depresión del SNC puede llevar en casos serios a crisis convulsivas y coma. Se han descrito también reacciones distónicas, discinesia y coreoatetosis. Los niños pueden presentar también excitación, alucinaciones y convulsiones.

Tratamiento

En el caso de que el paciente esté alerta y haya ingerido los fármacos recientemente (30-60 minutos) se puede inducir el vómito, si éste no se ha conseguido tras dos dosis de jarabe de ipecacuana (30 ml si >40 kg y 15 ml entre 1-12 años), se debe practicar el lavado gástrico. En ocasiones es necesario pautar carbón activado y catárticos, debiendo ser cautos al administrar éstos en situación de íleo. Las crisis convulsivas deben inicialmente intentar controlarse con diazepam, administrándose fenitoína o fenobarbital en el caso de que fracase. Para las taquicardias supraventriculares malignas el fármaco de elección es el propranolol (1 mg i.v. en el adulto, repitiendo la dosis si no responde cada 2-5 min hasta un máximo de 5 mg), mientras que para las ventriculares lo es la lidocaína. Debido al elevado volumen de distribución de los antagonistas de los receptores H_1 , los sistemas de aclaramiento extracorpóreos no parecen muy eficaces.

12. ANTIMICOTICOS

12.1. *Reacciones adversas*

a) **Aparato digestivo**

Anfotericina B: Náuseas, vómitos, dispepsias y dolor abdominal. Es excepcional el fracaso hepático agudo.

Griseofulvina: Aftas bucales, náuseas, vómitos, molestias epigástricas y diarrea.

Imidazoles: Son los más frecuentes, pueden encontrarse náuseas y vómitos en un 20 % de los pacientes tratados con 400 mg de **ketoconazol** y algunos de los dos en un 15 % de los tratados con **itraconazol**, en aproximadamente un 5 % de los que reciben **fluconazol** y tras la administración intravenosa de **miconazol**. Son

también frecuentes la diarrea, las molestias abdominales y, ocasionalmente, el estreñimiento. Con todos ellos se ha observado en algunos casos una elevación de las enzimas hepáticas, así como, excepcionalmente y con **ketoconazol**, ictericia, hepatitis silente o sintomática potencialmente fatales y necrosis hepática. Esta puede producirse a los pocos días de tratamiento o demorarse muchos meses.

Nistatina: Se asociado a dosis elevadas con diarrea, molestias gastrointestinales, náuseas y vómitos.

b) Sistema nervioso-

Anfotericina B: Cefaleas. Son poco frecuentes los casos con neuropatía periférica, crisis convulsivas y otros síntomas.

Griseofulvina: Cefalea, vértigos, insomnio, confusión, empeoramiento de la realización de las tareas habituales. Son raras las parestesias distales en los miembros.

Imidazoles: Somnolencia, vértigo y cefaleas durante el tratamiento con ketoconazol.

c) Sistema endocrino-metabólico

Anfotericina B: Anorexia, pérdida de peso.

Griseofulvina: Porfiria aguda intermitente.

Imidazoles: Hipokaliemia asociada al tratamiento con **fluconazol** e **itraconazol**. **Ketoconazol** puede inducir la aparición de ginecomastia y la supresión de la secreción adrenal cortical.

d) Reacciones de hipersensibilidad-

Anfotericina B: Reacciones anafilactoides y reacción eritematosa (raros). Fiebre, que puede prevenirse, al menos parcialmente, si se administran con el fármaco pequeñas dosis de corticoides por vía intravenosa.

Griseofulvina: Son las más comunes, incluyen rash cutáneo, urticaria y, excepcionalmente, edema angioneurótico.

Imidazoles: Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson y anafilaxia con **fluconazol**, así como de angioedema con éste y **ketoconazol**.

e) Sistema musculo-esquelético

Anfotericina B: Dolores generalizados, musculares y articulares incluidos.

f) Sistema cardiovascular

Anfotericina B: No son frecuentes estas reacciones adversas. Arritmias, fibrilación ventricular, parada cardíaca, hipo e hipertensión. Flebitis y tromboflebitis tras su administración parenteral.

g) Piel

Anfotericina B: Dolor en el lugar de la inyección.

h) Aparato genitourinario

Anfotericina B: Azotemia, hipostenuria, acidosis tubular renal, nefrocalcinosis e hipokaliemia.

Griseofulvina: Proteinuria.

i) Sangre

Anfotericina B: Anemia normocítica normocrómica. Más raramente trastornos de la coagulación, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, eosinofilia y leucocitosis.

Griseofulvina: Leucopenia, granulocitopenia (raras).

12.2. Empleo de los antimicóticos en el embarazo

No se ha podido demostrar la teratogenicidad de la **anfotericina (B)** por lo que se puede emplear este medicamento cuando sea necesario. Tampoco existen datos en la bibliografía que relacionen la toma de **ketoconazol (C)** durante el embarazo con la aparición de defectos congénitos. Con respecto su análogo, el **fluconazol (C)**, se ha descrito el caso de un paciente con múltiples malformaciones (entre ellas labio leporino y malformaciones craneofaciales) similares a las observadas experimentalmente con elevadas dosis en ratas, por lo que no se puede descartar la teratogenicidad de este compuesto. En ratones también se ha observado un aumento relacionado con la dosis de **itraconazol (C)** en la toxicidad materna, embriotoxicidad y teratogenicidad constituida por encefalocelos y/o macroglosia

Categoría C para el embarazo según la FDA. La FDA sugiere la probabilidad de que la toma en el primer trimestre de **griseofulvina (C)** pueda suponer un incremento del número de gemelos siameses, por lo que debido a la escasa necesidad de ingerir este fármaco durante el embarazo se desaconseja hacerlo.

Aunque no existen prácticamente datos sobre el empleo tópico de **ciclopirox (B)** durante el embarazo, no es de esperar que este medicamento sea nocivo en

este período. Existe algo más de información con respecto al **clotrimazol (B)**, **miconazol (C)** y **nistatina (C)**, sin haberse podido evidenciar ninguna asociación con algún tipo de trastorno.

12.3. Interacciones de los antimicóticos

Antibióticos: Interacción entre *anfotericina B* y *aminoglicósidos*.

Anticoagulantes orales: Interaccionan con *fluconazol*, *ketoconazol* y *griseofulvina*.

Anticonceptivos orales: Con *griseofulvina*.

Antiepilépticos: *Fenitoína* con *fluconazol*.

Antihistamínicos: **Ketoconazol** con **terfenadina**.

Antiulcerosos: Los *antiácidos*, al incrementar el pH gástrico, pueden disminuir la biodisponibilidad del *ketoconazol* por lo que es recomendable administrarlos con al menos 2 horas o más de separación. Por la misma razón, los *bloqueantes de los receptores H₂* también disminuyen las concentraciones de este antimicótico.

Antituberculosos: *Rifampicina* con *ketoconazol*.

Antivirales: *Ketoconazol* puede conllevar un incremento del 62 % en el AUC de *indinavir*, por lo que se recomienda pasar a una pauta de 600 mg/8 h. Asimismo *zidovudina* puede interaccionar con *anfotericina*. Por ello, se deberá realizar una monitorización de los parámetros hematológicos y renales, disminuyendo las dosis de algunos de estos productos si es necesario. Por último, *anfotericina* reduce el aclaramiento renal de *zalcitabina*, elevando por esta razón el riesgo de neuropatía.

Bloqueantes neuromusculares: La relajación muscular producida por estos agentes puede prolongarse en presencia de *anfotericina B*, ya que este compuesto puede ocasionar una hipokaliemia que puede incrementar el efecto de los fármacos curariformes, por ello, antes de su empleo, se debe comprobar que los niveles séricos de potasio son correctos.

Corticoides: *Ketoconazol* inhibe el metabolismo hepático de la *metilprednisolona* y la *prednisolona* hasta en un 60 y 27 %, respectivamente.

Inmunosupresores: La combinación de *ciclosporina* y *anfotericina B* incrementa la nefrotoxicidad de ambos fármacos. Cuando éstos se combinan es importante realizar una monitorización intensiva de la función renal. Al inhibir el meta-

bolismo de la *ciclosporina*, *itraconazol* y *ketoconazol* pueden incrementar también sus niveles.

12.4. Intoxicaciones por antimicóticos

En caso de administración de elevadas dosis de estos fármacos se tomarán las medidas generales para la intoxicación por fármacos.

Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles plasmáticos de **fluconazol** en un 48 %. La diálisis peritoneal resulta también eficaz. La **flucitosina** se elimina también por ambos métodos. A diferencia de lo que ocurre con los fármacos anteriores ni **anfotericina B**, ni **itraconazol** ni **miconazol** se eliminan de forma importante con la hemodiálisis.

13. ANTIMIGRAÑOSOS

13.1. Reacciones adversas

a) Sistema nervioso

Ergotamina: Sensación distal de adormecimiento y hormigueo.

Sumatriptan: Vértigos, somnolencia, sensaciones de hormigueos, pesadez y tirantez.

b) Aparato digestivo

Ergotamina: Náuseas y vómitos (10 %).

Sumatriptan: Alteración en las pruebas funcionales hepáticas.

c) Sistema cardiovascular

Ergotamina: Molestias precordiales, taquicardia o bradicardia transitorias, elevación de la presión arterial, vasoconstricción coronaria, infarto de miocardio.

Sumatriptan: Incrementos de la presión arterial tras su administración parenteral. Dolor torácico asociado con vasoespasmo. Isquemia cardíaca por vasoconstricción. Se han notificado dos casos de taquicardia ventricular.

d) Otros

Ergotamina: Dolores y debilidad de las extremidades, edema, prurito, acción oxitócica.

Sumatriptan: Astenia, dolores faríngeos y cervicales.

13.2. Empleo de los antimigrañosos en el embarazo

El fármaco más representativo de este grupo es la **ergotamina (D)**. Afortunadamente, la frecuencia de los ataques migrañosos disminuye durante el embarazo, disminuyendo la necesidad de cualquier medicación. Se ha observado que el empleo de este fármaco en el primer trimestre se asocia a un incremento del número de recién nacidos con malformaciones congénitas, aunque en otros estudios retrospectivos se ha descartado esta conclusión. Algunos artículos sugieren que la administración de ergotamina a altas concentraciones puede conllevar un efecto nocivo por sus propiedades oxitócicas, el espasmo arterial causante de un descenso de la perfusión arterial uterina o la modificación de la resistencia periférica y del retorno venoso con la consiguiente isquemia miocárdica. Debido a que el riesgo no es bien conocido la ergotamina no debe ser utilizada durante el embarazo. La ergotamina tampoco se recomienda durante la lactancia ya que se han notificado casos de ergotismo en los niños y, además, puede inhibir la liberación de prolactina y con ello la secreción láctea.

La administración a conejos de elevadas dosis de **sumatriptan (C)** durante la organogénesis supuso en un estudio un aumento de la incidencia de defectos vasculares cervicotorácicos y malformaciones esqueléticas menores. No se conoce la importancia funcional de estas malformaciones. No existen tampoco datos concluyentes en el ser humano.

13.3. Interacciones de los antimigrañosos

Antimigrañosos entre sí: El *sumatriptan* puede potenciar la toxicidad de la *ergotamina*.

Antidepresivos: Se debe evitar la combinación de **sumatriptan** con **IMAOs**, e inhibidores de la recaptación de la serotonina como la **fluvoxamina**, la **paroxetina** o la **fluoxetina**.

Dopamina: Existe el riesgo potencial de desencadenar una gangrena al combinar la dopamina con diversos alcaloides del cornezuelo de centeno, ya que se ha notificado un caso con la *ergonovina*.

Litio: Se debe evitar la combinación de éste con el *sumatriptan*.

Nitrovasodilatadores: Los *alcaloides del cornezuelo* pueden ejercer un efecto opuesto al de la *nitroglicerina*.

13.4. Intoxicaciones por antimigrañosos

Clínica

Las manifestaciones del ergotismo agudo aparecen varias horas después de la ingesta. Al principio pueden apreciarse náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y polidipsia, apareciendo posteriormente parestesias, frialdad distal de los miembros, disnea, dolor torácico, taquicardia, tinnitus, miosis, contracciones intestinales y uterinas, afasia, incapacidad para deambular, cefalea, confusión, delirio, crisis convulsivas, coma y muerte por fallo respiratorio o cardíaco. La piel puede gangrenarse pasado un cierto tiempo. Existe un cuadro de toxicidad crónica con astenia, insomnio, temblores, tics faciales, claudicación, cataratas, demencia, hipercoagulabilidad y fallo renal.

Las pruebas a realizar son el ECG, que detecta las arritmias y la isquemia miocárdica, las isoenzimas cardíacas, por esta última razón, CPK, fosfatasa alcalina, BUN, creatinina y la radiografía de abdomen, para descartar isquemia intestinal. Otras técnicas que en ocasiones pueden necesitarse son la ecografía Doppler, la pletismografía, las arteriografías abdominal y carotídea, la tomografía computarizada craneal y abdominal y la pielografía intravenosa.

Tratamiento

El tratamiento es fundamentalmente de soporte, con la correcta hidratación, oxigenación y, a veces, ventilación asistida del paciente. También se deben proteger las regiones distales del efecto del vasoespasmo con la aplicación de calor y la protección frente a las infecciones y los traumatismos. La inducción del vómito, el lavado gástrico, el carbón activado y los catárticos pueden aportar una importante ayuda. La hemodiálisis y la hemoperfusión no son eficaces, debido a los bajos niveles séricos del fármaco y el elevado volumen de distribución. Para resolver el vasoespasmo se ha empleado el captopril (50 mg/8 h v.o.), el prazosín (1 mg/8 h v.o.) y la nifedipino (10 mg/8 h v.o.).

En casos críticos se optará por el nitroprusiato sódico, manteniendo su perfusión i.v. durante 25-40 h. La administración intraarterial de este compuesto puede disminuir la incidencia de efectos adversos. Para el vasoespasmo coronario lo indicado es la nitroglicerina, mientras que para las crisis hipertensivas graves el propio nitroprusiato. Como profilaxis de la formación de trombos se puede administrar heparinas de bajo peso molecular. Diazepam para las convulsiones y fluidos y vasopresores para la hipotensión son otras medidas. Si se siguen estas pautas antes de la aparición de trombosis y gangrena periféricas la recuperación suele ser total. De todas formas, en algunos casos pueden quedar secuelas con pérdidas sensoriales o parestesias residuales.

14. ANTINEOPLASICOS

14.1. Efectos adversos

Muchos de estos efectos son producidos por el mismo mecanismo de acción terapéutica, que no es selectivo para las células tumorales, aunque esto no es siempre así.

a) Carcinogénesis: Los fármacos más claramente relacionados con este efecto son los **agentes alquilantes**. Las neoplasias más frecuentemente originadas por estos últimos son las leucemias, sobre todo la aguda no linfoblástica, y, de forma menos común, el carcinoma de vejiga por **ciclofosfamida** y diversos tumores sólidos en relación al tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. Otros fármacos a los que se ha asociado la aparición de neoplasias malignas son la **procarbazina**, los derivados de la podofilotoxina como el **etopósido** y el **tenipósido**, la combinación de **cisplatino** y **doxorrubicina** y los inmunosupresores. Aunque no se ha demostrado que los **antimetabolitos**, como el **metotrexate**, sean carcinogénicos, sí se ha postulado que pueden actuar sinérgicamente con otros compuestos. Las neoplasias secundarias al tratamiento antineoplásico son muchas veces más agresivas y resistentes que los tumores primarios, lo que hay que tener en cuenta a la hora de emplear y escoger estos compuestos.

b) Aparato genitourinario: Cistitis hemorrágica por **ciclofosfamida** (40 %), trastorno que ha disminuido con el empleo de mesna. Puede aparecer incluso tras 6 meses de haber cesado el tratamiento. Se debe tener cuidado con el cambio de la especialidad, considerando el tipo de preparación y la dosis resultante. Otros fármacos que pueden causar cistitis hemorrágica son la **ifosfamida**, el **busulfán** y el **clorambucilo**. La **mitomicina** puede ocasionar úlceras en el lugar de resección de tumores vesicales, se debe hacer el diagnóstico diferencial entre este proceso y la recidiva cancerosa. Nefrotoxicidad por **cisplatino**, **ciclosporina**, **metotrexate**, y, menos frecuentemente, **ifosfamida**, **plicamicina** y **lomustina**. Síndrome hemolítico-urémico por **mitomicina** y **fluorouracilo**.

En el hombre, los antineoplásicos pueden producir aplasia con oligospermia o azoospermia y concentraciones elevadas de FSH. Los agentes alquilantes son los más tóxicos para los testículos. **Ciclofosfamida** y **clorambucilo** pueden causar una azoospermia irreversible. A diferencia de lo anterior, parece ser que la **doxorrubicina**, incluso a elevadas dosis no produce daño testicular. Las combinaciones quimioterápicas empleadas para la enfermedad de Hodgkin (**MOPP**, **MVPP**) producen en todos los pacientes una azoospermia total durante el tratamiento. En la mujer, se han observado pérdida de la libido, amenorrea e incluso síntomas menopáusicos con los antineoplásicos, fundamentalmente los **agentes alquilantes**.

Aunque en los niños y las niñas las gónadas son más resistentes a estos tratamientos, pueden también causarse importantes alteraciones funcionales.

c) **Aparato respiratorio:** Fibrosis alveolar, neumonitis crónica y agrandamiento de las células tipo II alveolares con **bleomicina** (10 %), pudiéndose observar tos no productiva, disnea y fiebre. Otros compuestos que pueden asociarse a alteraciones pulmonares son **ciclofosfamida**, **busulfán** (fibrosis pulmonar), **clorambucilo** y **melfalán** (neumonitis intersticial), **mitomicina**, **alcaloides de la vinca**, **procarbazina**, **nitrosoureas** (fibrosis pulmonar por **carmustina**) y **procarbazina**. **Metotrexate** y **citarabina** pueden inducir la aparición de un edema pulmonar.

d) **Piel:** Alopecia, que puede ser grave con **nitrosoureas**, **doxorrubicina** y **ciclofosfamida**. Hiperpigmentación con **agentes alquilantes** y **antibióticos antraciclínicos**. Fotosensibilización por **metotrexate**. Exantemas alérgicos, prurito y angioedema por hipersensibilidad con todos ellos, en general. Lesiones hiperqueratósicas y esclerósicas con **bleomicina**, exantema eritematoso-papular o pustuloso por **dactinomicina**, inflamación de las áreas queratósicas solares por **fluorouracilo** y reacción eritematosa con **plicamicina**. Irritación y flebitis en la zona de aplicación parenteral, particularmente con **fluorouracilo**, **carmustina**, **bisantrén** y **mustina**. Necrosis por extravasación, con los **antibióticos**, los **agentes alquilantes**, los **alcaloides de la vinca** y el **etopósido**.

e) **Sangre:** Depresión medular con la mayoría de los antineoplásicos, que suele mostrarse inicialmente como leucopenia, con riesgo de infecciones, y trombocitopenia. Los eritrocitos presentan una vida media más larga y, por lo tanto, la anemia es en principio más rara, siendo fundamentalmente megaloblástica. Este efecto es importante, y en ocasiones irreversible, con los **agentes alquilantes**. Un problema existente en el tratamiento con **busulfán** y las **nitrosoureas** es que el recuento de células blancas y de plaquetas puede disminuir hasta seis semanas después de la última dosis, por lo que requiere una vigilancia continuada. La **mitomicina** y la **procarbazina** pueden producir también un efecto grave, que tarda en recuperarse unos meses y es irreversible en un 25 % de los casos. Otros fármacos con que son frecuentes estos efectos son **cisplatino**, los **antibióticos antraciclínicos** y los antimetabolitos, como el **metotrexate** y la **citarabina**. Esta puede producir dos valles en el recuento leucocitario, el primero entre los 7 y 9 días después de la administración, y el segundo, más grave, a los 15-24 días. En este caso la mielosupresión es reversible. El efecto mielodepresor es pequeño con **asparaginasa**, **bleomicina**, **mitotano**, **estreptozotocina**, **tamoxifeno** y **vincristina**. La anemia megaloblástica causada por **hidroxiurea** se puede tratar con transfusiones sanguíneas, sin requerir la retirada del fármaco.

f) Sistema cardiovascular: Angor pectoris, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, accidentes cerebrovasculares y trombosis arteriales, lo que podría deberse al daño en la capa vascular endotelial. Estos trastornos se asocian especialmente a combinaciones de **bleomicina** y **cisplatino**, y **bleomicina** y **etopósido**, muy empleadas en el tratamiento del cáncer testicular. La cardiotoxicidad es el principal efecto adverso limitante de las antraciclinas, como la **doxorubicina** y la **daunorrubicina**, siendo la miocardiopatía la alteración más representativa. **Ciclofosfamida** puede producir necrosis cardíaca hemorrágica e insuficiencia cardíaca congestiva. **Fluorouracilo** se ha asociado con angor e infarto de miocardio. **Amsacrina** provoca ocasionalmente arritmias fetales. También pueden ocasionar cardiotoxicidad **busulfán**, **cisplatino**, **etopósido**, **mitomicina** y **vincristina**.

g) Sistema musculoesquelético: Se postula que en algunos casos diversos antineoplásicos, sin necesidad de ser combinados con los corticosteroides, pueden intervenir en la aparición de necrosis ósea avascular.

h) Sistema endocrino-metabólico- Hiperkaliemia, hipomagnesemia, hipoparatiroidismo, hipocalcemia, hiperuricemia e hipofosfatemia. Estos trastornos electrolíticos se han asociado sobre todo a **cisplatino**, **ciclofosfamida** y **ciclosporina**.

i) Aparato digestivo: Los efectos adversos son habituales a este nivel con cualquiera de estos fármacos, aunque son más característicos de los antimetabólitos como la **citarabina**, el **fluorouracilo** y el **metotrexate**. Anorexia, náuseas y vómitos. Estos son más frecuentes y graves con **cisplatino**, **dacarbazina**, **dactinomicina**, **mustina** y **estreptozotocina**, moderados con **doxorubicina** y **ciclofosfamida**, y raros o mínimos con los **alcaloides de la vinca**, **fluorouracilo**, **metotrexate**, **clorambucilo** y **etopósido**. Mucositis (sobre todo estomatitis y proctitis), xerostomía, diarrea, malabsorción, úlceras, hemorragias y perforación. Probable hepatotoxicidad por **metotrexate**, **citarabina**, **carmustina**, **estreptozocina**, **asparaginasa** y **plicamicina**. Hepatotoxicidad asociada, pero no claramente motivada por, **fluorouracilo**, **ciclofosfamida**, **busulfán**, **dacarbazina**, **antraciclinas**, **alcaloides de la vinca** y derivados del **podofilino**.

j) Sistema nervioso: Letargia, confusión, delirios de persecución, alteración de la conducta y afecto inapropiado, muchas veces asociado a alteraciones en el EEG por **asparaginasa**. Letargia, confusión, coma, convulsiones, inquietud y alucinaciones por **clorambucilo**. Deterioro intelectual en niños tratados con **metotrexate** por vía intratecal. Daño cerebral permanente, sedación, letargia y depresión con **mitotano**. Depresión, psicosis, y daño cerebral permanente por los **alcaloides de la vinca**, aunque en menor medida por vinblastina, desorientación y

labilidad emocional con **fluorouracilo**. Aracnoiditis aguda y meningismo (agudas), paresias, paraplejías (subagudas), leucoencefalopatía necrotizante, ataxia, convulsiones o alteraciones de la percepción (crónicas) por la administración intratecal de **metotrexate**. Parálisis, neuropatía periférica, síndrome de las piernas inquietas, ataxia, nistagmus y disartria por **citarabina**.

El tratamiento con **vincristina** se ha asociado a neuropatía sensoriomotora, con parestesias, reducción de los reflejos profundos, ataxia, anomalías de la marcha y, raramente, tetraparesia, a neuropatía autonómica, con estreñimiento, dolor abdominal, atonía vesical, hipotensión postural e impotencia y a ptosis, afonía, ototoxicidad y neuropatías ópticas. La neurotoxicidad por **vinblastina** es menos frecuente que con la vincristina. Se han notificado casos de ataxia cerebelosa y confusión por **fluorouracilo**. Parestesias, disminución de la sensibilidad vibratoria y de los reflejos tendinosos profundos, ataxia sensorial, ototoxicidad, neuropatía autonómica, encefalopatía, convulsiones, afasia y ceguera cortical con **cisplatino**. Ototoxicidad con **mostazas nitrogenadas** y **bleomicina**.

14.2. Empleo de los antineoplásicos en el embarazo

La mayoría de estos fármacos son teratógenos, aunque no con todos se ha podido comprobar este efecto en el ser humano. Este es el caso de la **asparaginasa (C)**, fármaco teratógeno en diversas especies animales, pero que, en cambio, no parece ser nocivo durante el segundo y el tercer trimestres. Sí debe emplearse con mucho cuidado durante el primer trimestre debido a los resultados experimentales. Tampoco el tratamiento con **bleomicina (D)** y **dactinomicina (C)** durante el segundo y el tercer trimestres se asocia con malformaciones congénitas. Por otro lado, basándose en los datos publicados sobre el tratamiento con **ciclofosfamida (D)** durante el embarazo, se podría concluir que este medicamento no es teratógeno ni se asocia a ningún trastorno cuando se utiliza en cualquiera de los tres trimestres de la gestación.

Con relación a los tres últimos agentes antineoplásicos, así como a **dacarbazina (C)**, **hidroxiurea (D)**, **melfalán (D)**, **tenipósido (D)** y **vinblastina (D)** se debe indicar que aunque no hay bibliografía determinante, se debe ser igual de cauto que con el resto de los fármacos atineoplásicos por su potencial teratogénico, mutagénico y abortivo.

Sí en cambio se ha podido comprobar la capacidad teratogénica de la **procarbazona (D)** en el primer trimestre del embarazo, al igual que **clorambucil (D)**, que se relaciona generalmente con defectos del aparato urinario. También **citarabina (D)** se asocian a anomalías congénitas y cromosómicas cuando se administran en el primero y segundo trimestres e incluso cuando es el padre antes de la

concepción quien lo consume. Se conoce un caso de un aborto con múltiples malformaciones en diversos sistemas del organismo, tras el tratamiento con **fluorouracilo (D)** en el primer trimestre del embarazo. A pesar de ello, en otros trabajos no se ha podido comprobar la acción teratogénica de este fármaco. Finalmente, se han descrito dos casos de cromosomopatías tras la administración de **tioguanina (D)** en el primer y segundo meses del embarazo. Parece ser que la administración de este fármaco puede también causar muerte fetal.

El conjunto de defectos congénitos inducidos por **metotrexate (D)** en el primer trimestre del embarazo es similar al de la **aminopterina (X)** (malformaciones craneales y de los miembros distales, hidrocefalia, implantación auricular baja, dextroposición cardíaca, etc). Se cree que el acúmulo de metotrexate en los pulmones del feto es el causante de alveolitis fibrosante descamativa. Se han declarado varios casos de depresión medular con pancitopenia.

Se han notificado diversos casos de asociación entre ciclofosfamida y amenorrea o azoospermia fuera del periodo de la gestación. También se ha relacionado con oligo o azoospermia reversible la terapia con **cisplatino (D)**, **bleomicina (D)**, **mercaptopurina (D)** y **vinblastina (D)**, así como con amenorrea la administración de **melfalán (D)** y **fluorouracilo (D)**. No se ha publicado ningún artículo en que se asocie el empleo de este último por vía tópica con algún defecto congénito.

En general, se aprecia una relación entre la aparición de anomalías cromosómicas y el consumo de muchos de los fármacos citotóxicos, lo que en el recién nacido puede presentarse sin patología acompañante, posteriormente puede traducirse en la aparición de neoplasias o malformaciones en las siguientes generaciones. Se han publicado casos de retraso de crecimiento con citarabina, **busulfán (D)**, y otros antineoplásicos, trastorno no relacionado en los dos primeros casos con el trimestre en que se administraron.

Como puntualización especial para el grupo de los agentes citotóxicos se halla la recomendación de que las profesionales sanitarias o farmacéuticas en estado de gravidez prescindan de la exposición a los mismos.

La terapia con estos fármacos durante la lactancia está por lo general contraindicada, ya que se tiene el riesgo potencial de neutropenia, retraso del crecimiento, inmunosupresión y carcinogénesis.

14.3. Interacciones de los antineoplásicos

AINEs: Diversos AINEs (*diclofenaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, fenilbutazonas y salicilatos*) con *metotrexate*.

Antiarrítmicos: Interacción entre *aminoglutetimida* y *digitoxina*. Algunos antineoplásicos pueden reducir los niveles de digoxina.

Antibióticos: Interacción entre *metronidazol* y *fluorouracilo*. *Penicilinas* y *metrotexate*.

Antigotosos: **Alopurinol** puede interaccionar con **ciclofosfamida** y **mercaptopurina**, incrementando su toxicidad (depresión medular).

Por otra parte, **probenecid** incrementa las concentraciones de **metotrexate**, al inhibir la secreción renal tubular del antineoplásico, por lo que siempre que sea posible esta asociación debe evitarse.

Antineoplásicos entre sí: *Aminoglutetimida* induce el metabolismo hepático de *tamoxifeno*, disminuyendo sus concentraciones. Por ello ambos fármacos no deben combinarse.

Antiulcerosos: *Cimetidina* puede incrementar la toxicidad por *carmustina*, lo que podría deberse a la inhibición de su metabolismo.

Bloqueantes musculares: El efecto de la *succinilcolina* puede prolongarse en presencia de *ciclofosfamida*, ya que ésta puede disminuir los niveles plasmáticos de la pseudocolinesterasa.

Corticoides: La *aminoglutetimida* induce el metabolismo hepático de la *dexametasona* y probablemente de otros corticoides. Por esta razón, puede llegar a ser necesario el incrementar hasta el doble la dosis inicial de estos corticoides.

Drogas de abuso: La interacción de *etanol* con *metotrexate* podría potenciar aún más la toxicidad hepática, esto hace que no sea recomendable la ingesta alcohólica durante la terapia con metrotrexate.

Hipolipemiantes: La *colestiramina* se une en el aparato gastrointestinal al *metotrexate*, disminuyendo su absorción y puede potenciar la eliminación de éste al interaccionar con él en la circulación enterohepática, por lo que también puede rebajar las concentraciones del metotrexate infundido por vía intravenosa. El primer problema se puede sortear, al menos parcialmente, al distanciar la toma de ambos productos.

Inmunosupresores: *Metotrexate* puede disminuir la concentración de *ciclosporina* y viceversa. Por otra parte, esta asociación se puede asociar a la elevación de las cifras de creatinina y transaminasas séricas.

Vacunas: La respuesta inmunológica tras la administración de la **vacuna de la viruela** puede inhibirse en pacientes que están consumiendo **metotrexate**, impidiendo la seroconversión.

14.4. Intoxicaciones por antineoplásicos

Clínica

La afectación de la médula ósea es de las complicaciones más frecuentes producidas por la administración de altas cantidades de estos fármacos. Por ello, se debe hacer una monitorización repetida de las células y elementos formes sanguíneos con el fin de evitar complicaciones (anemia, infecciones, hemorragias, etc). Concretando en algunos de ellos, es bien conocido que la sobredosis por metotrexate puede conllevar una toxicidad bastante grave que, además de incluir al sistema hematopoyético, también puede involucrar al aparato gastrointestinal, pudiendo incluso producir la muerte. En cuanto al busulfán, se conocen casos de supervivencia tras su ingesta a elevadas dosis (> 140 mg en un niño de 4 años de 18 kg de peso), aunque la toxicidad hematológica es más frecuente en el caso de sobredosis crónica. La intoxicación por vincristina puede incluir el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SSIADH), crisis convulsivas, íleo paralítico, trastornos cardíacos y hematológicos, etc. En niños de menos de 13 años de edad la muerte se produce a dosis 10 veces superiores a las recomendadas de vincristina, mientras que la clínica grave de toxicidad aparece con cantidades de 3 a 4 mg/m². En los adultos, los síntomas se presentan a dosis superiores a éstas.

Tratamiento

El tratamiento general de las intoxicaciones graves por estos productos se debe realizar con medidas de soporte tales como las transfusiones de sangre, plaquetas, leucocitos, etc, eficaces para los casos de afectación hematológica. No se conocen antídotos para la gran mayoría de las intoxicaciones por antineoplásicos (**ciclofosfamida**, **busulfán**, etc), aunque, como contraposición, se presenta el tratamiento por intoxicación con **metotrexate**, en el que se emplean elevadas dosis de ácido folínico, que deben ser iguales o superiores a la dosis de metotrexate ingerida. La administración de ácido folínico debe instaurarse en la primera hora de la ingesta y debe mantenerse hasta que el metotrexate alcanza valores de concentración por debajo del límite de toxicidad.

Por otro lado, el tratamiento de la intoxicación por **vincristina** consiste en realizar una adecuada terapia de soporte con restricción de la ingesta de líquidos o incluso la administración de diuréticos en el caso de SSIADH, fenobarbital si se desencadenan convulsiones, el aporte de enemas y catárticos o la descompresión del tracto gastrointestinal para prevenir o tratar el íleo y la transfusión de determinados componentes sanguíneos cuando se considere necesario. También en este caso puede ejercer algún efecto, aunque menos importante, la administración de ácido folínico. La hemodiálisis no es útil en esta intoxicación.

15. ANTIPARASITARIOS

15.1. *Efectos adversos*

a) **Sangre**

Antipalúdicos:

Quinina- Hemólisis aguda, anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD), púrpura trombocitopénica, agranulocitosis, hipotrombinemia.

Quinacrina- Anemia aplásica. Anemia hemolítica en pacientes con déficit de G-6-PD.

Cloroquina e hidroxicloroquina- Agranulocitosis, discrasias sanguíneas, anemia hemolítica en pacientes con déficit de G-6-PD.

Primaquina- Leucopenia, anemia hemolítica en pacientes con déficit de G-6-PD y metahemoglobinemia en individuos con déficit en NADH metahemoglobina reductasa.

Pirimetamina- Anemia megaloblástica, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia. Hemólisis en individuos con déficit de G-6-PD.

Sulfadoxina y pirimetamina- Junto a lo anteriormente citado agranulocitosis, anemia aplásica, púrpura, hipoprotrombinemia y metahemoglobinemia.

Dapsona: Los efectos adversos más descritos son la hemólisis y la metahemoglobinemia, que aparecen a dosis de más de 200 mg al día. Por otro lado, los pacientes con déficit de G-6-PD presentan hemólisis a dosis incluso por debajo de los 50 mg. Agranulocitosis, eosinofilia. Se ha descrito un síndrome similar a la mononucleosis.

Metronidazol: Neutropenia reversible.

Pentamidina: Leucopenia (10 %), anemia (1,2 %), trombocitopenia (2 %).

Tiabendazol: Es rara la leucopenia transitoria.

b) **Sistema endocrino-metabólico**

Pentamidina: Hipoglucemia, hipocalcemia, hiperkaliemia, hiperglucemia (un caso). Muerte por hipoglucemia.

Antipalúdicos:

Sulfadoxina y pirimetamina: Hipoglucemia.

Tiabendazol: Es rara la hiperglucemia por este fármaco.

c) Sistema cardiovascular

Antipalúdicos:

Quinina: Síntomas anginosos.

Cloroquina e hidroxicloroquina: Hipotensión, cambios electrocardiográficos (sobre todo inversión o aplanamiento de la onda T, ensanchamiento del complejo QRS).

Sulfadoxina y pirimetamina: Periarteritis nodosa y miocarditis alérgica.

Metronidazol: Aplanamiento de la onda T.

Pentamidina: Hipotensión (4%), arritmias cardíacas, entre las que se halla la taquicardia ventricular. Anormalidades del segmento ST. Muerte por hipotensión y arritmias cardíacas. Flebitis.

Tiabendazol: Hipotensión poco frecuente.

d) Aparato genitourinario

Antipalúdicos:

Sulfadoxina y pirimetamina: Nefrosis tóxica con oliguria y anuria.

Metronidazol: Disuria, cistitis, poliuria, incontinencia, sensación de presión pélvica. Oscurecimiento de la orina. Proliferación vaginal de *Candida*, dispareunia, reducción de la libido.

Pentamidina: Fracaso renal agudo (0,5 %), elevación de las cifras de creatinina (23,1 %).

Tiabendazol: Poco frecuentes: enuresis, cristaluria, hematuria, mal olor urinario.

e) Aparato digestivo

Antipalúdicos:

Quinina: Náuseas, vómitos, dolor epigástrico, hepatitis.

Quinacrina: Hepatitis.

Cloroquina e hidroxicloroquina: Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, molestias abdominales.

Primaquina: Náuseas, vómitos, molestias epigástricas y abdominales.

Pirimetamina: Anorexia y vómitos con elevadas dosis, glositis atrófica.

Sulfadoxina y pirimetamina: Junto a lo anteriormente citado para la pirimetamina estomatitis, dolores abdominales, hepatitis, necrosis hepatocelular, diarrea, pancreatitis.

Dapsona: Son infrecuentes las náuseas, los vómitos, la anorexia, la ictericia y la hepatitis.

Mebendazol: Dolor abdominal y diarrea, en caso de infección masiva.

Metronidazol: Náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, malestar epigástrico, estreñimiento, proctitis, sabor metálico, modificación del sabor de las bebidas alcohólicas, glositis, estomatitis, colitis pseudomembranosa. Un caso de pancreatitis.

Pentamidina: Alteraciones de las pruebas de función hepática (8,7 %), náuseas y anorexia (5,9 %), diarrea.

Piperazina: Náuseas, vómitos, molestias abdominales, diarrea.

Pirantel: Anorexia, náuseas, vómitos, epigastralgia, dolores abdominales, diarrea, tenesmo, elevación transitoria de la AST.

Prazicuantel: Malestar abdominal.

Tiabendazol: Son los efectos adversos más comunes e incluyen anorexia, náuseas, vómitos y, con menor frecuencia, diarrea, molestias epigástricas, elevación transitoria de las cifras de AST, ictericia, daño hepático parenquimatoso y colestasis.

f) Piel

Antipalúdicos:

Quinina: Exantemas urticarial, papuloso o escarlatiniforme, prurito, enrojecimiento, sudoración, edema facial.

Quinacrina: Pigmentación amarillenta de la piel. Erupciones cutáneas pleomórficas, dermatitis exfoliativa, dermatitis de contacto. Erupciones liquenoides con el tratamiento prolongado.

Cloroquina e hidroxiclороquina: Prurito, erupciones liquenoides, pigmentación cutánea y mucosa y erupciones cutáneas pleomórficas durante la terapia mantenida.

Sulfadoxina y pirimetamina: Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, erupciones cutáneas generalizadas, necrosis tóxica epidérmica, urticaria, enfermedad del suero, prurito, dermatitis exfoliativa, edema periorbitario, fotosensibilización.

Dapsona: Exantemas, pruritos, dermatitis exfoliativa, necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, erupciones fijas, fotosensibilidad.

Metronidazol: Urticaria, exantema eritematoso, enrojecimiento.

Pentamidina: Síndrome de Stevens-Johnson (0,2 %), abscesos estériles, dolor o induración en la zona de administración intramuscular (11,1 %), exantemas (3,3 %).

Piperazina: Urticaria, eritema multiforme, púrpura, reacciones ecematosas.

Pirantel: Exantemas.

Prazicuantel: Urticaria.

Tiabendazol: Prurito, enrojecimiento facial, angioedema, exantemas cutáneos, eritema multiforme (síndrome de Stevens-Johnson incluido).

g) Sistema nervioso

Antipalúdicos:

Quinina- Sordera, vértigo, fiebre, inquietud psicomotora, confusión, síncope, excitación, delirio, hipotermia, convulsiones. El tratamiento mantenido con o elevadas dosis de quinina pueden ocasionar un cuadro de cinchonismo con tinnitus, cefaleas, náuseas y visión borrosa.

Quinacrina: Cefaleas, vértigo, nerviosismo, irritabilidad, cambios emocionales, pesadillas y psicosis transitoria. Más raramente convulsiones.

Cloroquina e hidroxicloroquina: Cefaleas leves y transitorias, episodios psicóticos y, raramente, convulsiones. Neuropatía. Sordera neurológica, tinnitus.

Primaquina: Se ha descrito un caso de confusión y depresión.

Sulfadoxina y pirimetamina: Cefaleas, neuritis periférica, depresión, convulsiones, ataxia, alucinaciones, tinnitus, vértigo, insomnio, apatía, debilidad muscular y nerviosismo.

Dapsona: Neuropatía periférica, psicosis, cefaleas.

Metronidazol: Convulsiones, neuropatía periférica, vértigo, incoordinación motora, ataxia, confusión, irritabilidad, depresión, debilidad, insomnio, cefaleas, síncope. Encefalopatía tóxica asociada con altas dosis o tratamiento prolongado. Se han descrito convulsiones (si se presentan, suspender el tratamiento).

Pentamidina: Neuralgia, alteración del sentido del gusto, confusión, alucinaciones, vértigos.

Piperazina: Cefaleas, vértigo, ataxia, temblores, corea, debilidad muscular, hiporreflexia, parestias, convulsiones, anormalidades electroencefalográficas, alteraciones de la memoria.

Pirantel: Cefaleas, vértigos, somnolencia e insomnio.

Prazicuantel: Cefaleas, vértigos.

Tiabendazol: Son muy frecuentes los vértigos, y menos las cefaleas, la somnolencia y los mareos. Más raramente puede asociarse a hormigueos y convulsiones.

h) Aparato respiratorio

Antipalúdicos:

Quinina: Broncoespasmo.

Metronidazol: Congestión nasal.

Pentamidina: Broncoespasmo (un caso).

Piperazina: Rinorrea, tos productiva, broncoespasmo.

i) Sistema musculoesquelético

Antipalúdicos:

Sulfadoxina y pirimetamina: Artralgias.

Metronidazol: Inflamación articular, en ocasiones remedando la enfermedad del suero.

Piperazina: Artralgias.

j) Organos de los sentidos

Antipalúdicos:

Quinina: Alteraciones visuales, incluyendo la percepción de los colores, fotofobia, escotomas, ceguera nocturna, ambliopía, diplopía, disminución de los campos visuales, midriasis, atrofia óptica.

Quinacrina: Edema o depósitos corneales reversibles. Raramente retinopatía con altas dosis y períodos prolongados de tratamiento.

Cloroquina e hidroxiclороquina: Alteraciones visuales reversibles del tipo de visión borrosa o de problemas de la acomodación reversibles, trastornos corneales (edema, depósitos). Cambios retinianos generalmente irreversibles (escotomas, nictalopia, defectos en los campos visuales), palidez del disco óptico, atrofia óptica, pigmentación retiniana parcheada.

Sulfadoxina y pirimetamina: Inyección escleral y conjuntival.

Piperazina: Cataratas, visión borrosa, nistagmus, estrabismo paralítico, lagrimeo.

Tiabendazol: Son infrecuentes e incluyen sensación anormal en los ojos, visión borrosa, xantopsia. Tinnitus.

k) Otros:

Antipalúdicos:

Sulfadoxina y pirimetamina: Fiebre, escalofríos, fenómeno lupus eritematoso-like.

Dapsona: Fiebre.

Mebendazol: Fiebre.

Metronidazol: Fiebre, sequedad oral. Tromboflebitis tras la infusión intravenosa, que puede disminuirse evitando el uso prolongado de catéteres. Intolerancia al alcohol, ya que interfiere en el metabolismo de éste, y pueden producirse náuseas, vómitos, espasmos abdominales, dolor de cabeza (reacciones similares a las del disulfiram —antabús—).

Pentamidina: Fiebre.

Piperazina: Fiebre.

Prazicuantel: Elevación de la temperatura.

Tiabendazol: Fiebre, escalofríos.

15.2. Empleo de los antiparasitarios en el embarazo

Diversos autores sugieren que la **pentamidina (C)** está indicada en el tratamiento de la infección por *Pneumocystis carinii* (PC) en pacientes VIH positivos durante el embarazo, cuando otros tratamientos han fracasado. La profilaxis con-

tra PC en estos enfermos con aerosoles de pentamidina puede ser beneficiosa durante el embarazo y la lactancia, ya que las concentraciones séricas del fármaco que se alcanzan por esta vía son mínimas.

Algunos organismos científicos contraindican el **metronidazol (B)** para el tratamiento de la tricomoniasis durante el primer mes del embarazo, aunque sí puede recomendarse en el segundo y tercer trimestres cuando otras terapias han fracasado. Esto se debe a que en algunos trabajos se ha asociado su empleo con defectos congénitos. En cuanto su utilización en la lactancia se recomienda precaución y se ha propuesto el tratamiento de la tricomoniasis con dosis única (2 g), retrasando la siguiente tetada de 12 a 24 horas tras la ingesta.

En cuanto a los antipalúdicos, aunque no hay datos que descarten la teratogenicidad de **cloroquina (C)**, **hidroxicloroquina (C)** y **mefloquina (C)**, éstas se recomiendan como profilaxis de la malaria en embarazadas que visitan las áreas endémicas. La bibliografía a este respecto de la **quinacrina (C)** tampoco determina la inocuidad del tratamiento. A diferencia de los anteriores, datos de publicaciones sugieren que la **quinina (D)** es teratogena cuando se toma en el primer trimestre del embarazo, pudiendo ocasionar anomalías cardíacas, digestivas y del sistema nervioso central, así como malformaciones faciales y de los miembros. También puede desencadenar trombopenia y hemólisis en los recién nacidos con déficit de G-6-PD. El consumo de cloroquina, hidroxicloroquina, mefloquina y quinina no está contraindicado durante la lactancia. La mayoría de los trabajos publicados sugieren la seguridad del empleo de la **pirimetamina (C)** durante el embarazo, a pesar de ser un antagonista del ácido fólico y ser teratogena en ratas, ratones y hamsters. Además, este fármaco puede eliminar los parásitos de la malaria en los lactantes de menos de seis meses de edad.

Aunque hay pocos trabajos sobre los efectos del **violeta de genciana (C)** en el embarazo, los datos existentes sugieren que este producto es teratogeno. En relación con otros antihelmínticos, el **mebendazol (C)** y el **tiabendazol (C)**, no parece que su consumo durante el primer trimestre se asocie a algún trastorno del feto o del recién nacido, aunque sólo se recomiendan cuando la madre presenta clínica en el caso de infección por *Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides* o *Enterobius vermicularis* para el mebendazol y de *Strongyloides stercoralis* para el tiabendazol. Tampoco se ha relacionado la **piperazina (B)** con algún tipo determinado de alteración durante el embarazo. Por otra parte, no hay artículos disponibles sobre el efecto del **pamoato de pirantel (C)** o el **pamoato de pirvinio (C)** en estas situaciones. Se ha notificado un caso de cese de producción láctea por tratamiento con mebendazol.

Para el tratamiento de la pediculosis y la sarna durante el embarazo se puede utilizar el **lindane (B)** por vía tópica, aunque su toxicidad potencial hace más

recomendable emplear las piretrinas con piperonil **butóxido (C)** para el primer trastorno.

15.3. Interacciones de los antiparasitarios

Antiarrítmicos: Los niveles séricos de *digoxina* aumentan al combinarla con *hidroxicloroquina*.

Antibióticos: *Trimetoprim* con *dapsona*.

Anticoagulantes orales: El **metronidazol** potencia la acción de estos medicamentos.

Antiepilepticos: *Mebendazol* con *carbamacepina* y *fenitoína*.

Antineoplásicos: El *metronidazol* potencia la toxicidad del *fluorouracilo* (granulocitopenia, úlceras orales, anemia, vómitos) sin incrementar su eficacia.

Antivíricos: *Didanosina* hace ineficaz el tratamiento con *dapsona* para prevenir la infección por *Pneumocystis*. Debido a que esta interacción parece tomar lugar en el aparato gastrointestinal, donde el primero dificulta la absorción de la *dapsona*, lo recomendable es distanciar su toma al menos 2 ó 3 horas. Asimismo *zidovudina* puede interaccionar con *dapsona*, *pirimetamina*, *cotrimoxazol* y *pentamidina*, potenciando el riesgo de reacciones adversas. Por ello, se deberá realizar una monitorización de los parámetros hematológicos y renales, disminuyendo las dosis de algunos de estos productos si es necesario.

Disulfiram: El uso combinado de *metronidazol* y *disulfiram* puede producir toxicidad en el sistema nervioso central.

Hipouricemiantes: *Probenecid* interacciona con *dapsona* incrementando sus concentraciones séricas. Esto supone un riesgo aumentado de toxicidad (anemia hemolítica, metahemoglobinemia y neuropatía periférica con debilidad muscular).

Neurolépticos: La *cloroquina* puede inhibir el metabolismo de las *fenotiazinas* incrementando sus concentraciones.

Vitaminas: Debido a que la *pirimetamina* actúa sobre los parásitos de la malaria interfiriendo sobre el metabolismo del *ácido fólico*, la administración de éste puede disminuir la eficacia del antipalúdico.

Xantinas: Se deben monitorizar las concentraciones de *teofilina* cuando se combina con *tiabendazol*, ya que éste puede incrementar sus niveles al inhibir su metabolismo.

15.4. Intoxicaciones por antiparasitarios

a) Intoxicación por metronidazol

La clínica de toxicidad aguda por ingesta de elevadas dosis de metronidazol es poco frecuente. De hecho, el caso en el que un paciente ingirió la más alta cantidad del fármaco (20 g en una mujer de 27 años) terminó resolviéndose sin ningún tipo de secuelas.

b) Intoxicación por cloroquina

Clínica

A diferencia de lo anterior, la ingesta comprobada de más de 600 mg de cloroquina, en caso de un niño, o de más de 1500 mg, en el de un adulto, supone una verdadera emergencia que requiere una intervención rápida y eficaz, independientemente de la clínica en esos momentos presente. La ingesta de este compuesto desencadena un rápido deterioro con cefaleas, alteraciones visuales con diplopia, disfagia y vómitos inicialmente, y trastornos motores, convulsiones, hipotensión, depresión respiratoria, shock y parada cardíaca, que pueden aparecer poco después. La combinación de estos trastornos cardíacos y neurológicos puede confundir con la intoxicación por otros fármacos como los antidepresivos tricíclicos, las fenotiazinas, la teofilina o la carbamacepina.

Tratamiento

La absorción de cloroquina y el deterioro puede ocurrir tan rápidamente que la inducción del vómito está prácticamente contraindicada. En caso de sospecha de intoxicación por este compuesto, se debe sedar al paciente con diazepam (2 mg/kg i.v. en 30 min), que parece ejercer un efecto protector, o, si por alguna causa no es posible el primero, tiopental, además de intubar y practicar lavado gástrico si la ingesta ha sido reciente y de administrar carbón activado. En caso de hipotensión algunos autores preconizan el uso de dopamina, mientras que otros trabajos demuestran el efecto beneficioso de la epinefrina.

c) Intoxicación por dapsona

Clínica

Otro fármaco que puede ocasionar una clínica importante de gravedad es la dapsona. La ingesta de elevadas cantidades de este fármaco puede producir metahemoglobinemia, que clínicamente se presenta como una cianosis resistente a la administración de oxígeno que puede acompañarse de disnea, confusión, diafore-

sis, angor y taquicardia. No son raros los trastornos neurológicos con alteraciones en el estado mental, con inquietud psicomotora y agitación, que pueden derivar a letargia y coma, así como ataxia, disquinesia y convulsiones tónico-clónicas. Se debe ingresar a todo paciente cianótico por ingesta de dapsona, ya que una semana después de la sobredosis con este fármaco se puede presentar una anemia hemolítica secundaria. Con el fin de realizar un correcto manejo de este trastorno es necesario realizar una gasometría, un hemograma y un ECG, para descartar que la cianosis se deba a un trastorno de tipo cardíaco. Aunque el nivel de metahemoglobina puede ser necesario para el diagnóstico, no es esencial para realizar el tratamiento.

Tratamiento

Al igual que ocurre con la intoxicación por cloroquina, la producida por dapsona suele ser muy peligrosa y es muchas ocasiones fatal. A diferencia de la cloroquina, en cambio, la dapsona se absorbe muy lentamente, por lo que el lavado gástrico tiene un valor fundamental. Por otra parte, al pasar por la circulación enterohepática, la administración de carbón activado cada 6 horas también tiene gran importancia, ya que puede secuestrar el fármaco en el intestino delgado, disminuyendo la vida media del fármaco unas 4-5 veces. La hemodiálisis, la diálisis peritoneal, o la hemoperfusión no parecen tener casi ninguna utilidad. El empleo de azul de metileno (1 mg/kg i.v. en 10 min) está indicado cuando aparecen, además de la cianosis, algunos de los síntomas citados o cuando los niveles de metahemoglobina exceden el 30-35 %. De todas formas, se debe tener en cuenta que parte de la cianosis existente se debe a sulfhemoglobinemia, que no responde al tratamiento con azul de metileno.

16. ANTIPARKINSONIANOS

16.1. Efectos adversos

a) Sistema nervioso

Amantadina: Entre las reacciones adversas serias más frecuentes se hallan depresión y psicosis. Menos graves son alucinaciones, confusión, ansiedad, irritabilidad, anorexia, ataxia, vértigos y dificultad en la concentración. Insomnio, debilidad, habla farfullante, convulsiones y episodios oculogiros como menos frecuentes.

Antimuscarínicos: Confusión, vértigos, mareos. Con algunos de ellos se pueden presentar reacciones psicóticas y disminución del umbral convulsivo. Somnolencia con **biperideno**.

Bromocriptina: Son muy frecuentes las cefaleas, los vértigos y la somnolencia. Son infrecuentes (<1 %) disminución del requerimiento del sueño, alucinaciones visuales, parestesias, psicosis, paranoia e insomnio.

Levodopa: Son frecuentes los movimientos coreiformes o distónicos (10-90 %), ataxia, deterioro del temblor distal, cefaleas, vértigo, hormigueos, debilidad, bruxismo, confusión, insomnio, pesadillas, alucinaciones y delirios, agitación, ansiedad y euforia. Otros son menos habituales, entre ellos ideación paranoide, episodios psicóticos, bradiquinesia, depresión con o sin ideas autolíticas y demencia. Son excepcionales las crisis oculogiras y las convulsiones.

b) Aparato digestivo

Amantadina: Anorexia, náuseas, estreñimiento, vómitos.

Antimuscarínicos: Estreñimiento, vómitos.

Bromocriptina: Son frecuentes las náuseas y, menos, las molestias abdominales, los vómitos, la diarrea y el estreñimiento. Se ha notificado algunos casos de hemorragia gastrointestinal.

Levodopa: Son también frecuentes. Anorexia (50 %), náuseas y vómitos (80 %), dolor abdominal y disfgia. Otros menos habituales son estreñimiento, diarrea y flatulencia. Escasos casos de hemorragia gastrointestinal, úlcera duodenal, elevaciones de las cifras de AST, ALT, LDH, bilirrubina y fosfatasa alcalina. Sensación urente de la lengua, trastornos del gusto.

c) Sistema cardiovascular

Amantadina: Entre las reacciones adversas graves más frecuentes se hallan la insuficiencia cardíaca congestiva y la hipotensión ortostática.

Antimuscarínicos: Bradicardia transitoria seguida de taquicardia, con palpitaciones y arritmias.

Bromocriptina: Hipotensión, exacerbación del síndrome de Raynaud, arritmias, taquicardia ventricular, bradicardia, síncope.

Levodopa: Palpitaciones, hipotensión ortostática, ganancia o pérdida de peso. Raramente hipertensión. Flebitis.

d) Aparato genitourinario

Amantadina: Es frecuente la retención urinaria.

Antimuscarínicos: Dificultad en la micción.

Levodopa: Retención urinaria, incontinencia urinaria, oscurecimiento de la orina, raramente priapismo. Elevación del BUN.

e) Sangre

Amantadina: Son raras la leucopenia y la neutropenia inducidas por este fármaco.

Levodopa: Anemia hemolítica, agranulocitosis. Si se observa leucopenia hay que cesar temporalmente la administración de este fármaco.

f) Ojos

Amantadina: Alteraciones visuales.

Antimuscarínicos: Dilatación de las pupilas, pérdida de la acomodación, fotofobia. Glaucoma agudo de ángulo estrecho con la aplicación de **atropina**.

Levodopa: Blefaroespasmos, diplopia, visión borrosa, midriasis. Activación de un síndrome latente de Horner.

g) Piel

Amantadina: Livedo reticularis, edema periférico, exantemas cutáneos, dermatitis eccematoide.

Antimuscarínicos: Enrojecimiento y sequedad de la piel.

Bromocriptina: Raramente (<1%) pérdida de cabello, palidez facial.

Levodopa: Exantema cutáneo, diaforesis, sudor oscuro, y más raramente, edema, pérdida de cabello.

h) Aparato respiratorio

Amantadina: Puede asociarse a disnea, aunque es poco frecuente.

Antimuscarínicos: Reducción de las secreciones bronquiales, estimulación de la respiración.

Bromocriptina: Respiración acortada, congestión nasal.

Levodopa: Trastornos del ritmo de la respiración.

i) Otros

Amantadina: Sequedad oral.

Antimuscarínicos: Sequedad de boca, hiperpirexia, excitación vagal central. Golpe de calor, fundamentalmente al combinarlos con otros anticolinérgicos como los neurolépticos.

Bromocriptina: Sequedad de boca, intolerancia al frío, molestias musculares.

Levodopa: Disgeusia, sequedad oral o sialorrea como reacciones comunes.

16.2. Empleo de los antiparkinsonianos en el embarazo

Existe escasa literatura sobre el empleo de estos fármacos en la gestación, ya que la enfermedad de Parkinson no es habitual durante la época de capacidad reproductora. Se ha observado que la combinación **levodopa/carbidopa (C)** o la propia **benserazida (C)** pueden producir malformaciones en animales de laboratorio, pero en los pocos casos citados de tratamiento en mujeres embarazadas no se han presentado problemas de importancia. De todas formas, los fabricantes de la benserazida desaconsejan su empleo durante el embarazo. En el caso de la **amantadina (C)**, se ha apreciado en un pequeño grupo de pacientes un incremento de la incidencia de malformaciones congénitas, aunque este resultado no parece estadísticamente considerable.

Con respecto **biperideno (C)**, **metixeno (C)** y **prociclidina (C)**, no se han publicado casos acerca de su efecto durante el embarazo, lo que indica que se debe ser muy precavido a la hora de decidir su administración. Sí que hay datos sobre el **trihexifenidilo (C)** durante la gestación y parece que existe una asociación entre su empleo en este período y la aparición de malformaciones congénitas menores. Con respecto la **bromocriptina (C)**, aunque se han notificado muchos casos de malformaciones congénitas en niños cuyas madres la consumieron durante el embarazo, la incidencia de estos defectos no es distinta a la de la población general.

La amantadina no está contraindicada durante la lactancia, pero se debe ser cauto a la hora de prescribirla. Debido a que la bromocriptina y la levodopa disminuyen la secreción de prolactina, su utilización no es en la mayoría de las ocasiones compatible con la lactancia.

16.3. Interacciones de los antiparkinsonianos

Antidepresivos: La asociación de los *IMAOs* con la *levodopa* puede inducir crisis hipertensivas.

Antiepilépticos: *Fenitoína* puede disminuir por motivos desconocidos la acción de la *levodopa*.

Antiparkinsonianos entre sí: *Amantadina* potencia la acción de algunos anticolinérgicos como el *trihexifenidilo* y la *benzotropina*.

Neurolépticos: *Fenotiazinas, butirofenonas* y otros neurolépticos pueden disminuir la acción de la *levodopa*. Por ello, si es posible, es preferible evitar esta combinación.

Agentes antipsicóticos como *fenotiazinas, butirofenonas* u otros (*clorprotixeno, tiotixeno, pimozida, loxapina o molindona*) pueden reducir el efecto inhibidor de la *bromocriptina* sobre la liberación de prolactina. Es excepcional, por otra parte, que sea la *bromocriptina* la que bloquee la acción de los neurolépticos. Se cree que este fenómeno es mucho menor con la *clozapina*.

Anticolinérgicos como el *trihexifenidilo* pueden disminuir la acción antipsicótica y reducir la absorción de los neurolépticos. Además, al sumarse su acción, es más probable que aparezcan efectos anticolinérgicos.

Papaverina: Puede disminuir los efectos de la *levodopa*.

Vitaminas: *Piridoxina* potencia el metabolismo de la *levodopa*, efecto que se ve reducido cuando ésta se emplea concomitantemente con *carbidopa*.

16.4. Intoxicaciones por antiparkinsonianos

a) Intoxicación por levodopa

Clínica

Tras la sobredosis por *levodopa* puede aparecer inicialmente hipertensión, y posteriormente hipotensión de varias horas de duración con taquicardia sinusal e incluso hipotensión postural sintomática, que puede prolongarse hasta más de una semana, al igual que puede ocurrir con otros síntomas neurológicos como confusión, agitación, insomnio e inquietud psicomotora. No se han notificado alteraciones extrapiramidales tras la ingesta de elevadas dosis de este producto.

Tratamiento

Además del lavado gástrico y el tratamiento de soporte, la administración de *piridoxina* puede ser eficaz para revertir algunos de los síntomas antes citados, efecto que no se obtiene si junto a la *levodopa* se ha ingerido también un inhibidor de la *decarboxilasa periférica*.

b) Intoxicación por fármacos anticolinérgicos

Clínica

Tras la sobredosis por estos fármacos, además de los efectos adversos previamente enumerados, podemos encontrar estado de shock, parada cardíaca,

depresión o parada respiratoria, depresión del SNC seguida o precedida por estimulación, agravamiento de los síntomas mentales o de la psicosis tóxica en enfermos tratados con neurolépticos, coma, estupor, crisis convulsivas, ataxia, ansiedad, incoherencia, hiperactividad, agresividad, anhidrosis, hiperpirexia, eritema cutáneo, sequedad de las mucosas, disfagia, cacosmia, íleo paralítico y pupilas midriáticas y poco reactivas.

Tratamiento

Aparte de la inducción del vómito, el lavado gástrico y el empleo de carbón activado, que presentan las mismas contraindicaciones que para el resto de las intoxicaciones, se puede administrar pilocarpina (5 mg) por vía oral, si es preciso en repetidas ocasiones. Como tratamiento de soporte se pueden incluir el aporte de oxígeno y la respiración artificial para casos con importante depresión respiratoria, diazepam o un barbitúrico de corta vida media para las crisis convulsivas, la cateterización en caso de retención urinaria, la aplicación de esponjas de alcohol y bolsas de hielo para la hiperpirexia, la aplicación de nitrato de pilocarpina al 0,5 % en caso de midriasis y oftalmoplejía y la administración de fluidos o vasopresores en presencia de hipotensión o shock.

Algunos autores indican que el tratamiento con salicilato de fisostigmina (1-3 mg i.m. o i.v. en 3 minutos para los adultos o con 0,5 mg inicialmente, incrementando hasta obtener resultados, para los niños), administrada por su corta vida media cada 30-60 minutos, es eficaz para corregir las alteraciones cardíacas y del SNC. De todas formas, debido a que este agente puede provocar convulsiones, crisis colinérgicas, bradiarritmias y asístole se recomienda que se administre cuidadosamente y sólo en los casos en que es estrictamente imprescindible.

c) Intoxicación por otros antiparkinsonianos

Se han notificado casos de ingesta accidental por niños de bromocriptina en los que los síntomas principales fueron letargia con alteración del estado mental. Se observaron además hipotensión, respiración superficial, midriasis e hiperreflexia. Se obtuvieron en todos ellos resultados satisfactorios mediante el lavado gástrico o la inducción del vómito, así como con carbón activado y catárticos.

En relación con la amantadina se han descrito fundamentalmente alteraciones centrales como psicosis tóxica con desorientación, alucinaciones visuales, agresividad agitación y distonía. Se ha notificado también un caso de muerte con fracaso cardíaco y respiratorio.

17. ANTITUBERCULOSOS

17.1. *Efectos adversos*

a) Ojos

Clofacimina: Sequedad ocular.

Etambutol: Deterioro de la agudeza visual uni o bilateral y cambios de la percepción del color, asociados a neuritis óptica, de carácter generalmente transitorio. Si no se hallan otras causas debe retirarse la medicación para conocer el motivo de lo citado.

Rifampicina: Alteraciones visuales, conjuntivitis exudativa.

b) Piel

Capreomicina: Exantema cutáneo.

Clofacimina: Pigmentación de la piel, prurito.

Etambutol: Dermatitis, prurito. Necrosis epidérmica tóxica.

Isoniazida: Erupciones cutáneas morbiliformes, maculopapulares, purpúricas o exfoliativas, irritación local tras su administración intramuscular.

PAS: Reacciones de hipersensibilidad cutánea.

Pirazinamida: Fotosensibilización.

Rifampicina: Exantemas, prurito, urticaria, reacción penfigoide, enrojecimiento.

Tiacetazona: Exantema cutáneo. Reacciones cutáneas (necrosis epidérmica) en pacientes con SIDA.

c) Aparato digestivo

Clofacimina: Dolor abdominal. Obstrucción intestinal, diarrea y pérdida de peso con dosis superiores a 300 mg/día en períodos prolongados.

Etambutol: Anorexia, náuseas, vómitos, molestias gastrointestinales, dolor abdominal.

Etionamida: Náuseas, vómitos, dolor abdominal. La asociación con rifampicina potencia su toxicidad hepática.

Isoniazida: Náuseas, vómitos y molestias epigástricas. Elevación de los niveles séricos de AST, ALT (10-20 %) y bilirrubina. Bilirrubinuria, ictericia.

Daño hepático progresivo, que llega a ser del 2,3 % en individuos mayores de 50 años.

PAS: Intolerancia gastrointestinal.

Pirazinamida: Hepatitis, especialmente si se emplean dosis altas. Irritación gástrica.

Rifampicina: Pirosis, molestias epigástricas, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, colitis pseudomembranosa, pancreatitis, elevación de las enzimas hepáticas (transaminasas, fosfatasa alcalina) y de la bilirrubina, hepatitis. Si se asocia con isoniácida aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.

Tiacetazona: Son frecuentes las náuseas y los vómitos.

d) Sistema nervioso

Cicloserina: Convulsiones, psicosis (dosis dependiente), cefaleas, somnolencia, alteraciones en LCR. Contraindicada en epilepsia.

Etambutol: Fiebre, malestar, vértigos, confusión, desorientación, alucinaciones, parestesias en las extremidades por neuritis periférica (infrecuente).

Etionamida: Neurotoxicidad, neuritis óptica y periférica.

Isoniazida: El efecto tóxico más común es la neuropatía periférica, que es dosis dependiente, llegando a tener una frecuencia del 44 % a dosis de 16 a 24 mg/kg/día. Esta complicación es más frecuente en pacientes desnutridos, acetiladores lentos, estado gestacional, ancianos, diabéticos o/y hepatopatía crónica. Su tratamiento consiste en la administración de 50 a 200 mg diarios de piridoxina. Otros efectos tóxicos son convulsiones, encefalopatía tóxica, neuritis y atrofia ópticas, deterioro de la memoria y psicosis tóxica.

Rifampicina: Cefaleas, somnolencia, vértigos, astenia, incapacidad para la concentración, confusión mental, parestesias generalizadas, ataxia.

Tiacetazona: Mareos.

e) Sistema endocrino-metabólico:

Capreomicina: Hipopotasemia.

Etambutol: Elevación de los niveles de ácido úrico, precipitación de un ataque de gota, alteraciones en la función hepática.

Isoniazida: Deficiencia de piridoxina, pelagra, hiperglucemia, acidosis metabólica, ginecomastia, hipocalcemia e hipofosfatemia.

PAS: Hipotiroidismo.

Pirazinamida: Hiperuricemia (con o sin síntomas).

Rifampicina: Alteraciones menstruales, reducción de los niveles de 25-hidroxicolecalciferol.

f) Sangre

Capreomicina: Eosinofilia, leucopenia.

Etambutol: Trombocitopenia.

Isoniazida: Anemia hemolítica, sideroblástica o aplástica, trombocitopenia y eosinofilia.

PAS: Hemólisis en paciente con defecto de G6PD. Síndrome mononucleósico.

Pirazinamida: Anemia sideroblástica.

Rifampicina: Eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia transitoria, anemia hemolítica, hemolisis, disminución de la hemoglobina.

Tiacetazona: Depresión de médula ósea.

Viomicina: Eosinofilia,

g) Sistema musculoesquelético

Capreomicina: Bloqueo neuromuscular.

Etambutol: Artralgias.

Isoniazida: Síndrome reumático, síndrome lupus eritematoso like.

Pirazinamida: Artralgias.

Rifampicina: Debilidad muscular, dolor en las extremidades, miopatía, osteomalacia.

h) Aparato genitourinario

Etionamida: Ginecomastia, impotencia.

Rifampicina: Hemoglobinuria, hematuria, insuficiencia renal, fracaso renal agudo, como reacciones de hipersensibilidad al reexponer al individuo a la rifampicina después de haberla retirado. Son trastornos generalmente reversibles. Ele-

vación de las cifras de BUN. Los pacientes que toman el fármaco presentan a menudo una coloración anaranjada, inocua, de la orina, saliva, sudor y lagrimas, advertir al paciente para evitar la ansiedad innecesaria.

Tiacetazona: Nefrotoxicidad.

Viomicina: Nefrotoxicidad. (depende de la dosis y duración del tratamiento).

i) Otros

Capreomicina: Toxicidad ótica y vestibular (como los aminoglucósidos). Fiebre.

Etambutol: Reacción anafilactoide. Sabor metálico.

Isoniazida: Fiebre, linfadenopatía, vasculitis.

Rifampicina: Síndrome de características similares al de la gripe en un 20 a 50 % a altas dosis. Reacciones de hipersensibilidad. Fiebre, posible inmunodepresión.

Tiacetazona: Ictericia.

Viomicina: Ototoxicidad.

17.2. Empleo de los antituberculosos en el embarazo

En un estudio con 43 casos de embarazo en los que se consumió **ácido para-aminosalicílico (C)** durante el primer trimestre, se pudo observar un incremento de la incidencia de defectos congénitos en los recién nacidos. En concreto se apreció un número superior de niños con malformaciones auriculares, de los miembros e hipospadias. Aunque en un estudio no se han evidenciado trastornos tras el empleo de **cicloserina (C)** durante el primer trimestre, la escasa bibliografía existente desaconseja su utilización durante la gestación. Tampoco existe información acerca de la **pirazinamida (C)** en este período, por lo que lo mismo se puede decir que en el caso anterior.

A diferencia de los anteriores, se recomienda el **etambutol (B)**, entre otros fármacos, para el tratamiento de la tuberculosis en el embarazo, debido a los buenos resultados obtenidos en diversos trabajos. En lo que también coinciden muchas revisiones es en considerar a la **isoniazida (C)** como fármaco de elección en el embarazo. Este fármaco atraviesa bien la barrera placentaria y, aunque algunos trabajos sugieren que su utilización puede estar relacionada con un incremento de los defectos congénitos, en otros estudios retrospectivos con abundante

número de pacientes no se observaron diferencias con respecto los controles poblacionales. El último fármaco con tradición, que se puede asociar a los dos previos, es la **rifampicina (C)**. No se ha podido asociar ninguna malformación congénita a este compuesto.

Hay que indicar que la profilaxis con vitamina K estaría aún todavía más indicada en los casos previos que en el resto de la población por el riesgo de enfermedad hemorrágica del recién nacido.

El consumo de isoniazida durante la lactancia no está contraindicado, aunque sí se recomienda evaluar periódicamente al niño para descartar hepatitis o neuritis periférica, problemas que todavía no se han descrito en la literatura. Similares conclusiones se pueden extraer con los datos conocidos sobre el tratamiento con etambutol y rifampicina en este período.

17.3. Interacciones con los antituberculosos

Antiarrítmicos: *Acido para-aminosalicílico con digoxina.*

Rifampicina con propranolol, metoprolol, bisoprolol, verapamilo, disopiramida, mexiletina, propafenona, digitoxina y digoxina.

Antibióticos: *Rifampicina con cloranfenicol.*

Anticoagulantes orales: Interaccionan con **rifampicina**.

Anticonceptivos: *Rifampicina puede anular el efecto de los anticonceptivos orales.*

Antiepilépticos: Interacción de **carbamacepina** y **fenitoína** con **isoniazida**, así como de *rifampicina con fenitoína.*

Antihipertensivos: Interacción de *rifampicina con diltiazem y nifedipino.*

Antimicóticos: *Rifampicina reduce las concentraciones de itraconazol y ketoconazol. La isoniazida también puede disminuir las concentraciones de este último.*

Antituberculosos entre sí: Las preparaciones con bentonita de ácido paraaminosalicílico pueden reducir las concentraciones de *rifampicina*, al disminuir su absorción gastrointestinal. Por ello, su administración debe separarse al menos 8-12 horas.

En algunos pacientes, la *rifampicina* puede acentuar la toxicidad de *isoniazida* al estimular su biotransformación en hidrazina, compuesto hepatotóxico.

Antiulcerosos: La absorción de *isoniazida* puede verse comprometida al administrarla conjuntamente con *hidróxido de aluminio* o *magaldrato*. Aunque por ello es preferible no asociarlos, si esto no se puede evitar es recomendable administrar ambos compuestos con una hora de separación.

Antivirales: Tanto *rifampicina* como *rifabutina* pueden disminuir los niveles plasmáticos de *saquinavir* (80 y 40 % respectivamente), por esta razón debe evitarse su combinación en cuanto sea posible. Al combinar *ritonavir* con *rifabutina* pueden elevarse las concentraciones de ésta con la consiguiente elevación del riesgo de uveítis. Algo similar sucede al asociarse con *indinavir*, pudiendo incrementarse el AUC del antituberculoso hasta en un 173 %. A su vez el AUC del indinavir puede descender en un 34 %. Por otro lado, tampoco se recomienda la asociación de este antiviral con *rifampicina*.

Corticoides: Los niveles de *isoniazida* pueden reducirse cuando se añade a su tratamiento *prednisolona* y, posiblemente otros corticoides. Esto parece deberse a que éstos inducen el metabolismo hepático del antituberculoso o/y a que potencian su excreción renal. La *rifampicina* puede disminuir, por otra parte, las concentraciones séricas de algunos corticoides lo que puede hacer insuficiente el tratamiento en trastornos como la enfermedad de Addison o en el trasplante de órganos. Algunos autores sugieren multiplicar por dos la dosis de corticoides cuando se asocia a éstos la *rifampicina*.

Disulfiram: El empleo combinado de éste con la *isoniazida* puede potenciar su toxicidad nerviosa (trastornos de conducta, afectivos e incoordinación motora). Lo más recomendable es evitar esta combinación.

Hipoglucemiantes: *Rifampicina* disminuye las concentraciones séricas de *tolbutamida* y *gliburida* (antidiabéticos orales), pudiéndose apreciar una disminución de su efecto. Por otra parte, la retirada de este agente antituberculoso puede desencadenar una crisis hipoglucémica.

Hipnóticos y sedantes: *Rifampicina* reduce las concentraciones de *diazepam* y, posiblemente, de otras benzodiazepinas (*halazepam*, *clorazepato*, *prazepam*).

Hipouricemiantes: Los niveles de ácido *para-aminosalicílico* pueden verse incrementados al combinarlo con *probenecid*, ya que inhibe éste su excreción renal.

Inmunosupresores: *Rifampicina* puede disminuir de forma significativa las concentraciones séricas de *ciclosporina*. En estas ocasiones puede resultar necesario incrementar las concentraciones del inmunosupresor de 2 a 4 veces la que se

estaba administrando. Además, retirar luego la rifampicina de este tratamiento puede causar importante toxicidad renal, ya que sus niveles pueden incrementarse en los siguientes 4 a 7 días. Todo esto hace imprescindible la monitorización de la cicloserina.

Neurolépticos: Mientras que *rifampicina* puede potenciar el metabolismo de *haloperidol*, éste puede ser inhibido por *isoniazida*.

Opioides: Al potenciar la *rifampicina* el metabolismo de la *metadona* puede desencadenar un síndrome de abstinencia. Si se incrementa la dosis de ésta, se debe ser cauto al retirar luego la rifampicina ya que puede ocasionar una importante depresión del sistema nervioso central.

Xantinas: Como ocurre con otros fármacos, *rifampicina* reduce las concentraciones de *teofilina*, pudiendo acortar incluso su vida media a la mitad. En estos casos se debe incrementar la dosis de la xantina y monitorizar sus niveles.

17.4. Intoxicaciones por antituberculosos

a) Intoxicación por rifampicina

Clínica

Se suele asociar a la intoxicación por isoniazida. El cuadro de toxicidad por rifampicina ha sido descrito como el “síndrome del hombre rojo”, con tinción intensa de color rojo-anaranjado de la piel, mucosas y orina (esto último también puede observarse a dosis terapéuticas). Algo muy característico es que este color puede desaparecer con el sudor. El enfermo presenta vómitos y prurito, así como, ocasionalmente, un síndrome pseudogripal acompañado de disnea, sibilancias y lesiones cutáneas. Pueden también hallarse leucopenia y trombocitopenia, siendo más rara la nefrotoxicidad. Estos trastornos pueden aparecer concomitantemente con la ingesta abusiva de alcohol. No es raro pues encontrar los tests de función hepática (bilirrubina incluida) alterados.

Tratamiento

Se debe mantener en observación al paciente en el que existe sospecha de sobredosis si ha ingerido más de 5 g en el caso del adulto, o 1 g en el del niño. El tratamiento mantenido con carbón activado puede resultar bastante efectivo, ya que el fármaco pasa por la circulación enterohepática. En pacientes con disminución de la conciencia, la inducción del vómito está contraindicada, debiendo practicarse el lavado gástrico y con el enfermo intubado en las situaciones críticas.

b) Intoxicación por isoniazida

Clínica

Los pacientes diagnosticados de SIDA se encuentran con el riesgo de sufrir una sobredosis con este producto. El aparato más afectado en la intoxicación por isoniazida es el SNC. Este trastorno parece deberse a la depleción de vitamina B₆ y la consiguiente disminución del GABA. A falta de este inhibidor central, la clínica suele consistir en la aparición de crisis convulsivas resistentes a la fenitoína y los barbitúricos, pero afortunadamente sensibles al diazepam, que actúa de manera indirecta sobre el receptor GABA.

El cuadro suele aparecer tras 30-180 minutos de la ingesta, siendo lo más frecuente las convulsiones de tipo generalizado, con acidosis metabólica grave y coma. A veces viene precedido de náuseas, vómitos, disartria, dolor abdominal, letargia, desorientación o/y otros síntomas centrales. La evolución hacia el status epiléptico es frecuente, al que se pueden añadir apnea, taquipnea, hiperpirexia, incontinencia y otras alteraciones asociadas a aquel proceso. En los períodos interictales suele aparecer hiperreflexia, ausencia del reflejo nauseoso, signo de Babinski e hipotensión. En las pruebas complementarias se pueden hallar acidosis metabólica con anion gap, lactato sérico aumentado, recuento leucocitario levemente elevado, hiperkaliemia y acidosis respiratoria superimpuesta, sin descartarse la posibilidad de hallar alcalosis respiratoria.

Tratamiento

Se basa fundamentalmente en la administración conjunta de diazepam (5-10 mg) y piridoxina (1g/g de isoniazida ingerido o 5 g i.v. si la cantidad es desconocida, ambos durante 30-60 minutos). Cuando las convulsiones agravan mucho la situación se puede optar por administrar la vitamina en forma de bolo. Se pueden repetir las dosis de ambos compuestos si el cuadro no se controla y, aunque la administración de piridoxina a altas dosis puede producir toxicidad, se han visto casos que han evolucionado bien con una dosis de 52 g. Ha habido situaciones en que se ha administrado hasta 30 mg de diazepam. Si esta benzodiacepina no es eficaz para el control de las crisis convulsivas se puede infundir fenobarbital (15-20 mg/kg i.v. en 60 ml de suero salino durante 15 min), pudiendo repetirse si es preciso la dosis.

Si a pesar de todo sigue el cuadro sin modificarse puede optarse por realizar la hemodiálisis, la anestesia general o ambos. Si se realiza ésta se debe hacer monitorización electroencefalográfica para verificar que ha cesado la crisis. La mejor forma de controlar la acidosis es suprimiendo la actividad ictal, y sólo debe admi-

nistrarse bicarbonato (1-3 mEq/kg inicialmente) si el pH es inferior a 7,2. Se debe realizar lavado gástrico cuando la ingesta se ha realizado dentro de las 2 horas previas, siendo preferible colocar al paciente en decúbito lateral y posición de Trendelenburg. El carbón activado puede ser también útil dentro de ese espacio de tiempo, así como los catárticos. Por último, se debe realizar reposición de fluidos y si es preciso administrar dopamina o norepinefrina en caso de hipotensión importante.

18. ANTIULCEROSOS

18.1. *Efectos adversos*

a) Aparato digestivo

Antiácidos: Los productos que tienen **magnesio** son laxantes y pueden producir diarrea. Los compuestos por **aluminio** o calcio pueden producir estreñimiento e incluso obstrucción intestinal.

Anti-H₂: Diarrea y raramente hepatotoxicidad. Se ha descrito un caso de hepatitis activa crónica con ictericia por cimetidina que revirtió al retirar el fármaco.

Misoprostol: Diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, náuseas y vómitos y estreñimiento.

Omeprazol: Diarrea.

Sucralfato: Estreñimiento, diarrea, náuseas y molestias gastrointestinales.

b) Sistema nervioso:

Antiácidos: Neurotoxicidad y encefalopatía con los compuestos con **aluminio** por acúmulo de éste en el cerebro.

Anti-H₂: Cefaleas, confusión, convulsiones y alucinaciones con **cimetidina** y **ranitidina**. Vértigos, astenia, alteraciones de la conducta, síndrome reversible del tronco cerebral (ataxia, disartria, deterioro visual, sordera, parestesias), coma, encefalopatía, paranoia, corea, miopatía y neuropatía con **cimetidina** y pérdida de la visión del color y agresividad con **ranitidina**. Trastornos que ocurren principalmente en personas de la tercera edad, con patología grave o/y insuficiencia renal o hepática.

Misoprostol: Cefaleas y vértigo.

Omeprazol: Cefaleas.

Sucralfato: Somnolencia, vértigo.

c) Piel

Anti-H₂: Exantemas. Un caso de eritema anular centrífugo con **cimetidina**. Síndrome de Stevens-Johnson. Prurito, edema facial. Se han notificado 3 casos de vasculitis con ranitidina.

Misoprostol: Exantemas cutáneos.

Omeprazol: Exantemas.

Sucralfato: Exantemas, prurito.

d) Sistema endocrino-metabólico

Antiácidos: Hipermagnesemia en pacientes con insuficiencia renal en tratamiento con **sales de magnesio**. Síndrome de leche y alcalinos por **carbonato cálcico** y **bicarbonato sódico**. Este consiste en una enfermedad aguda con clínica de cefalea, náuseas, irritabilidad y debilidad; o en una enfermedad crónica con uremia, alcalosis metabólica, hipercalcemia y, posiblemente, deterioro renal. El **hidróxido de aluminio-magnesio**, las **sales de bismuto** solubles y el **óxido de magnesio** también pueden producir alcalosis.

Anti-H₂: Efecto débil antiandrogénico de la **cimetidina**, con ginecomastia o impotencia, sobre todo en pacientes con altas dosis de este fármaco. Estos trastornos desaparecen al retirar el fármaco, reducir la dosis o sustituirlo por ranitidina. No se han observado estos efectos tampoco con famotidina o nizatidina.

e) Sistema musculoesquelético

Antiácidos: Osteomalacia en pacientes urémicos no dializados, especialmente niños, en tratamiento con productos que contienen **aluminio** y se unen al fosfato. La depleción de fosfato supone la liberación de calcio de los huesos y osteomalacia y osteoporosis. Dolor óseo y debilidad muscular asociado a lo anterior.

Anti-H₂: Artralgias, mialgias. Artritis y ataques parecidos al de la gota con **cimetidina** y **ranitidina**, pero sin elevación del ácido úrico. Un caso de polimiositis asociado a **cimetidina**, síndrome lupus eritematoso-like.

Sucralfato: Dolores de espalda.

f) Sistema cardiovascular

Anti-H₂: Bradicardia y bloqueo auriculoventricular con cimetidina y ranitidina. Taquicardia e hipotensión con la administración oral o parenteral de **cimetidina**. Estas reacciones se producen fundamentalmente en pacientes con patología

cardiovascular, por lo que se debe tener precaución. Disminución del volumen sistólico con **famotidina** (40 mg/día).

Misoprostol: Raramente hipotensión.

g) Aparato genitourinario

Anti-H₂: Nefritis intersticial reversible en 1 de cada 100.000 pacientes tratados.

Misoprostol: Incremento de la contractilidad uterina, menorragia, sangrado vaginal e intermenstrual.

h) Aparato respiratorio

Anti-H₂: Disnea de esfuerzo, laringoespasma, angioedema.

i) Sangre

Anti-H₂: Raramente pueden aparecer agranulocitosis, neutropenia y trombocitopenia. Pancitopenia. La incidencia de estos trastornos es de 2,3 por 100.000 con cimetidina y algo menores con ranitidina. No se han notificado casos con **famotidina** o **nizatidina**. Malabsorción de hierro y vitamina B₁₂, con riesgo de anemia en el tratamiento prolongado.

j) Genotoxicidad

Omeprazol: La dosis menor con la que se han hallado efectos genotóxicos por este fármaco es de 10 a 20 mg/kg. Se han publicado recientemente varios casos de pólipos gástricos tras la administración durante 1 año de dosis diarias de 20 a 40 mg.

k) Otros

Anti-H₂: Reacciones de anafilaxia, fiebre. Parotiditis recurrente con **cimetidina** o **ranitidina**.

Sucralfato: Sequedad de boca .

18.2. Empleo de los antiulcerosos en el embarazo

Cimetidina (B) es un fármaco no teratógeno, que puede ocasionar impotencia y disminución de la libido en el ser humano. **Ranitidina (B)**, tampoco teratógeno, no tiene en cambio estos efectos antiandrogénicos. De los posibles efectos de **famotidina (B)**, **nizatidina (C)** y **omeprazol (C)** se sabe menos.

Misoprostol (X) está absolutamente contraindicado durante la gestación, ya que puede inducir contracciones y sangrado uterinos que pueden conducir al aborto. De hecho, este fármaco se ha utilizado en ocasiones para este fin combinado con mifepristona. Además, se ha relacionado su empleo con la aparición de malformaciones craneales. La escasa absorción gastrointestinal de **sucralfato (B)** y la ausencia de notificaciones que achaquen a su consumo cualquier tipo de malformación, avalan la seguridad de este producto en la gestación.

Aunque la cimetidina se acumula en la leche materna y pueden pasar cantidades considerables al lactante, no se han descrito trastornos asociados a su consumo durante la lactancia, por lo que no está contraindicada en este período. De todas formas, famotidina y roxatidina son fármacos de elección, ya que pasan a la leche materna en menor proporción. El misoprostol está también contraindicado en la lactancia, ya que el niño corre el riesgo de padecer un importante proceso diarreico. No existe información disponible sobre el tratamiento con omeprazol en este período.

18.3. *Interacciones con los antiulcerosos*

Analgésicos: Interacción entre *salicilatos* y *antiácidos*.

Antiarrítmicos: Interacción entre *quinidina* y *antiácidos*. *Cimetidina* y, en menor medida, *ranitidina* con *lidocaína*, *procainamida* y *quinidina*.

Antibióticos: *Antiácidos* con *cefepodoxima* y **tetraciclínas**, así como *aqueíllos* y *sucralfato* con *ciprofloxacino*, *norfloxacino* y otras *quinolonas* (*ofloxacino*, *pefloxacino*, etc) .

Antidepresivos: *Antidepresivos tricíclicos* con *cimetidina*.

Antiepilépticos: *Carbamacepina* y *fenitoína* con *cimetidina*. *Fenitoína* con *omeprazol*.

Antigotosos: La absorción de *alopurinol* puede verse alterada al administrarlo conjuntamente con *hidróxido de aluminio* o, probablemente, con otros *antiácidos*. Por ello, se debe separar su ingesta al menos 3 horas.

Antihipertensivos: Interacción entre *antagonistas de los canales del calcio* y *antagonistas de los receptores H_2* .

Antimicóticos: *Ketoconazol* con *antiácidos* y *antagonistas de los receptores H_2* .

Antituberculosos: *Isoniacida* con *hidróxido de aluminio* y *magaldrato*.

Catecolaminas: Al igual que sucede con las *anfetaminas*, el *bicarbonato sódico* puede incrementar la reabsorción tubular renal de *efedrina* y *pseudo efedrina*.

Drogas de abuso: La administración de elevadas concentraciones de *bicarbonato sódico* puede inhibir la eliminación renal de las *anfetaminas*.

Hipnóticos: Los niveles séricos de muchas *benzodicepinas* pueden incrementarse al añadir *cimetidina* al tratamiento, parece ser que por inhibición del metabolismo de aquellas. Como solución al problema se puede sustituir *cimetidina* por *ranitidina* o *famotidina*, que no afectan aquel proceso.

Iones: Aquellos antiácidos con *trisilicato de magnesio* y *bicarbonato sódico* o *cálcico* pueden disminuir la absorción gastrointestinal de *hierro*, por lo que se debe distanciar su toma lo máximo posible.

Kayaxalato: La asociación de este compuesto a los **antiácidos con magnesio** o **calcio** puede ocasionar una alcalosis sistémica, ya que aquella resina se liga a ambos iones permitiendo la absorción del bicarbonato. Como este trastorno puede conllevar graves efectos es preferible evitar esta combinación o, en todo caso, distanciar la toma de ambos el mayor tiempo posible.

Litio: La excreción de este elemento puede incrementarse cuando se combina con *bicarbonato sódico*.

Neurolépticos: Los *antiácidos* pueden inhibir la absorción de las *fenotiazinas*, por lo que se debe distanciar su toma al menos en 2 horas. *Cimetidina* puede inhibir el metabolismo de *clorpromazina*, con el riesgo de toxicidad por ésta.

Opioides: *Cimetidina* puede causar un incremento de las concentraciones de algunos de aquellos compuestos como la *meperidina*. La interacción con *morfina* es de menor importancia. Como en otros casos, la utilización de *ranitidina*, que interacciona menos con los opioides, puede estar indicada.

Xantinas: La administración de *cimetidina* a un paciente en tratamiento con *teofilina* puede causar un incremento de las concentraciones séricas de ésta y toxicidad. En la mayor parte de los pacientes la *teofilina* alcanza un nuevo estado de equilibrio a los dos días de terapia con el antiulceroso. Aunque se han notificado algunos casos con *ranitidina*, esta interacción parece ser bastante infrecuente.

18.4. Intoxicaciones por antiulcerosos

a) Intoxicación por bloqueantes de los receptores H₂

Clínica

Es poco conocida, posiblemente debido a la falta de toxicidad aguda. No se han observado efectos tóxicos con la ingesta de hasta 12 g de **cimetidina** en algunos pacientes. En otros sí se han apreciado reacciones adversas a dosis similares,

entre las que se pueden citar trastornos del SNC como vértigo, confusión, desorientación y somnolencia. también se han notificado diaforesis y enrojecimiento cutáneo. Todos estos síntomas se resuelven en 24 horas. La administración rápida de estos compuestos por vía intravenosa puede causar hipotensión, arritmias y parada cardíaca.

Tratamiento

Debido a la levedad de la clínica el vaciamiento gástrico está raramente indicado. El carbón activado y los catárticos pueden ser útiles. La administración intravenosa de estos compuestos debe hacerse durante 15-20 minutos para evitar una crisis de hipotensión, que, en ocasiones debe tratarse con fluidos y vasopresores.

19. ANTIVIRALES

19.1. Efectos adversos

a) Aparato digestivo

Aciclovir: Náuseas y vómitos (2,7 % en su administración a corto plazo por vía oral y 8 % a largo plazo), diarrea (0,3 % en su administración a corto plazo por vía oral y 8,8 % a largo plazo). Anorexia.

Didanosina: Pancreatitis y hepatitis, que pueden ser fatales. Elevación de las enzimas hepáticas. Diarrea, náuseas y vómitos.

Estavudina: Pancreatitis, que puede ser mortal, en un 2-3 %. Diarrea, estreñimiento, dispepsia, anorexia, náuseas y vómitos, dolor abdominal. Elevación de las transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

Foscarnet: Náuseas y vómitos, diarrea, dolor abdominal, dispepsia y estreñimiento. Alteraciones en la función hepática, elevación de las diferentes enzimas hepáticas.

Ganciclovir: Elevación de las cifras de enzimas hepáticas. El resto de las reacciones son poco frecuentes, e incluyen náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, hemorragias, molestias gastrointestinales.

Indinavir: Es frecuente que su empleo se asocie a efectos gastrointestinales, tales como náuseas (35,3 %), diarrea (24 %), alteraciones del sentido del gusto, dolor abdominal, vómitos, dispepsia, meteorismo, regurgitación ácida, sequedad de boca, aumentos de las transaminasas y de la bilirrubina total.

Ritonavir: Son muy frecuentes las náuseas (47,5 %), diarrea (44,9 %), vómitos (23,6 %), dolor abdominal y alteraciones del gusto. No es rara la aparición de

dispepsia, anorexia e irritación local de la garganta. Flatulencia, sequedad de boca, eructos y úlceras bucales. Elevación de la GGT y las transaminasas. Menos frecuentemente puede apreciarse elevación de la bilirrubina total y de la fosfatasa alcalina.

Saquinavir: Diarrea (lo más frecuente- 16%), molestias abdominales, úlceras aftosas, náuseas. Se ha descrito un caso aislado de pancreatitis mortal. Ascitis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas.

Vidarabina: Anorexia, náuseas, vómitos, hematemesis, diarrea. Elevación de la AST y de la bilirrubina total.

Zalcitabina: Pancreatitis, que puede ser mortal. Esto hace que esté contraindicado el uso de otros productos que pueden desencadenar pancreatitis, como sería el caso de la pentamidina. Úlcera esofágica. Náuseas, dolor abdominal, daño hepatocelular.

Zidovudina: Anorexia, diarrea, molestias gastrointestinales, náuseas, vómitos y dispepsia. Se asocia con menos frecuencia a estreñimiento, disfagia, edema lingual, eructos, flatulencia, hemorragia gingival y rectal y úlceras orales.

b) Sistema nervioso

Aciclovir: Cefaleas (0.6 % a corto plazo y 13.1 % a largo plazo), vértigos, insomnio, astenia, irritabilidad y depresión. Alteraciones encefalopáticas (1 %), cefaleas y nerviosismo por vía parenteral.

Didanosina: Neuropatía periférica. Cefaleas, convulsiones, confusión e insomnio.

Estavudina: La neuropatía periférica dosis-dependiente es el efecto adverso más relevante, con aproximadamente un 20 % de incidencia. Obligar a reducir la dosis o a suprimir su empleo. De menos interés son cefaleas, astenia, insomnio, depresión, ansiedad, mareos.

Foscarnet: Es frecuente su asociación con convulsiones. Parestesias, cefaleas, mareos, temblor, contracciones musculares involuntarias, hipoestesia, ataxia y neuropatía. Anorexia, ansiedad, nerviosismo, depresión, confusión, psicosis, agitación y agresividad.

Ganciclovir: Son infrecuentes e incluyen ideas delirantes, ataxia, coma, confusión, mareos, cefaleas, nerviosismo, parestesias, psicosis, somnolencia y temblores.

Indinavir: Cefaleas (25 %), astenia (24 %), mareos, insomnio, hiperestesia, parestesia y mialgias.

Ribavirina: Neuropatía.

Ritonavir: Parestesias periorales (26 %), parestesias periféricas, astenia (22,3 %), cefalea, mareos, hiperestesia y somnolencia. Se han descrito algunos casos de insomnio y ansiedad.

Saquinavir: Cefaleas y neuropatía periférica (4 %). Astenia. Casos aislados de confusión, ataxia, crisis convulsivas.

Vidarabina: Temblores, mareos, alucinaciones, confusión, psicosis, ataxia, encefalopatía fatal metabólica.

Zalcitabina: Al igual que la estavudina, la neuropatía periférica es el efecto adverso más importante, ya que afecta a un tercio de los pacientes. Por esta razón se debe evitar la combinación con otros fármacos que se hayan asociado con neuropatía como cisplatino, cloranfenicol, dapsona, disulfiram, etionamida, fenitoína, glutetimida, hidralazina, isoniácida, metronidazol, nitrofurantoína, oro, ribavirina, vincristina y yodoquinol. Cefaleas.

Zidovudina: Se asocia en más del 5 % a los siguientes eventos adversos: vértigos, insomnio, parestesias, somnolencia, cefaleas. En una frecuencia menor aparecen ansiedad, confusión, depresión, labilidad emocional, nerviosismo, síncope y pérdida de la agudeza mental.

c) Piel

Aciclovir: Exantemas cutáneos, acné, pérdida de cabello.

Didanosina: Exantemas, prurito.

Estavudina: Sudoración, exantemas, prurito, neoplasias cutáneas benignas.

Foscarnet: Exantemas.

Ganciclovir: Exantemas, y menos frecuentemente (<1%), alopecia, prurito y urticaria.

Indinavir: Son frecuentes los exantemas, el prurito y la sequedad de piel.

Ribavirina: Exantemas.

Ritonavir: Son frecuentes los exantemas.

Saquinavir: Síndrome de Stevens-Johnson, como trastorno excepcional.

Vidarabina: Exantemas, prurito.

Zalcitabina: Exantemas y úlceras aftosas.

Zidovudina: Exantemas, acné, prurito y urticaria.

d) Aparato urinario

Aciclovir: Elevaciones reversibles de las cifras de creatinina tras su administración parenteral (4.7 %), hematuria.

Foscarnet: Elevación de las cifras de creatinina, disminución del aclaramiento renal de creatinina, insuficiencia renal aguda, uremia, acidosis metabólica, poliuria.

Ganciclovir: Hematuria, incremento de la creatinina y del BUN.

Indinavir: Nefrolitiasis, que es más frecuente a dosis superiores a los 2,4 g diarios. Hematuria, cristaluria y proteinuria.

Zidovudina: Disuria, poliuria, tenesmo vesical.

e) Sistema cardiovascular

Aciclovir: Hipotensión por vía parenteral, palpitaciones. Tromboflebitis superficial.

Foscarnet: Anomalías de ECG, hipertensión e hipotensión.

Ganciclovir: Arritmias, hipertensión, hipotensión.

Ribavirina: Parada cardíaca, hipotensión.

Ritonavir: Vasodilatación.

Zalcitabina: Cardiomiopatía y otros trastornos cardíacos.

Zidovudina: Vasodilatación.

f) Sangre

Aciclovir: Trombocitosis.

Didanosina: La toxicidad hematológica suele ser poco importante, aunque puede observarse trombocitopenia.

Foscarnet: Es frecuente su asociación a disminución de las concentraciones de la hemoglobina, así como también se han observado leucopenia y neutropenia, aunque no parece que este fármaco ejerza un efecto mielosupresor. Trombocitopenia y anomalías plaquetarias.

Ganciclovir: Son frecuentes la leucopenia y la trombopenia. Puede asociarse también a eosinofilia y anemia.

Ribavirina: Anemia con ribavirina oral o parenteral. Reticulocitosis con los aerosoles.

Ritonavir: Disminución de los leucocitos.

Saquinavir: Se han notificado algunos casos de leucemia mieloblástica aguda, anemia aplásica, neutropenia y trombocitopenia.

Vidarabina: Disminución del recuento reticulocitario, de la hemoglobina, el hematocrito, los leucocitos y las plaquetas.

Zalcitabina: Neutropenia, anemia, eosinofilia.

Zidovudina: Los efectos adversos más frecuentes son granulocitopenia y anemia. La aparición de toxicidad hematológica es inversamente proporcional al recuento de CD4, hemoglobina y neutrófilos. La anemia tiende a ser macrocítica.

g) Sistema musculoesquelético

Aciclovir: Artralgias (3.6 % en su administración prolongada), molestias musculares, pars planitis.

Estavudina: Mialgias, artralgias y lumbalgias.

Zalcitabina: Mialgias.

Zidovudina: Mialgias y en menor proporción artralgias, espasmos y tirones musculares.

h) Aparato respiratorio

Aciclovir: Molestias faríngeas.

Didanosina: Neumonía.

Estavudina: Neumonía, disnea.

Ganciclovir: Disnea.

Ribavirina: Deterioro del estado respiratorio, neumotórax, neumonía bacteriana, apnea y dependencia al ventilador.

Zidovudina: Disnea y en menor proporción tos, epistaxis, faringitis, rinitis, sinusitis y ronquera.

i) Ojos

Didanosina: Lesiones retinianas en niños tratados con altas dosis de didanosina.

Ganciclovir: Se han notificado algunos casos de desprendimiento de la retina en pacientes con retinitis por CMV y SIDA.

Ribavirina: Conjuntivitis.

Zidovudina: Ambliopía, fotofobia.

j) Sistema endocrino-metabólico

Didanosina: Hiperuricemia, hipokaliemia.

Foscarnet: Hipocalcemia, hipomagnesemia, hipokaliemia, hipofosfatemia e hiperfosfatemia, al formar quelatos con los iones metálicos. Hiponatremia.

Ganciclovir: Descenso de la glucosa sanguínea (infrecuente).

Ritonavir: Disminución de la T₄. Hiperlipemia e hipertrigliceridemia.

k) Otros

Aciclovir: Linfadenopatías, fiebre, anomalías menstruales.

Didanosina: Xerostomía, fiebre y escalofríos.

Estavudina: Fiebre, síndrome gripal, reacciones alérgicas, linfadenopatías.

Foscarnet: Astenia, malestar general y escalofríos.

Ganciclovir: Fiebre, escalofríos, malestar.

Ritonavir: Fiebre, pérdida de peso.

Saquinavir: Elevación de la CPK.

Vidarabina: Pérdida de peso.

Zalcitabina: Dentro de un cuadro de neuropatía.

Zidovudina: Hipoacusia, astenia, diaforesis y fiebre. En menor proporción olor corporal, escalofríos, edema labial, síndrome similar al de la gripe, hiperalgesia, dolor torácico, linfadenopatía.

19.2. Empleo de los antivirales en el embarazo

El tratamiento con **aciclovir (C)** durante la gestación tiene entre otras cosas la finalidad de disminuir el número de casos de prematuridad, crecimiento intrauterino retardado, infección neonatal y cesáreas que ocasiona el virus del herpes simple tipo 2. Lo que aún no está claro es si el herpes genital primario o las infec-

ciones genitales recurrentes por este virus deben ser o no tratados con este fármaco, a falta de la existencia de estudios controlados que puedan disipar esta duda. Por ello, salvo que halla peligro vital para la madre el tratamiento sistémico con aciclovir para estas infecciones localizadas no parece ser recomendable. De todas formas, no se ha asociado el consumo de aciclovir durante la gestación con la aparición de malformaciones congénitas, aunque tampoco se ha podido desmentir este hecho. Por similares razones se desaconseja el empleo de **foscarnet (C)** y **ganciclovir (C)** durante la gestación. Aunque no se conocen bien los efectos que pueden causar **idoxiuridina (C)**, **ribavirina (C)** y **vidarabina (C)**, se ha podido comprobar que estos fármacos son teratogénos en animales de experimentación.

Es posible que la **zidovudina (C)** sea eficaz en la prevención de la transmisión del VIH al feto, ya que atraviesa bien la placenta, aunque la concentración que alcanza en el sistema nervioso central fetal es tan baja que se cree deja desprotegido este aparato, favoreciendo una elevada morbilidad neurológica. En cuanto a su toxicidad, se ha asociado su uso durante la gestación con un incremento de casos de anemia en el recién nacido, así como retraso en el crecimiento intrauterino. No se han realizado estudios bien controlados con **didanosina (B)**, aunque no se han apreciado efectos fetotóxicos, embriotóxicos ni teratogénicos en la rata y el conejo. Tampoco se ha observado que la **estavudina (C)** pueda causar teratogenia, aunque sí se apreció un aumento de la mortalidad neonatal a dosis 399 veces superiores a las correspondientes al ser humano. Sí se han detectado defectos congénitos y embrioletalidad en animales tratados con **zalcitabina (C)**.

La ingesta materna de aciclovir durante la lactancia no está contraindicada. No existen datos sobre la administración de la zidovudina durante este período, ya que la capacidad que tiene el VIH para pasar a la leche materna hace desaconsejable la lactancia. Se recomienda también que las mujeres que están dando de lactar no consuman los citados antivirales en general, por el riesgo potencial de reacciones adversas graves en el lactante.

19.3. Interacciones medicamentosas de los antivirales

Antiinflamatorios: *Ritonavir con piroxicam.*

Antiarrítmicos: *Ritonavir con amiodarona, encainida, flecainida, propafenona y quinidina.*

Antibióticos: *Zalcitabina y aminoglicósidos.*

Anticoagulantes: *Warfarina y ritonavir.*

Anticonceptivos orales: *Etinilestradiol con ritonavir.*

Antidepresivos: Algunos podrían interaccionar con *ritonavir*.

Antiepilépticos: *Saquinavir* con *fenitoína*, *carbamacepina* y *fenobarbital*.

Antihistamínicos: **Astemizol** y **terfenadina** con **indinavir**, **ritonavir** y **saquinavir**.

Antimicóticos: *Ketoconazol* con *indinavir*. *Zalcitabina* y *zidovudina* con *anfotericina*.

Antiparasitarios: Interacción de *dapsona* con *didanosina* y *zidovudina*. Asimismo, ésta puede interaccionar con *pirimetamina*, *cotrimoxazol* y *pentamidina*.

Antituberculosos: **Ritonavir** e **indinavir** con **rifabutina**. *Indinavir* con *rifampicina*. *Rifampicina* y *rifabutina* disminuyen los niveles de *saquinavir*.

Antivirales entre sí: La terapia combinada con **zidovudina** y **ganciclovir** incrementa el riesgo de toxicidad hematológica. En los casos de retinitis por citomegalovirus en los que haya que tratar con *zidovudina*, lo recomendable es prescribir *foscarnet* en lugar de *ganciclovir*.

La combinación de *foscarnet* y *zalcitabina* conlleva un mayor riesgo de neuropatía.

Se piensa que el β -interferón puede inhibir el metabolismo de la *zidovudina*, incrementando sus concentraciones, proceso que puede tardar en producirse completamente 15 días y que puede ser tan importante como para hallar unos niveles hasta 90% superiores a los iniciales.

La *ribavirina* antagoniza la actividad antiviral *in vitro* de *zidovudina* y, por lo tanto, se deberá evitar su combinación.

Hipouricemiantes: Al disminuir el metabolismo y la eliminación renal de *zidovudina*, *probenecid* puede incrementar sus concentraciones, permitiendo la administración del antiviral cada 8 horas, en lugar de cada 4 horas, lo que puede resultar beneficioso, entre otras cosas por el elevado coste del fármaco.

Neurolépticos: Las concentraciones de *clozapina* y *pimozida* podrían elevarse al combinar estos fármacos con *ritonavir*, que interfiere en su metabolismo, lo que conduciría a un mayor riesgo, con el primer medicamento, de alteraciones hematológicas y convulsiones. Otros antipsicóticos también podrían verse afectados por razones similares (*haloperidol*, *risperidona*, *tioridazina*).

Opiáceos: *Ritonavir* puede inducir un incremento de las concentraciones de *meperidina* por interacción hepática.

Xantinas: El AUC de *teofilina* puede verse reducido en un 45 % al asociarla con *ritonavir*, por lo que se deben monitorizar sus niveles.

19.4. Intoxicación por antivirales

a) Intoxicación por zidovudina

No existe suficiente información sobre la intoxicación por zidovudina, pero no se conocen casos mortales, aún tras la administración de muy elevadas dosis. Se debe vigilar de forma intensiva la aparición de una depresión medular, con el fin de instaurar medidas de protección y realizar transfusiones si procede. La hemodiálisis parece tener sólo un valor limitado.

b) Intoxicación por aciclovir

Este fármaco puede precipitarse en los túbulos renales cuando la concentración del líquido extracelular supera los 2,5 mg/ml. Se han descrito elevaciones de la creatinina y del BUN e insuficiencia renal, tras la administración de altas cantidades por vía intravenosa.

La hemodiálisis puede resultar eficaz en estos casos, disminuyendo las concentraciones hasta en un 60 % después de una sesión de 6 horas de duración. La diálisis peritoneal no consigue tan buenos resultados.

20. CORTICOIDES

20.1. Efectos adversos

a) Sistema endocrino-metabólico: Depleción de nitrógeno, hiperglucemia, precipitación de una diabetes, incremento de las necesidades de insulina, aumento del apetito, elevación del LDL-colesterol y el HDL-colesterol. Insuficiencia suprarrenal aguda tras el tratamiento prolongado, retraso del crecimiento, síntomas cushingoides. La supresión adrenal puede persistir durante 6 a 12 meses después del tratamiento, tanto sistémico como, en algunas ocasiones, tópico. Amenorrea. Retención de sodio y agua con edema e hipertensión. Hipokaliemia.

b) Sistema musculoesquelético: Osteoporosis, fracturas espontáneas. Necrosis ósea aséptica. Debilidad muscular.

c) Sistema cardiovascular: Fallo cardíaco en personas susceptibles. Colapso cardiovascular con la administración rápida de altas dosis.

d) Piel: Hirsutismo, enrojecimiento, equimosis, estrías, acné, adelgazamiento de la piel.

e) **Sistema nervioso:** Hipertensión intracraneal. Psicosis, euforia y depresión. Lipomatosis epidural con graves complicaciones neurológicas.

f) **Aparato digestivo:** Úlcus péptico, aunque la importancia de este efecto se sigue debatiendo. Pancreatitis.

g) **Sangre:** Incremento de la coagulabilidad, con complicaciones tromboembólicas.

h) **Ojos:** Úlceras corneales con su aplicación tópica y cataratas subcapsulares con su administración sistémica. Elevación de la presión intraocular, función visual reducida.

i) **Otros:** Susceptibilidad a padecer infecciones, incluyendo sepsis, tuberculosis e infecciones micóticas y víricas. Cara de luna, cuello de búfalo. Disfonía. Reacciones de hipersensibilidad, en muchas ocasiones asociadas al excipiente.

20.2. *Empleo de los corticoides en el embarazo*

Se puede incluso afirmar que la utilización de corticoides como **betametasona (C)** y **dexametasona (C)** puede suponer acciones beneficiosas para el niño, tales como reducir la incidencia del síndrome del distress respiratorio del recién nacido, disminuir su gravedad, reducir la incidencia y mortalidad de la hemorragia intracraneal y aumentar la supervivencia del niño prematuro. Aunque algunos trabajos han encontrado un incremento en la incidencia de sepsis neonatal en casos de pacientes con rotura prematura de membranas tratados con corticoides, otros han demostrado la eficacia de estos fármacos en estas situaciones. También se han relacionado estos fármacos con crisis hipertensivas y de hipoglucemia. Se han notificado casos de malformaciones congénitas en relación con la ingesta de **cortisona (D)**.

En cuanto a la **prednisona (B)** y la **prednisolona (B)**, su forma activa, sólo en un trabajo se ha apreciado una leve asociación entre la toma de prednisolona durante el primer trimestre y la aparición de malformaciones congénitas en general, aunque por el resto de la bibliografía existente se puede dar como satisfactorio el empleo de estos dos fármacos para el tratamiento de diversas enfermedades maternas.

A diferencia de los casos previos, la inhalación de **beclometasona (C)** no parece conllevar riesgo de malformaciones.

Aunque puede pasar una cierta proporción de la dosis a la leche materna, se puede considerar a prednisona y prednisolona como fármacos cuyo uso es compatible con la lactancia.

20.3. *Interacciones con los corticoides*

Analgésicos: *Salicilatos* con *corticoides*.

Anticonceptivos: Interaccionan con *hidrocortisona*, *prednisona* y otros corticoides.

Antiepilépticos: Interacción entre los *corticoides* y *fenobarbital*, *carbama-cepina* y *fenitoína*.

Antineoplásicos: *Aminoglutetimida* con *dexametasona* y, probablemente, con otros corticoides.

Antituberculosos: *Isoniazida* y *rifampicina* con *corticoides*.

Hipoglucemiantes: Los **corticoides** ejercen un efecto opuesto a la **insulina** al incrementar la glucemia, entre otras muchas razones por disminuir la afinidad de esta hormona a sus receptores.

Hipolipemiantes: La *colestiramina* puede disminuir la absorción de la *hidrocortisona* y otros corticoides reduciendo sus efectos. Si se administran los corticoides 2 horas antes o 6 horas después de esta resina se evita esta interacción.

20.4. *Intoxicación por corticoides*

El empleo continuado de elevadas dosis de corticoesteroides puede producir obesidad central, cara de luna llena, estrías vasculares, hirsutismo, acné, equímo-sis, hipertensión, osteoporosis, miopatía, disfunción sexual, diabetes, hiperlipemia, úlcera péptica, desequilibrio electrolítico y del volumen líquido y predisposición para padecer determinadas infecciones. El tratamiento consiste en adoptar las medidas generales de soporte necesarias.

21. **DISULFIRAM**

21.1. *Efectos adversos*

a) **Sistema nervioso:** El más común es la somnolencia. Además, astenia, cefaleas, inquietud psicomotora, reacciones psicóticas con elevadas dosis, neuropatía periférica, neuritis óptica o retrobulbar con deterioro de la percepción de los colores y ceguera.

b) **Piel:** Erupciones cutáneas, erupciones acneiformes, dermatitis alérgica.

c) **Aparato digestivo:** Sabor metálico o a ajo, que suele desaparecer tras las dos primeras semanas de terapia. Hepatotoxicidad, con alteraciones similares a la hepatitis alcohólica, elevación de las enzimas hepáticas. Se ha descrito un caso de hepatitis colestática, aunque no se ha comprobado la relación causal.

- d) **Aparato genitourinario:** Impotencia.
- e) **Sistema musculoesquelético:** Artropatía.

21.2. *Empleo de disulfiram en el embarazo*

Se han descrito dos casos de pie zambo, un caso de aplasia radial y fusión vertebral asociado a fístula traqueoesofágica y otro de focomielia en 4 recién nacidos de 14 fetos expuestos a **disulfiram (C)**. De todas formas, el hecho de que este medicamento no sea teratogénico en animales de experimentación hace dudar de su capacidad teratogénica en el ser humano.

21.3. *Interacciones con disulfiram*

Anticoagulantes: Warfarina.

Antiepilépticos: Fenitoína.

Antiparasitarios: Metronidazol.

Antituberculosos: Isoniazida.

Drogas de abuso: Al bloquear la aldehído dehidrogenasa hepática la toma de **alcohol** conlleva un incremento de acetaldehído, que puede inducir una clínica de enrojecimiento, hipotensión, náusea, taquicardia, vértigo, disnea e incluso la muerte si se toman grandes cantidades de alcohol.

Hipnóticos: Disulfiram inhibe el metabolismo oxidativo de diversas benzodiazepinas (*diazepam*, *clordiazepóxido* y posiblemente *clonazepam*, *clorazepato*, *flurazepam*, *triazolam*, *halazepam* y *prazepam*) incrementando sus concentraciones. En algunos casos puede plantearse el empleo de otras benzodiazepinas como alprazolam, oxazepam o lorazepam.

Neurolépticos: Disulfiram induce el metabolismo de la perfenazina, pudiendo disminuir su eficacia.

Xantinas: La adición de disulfiram al tratamiento de un enfermo que está tomando *teofilina* puede conllevar un incremento de las concentraciones séricas de ésta.

22. DIURETICOS

22.1. *Efectos adversos*

a) **Aparato digestivo**

Acetazolamida: Melenas, anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento, insuficiencia hepática.

Amiloride: Náuseas y vómitos, anorexia, dolor abdominal, flatulencia y estreñimiento. Se asocia en menos del 1 % a ictericia, sangrado gastrointestinal, sequedad de boca, pirosis y dispepsia.

Diuréticos de asa: Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, pancreatitis aguda, ictericia. Se han observado con furosemida irritación gástrica y estreñimiento. En cambio, con **ácido etacrínico** se han descrito diarrea acuosa, sangrado gastrointestinal, disfagia, alteraciones en las pruebas hepáticas funcionales. Dolor abdominal, sequedad de boca, elevación de las enzimas hepáticas y la bilirrubina con **bumetanida**.

Diuréticos tiazídicos: Anorexia, irritación gástrica, náuseas, vómitos, molestias abdominales, diarrea, estreñimiento, ictericia, hepatitis, pancreatitis, sialoadenitis, sequedad oral.

Espironolactona: Cólicos, diarrea.

Triamterene: Diarrea, náuseas y vómitos.

b) Aparato genitourinario:

Acetazolamida: Hematuria, glucosuria, polaquiuria, cólico renal, cristaluria, poliuria.

Amiloride: Impotencia y, en menos del 1 % a poliuria, disuria, polaquiuria y espasmos vesicales.

Diuréticos de asa: Incremento de las cifras de creatinina plasmática. Con **furosemida** glucosuria y espasmo vesical, con **ácido etacrínico** hematuria y con **bumetanida** eyaculación precoz, dificultad en mantener la erección, disminución del aclaramiento de creatinina y fracaso renal.

Diuréticos tiazídicos: Polaquiuria, nicturia, poliuria. Es rara la nefritis intersticial aguda y la hematuria. Impotencia, disminución de la libido. Glomerulonefritis alérgica. Incremento del BUN y la creatinina. Glucosuria.

Espironolactona: Impotencia.

Triamterene: Se ha hallado este fármaco en cálculos renales. Nefritis intersticial.

c) Sistema nervioso

Acetazolamida: Convulsiones, astenia, nerviosismo, sedación, somnolencia, depresión, mareos, desorientación, confusión, ataxia, temblor, tinnitus, bolo histérico, cefaleas, vértigo, parálisis flácida, parestesias.

Amiloride: Cefaleas, mareos y encefalopatía. En menos del 1 % parestesias, temblores, vértigo, nerviosismo, confusión, insomnio, disminución de la libido, depresión, tinnitus y somnolencia.

Diuréticos de asa: Vértigos, cefaleas, tinnitus y pérdida auditiva irreversible. Parestesias con **furosemida**, confusión con **ácido etacrínico** y asterixis y encefalopatía en hepatópatas asociado a los diuréticos de asa en general.

Diuréticos tiazídicos: Mareos, vértigos, cefaleas, parestesias, debilidad, inquietud psicomotora, insomnio, síncope, somnolencia.

Espironolactona: Somnolencia, letargia, cefaleas, confusión, ataxia.

Triamterene: Cefaleas, astenia.

d) Ojos

Acetazolamida: Miopía transitoria.

Amiloride: Alteraciones visuales, incremento de la presión ocular.

Diuréticos de asa: Visión borrosa. Xantopsia con furosemida y nistagmus con **ácido etacrínico**.

Diuréticos tiazídicos: Visión borrosa.

e) Sangre

Acetazolamida: Depresión de la médula ósea, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, anemia, hemolítica, leucopenia, pancitopenia, agranulocitosis.

Amiloride: No se sabe si hay una relación causal con anemia aplásica y neutropenia.

Diuréticos de asa: Trombocitopenia y agranulocitosis. Anemia, leucopenia y, raramente, anemia aplásica con **furosemida**. Neutropenia grave asociada a **ácido etacrínico**, púrpura de Schönlein-Henoch.

Diuréticos tiazídicos: Leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia.

Triamterene: Discrasias sanguíneas.

f) Piel

Acetazolamida: Urticaria, prurito, erupciones cutáneas, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, fotosensibilidad.

Amiloride: En menos de un 1 % a exantemas, prurito y alopecia.

Diuréticos de asa: Se han asociado al empleo de **furosemida**: púrpura, fotosensibilidad, urticaria, angitis necrotizante, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme y prurito. Este, urticaria, molestias mamarias y sudoración con **bumetanida**.

Diuréticos tiazídicos: Enrojecimiento, púrpura, prurito, fotosensibilidad, equimosis, exantemas, dermatitis exfoliativa, urticaria, angitis necrotizante, síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson.

Espironolactona: Erupciones maculopapulares y eritematosas, urticaria. Se ha asociado a carcinoma de mama. Hirsutismo.

Triamterene: Fotosensibilidad, exantemas.

g) Sistema cardiovascular

Amiloride: En menos del 1 % a angor, hipotensión ortostática, arritmias y palpitaciones.

Diuréticos de asa: Hipotensión con **furosemida** y **bumetanida**, tromboflebitis asociada a **furosemida** y dolor torácico a **bumetanida**.

Diuréticos tiazídicos: Hipotensión ortostática, trombosis venosa, hemoconcentración, palpitaciones, dolor torácico, extrasístoles ventriculares. Miocarditis alérgica.

h) Aparato respiratorio

Amiloride: Tos, disnea, congestión nasal.

Diuréticos de asa: El empleo de **bumetanida** se ha asociado en alguna ocasión a hiperventilación.

Diuréticos tiazídicos: Rinorrea, distress respiratorio, incluyendo neumonía y edema pulmonar.

i) Sistema musculoesquelético-

Amiloride: Molestias musculares y, en menos del 1 %, artralgias, dolores torácico, dorsal, cervical, y en extremidades y fatigabilidad.

Diuréticos de asa: Espasmos musculares asociados al uso de **furosemida**, dolor artrítico, debilidad y dolores musculares asociados a **bumetanida**.

Diuréticos tiazídicos: Ataque agudo de gota, espasmos y dolores musculares.

j) Sistema endocrino-metabólico

Amiloride: Hiperkalemia.

Diuréticos de asa: Hiperuricemia, hipocloremia, hipokalemia, hiponatremia e hiperglucemia. 2 casos de hipoglucemia sintomática con convulsiones asociados a **ácido etacrínico**. Elevación de las cifras de colesterol con **bumetanida**.

Diuréticos tiazídicos: Hipercalcemia, acidosis metabólica en enfermos diabéticos. Hipokalemia, hiponatremia, hipocloremia, alcalosis hipoclorémica, hipofosfatemia, hiperuricemia, hiperglucemia. Incremento de los niveles de colesterol total, triglicéridos y LDL-colesterol con **clortalidona**.

Espironolactona: Ginecomastia, amenorrea, hemorragias postmenstruales. Acidosis metabólica hiperclorémica.

Triamterene: Elevación de las cifras de ácido úrico en pacientes gotosos, hiperkalemia.

k) Otros

Acetazolamida: Pérdida de peso, fiebre, acidosis.

Diuréticos de asa: Fiebre y escalofríos con **ácido etacrínico**.

Diuréticos tiazídicos: Fiebre, reacciones anafilácticas, escalofríos, pérdida de peso.

Espironolactona: Fiebre.

Triamterene: Sequedad de boca, anafilaxia.

22.2. Empleo de los diuréticos en el embarazo

Aunque no se ha podido asociar la ingesta de **acetazolamida (C)** con ningún tipo de defecto congénito, sí se conoce un caso, a las 48 horas del parto, de hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, hipomagnesemia y acidosis metabólica en un recién nacido cuya madre había consumido este fármaco. Hay que tener también en cuenta que este fármaco es teratígeno en roedores y conejos.

La **bumetanida (C)** es un compuesto indicado para el síndrome nefrótico en la gestación, que no se ha podido relacionar estadísticamente con malformaciones congénitas. En cuanto a otro diurético de asa, la **furosemida (C)**, se ha observado que puede existir una asociación entre su consumo durante el primer trimestre y la aparición de hipospadias. El **ácido etacrínico (D)** está contraindicado en la gestación. Se conoce un caso de sordera de la madre y el recién nacido por haberlo con-

sumido en el tercer trimestre del embarazo asociado a la kanamicina. El uso de este fármaco sólo debe hacerse en caso de trastornos cardiovasculares.

Aunque se han utilizado frecuentemente las tiazidas durante el embarazo en el segundo y tercer trimestre sin prácticamente ningún problema, se cree que su consumo en el primer trimestre puede incrementar la frecuencia de defectos congénitos, aunque algunos trabajos lo desmienten. También se conocen casos de trastornos hematológicos, en algunos casos fatales, entre ellos se encuentran la trombocitopenia neonatal y la anemia hemolítica, así como de hipotonía en el recién nacido por hiponatremia, bradicardia por hipokaliemia y pancreatitis hemorrágica aguda. Debido a la insuficiente información sobre el efecto de la **indapamida (D)** en el embarazo, no se puede descartar que este fármaco pueda ser teratígeno en el primer trimestre.

El consumo de **amiloride (B)** durante el primer trimestre podría relacionarse con hipospadias en el recién nacido, por lo demás no se han achacado otros defectos congénitos a su tratamiento. En cuanto a la **espironolactona (D)** algunos autores desaconsejan su administración por tener efectos antiandrogénicos en el ser humano, lo que podría conllevar una feminización del feto masculino. Por otro lado, su consumo también podría estar asociado con el labio leporino. Tampoco existen datos suficientes sobre **triamterene (D)** en la gestación, aunque en un estudio realizado con 15 pacientes no se ha evidenciado su asociación con ningún trastorno.

A pesar de que acetazolamida pasa a la leche materna, su empleo durante la lactancia no está contraindicado, como tampoco lo está el de espironolactona. Se ha descrito un caso de trombocitopenia en un lactante cuya madre estaba consumiendo **clorotiazida (D)**, aunque el dato no es muy fiable. De todas formas, la ingesta de **clortalidona (D)**, clorotiazida, **hidroclorotiazida (D)** o **triclorometiazida (D)** se considera compatible con la lactancia.

22.3. Interacciones con los diuréticos

Analgésicos: Interacción de los *salicilatos* con la *acetazolamida* y entre *bumetanida*, *furosemida* y *triamterene* con *indometacina* y otros AINEs.

Antiarrítmicos: *Quinidina* con *acetazolamida* y *digoxina* con *espironolactona*.

Antibióticos: **Acido etacrínico** y **aminoglicósidos**.

Antiepilepticos: Interacción de *acetazolamida* y *furosemida* con *fenitoína*.

Antihipertensivos: Interacción de los *IECAs* con *furosemida*, *ácido etacrínico* y *bumetanida*, así como con *triamterene*, *espironolactona* y *amiloride*. También el *diazóxido* puede interaccionar con las *tiazidas*.

Carbenoxolona: La asociación de este fármaco con *clortalidona* puede producir hipokaliemia.

Catecolaminas: El incremento del pH urinario producido por la *acetazolamida* incrementa la concentración urinaria de *efedrina* no ionizada, lo que favorece su reabsorción renal.

Drogas de abuso: El incremento del pH urinario producido por la *acetazolamida* favorece la reabsorción renal de las *anfetaminas*, incrementando sus concentraciones séricas.

Hipoglucemiantes: Las *tiazidas* pueden incrementar la glucemia, por lo que pueden ser necesarias, cuando se asocian a los *antidiabéticos orales*, dosis mayores de éstos para obtener unas cifras adecuadas de glucosa. Además, las *tiazidas* y la *clorpropamida* pueden desencadenar hiponatremia por diferentes mecanismos.

Hipolipemiantes: En pacientes con hipoalbuminemia (concentraciones inferiores a 2 g/dl), cuando se asocian *clofibrato* y *furosemida*, el efecto de ambos se puede encontrar incrementado al competir ambos por los mismos sitios de unión de la albúmina. Por otra parte, la *colestiramina* puede fijarse en el aparato gastrointestinal a los *diuréticos tiazídicos* disminuyendo su absorción y, por lo tanto, su biodisponibilidad. Este efecto parece ocurrir en menor medida con *colestipol*, aunque lo más adecuado es administrar las *tiazidas* al menos 2 y 4 horas antes que el *colestipol* y la *colestiramina*, respectivamente.

Iones: La combinación de los diuréticos ahorradores de potasio (*amiloride*, *espironolactona* y *triamterene*) y suplementos de este elemento puede producir una hiperkaliemia, hecho que es más frecuente en pacientes con deterioro de la función renal, diabetes avanzada, tratamiento con IECAs, dieta con nutrientes ricos en potasio y edad avanzada.

Litio: La asociación de *tiazidas* con *litio* no es recomendable, ya que puede incrementar sus concentraciones. En algunos casos puede ser eficaz utilizar *furosemida* en lugar de una *tiazida*.

22.4. Intoxicación por diuréticos

a) Intoxicación por tiazidas

Se produce un desequilibrio hidroelectrolítico, con signos de déficit de potasio, entre los que se pueden citar: confusión, vértigos, debilidad muscular y alteraciones gastrointestinales. No son raras la hipotensión y la depresión respiratoria. Hay que destacar que puede desarrollarse estado de coma en ausencia de depresión

cardiorrespiratoria o desequilibrio hidroelectrolítico. Se han notificado también elevaciones de las cifras del BUN y crisis convulsivas.

Además del lavado gástrico o la inducción del vómito y la administración de carbón activado, se deben administrar sueros y electrolitos y dar soporte cardiorrespiratorio si se precisa.

b) Intoxicación por diuréticos de asa

La clínica y el tratamiento son semejantes a los anteriores. Puede producirse una importante depleción hidroelectrolítica con colapso circulatorio, que, entre otras cosas, puede complicarse con trombosis y embolias vasculares.

c) Intoxicación por diuréticos ahorradores de potasio

Aunque también ocasionan una alteración en las concentraciones de los iones, en este caso encontraremos hiperkaliemia. Otras alteraciones son náuseas, vómitos, astenia e hipotensión.

El tratamiento se basa en prevenir su absorción con las medidas habituales, reemplazar fluidos y electrolitos, disminuyendo los niveles de potasio mediante, dependiendo de la importancia del trastorno, cloruro cálcico al 10 % (10 ml), bicarbonato y/o insulina regular (5 U) con 50 ml de dextrosa al 50 %. La hemodíalisis puede ser beneficiosa.

23. DROGAS DE ABUSO

23.1. Empleo en el embarazo

Se han realizado múltiples estudios acerca del efecto del **alcohol (D)** durante la gestación, de ellos se ha podido concluir que el consumo de este compuesto puede causar un síndrome, llamado el síndrome alcohólico fetal (SAF). Este complejo clínico se presenta con una frecuencia aproximada entre 1/300 y 1/2000, apareciendo en un 30 a 40% de las mujeres alcohólicas. Se sabe que simplemente con el consumo de dos bebidas alcohólicas al día se puede inducir un retraso en el crecimiento intrauterino. El SAF comprende malformaciones craneofaciales, retraso en el crecimiento prenatal, disfunción del sistema nervioso central (retraso mental, defectos en la coordinación, hipotonía e irritabilidad) y otros trastornos como malformaciones cardíacas y renales y hemangiomas.

El consumo moderado de alcohol (más de 30 ml de alcohol dos veces por semana) también se relaciona con un incremento del número de abortos espontáneos, aunque no parece que la ingesta de menores cantidades pueda hacerlo. Aun-

que el consumo de alcohol se ha relacionado con un retraso en el crecimiento intrauterino, se ha demostrado que su ingesta crónica durante la gestación puede acelerar la maduración pulmonar fetal. Se ha descrito igualmente un síndrome de abstinencia alcohólica del recién nacido, pudiéndose apreciar anomalías en las ondas electroencefalográficas.

Se ha encontrado un retraso en el desarrollo psicomotor en niños cuyas madres ingirieron alcohol durante la lactancia. Debido a que este trabajo no es muy concluyente la ingesta alcohólica no está absolutamente contraindicada durante la lactancia, aunque no se puede descartar que se produzcan efectos adversos.

Por otra parte, el consumo de **cocaína (X)** se asocia a un incremento de las gestaciones de corta duración, de los partos prematuros, de los abortos espontáneos, de los desprendimientos placentarios y de las muertes maternas. Estos trastornos podrían deberse en parte al descenso del flujo sanguíneo uterino o a la producción de contracciones uterinas. También se han notificado casos de rotura prematura de membranas, con afectación fetal grave, de accidentes cerebrovasculares en el recién nacido (infarto cerebral entre otros posibles trastornos), de malformaciones urinarias, cardíacas, faciales y de los miembros, así como de enterocolitis necrotizante. Muchos de estos trastornos podrían deberse a la hipoperfusión ocasionada por la vasoconstricción a la cocaína. Finalmente, también se ha asociado estadísticamente la administración de cocaína con un aumento de la incidencia de la muerte súbita del recién nacido.

Existen controversias con respecto a la capacidad de las **anfetaminas (C)** de inducir malformaciones de tipo cardíaco cuando se consumen durante el embarazo. Se han notificado también varios casos de paladar hendido que podrían estar relacionados con la toma de estas drogas. Al igual que con otras sustancias, también se ha descrito el síndrome de abstinencia a las anfetaminas en los recién nacidos. También se ha propuesto que su uso ilícito incrementa el riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino, parto prematuro y morbilidad materna, fetal y neonatal. Lo que sí parece cierto es que la frecuencia de lesiones cerebrales en los recién nacidos parece estar relacionada con la acción vasoconstrictora de las anfetaminas.

La toma de **heroína (D)** durante el embarazo puede conllevar bajo peso en el nacimiento, disminución de la talla para la edad gestacional, síndrome de abstinencia que suele aparecer en las primeras 48 horas tras el parto, aunque se puede retrasar hasta 6 días, contaminación meconial del líquido amniótico y un incremento de la mortalidad perinatal. Como efectos positivos se puede también citar la aceleración del desarrollo de la funcionalidad hepática, con una disminución de la

incidencia de ictericia, así como también un menor número de casos con la enfermedad de la membrana hialina.

Aunque en algunos estudios se advirtió del peligro de que el **LSD (C)** pudiera producir aberraciones cromosómicas, en otros trabajos se ha descartado este hecho en el ser humano, considerándose además que este fármaco no tiene capacidad teratogénica ni abortiva. Aunque la bibliografía sobre la **cannabis (C)** en la gestación es más extensa que la del LSD existen también muchas controversias al respecto, ya que hay datos contradictorios acerca de su efecto sobre la duración del embarazo, el desarrollo del parto, el crecimiento fetal y la conducta del recién nacido. También existen dudas sobre la teratogenicidad de este compuesto y sobre la posible asociación con la aparición de leucemias agudas no linfoblásticas en niños. Sí se tiene más claro que la **fenciclidina (X)** puede causar depresión, hipertensión, disminución de la ingesta nutricional, irritabilidad y nerviosismo en el recién nacido. Además, su consumo puede producir degeneración de la corteza cerebral fetal.

El consumo de **tabaco (X)** durante la gestación está contraindicado, ya que puede ocasionar daño al feto. Se ha observado una disminución de los movimientos respiratorios del feto en el tercer trimestre.

Como es de suponer, la administración por razones no médicas de todas estas drogas está contraindicada en la lactancia. Se debe señalar que se han presentado casos de irritabilidad y crisis convulsivas en lactantes de madres consumidoras de cocaína.

23.2. Interacciones con las drogas de abuso

Analgésicos: Interacción de *paracetamol* y *salicilatos* con *etanol*.

Antiarrítmicos: *Propranolol* y *tabaco*. *Atropina* y *marihuana*.

Antibióticos: Interacción de diversas *cefalosporinas* con *etanol*.

Anticoagulantes: Interacción con *etanol* y *tabaco*.

Antidepresivos: Interacción de *antidepresivos tricíclicos* e *IMAO* con *etanol*, así como de los antidepresivos tricíclicos con el *tabaco* y la *marihuana*.

Hipoglucemiantes- El *tabaco* puede incrementar la glucemia dificultando la acción de la *insulina*, posiblemente por la liberación de sustancias endógenas opuestas a la acción de aquella hormona.

Antiepilépticos: *Fenobarbital* con *etanol*.

Disulfiram: Interacción con **etanol**.

Drogas de abuso entre sí: La *marihuana* incrementa el deterioro de las capacidades perceptiva, cognitiva y motora que el *alcohol* induce.

Hipnóticos: El *alcohol* puede incrementar los efectos psicomotores de las *benzodiacepinas*. Esta interacción no es sólo farmacodinámica, ya que el etanol puede a su vez incrementar la absorción del diazepam, así como inhibir su metabolismo hepático. El uso combinado de *alcohol* y *meprobamato* y *pentobarbital* también puede ocasionar depresión del sistema nervioso central. Mientras que la ingestión aguda de alcohol puede disminuir el metabolismo de ambos, su consumo crónico puede, en cambio, acortar su vida media. Por otro lado, el consumo crónico de *tabaco* puede aumentar el aclaramiento del diazepam, así como, generalizando, se piensa que la acción de las benzodiacepinas puede estar reducida en pacientes fumadores.

Hipoglucemiantes: Existen varias vías de interacción entre el *alcohol* y algunos antidiabéticos orales. En primer lugar, el alcohol puede inducir hipoglucemia, lo que se añadiría al efecto propio de estos fármacos. Además, la combinación de alcohol con *clorpropamida* y otras *sulfonilureas* puede desencadenar en el paciente un efecto de tipo antabús. Etanol, por otra parte, puede inhibir el efecto antidiurético de la clorpropamida cuando esta se emplea para el tratamiento de la diabetes insípida. Con otros fármacos como la *tolbutamida*, el alcohol actúa inhibiendo su acción hipoglucemiante al inducir su metabolismo hepático. Finalmente, se puede producir una acidosis láctica en pacientes en tratamiento con *fenformina*. El *tabaco* puede considerarse un factor importante a la hora de decidir una pauta con *insulina*, ya que su acción puede hallarse dificultada por aquel compuesto.

Neurolépticos: Sumación del efecto depresor central con *alcohol*. Las *fenotiazinas*, por mecanismo no dilucidado, puede incrementar la toxicidad de los *opioides*. Por otro lado, *naltrexona* aumenta los niveles de *tioridazina* y, por lo tanto, el efecto sedante. Las *anfetaminas* reducen el efecto de las *fenotiazinas*.

Opioides: La asociación de estos compuestos con *alcohol* puede causar depresión del sistema nervioso central. Además, aquel compuesto puede incrementar la biodisponibilidad del *dextropropoxifeno*. A diferencia de lo anterior, el consumo de *tabaco* puede disminuir el efecto del dextropropoxifeno. Debido a que el metabolismo de la *pentazocina* es notablemente superior en pacientes fumadores, es posible que durante la anestesia se requiera una dosis mayor de este opioide.

Xantinas: El metabolismo de la *teofilina* se ve incrementado en sujetos fumadores. Cuando se abandona el tabaco los niveles de teofilina pueden incrementarse, aunque este proceso puede evidenciarse al pasar uno o varios meses.

23.3. *Intoxicación por drogas de abuso*

a) **Intoxicación por opioides**

Clínica

La sintomatología suele iniciarse dentro de las 1-2 horas de la administración del opioide, aunque puede aparecer más precozmente con determinados compuestos (propoxifeno) y de forma más tardía con otros (astringentes con atropina y difenoxilato), con los que puede incluso presentarse pasadas las 12 a 18 h. El enfermo puede hallarse despierto con confusión, disforia, euforia, letargia, náuseas, vómitos, estreñimiento y somnolencia. A la exploración podemos hallar miosis (que puede faltar en algunos casos, sobre todo con meperidina y difenoxilato), coma y depresión respiratoria. La presencia de disforia, agitación y crisis convulsivas sugiere meperidina, propoxifeno u otro opioide agonista-antagonista.

También se puede producir edema pulmonar no cardiogénico en las primeras 24 horas de la reanimación. Dentro de los trastornos cardiovasculares se hallan hipotensión postural y disritmias por hipoxia, sensibles a la administración de oxígeno. La presencia de hipotensión persistente o taqui o bradiarritmias sugieren los mismos fármacos antes citados. La sobredosis por propoxifeno puede causar también una prolongación del PR y del QRS. Otras alteraciones son la hipotermia, la ausencia de ruidos intestinales, la distensión abdominal, y la retención urinaria.

Dentro de las pruebas complementarias a realizar se encuentran: gasometría, hemograma, iones, BUN, creatinina, glucosa, ECG y enzimas cardíacas si se encuentran signos de isquemia. La determinación de CPK y el análisis de orina, para descartar mioglobulinuria, son recomendables en los casos con pacientes comatosos o que han sufrido crisis convulsivas. El análisis cualitativo de opioides en orina es útil en algunas ocasiones para el diagnóstico.

Tratamiento

Como siempre, lo fundamental es oxigenar bien al paciente, incluso si es necesario mediante ventilación asistida. En el caso de hipotensión, acidosis y bradicardia por hipoxia es fácil que existan complicaciones (aspiración, edema pulmonar) y la respuesta a la naloxona es lenta, por lo que es recomendable que se intube rápidamente al paciente. Por otro lado, en ocasiones, la hipotensión no responde a la acción de la naloxona, pudiendo ser necesaria la administración de fluidos y vasopresores. Es recomendable administrar estos últimos precozmente debido a que los pacientes tienen incrementado el riesgo de edema pulmonar, además, la dopamina puede también ser eficaz en el tratamiento de la bradicardia. La atropina puede ser también útil en esta situación.

Cuando hay evidencia de retraso de la conducción intraventricular se debe evitar la administración de procainamida y otros antiarrítmicos del tipo Ia. En la no rara situación de que el paciente transporte una o varias bolsas con droga en los aparatos gastrointestinal o genital, se deben extraer éstas manualmente si se localizan a nivel rectal o vaginal o, si se han hallado mediante métodos radiológicos en regiones más proximales, administrar múltiples dosis de carbón activado, catárticos e incluso realizar una irrigación intestinal con 1-2 l/h de una solución glicoelectrolítica con polietilenglicol por vía oral, hasta recuperar los paquetes.

Como ya es conocido, la naloxona es el antídoto de los agonistas opioides. Su dosis habitual es de 0,4 a 2 mg. Algunos opioides como el propoxifeno y la pentazocina no responden a estas dosis de naloxona, pudiendo repetirse la administración de ésta cada 1-2 minutos hasta una cantidad de 10 mg si no se producen respuestas o éstas son incompletas. Frecuentemente, la administración de naloxona desencadena un síndrome de abstinencia en el adicto a estas drogas, así como desenmascara los efectos de otros compuestos que también se podían haber consumido (anfetaminas, cocaína). Para evitar todos estos problemas se debe administrar al drogadicto la cantidad exclusivamente necesaria de naloxona. Debido a que la vida media de la naloxona es más corta que la mayoría de los opioides, puede ser necesario mantener una infusión por la que pase aproximadamente cada hora la dosis inicial requerida para controlar el estado del paciente. En general lo recomendable es mantener en vigilancia al paciente intoxicado por opioides orales durante las primeras 24 horas, salvo en pacientes asintomáticos con sobredosis accidentales de dextrometorfano y loperamida, que pueden mantenerse en observación de 4 a 6 horas, tal como se debe hacer también con las sobredosis por vía parenteral a falta de complicaciones.

En el caso de que se produzca como complicación un edema pulmonar puede requerirse un tratamiento intensivo con presión positiva continua de aire o la intubación con presión positiva tele-espiratoria. Se debe recalcar que ni los diuréticos ni los nitratos son eficaces en estas situaciones, ya que el edema no es cardiogénico, y responde mejor en caso de hipotensión a la restricción de fluidos y la administración de vasopresores. Si se produce una rabdomiolisis se debe tratar con diuresis salina y alcalinización de la orina con bicarbonato sódico.

b) Intoxicación por LSD

Clínica

Su consumo puede ocasionar clínica psiquiátrica de desrealización, despersonalización, distorsión de la imagen corporal, pseudoalucinaciones o ilusiones visuales con modificación del tamaño, color y distancia de las cosas y sinestesias.

Aquellos que llegan a las urgencias son los que han tenido lo que se llama un “mal viaje”. La reacción adversa más común es la del ataque agudo de pánico, aunque también pueden aparecer inestabilidad emocional importante, conductas catatónicas, paranoide, homicida y suicida y pensamiento disgregado. Dentro de los signos físicos se pueden citar: incremento de la presión arterial, la temperatura y las frecuencias cardíaca y respiratoria, midriasis reactiva, enrojecimiento, náuseas, piloerección, hiperreflexia, astenia, vértigo y de forma más grave, coma hipotensión, convulsiones, depresión respiratoria, hipertermia y coagulopatía. En general la intoxicación aislada con LSD, en ausencia de consumo crónico del compuesto, suele resolverse a las 12 horas.

Los parámetros analíticos a determinar en las situaciones moderadas o graves son hemograma, electrolitos, glucosa, BUN, creatinina, CPK, gasometría y análisis de orina. Junto a ellos es recomendable realizar una radiografía torácica y un ECG.

Tratamiento

Aunque las reacciones agudas de pánico pueden manejarse en un ambiente de tranquilidad, a veces es necesario controlar a los pacientes violentos por el peligro propio y contra los demás que conllevan. Las benzodiacepinas son los fármacos más eficaces en estos casos, aunque los neurolépticos como el haloperidol pueden ser necesarios en las situaciones con intensa agitación. La descontaminación gástrica con carbón activado sólo parece eficaz cuando se realiza antes de que aparezca la clínica, posteriormente puede incluso agravarla. Las medidas a tomar con las crisis convulsivas y la hipotensión no tienen nada en particular. Por otra parte, la hipertermia se debe controlar con apósitos fríos y el control de la actividad muscular con agentes sedantes o paralizantes. La rabdomiolisis se tratará mediante diuresis salina con o sin alcalinización, la coagulopatía con productos del plasma.

c) Intoxicación por anfetaminas y sus análogos

Clínica

Los síntomas son similares a los de la intoxicación por LSD. Físicamente el paciente puede hallarse en los casos leves con moderado aumento de la presión arterial, inquietud psicomotora, temblor, midriasis y enrojecimiento. Cuando la clínica es más grave aparecen ansiedad, agitación, náuseas, vómitos, dolores abdominales, rigidez muscular, hiperreflexia, diaforesis, taquicardia, hipertensión, hipertermia, alucinaciones y reacciones de pánico. En los casos más graves delirium, convulsiones, signos sugerentes de hemorragia intracraneal, coma, arritmias cardíacas, rigidez muscular, rabdomiolisis, coagulopatías, incluyendo la coagula-

ción intravascular diseminada, distress respiratorio del adulto, fallo renal agudo, y colapso cardiovascular. Se pueden encontrar signos de isquemia, incluyendo infarto, en diversas localizaciones, entre las que hay que reseñar los miembros, el corazón, el cerebro y los riñones. En la mayoría de los casos se produce una recuperación a las 24 h, aunque pueden presentarse anorexia, trastornos del sueño y temblores durante varios días. La batería de pruebas a realizar es la misma que para la intoxicación por LSD. En este caso existen pruebas de screening en orina que pueden facilitar el diagnóstico.

Tratamiento

Además del citado para el LSD, en caso de hipertensión grave se puede utilizar el labetalol (dosis de 20 mg, que se pueden repetir) o vasodilatadores del tipo de la nifedipino o el nitroprusiato. La taquicardia supraventricular también puede tratarse con un β -bloqueante (esmolol o propranolol), mientras que éste último y la lidocaína se han visto eficaces para las taquiarritmias ventriculares. El tratamiento de la isquemia cardíaca es el usual, mientras que el nitroprusiato y la heparina resultan útiles para la isquemia distal.

d) Intoxicación por fenciclidina

Clínica

La clásica tríada de este proceso es la de nistagmus, hipertensión y estado fluctuante de conciencia. La clínica psiquiátrica puede ser muy importante, con amnesia, pensamiento disgregado, somnolencia y apatía, que pueden asociarse a ideación delirante de tipo autorreferencial o de persecución, entre otros, agresividad, agitación, euforia, labilidad emocional, confusión, desorientación y alteraciones sensorio-perceptivas. Dentro de los signos físicos se pueden encontrar ataxia y nistagmus. A dosis superiores (5-20 mg) se han notificado además rigidez muscular, vómitos e hipertensión, apareciendo a dosis de 100 mg o más coma, opistótonos, rigidez de descerebración, convulsiones, status epiléptico, hipertermia, rhabdomiólisis y parada cardiorrespiratoria.

Dentro de los síndromes mayores, asociados con importantes complicaciones se encuentran el coma, el síndrome catatoniforme, la psicosis tóxica (con alucinaciones, delirio, interpretaciones delirantes, etc) y el síndrome cerebral agudo (el más común, caracterizado por la desorientación). La duración de la clínica de toxicidad dependerá de la dosis consumida, la masa corporal adiposa y el pH urinario. Mientras que algunos enfermos se recuperan en escasas horas o incluso minutos, otros pueden encontrarse en estado comatoso incluso hasta una semana.

Las pruebas analíticas son similares a las requeridas para el manejo de la intoxicación por LSD, aunque puede apreciarse un incremento de los niveles de fosfato y un descenso de los de calcio. Los enzimas hepáticos deben vigilarse, fundamentalmente en caso de hipertermia, junto a las pruebas de coagulación ya que puede producirse coagulación intravascular diseminada con necrosis hepática. El EEG es característico, con una actividad de ondas sinusoidales theta con complejos periódicos onda-lenta u onda-punta. Existen también métodos de screening para detectar el consumo de fenciclidina.

Tratamiento

Se debe asegurar una correcta oxigenación del paciente, así como la monitorización cardíaca del mismo. La aplicación precoz de carbón activado resulta a veces eficaz, pudiendo repetirse la dosis cada 2 a 4 horas. La hemodiálisis y la hemoperfusión no son útiles. Como sucedía con la intoxicación por LSD los estados de agitación se controlan inicialmente con benzodiacepinas y si es preciso antipsicóticos, posteriormente. En caso de que la agitación no se controle ni con dosis de hasta 100 mg de haloperidol o se asocie con hipertermia, acidosis o rhabdomiolisis se debe paralizar al paciente con pancuronio (0,1 mg/kg i.v.). Las crisis convulsivas se manejan como en los apartados previos, la hipertensión, que puede alcanzar valores de hasta 250 mmHg de sistólica y 150 mmHg de diastólica, puede tratarse adecuadamente con la sedación en los casos leves y con nitroprusiato en los graves. Aunque posteriormente pueden aparecer durante una semana picos transitorios de hipertensión, ésta suele ser leve o moderada.

Como dato especial, en caso de que aparezca una rhabdomiolisis y si los valores de CPK superan las 14000 mIU/ml la furosemida puede ser eficaz. Aunque la alcalinización puede teóricamente ser útil para este trastorno, puede disminuir la eliminación de la fenciclidina, prolongando el estado de intoxicación. Por otro lado, la acidificación de la orina tampoco es recomendable porque no modifica la evolución del cuadro y puede ocasionar la precipitación de mioglobina en los túbulos renales, desencadenando un fracaso renal agudo. Por ello, se debe mantener la orina con un pH normal o neutro.

e) Intoxicación por cannabis

Clínica

La toma de cannabis a elevadas dosis, en individuos sin experiencia, en un contexto social adverso o sin ser consciente, puede inducir la aparición de disforia, miedo, paranoia e incluso alucinaciones. Además, el consumo de elevadas cantidades de marihuana puede provocar hipotensión ortostática, incoordinación y

deterioro de la memoria a corto plazo. La conducta agresiva o violenta raramente aparece con el cannabis y debe pensarse en la intoxicación por otras drogas. La intoxicación raramente supone serias complicaciones a excepción de cuando se administra por vía intravenosa o se trata de un paciente con angor. Existe la evidencia de que el cannabis puede precipitar una descompensación en pacientes esquizofrénicos. Aunque existen pruebas cualitativas para detectar los derivados del cannabis en la orina, no son útiles para poder discernir si el consumo de la droga se ha realizado días o semanas antes. Los síntomas suelen desaparecer en las primeras horas.

Tratamiento

Las benzodiacepinas son también de elección cuando surgen síntomas de pánico o paranoia y el haloperidol en estados de psicosis aguda.

f) Intoxicación por cocaína

Clínica

Se debe sospechar esta intoxicación en todos aquellos pacientes jóvenes sin antecedentes médicos de interés que se presentan a urgencias con convulsiones, epistaxis, hipertensión, hemorragia intracraneal, disritmias o psicosis. Otros signos de hiperactivación simpática son la hipertermia, las palpitaciones o la taquipnea. También pueden aparecer náusea, vómitos, diaforesis, hiperreflexia, agitación, ansiedad, psicosis, alucinaciones visuales y auditivas, temblores y crisis convulsivas tónico-clónicas. Puede requerirse la realización de una serie de pruebas como ECG, radiografías torácicas, punción lumbar, TAC, en caso de sospecha de hemorragia intracraneal, hemograma, gasometría y determinación de los iones sanguíneos, BUN, creatinina y glucosa. Como con otras drogas existen pruebas para detectar el compuesto en orina. En determinadas circunstancias se debe comprobar que el paciente no es portador de bolsas con cocaína en la vagina o algún tramo del aparato gastrointestinal.

Tratamiento

Los pacientes con deterioro del estado mental, convulsiones o coma requieren la administración de sueros glucosados, tiamina y naloxona. En caso de hipertensión se debe evitar el uso de agentes β -bloqueantes porque puede agravarla aún más. Hay que indicar, de todas formas, que en caso de taquicardia grave o asociada a dolor precordial son el propranolol, el esmolol o el labetalol los fármacos indicados. El tratamiento de las otras complicaciones es similar al utilizado para la intoxicación por LSD.

g) Intoxicación por nicotina

Clínica

La intoxicación aguda suele producirse por ingesta accidental de productos con tabaco, especialmente en niños y exposición a algunos pesticidas. Otras intoxicaciones se han producido por consumo excesivo de chicles de nicotina, exposición industrial a productos de tabaco, y sobredosis por preparaciones vitamínicas.

A dosis mínimas la nicotina se comporta como un estimulante central, pero a dosis mayores es inhibidora y de marcada acción gangliopléjica. La clínica se inicia con trastornos gastrointestinales, sobre todo náuseas y vómitos, aunque también pueden darse salivación excesiva, dolores abdominales y diarrea. Posteriormente pueden aparecer vértigos, sudoración, hipertensión, trastornos visuales y auditivos, confusión mental y cefaleas. En las intoxicaciones masivas se han descrito palpitaciones, arritmias, bradicardia, convulsiones, colapso cardiovascular, parada respiratoria y muerte. En casos de intoxicación moderada o grave se deberán realizar analíticas de rutina y, si es preciso, gasometría arterial y ECG.

Tratamiento

Debido a sus efectos centrales, respiratorios y cardiovasculares se instaurará lo antes posible un vía venosa periférica, facilitando una buena oxigenación. En caso de intoxicación por ingesta, ante todo, se administrará carbón activado y posterior lavado, repitiendo de nuevo la dosis del primero. Ya que este compuesto produce un enlentecimiento gastrointestinal el carbón activado debe administrarse aún pasado un prolongado espacio de tiempo. Como la nicotina provoca un síndrome vagotónico, en caso de afectación cardiovascular se administrará atropina, a las dosis usuales, así como simpaticomiméticos vasopresores. Los metabolitos de la nicotina se eliminan por vía urinaria, con una velocidad ligeramente superior si aquélla se acidifica, aunque no se han realizado estudios que demuestren su eficacia. La diálisis no parece ser útil, al tener una corta vida media.

h) Intoxicación por etanol

Clínica

Consiste fundamentalmente en la depresión del SNC, a la que se pueden sumar anomalías del equilibrio ácido-base, electrolíticas, del metabolismo de la glucosa, de la osmolalidad sérica y de la regulación térmica (hipotermia). Dentro de las primeras anomalías podemos encontrar un estado de acidosis respiratoria, de alcalosis metabólica por los vómitos o de acidosis láctica con acumulación de cuerpos cetónicos. Aunque los niveles de glucosa pueden estar elevados, normales

o disminuidos, es la hipoglucemia lo más característico. Además de realizar las pruebas necesarias para conocer la existencia de alguno de estos trastornos, los niveles de alcohol en sangre sirven para conocer si la clínica del paciente se puede explicar enteramente por la ingesta de este compuesto. Se han notificado fallecimientos por intoxicación alcohólica a partir de niveles superiores a los 260 mg/dl y descrito una recuperación total con valores de 1510 mg/dl. Otras pruebas a realizar son la determinación de magnesio y calcio y el ECG. Los primeros datos se buscan por lo frecuente que es hallar hipomagnesemia y/o hipocalcemia en estos individuos.

Tratamiento

Además de mantener correctamente oxigenado al paciente, requiriendo en ocasiones la intubación endotraqueal, se debe mantener estable la presión sanguínea, así como evaluar neurológicamente al enfermo, realizando TAC si es preciso. En todo caso se debe administrar tiamina (100 mg i.v. o i.m.) y posteriormente glucosa (25-50 g i.v.). Debido a lo frecuente que es encontrar a estos pacientes en estado de deshidratación, se les debe mantener bien hidratados, aunque los alcohólicos crónicos pueden estar hiperhidratados,. En la primera hora tras la ingesta puede ser de utilidad realizar un lavado gástrico mediante intubación nasogástrica. La hemodiálisis, aunque no muy eficaz, puede practicarse en las intoxicaciones con riesgo vital, con niveles de alcoholemia superiores a 600 mg/dl con acidosis grave.

24. HIPNOTICOS, SEDANTES Y ANSIOLITICOS

24.1. Efectos adversos

Los efectos adversos del fenobarbital y otros barbitúricos son similares y se citan, en su mayoría, en el apartado de antiepilépticos. Por otro lado, los efectos adversos neuropsiquiátricos, incluido el efecto de dependencia, son similares con las benzodiacepinas que con zolpidem y zopiclona.

a) Sistema nervioso

Benzodiacepinas: El cansancio y la somnolencia son los dos efectos adversos más comunes de las benzodiacepinas. Otros trastornos son deterioro de la memoria, de la coordinación motora y de la función cognitiva. Algunos de estos fármacos (el **alprazolam** entre ellos), pueden producir como el alcohol una desinhibición con reacciones paradójicas de agresividad, euforia, incremento de la impulsividad y manía. Por otra parte, el consumo prolongado de estos medicamentos puede propiciar la aparición de tolerancia a su efecto, así como de

dependencia de tipo físico y psíquico, que es máxima tras los dos meses de su empleo. De hecho, es frecuente encontrar individuos que están consumiendo estos fármacos para otros fines distintos a los estrictamente médicos. La clínica del síndrome de abstinencia puede aparecer en relación con la vida media del fármaco (cuanto más corta más frecuente y rápido) desde las primeras horas hasta unos 10 días después. Comprende nerviosismo, irritabilidad, insomnio e incluso, con los preparados de vida media corta, convulsiones y delirio. Otros síntomas vegetativos acompañan a estos últimos: diaforesis, molestias abdominales e hipertensión arterial. Por ello, cuando se quiera finalizar un tratamiento más o menos prolongado con estos fármacos, es necesario disminuir paulatinamente la dosis hasta retirarlo. En caso de intentar realizar una deshabituación en personas que abusan de las benzodiacepinas, en ocasiones está indicado ingresar al paciente y emplear otros fármacos como benzodiacepinas de larga vida media o barbitúricos.

Buspirona: Mareos, cefaleas, nerviosismo, excitación, parestesias, alteraciones del sueño y tinnitus. Se ha descrito un caso en que buspirona desencadenó en dos ocasiones crisis de pánico e hipertensión aguda a un paciente, así como uno con mioclonías, distonías y acatisia tras las 12 horas de su administración. Se han notificado también algunos casos de deterioro de la enfermedad de Parkinson o disquinesias por buspirona.

Clometiazol: Somnolencia excesiva, cefaleas, excitación paradójica y confusión.

b) Aparato digestivo

Benzodiacepinas: Estreñimiento, diarrea, sequedad bucal, náuseas, anorexia, cambios en el apetito, vómitos, disfagia, incremento de la salivación y alteraciones gástricas.

Buspirona: Náuseas.

Clometiazol: Náuseas, vómitos y otras alteraciones gastrointestinales.

c) Aparato respiratorio

Benzodiacepinas- Congestión nasal. Dolor torácico.

Buspirona: Congestión nasal.

Clometiazol: Irritación nasal y estornudos. Apnea durante su infusión rápida, tos, incremento de las secreciones bronquiales.

d) Aparato genitourinario

Benzodiacepinas: Incontinencia, cambios en la libido, retención urinaria, irregularidades menstruales.

e) Sistema cardiovascular

Benzodiacepinas: Bradicardia, taquicardia, colapso cardiovascular, hipertensión, hipotensión, palpitaciones, edema, y flebitis y trombosis en la zona de su administración parenteral.

Clometiazol: Hipotensión transitoria durante su infusión rápida, flebitis y tromboflebitis tras su administración intravenosa, taquicardia. Se han descrito dos casos de parada cardíaca en pacientes alcohólicos a los que se trató por vía intravenosa.

f) Organos de los sentidos

Benzodiacepinas: Alteraciones visuales, diplopia, nistagmus, hipoacusia y otras alteraciones auditivas.

Clometiazol: Irritación conjuntival.

g) Piel

Benzodiacepinas: Urticaria, prurito, exantemas y dermatitis.

h) Otros

Clometiazol: Fiebre, anafilaxia.

24.2. Empleo de los hipnóticos, sedantes y ausiolíticos en el embarazo

Se ha observado en un estudio que el **clordiazepóxido (D)** puede incrementar por cuatro veces el número de malformaciones y alteraciones fetales, aunque en otros estudios esto no se ha comprobado. Diversos estudios sugieren que la toma de **diazepam (D)** y **temazepam (X)** en el primer trimestre se asocia con labio y/o paladar leporino, aunque posteriores trabajos no han podido constatar este hecho. Otras malformaciones en que este fármaco parece estar implicado son hernia inguinal y defectos cardíacos, así como, al igual que el **oxazepam (D)** diversos complejos dismórficos, retraso en el crecimiento y defectos en el sistema nervioso central. Estos resultados sugieren que es desaconsejable emplear las benzodiacepinas durante el embarazo, aún a falta de datos que lo confirmen para otros medicamentos (**alprazolam (D)**, **clorazepato (D)**, **flunitrazepam (D)**, **flurazepam (X)**, **lorazepam (D)**, **midazolam (D)**, **triazolam (X)**).

Además, la utilización prolongada de clordiazepóxido, diazepam y alprazolam puede producir síndrome de abstinencia en los recién nacidos (irritabilidad, temblores, hipertonicidad, diarrea y vómitos) a los pocos días del parto. Por otro lado, aunque las benzodiacepinas se han empleado en ocasiones como sedantes y en algunos casos para inducir la anestesia en cesáreas (midazolam), esto no es muy aconsejable, ya que pueden ocasionar letargia, hipotonía, hipotermia, trastornos en la alimentación al niño y, en algunos casos, depresión respiratoria. El **clonazepam (C)**, un anticonvulsivante, puede causar clínica de intoxicación en el recién nacido con apnea, cianosis, letargia e hipotonía a las pocas horas de nacimiento.

Aunque poco se sabe sobre el efecto de las benzodiacepinas en el lactante, su empleo se desaconseja y si es necesario se debe controlar cuidadosamente la situación del niño.

Se ha descrito depresión central grave, hipoventilación y apnea en 13 recién nacidos de 21 de madres con toxemia que fueron tratadas con clometiazol por vía intravenosa. En un estudio en que se comparó **clometiazol (C)** con el tratamiento único con hidralazina en pacientes con preeclampsia se pudo observar que había una proporción claramente superior de recién nacidos con somnolencia en el primer grupo.

No se ha observado ninguna relación entre la toma de **buspirona (B)** durante el embarazo y la lactancia con la aparición de efectos adversos en el feto o el recién nacido. A pesar de ello, lo recomendable es evitar su administración en estas situaciones y si se hace controlar la aparición de trastornos. Algo similar se puede decir sobre **butalbital (C)**, **mefobarbital (D)**, **pentobarbital (D)** y **secobarbital (D)**, que podrían asociarse, al igual que el fenobarbital (ver antiepilépticos) al síndrome de abstinencia de barbitúricos o la enfermedad hemorrágica del recién nacido. Se han realizado dos trabajos, estudiando el efecto de **amobarbital (D)** durante el primer trimestre del embarazo, que demuestran la acción teratogénica de este compuesto. Entre las alteraciones que se han encontrado destacan malformaciones cardíacas, polidactilia, hernia inguinal, malformaciones genitourinarias y pie zambo.

24.3. *Interacciones con los hipnóticos, sedantes y ausiolíticos*

Antibióticos: La *eritromicina* parece incrementar las concentraciones y los efectos de *midazolam* y *triazolam*.

Anticoagulantes orales: Con **pentobarbital**.

Anestésicos generales: El *secobarbital*, y posiblemente otros barbitúricos pueden aumentar la nefrotoxicidad del *metoxifluorano*, al incrementar sus metabolitos tóxicos mediante inducción de su biotransformación hepática.

Antihipertensivos: *Pentobarbital* con β -bloqueantes con importante metabolismo hepático.

Antituberculosos: El metabolismo de *diazepam*, *halazepam*, *clorazepato*, *prazepam* y probablemente de otras benzodiazepinas se incrementa en presencia de *rifampicina*, por lo que disminuyen sus concentraciones.

Antiulcerosos: Los niveles de *benzodiazepinas* también pueden aumentar al combinar su tratamiento con *cimetidina*. Se cree que famotidina, ranitidina y nizatidina no interaccionan con estos ansiolíticos.

Disulfiram: Este fármaco puede incrementar las concentraciones de aquellas benzodiazepinas que sufren un metabolismo oxidativo hepático (*diazepam*, *clordiazepóxido*, *clonazepam*, *clorazepato*, *flurazepam*, *halazepam*, *prazepam* y *triazolam*), pudiendo incrementar el efecto de las benzodiazepinas.

Drogas de abuso: El *alcohol* puede agravar los efectos psicomotores de las *benzodiazepinas*. Además de ejercer un efecto aditivo al de éstas, puede incrementar su absorción y retrasar su eliminación, al estar afectada en la hepatopatía alcohólica. *Pentobarbital* también interacciona con el alcohol.

Neurolépticos: *Zolpidem* puede disminuir el metabolismo de los neurolépticos, debiendo prestar especial cuidado cuando se combina con *clorpromazina*.

De la misma forma, *buspirona* inhibe el metabolismo del *haloperidol*, con riesgo de toxicidad por éste.

Se han descrito casos de parada respiratoria al combinar *clozapina* con *benzodiazepinas*.

Xantinas: Los niveles séricos de *teofilina* pueden disminuir en presencia de *pentobarbital*, *secobarbital* y posiblemente otros fármacos del grupo, inductores de su metabolismo.

24.4. Intoxicación por hipnóticos, sedantes y ausiolíticos

a) Intoxicación por benzodiazepinas

Salvo la intoxicación por benzodiazepinas el resto de las sobredosis por hipnóticos sedantes pueden provocar fácilmente la muerte por depresión del SNC. Por otra parte, todas estas intoxicaciones, incluyendo las producidas por benzodiazepinas, pueden causar depresión central mortal si se combinan con la ingesta de otras sustancias tales como el alcohol, los antidepresivos tricíclicos, etc. La sustitución de los barbitúricos por las benzodiazepinas ha disminuido importantemente la mortalidad por estos procesos.

Clínica

Recuerda la sintomatología de la intoxicación alcohólica, con ataxia, disartria, nistagmus, somnolencia y confusión en los primeros estadios de la intoxicación. En casos más graves, hallamos arreflexia, estupor, coma y depresión respiratoria. En ocasiones, el paciente puede estar paradójicamente desinhibido y beligerante.

Tratamiento

Tanto el lavado gástrico como el carbón activado son útiles en el tratamiento de la intoxicación por benzodiacepinas. El flumazenil es su antídoto y se emplea para el tratamiento de la intoxicación y el despertar de la anestesia inducida por estos fármacos. Se administra por vía intravenosa a una dosis de 0,3 mg. Si no se ha obtenido el grado deseado de conciencia pueden administrarse las mismas dosis cada 60 segundos, siempre que no se rebasen los 2 mg. Tras ello, se puede mantener su infusión continuada a 0,1-0,4 mg por hora. En ocasiones los pacientes pueden presentar ansiedad, palpitaciones y miedo.

b) Intoxicación por buspirona

La clínica consiste en síntomas gastrointestinales, mareos, somnolencia y miosis.

25. HIPOGLUCEMIANTES

25.1. Efectos adversos

a) Aparato digestivo

Biguanidas: Anorexia, sabor metálico, náuseas y diarrea. Malabsorción, entre otras cosas de vitamina B₁₂.

Insulina: Hepatomegalia, al administrarse dosis elevadas.

Sulfonilureas: Náuseas, vómitos, pirosis, anorexia, diarrea, sabor metálico, aumento del apetito. Ictericia colestática. Colestasis hepatocanalicular y necrosis hepática con clorpropamida.

b) Piel

Insulina: Eritema, inflamación o prurito en los sitios de inyección, manifestaciones alérgicas locales que suelen desaparecer de pocos a escasas semanas después. Menos frecuentes, pero más potencialmente peligrosas son las reacciones alérgicas sistémicas, que pueden causar urticaria, angioedema y otros trastornos

graves. Estas reacciones de hipersensibilidad pueden suceder como respuesta a la propia insulina o a algunos componentes como el zinc o la protamina. Lipoatrofia y lipohipertrofia. Edema grave agudo al inicio del tratamiento, que podría deberse a la retención de sodio o al incremento de la permeabilidad vascular, suele responder a la reducción de la dosis de insulina.

Sulfonilureas: Exantemas cutáneos, prurito, fotosensibilidad. Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, eritema nodoso.

c) Sistema endocrino-metabólico

Biguanidas: Hipoglucemia, aunque con menor transcendencia que las sulfonilureas. Acidosis láctica, más frecuente con **fenformina** que con **metformina**, sucediendo con esta última casi siempre en pacientes cuyo empleo esta contraindicado.

Insulina: La complicación más frecuente del tratamiento con insulina es la hipoglucemia, estado en el que se pueden presentar síntomas periféricos o centrales más graves. Además, se pueden producir reacciones secundarias hipoglucémicas a las 18-24 horas de la inyección. Su tratamiento consiste fundamentalmente en la administración de sueros glucosados concentrados, así como también se puede administrar glucagón.

Sulfonilureas: Hipoglucemia, siendo la grave más frecuente con **clorpropamida** y **glibenclamida** que con **tolbutamida**. Si ésta sucede se debe vigilar a los pacientes durante varios días por si recurre la clínica. SIADH

d) Sangre

Biguanidas: Anemia megaloblástica.

Sulfonilureas: Leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis, anemia hemolítica.

e) Sistema cardiovascular-

Biguanidas: Vasculitis.

Sulfonilureas: Incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular con **tolbutamida**. Tromboflebitis tras la administración intravenosa de la anterior.

f) Ojos

Sulfonilureas: Pérdida de la agudeza visual, posiblemente relacionada con neuropatía óptica.

g) Aparato genitourinario

Sulfonilureas: Síndrome nefrótico con **clorpropamida**. **Acetohexamida**, **glipizida**, **tolazamida** y **glibenclamida** ejercen una leve acción diurética.

h) Aparato respiratorio

Sulfonilureas: Neumonitis.

i) Otros

Insulina: Reacciones anafilácticas poco frecuentes.

Sulfonilureas: Ganancia de peso.

25.2. Empleo de los hipoglucemiantes en el embarazo

Los antidiabéticos orales están contraindicados en la gestación. Su administración en los últimos días del embarazo se ha relacionado con hipoglucemia grave por hiperinsulinismo en el recién nacido durante los 4-6 primeros días postparto. Una posible solución a este problema es la de retirar el fármaco en cuestión varios días antes del parto. Se ha observado también un mayor número de recién nacidos con hiperbilirrubinemia, policitemia e hiperviscosidad que requirieron transfusión sanguínea parcial. Aunque no se han asociado defectos congénitos al tratamiento con **clorpropamida (D)**, **glibenclamida (D)** o **tolbutamida (D)**, su empleo durante el embarazo no está indicado, principalmente porque no consiguen un buen control de la glucemia en aquellas pacientes que no pueden controlarse con dieta exclusivamente. En estos casos lo recomendado es la **insulina (B)**, producto biológico que no atraviesa la barrera placentaria, al menos en el segundo trimestre del embarazo, ni pasa a la leche.

El fármaco más conocido en cuanto a su empleo en la lactancia es la tolbutamida, que no está contraindicada, aun existiendo el riesgo de que cause ictericia en el lactante.

25.3. Interacciones con los hipoglucemiantes

Analgésicos: **Fenilbutazonas** con **tolbutamida**. **Salicilatos** con **sulfonilureas**, principalmente la **clorpropamida**.

Antibióticos: Algunas sulfonamidas pueden incrementar la acción de *tolbutamida*, *glibenclamida* y otros agentes hipoglucemiantes.

Antihipertensivos: β -bloqueantes con *insulina* y *antidiabéticos orales*.

Corticoides: Con *hipoglucemiantes*.

Drogas de abuso: **Alcohol** con **sulfonilureas**. *Tabaco* con *insulina*.

Hipolipemiantes: Se piensa que *clofibrato* puede desplazar a las *sulfonilureas* de su unión a las proteínas plasmáticas, incrementando sus efectos.

Hipouricemiantes: La *sulfipirazona* puede inhibir el metabolismo de la *tolbutamida*, incrementando sus efectos.

Hormonas: Los fármacos *anabolizantes* pueden incrementar el efecto de la *tolbutamida* y, quizás, otros antidiabéticos orales, ya que pueden producir hipoglucemia en pacientes diabéticos.

25.4. *Intoxicación por hipoglucemiantes*

Clínica

La clínica suele iniciarse con hiperactividad, nerviosismo, diaforesis y palpitaciones, sintomatología que muchas veces se acompaña de trastornos de conducta. Las vías aéreas pueden estar obstruidas como resultado de una crisis convulsiva, el vómito o el estado comatoso. El enfermo puede estar taquipneico al inicio, apareciendo ocasionalmente respiración agonizante en el pretérmino. La respiración de Kussmaul sugiere la presencia de acidosis metabólica. El estado mental del paciente está frecuentemente afectado, pudiendo encontrarse hiperactividad, agitación, confusión y coma. No son tampoco raros los hallazgos neurológicos (letargia, disartria, atetosis, ataxia, arreflexia, clonus y convulsiones). Otros trastornos son el edema pulmonar y la hepatomegalia, días después de la sobredosis.

Es imprescindible un tratamiento eficaz para evitar el estado de coma, los déficit neurológicos permanentes o incluso la muerte. Debido a que las **sulfonilureas** tienen una vida media muy variable (3-48 horas) es necesario mantener al paciente durante un tiempo prolongado en observación tras detectar una hipoglucemia. Mientras que las **biguanidas** poseen una vida media más corta (1-15 horas), en el caso de la **insulina** este parámetro dependerá del tipo de que se trate, oscilando entre las 5-16 horas para la de acción rápida, 18-24 horas en el caso de los preparados intermedios y 24-36 horas para la insulina de acción prolongada.

Se deben determinar en todos los casos los niveles de glucosa, electrolitos e incluso el pH sanguíneo, por el riesgo de que se desarrolle una acidosis metabólica hipokaliémica. Otras exploraciones que en ocasiones pueden ser útiles son el ECG, el EEG o incluso la determinación de los niveles séricos de antidiabéticos orales, con el fin de confirmar su ingesta.

Tratamiento

Todo paciente con afectación de su estado mental debe recibir tratamiento con un bolo de 50 ml de glucosa al 50 %. Junto a ello se debería administrar una dosis de 100 mg de tiamina por vía i.v..

La depresión respiratoria y el estado comatoso pueden revertir con la administración de 2 mg de naloxona. El tratamiento de la hipotensión y las convulsiones es el común para otros fármacos. Cuando la hipoglucemia es muy grave o es difícil obtener rápidamente una vía i.v. el glucagón, a dosis de 1-2 mg i.m., puede ser efectivo.

En el caso de una ingesta reciente se puede practicar el lavado gástrico y administrar carbón activado

26. HIPOLIPEMIANTES

Dentro de este apartado podemos considerar las resinas de unión a los ácidos biliares (colestiramina, colestipol), los derivados del ácido fíbrico y compuestos relacionados (bezafibrato, clofibrato, fenofibrato y gemfibrozil), los inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa (lovastatina, pravastatina y simvastatina), la dextrotirosina, los triglicéridos ω -3 marinos, y el probucol.

26.1. Efectos adversos

a) Sistema cardiovascular

Derivados del ácido fíbrico y afines: Se ha asociado al tratamiento con clofibrato un incremento de la incidencia de tromboflebitis y tromboembolismo pulmonar, arritmias (no fibrilación auricular), claudicación intermitente, angor.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Hipotensión con **simvastatina**.

Probucol: Prolongación del intervalo QT, palpitaciones, dolor torácico, síncope.

b) Aparato digestivo

Derivados del ácido fíbrico y afines: Son los efectos adversos más frecuentes. Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, flatulencia y molestias abdominales. Alteraciones de las pruebas hepáticas, hepatomegalia, elevación de las concentraciones de aminotransferasa. Incremento de la incidencia de colecistitis, litiasis biliar y pancreatitis.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Son frecuentes los efectos adversos de este tipo. Incremento de las concentraciones de transaminasas.

Probucol: Diarrea y, en orden descendente de frecuencia, flatulencia, dolor abdominal, náuseas y vómitos. Son infrecuentes la anorexia, la hemorragia gastrointestinal, y la elevación de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina.

Resinas secuestradoras de ácidos biliares: Son los efectos adversos más comunes con estos fármacos, siendo el estreñimiento el efecto más representativo. Agravamiento de las hemorroides, dolor y distensión abdominales, hemorragia gastrointestinal, flatulencia, náuseas, vómitos, diarrea, pirosis, anorexia y esteatorrea. Malabsorción de vitaminas A y D. Otros eventos, no necesariamente relacionados con estos fármacos son sangrado de úlcera duodenal, rectal y hemorroidal, ulcus péptico, disfagia, gingivorragias, hipo, pancreatitis, diverticulitis, colecistitis y coleditiasis. Elevaciones transitorias de la AST y la fosfatasa alcalina en pacientes tratados con colestipol.

c) Sistema nervioso

Derivados del ácido fibríco y afines: Cefaleas, mareos, astenia, somnolencia.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Cefaleas, mareos. Reducción de la continuidad y duración del sueño con **lovastatina** y **simvastatina**, pero no con **pravastatina**.

Probucol: Mareos. La relación causal no está determinada en relación a cefaleas y parestesias, y, más raramente, insomnio, tinnitus, neuritis periférica.

Resinas secuestradoras de ácidos biliares: Se han asociado a este tratamiento los siguientes eventos: cefalea, ansiedad, vértigo, mareos, tinnitus, síncope, somnolencia, parestesias y dolor en miembros inferiores.

d) Sangre

Derivados del ácido fibríco y afines: Se recomienda disminuir la dosis de anticoagulantes al prescribir **fenofibrato** y **bezafibrato**, ajustando de forma gradual la misma posteriormente.

Probucol: Eosinofilia y, más raramente, trombocitopenia.

Resinas secuestradoras de ácidos biliares: Tendencia al sangrado, disminución del tiempo de protrombina, equimosis, anemia.

e) Piel

Derivados del ácido fibríco y afines: Deterioro de psoriasis con **gemfibrozilo**.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Exantemas.

Probucol: Exantemas, prúritos, equimosis, petequias, hiperhidrosis, sudoración fétida, edema angioneurótico.

Resinas secuestradoras de ácidos biliares: Urticaria, dermatitis, edema.

f) Aparato genitourinario:

Derivados del ácido fíbrico y afines: Insuficiencia renal. Impotencia y reducción de la libido con **gemfibrozilo**.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Disminución del recuento de esperma. Fracaso renal agudo en algunos casos de rabdomiolisis. Proteinuria con **simvastatina**, que desaparece y reaparece con su retirada y reexposición.

Probucol: Impotencia, nicturia, elevación de las cifras de BUN.

Resinas secuestradoras de ácidos biliares: Hematuria, disuria.

g) Ojos

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Opacidades de los cristalinos con **lovastatina**, visión borrosa.

Probucol: Conjuntivitis, lagrimeo, visión borrosa.

Resinas secuestradoras de ácidos biliares: Uveítis.

h) Sistema endocrino-metabólico

Derivados del ácido fíbrico y afines: Descenso de la libido, molestias mamarias.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Los resultados observados en animales hacen desaconsejar el empleo de la **simvastatina** en pacientes con porfiria.

Probucol: Aumento de tamaño de bocio multinodular, elevación de la glucemia y el ácido úrico.

Resinas secuestradoras de ácidos biliares: Incremento de la libido.

i) Sistema musculoesquelético

Derivados del ácido fíbrico y afines: Dolores musculares y debilidad. Elevación de las cifras de CPK.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Miopatía, elevación de las cifras de CPK, e incluso rhabdomiólisis.

Probucol: Elevación de las cifras de CPK.

Resinas secuestradoras de ácidos biliares: Dolor dorsal, mialgias y artalgias, artritis y osteoporosis.

j) Aparato respiratorio

Derivados del ácido fibrótico y afines- Se ha descrito un caso de eosinofilia pulmonar con **clofibrato**.

Resinas secuestradoras de ácidos biliares: Respiración recortada.

k) Otros

Derivados del ácido fibrótico y afines: Elevación de la CPK.

Probucol: Elevación de la CPK.

Resinas secuestradoras de ácidos biliares: Pérdida y ganancia de peso, debilidad.

26.2. Empleo de los hipolipemiantes en el embarazo

A pesar de que no se ha observado que **probucol (B)** produzca trastornos en el feto en estudios experimentales con roedores, la ausencia de suficientes datos sobre su acción en la gestación humana aconseja no emplearlo salvo cuando está estrictamente indicado. Por otro lado, si la paciente desea la procreación lo indicado es que evite hacerlo hasta 6 meses después de haber abandonado el tratamiento con este fármaco. Tampoco se conocen con certeza los posibles efectos de **gemfibrozilo (B)** o **clofibrato (B)** durante el embarazo.

La acción de la **colestiramina (B)** en este período no es bien conocida, pero no es de esperar que produzca efectos en el feto a las dosis habituales, ya que el fármaco no se absorbe por vía sistémica. De todas formas, se debe tener en cuenta que este compuesto puede dificultar la absorción de vitaminas liposolubles.

En cuanto a los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (**simvastatina (C)**, **lovastatina (C)**), hay que señalar que está contraindicado su empleo en el embarazo. Entre otras cosas, la aterosclerosis es un proceso crónico y la supresión de estos fármacos debería tener un mínimo efecto en el embarazo, además el colesterol y otros compuestos afines son esenciales en el desarrollo del feto. Tampoco se aconseja emplear estos compuestos durante la lactancia.

26.3. Interacciones con los hipolipemiantes

Analgésicos: Interacción entre *colestiramina* y *paracetamol*.

Antiarrítmicos: *Colestiramina* con *digoxina*.

Anticoagulantes: **Clofibrato**, **colestiramina** y **colestipol** con **warfarina** y **otros anticoagulantes orales**.

Ciclosporina: El riesgo de miopatía se incrementa al asociar *lovastatina* con *ciclosporina*. Este efecto podría deberse a la inhibición del metabolismo del hipolipemiente. Parece ser que la pravastatina es más segura, por lo que en caso de requerirse una asociación entre el inmunosupresor y un inhibidor de la HMG-CoA, es el fármaco de elección. De todas formas, si se combinan ambos fármacos es preferible disminuir la dosis de lovastatina.

Corticoides: *Colestiramina* e *hidrocortisona* oral.

Diuréticos: *Clofibrato* con *furosemida*. *Colestiramina* y *colestipol* con *diuréticos tiazídicos*.

Hipoglucemiantes: *Clofibrato* con *sulfonilureas*.

Hipolipemiantes entre sí: *Colestipol* disminuye la biodisponibilidad de *gemfibrozilo* si se administran ambos con menos de dos horas de diferencia. La asociación de este último fármaco con *lovastatina* incrementa el riesgo de miopatía y rhabdomiolisis. Aunque no es aconsejable la combinación de estos dos fármacos, en el caso de que se emplee se debe poner alerta al paciente para detectar precozmente, por la clínica, esta reacción adversa y tratarla antes de que se produzca una insuficiencia renal aguda. Aunque la combinación de pravastatina con *gemfibrozilo* es bien tolerada se debe ser también cauto a la hora de optar por la misma.

Hormonas: *Colestiramina* y *colestipol*, al ligarse a la *tiroxina* y la *triiodotironina*, impiden la absorción de estas hormonas. Para evitar esta interacción se deben administrar ambos tipos de fármacos al menos con una separación temporal de 4 a 5 horas.

26.4. Intoxicación por hipolipemiantes

No se ha notificado ningún caso de intoxicación por **resinas secuestradoras de ácidos biliares**, pero el mayor peligro potencial es la obstrucción del tracto gastrointestinal. Con respecto al probucol, sólo existe un caso conocido de intoxicación en un niño de 5 años que presentaba flatulencia y heces sueltas y fue tratado mediante inducción del vómito. Este fármaco no es dializable. Tampoco se conocen notificaciones de intoxicación por clofibrato, *gemfibrozilo* o pravastatina.

Aunque sí se conocen casos de intoxicación por lovastatina, ninguno de ellos presentó una clínica característica ni tuvo secuelas. La mayor cantidad ingerida fue de 5 a 6 g.

27. HORMONAS

27.1. *Hormonas de la glándula tiroides y fármacos empleados en la patología de este órgano*

27.1.1. *Efectos adversos*

En relación a los fármacos empleados en los trastornos de las hormonas tiroideas, exceptuando la calcitonina, nos ceñiremos a las reacciones adversas de los fármacos antitiroideos, ya que las producidas por aquellas se deberían a la sobredosis de las mismas.

a) **Sistema nervioso**

Calcitonina: Parestesias distales, temblores, cefaleas, mareos, parestesias.

Tioureas: Parestesias, neuritis, cefaleas, vértigo, somnolencia, neuropatía, depresión, estimulación central.

b) **Aparato digestivo**

Calcitonina: Náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, diarrea.

I¹³¹: Náuseas y vómitos, sialoadenitis, disfagia.

Tioureas: Náuseas y vómitos, molestias epigástricas, pérdida del gusto, sialoadenopatía. Ictericia, hepatitis que puede ser mortal.

c) **Piel**

Calcitonina: Enrojecimiento, exantemas.

I¹³¹: Adelgazamiento transitorio del cabello 2 a 3 meses después de la terapia.

Tioureas: Exantemas, urticaria, prurito, pigmentación cutánea, dermatitis exfoliativa, síndrome lupus-like. Pérdida de cabello.

d) **Sangre**

I¹³¹: Depresión a elevadas dosis del sistema hemtopoyético, leucemia aguda, anemia, discrasias sanguíneas, leucopenia, trombocitopenia.

Tioureas: La agranulocitosis es el efecto adverso más grave que producen estos fármacos, también puede observarse granulocitopenia y trombocitopenia. Hipotrombinemia, hemorragias.

e) Sistema cardiovascular

Tioureas: Vasculitis, periarteritis.

f) Aparato genitourinario

Calcitonina: Polaquiuria, nicturia.

Tioureas: Nefritis.

g) Sistema musculoesquelético

I¹³¹: Molestias e inflamación a nivel cervical.

Tioureas: Artralgias, mialgias.

h) Aparato respiratorio

Calcitonina: Congestión nasal, respiración entrecortada.

I¹³¹: Tos y molestias de garganta.

i) Sistema endocrino-metabólico

Calcitonina: Efectos diabetogénicos ocasionalmente, siendo raro que persista con los tratamientos prolongados. De todas formas se ha visto en algunos pacientes diabéticos un deterioro en el control de las cifras de glucemia. Síntomas tetánicos moderados, hipocalcemia moderada asintomática.

j) Otros

Calcitonina: Fiebre, escalofríos, presión torácica, debilidad.

Tioureas: Linfadenopatías, fiebre.

27.1.2. Empleo en el embarazo

El empleo de algunos fármacos de origen biológico, como la **calcitonina (B)**, la **levotiroxina (T₄) (A)** o el **extracto de tiroides (A)** para tratamientos sustitutivos no parece potencialmente dañino para la gestante ni el feto. Además, se han empleado estos dos últimos compuestos para el tratamiento del hipotiroidismo fetal con-

génito, ya que parece atravesar en pequeñas cantidades la placenta. Se ha sugerido, a partir de diversos estudios clínicos, que los fármacos antitiroideos **carbimazol (D)** y, su metabolito, **metimazol (D)** pueden inducir la aparición de malformaciones congénitas, entre las que se podrían citar los defectos cutáneos del cuero cabelludo, y de hipotiroidismo. En otros, se ha defendido su empleo, demostrando que pueden disminuir el número de malformaciones congénitas relacionadas con la enfermedad de Graves- Basedow y otras complicaciones del hipertiroidismo. De todas formas, el fármaco de primera indicación en el embarazo es el **propiltiouracilo (D)**. El empleo de este fármaco al final del embarazo puede causar hipotiroidismo en un 12 % de los casos, lo que puede relacionarse con la aparición de bocio, habitualmente de pequeño tamaño, en el recién nacido. Estos trastornos no aparecen si se utiliza el propiltiouracilo dentro de las primeras 11-12 semanas de gestación, que es cuando el tiroides fetal comienza a producir estas hormonas.

Durante la gestación no debe emplearse, en cambio, el ^{131}I (**X**), ya que cruza fácilmente la placenta y tiene capacidad teratogénica.

Se prefiere también el propiltiouracilo, si se ha de emplear este tipo de fármacos, durante la lactancia, ya que el lactante puede presentar unas concentraciones de metimazol potencialmente efectivas. La ingesta de ^{131}I está contraindicada durante el tiempo en que exista radiactividad en la leche, que suele corresponder a unos 14 días tras su administración.

Debido a que la **calcitonina** puede inhibir la producción láctea en animales, se debe ser cauto al querer compatibilizar su utilización en la lactancia.

27.1.3. *Interacciones medicamentosas*

Antiepilépticos: *Carbamacepina y fenitoína con las hormonas tiroideas.*

Anticoagulantes orales: Con **hormonas tiroideas** y **fármacos antitiroideos**.

Hipolipemiantes: Interacción a nivel gastrointestinal entre *colestiramina* y las *hormonas tiroideas*.

27.1.4. *Intoxicación medicamentosa*

La ingesta de excesivas cantidades de **hormonas tiroideas** produce una activación central y periférica simpaticomimética, que puede complicarse con el fallo cardíaco. Otros trastornos son la hipoglucemia, la fiebre y la depleción de volumen. Para el tratamiento se pueden emplear pues agentes antiadrenérgicos, especialmente el propranolol, junto a otras medidas de soporte.

La clínica de la intoxicación por **metimazol** y **propiltiouracilo** consiste en náuseas, vómitos, malestar epigástrico, fiebre, artralgias, prurito, edema y pancitopenia. En caso de que aparezcan agranulocitosis, pancitopenia, hepatitis, fiebre o dermatitis exfoliativa se debe dejar de administrar el fármaco. Se practicarán además transfusiones en caso de depresión medular grave, así como se prescribirá una dieta adecuada, descanso y otras medidas de soporte (analgésicos, lavado gástrico, sedantes y fluidos intravenosos) en presencia de una hepatitis. La sobredosis de **calcitonina** puede producir náuseas y vómitos, no se conocen otros efectos.

27.2. Hormonas hipotalamo-hipofisarias y análogos

27.2.1. Efectos adversos

La ACTH puede producir efectos similares a los corticosteroides, además, aunque tiene importantes efectos diabetogénicos, parece que otras reacciones adversas como la osteoporosis o los trastornos gastrointestinales se producen con menos frecuencia que con los anteriores.

a) Piel

ACTH: Pigmentación cutánea.

Análogos de la GRH: Inflamación, dolor o/y prurito en la zona de administración.

Desmopresina: Dolor e inflamación en la zona de administración, enrojecimiento facial.

Hormona del crecimiento: Enrojecimiento, prurito o lipoatrofia en la zona de administración.

Somatostatina: Sensaciones de calor facial.

b) Aparato digestivo

Análogos de la GRH: Náuseas y molestias o dolores abdominales.

Desmopresina: Náuseas, cólicos abdominales.

Somatostatina: Náuseas.

c) Sistema nervioso

Análogos de la GRH: Cefaleas.

Desmopresina: Cefaleas, trombosis cerebral, convulsiones originadas por intoxicación acuosa. Se ha descrito un caso de psicosis paranoide en un paciente con enfermedad de Alzheimer.

Hormona del crecimiento: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en el tratamiento con GH de origen hipofisiario.

Somatostatina: Vértigos.

d) Sistema cardiovascular

Desmopresina: Hipotensión, trombosis coronaria.

e) Sistema endocrino-metabólico

Análogos de la GRH: Menorragias, sofocos, disminución de la libido.

Desmopresina: Intoxicación acuosa e hiponatremia.

Hormona del crecimiento: Efectos diabetogénicos.

f) Aparato respiratorio

Análogos de la GRH: Broncoespasmo.

Desmopresina: Irritación y congestión nasales.

g) Sangre

Desmopresina: Trombocitopenia y agregación plaquetaria en la enfermedad de von Willebrand tipo IIB, por lo que se debe evitar en *este tipo* de enfermos.

Hormona del crecimiento: Su empleo prolongado se ha asociado a leucemia linfocítica aguda y otras neoplasias sanguíneas.

h) Aparato genitourinario-

Análogos de la GRH: Sequedad vaginal, incremento inicial de los trastornos urinarios durante el tratamiento de cáncer de próstata, con hematuria y obstrucción urinaria.

Hormona del crecimiento: Rechazo agudo de trasplante renal, lo que podría deberse a su acción sobre el sistema inmune. En estos casos puede ser conveniente incrementar las dosis de inmunosupresores.

i) Sistema musculoesquelético

Análogos de la GRH: Dolor óseo al inicio del tratamiento del cáncer de próstata.

j) Otros

ACTH: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo las de carácter anafiláctico.

27.2.2. Empleo en el embarazo

Aunque el tratamiento en la gestación con **ACTH (C)** no se asocia a ningún trastorno en el feto, se debe ser precavido, ya que este producto estimula la liberación de diversos corticoides, y éstos, tal como se señaló en el apartado correspondiente, parecen tener propiedades teratogénicas. En cuanto al tratamiento con **vasopresina (B)** y sus análogos, la **desmopresina (B)** y la **lipresina (C)**, se debe indicar que no conlleva riesgos evidentes de teratogenicidad, y que no está contraindicado en la lactancia. Otros análogos, en este caso de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), el **gonadoreline (X)** y el **leuprolide (X)**, están contraindicados en la gestación, ya que, al inhibir la secreción de gonadotropinas, suprimen la proliferación endometrial, pudiendo producir retraso en el crecimiento intrauterino y abortos espontáneos. No existe bibliografía sobre la **somatostatina (B)** durante el embarazo.

27.2.3. Intoxicación medicamentosa

El tratamiento de la intoxicación por **desmopresina** consiste en disminuir su aporte y, en caso de importante retención de volumen, la administración de un diurético, tal como puede ser la furosemina. En cuanto a la toxicidad del **leuprolide**, no existen antecedentes de intoxicación por este producto en el hombre, siendo la clínica leve en los animales de experimentación, por lo que no es de esperar que se produzcan trastornos graves por este producto. La sobredosis con **hormona del crecimiento (GH)** puede producir inicialmente hipoglucemia, seguida de hiperglucemia.

27.3. Hormonas sexuales y análogos

27.3.1. Efectos adversos

a) Sistema endocrino-metabólico

Ciproterona, acetato de: Ginecomastia, galactorrea, nódulos benignos mamarios.

Clomifeno: Molestias mamarias, sangrado uterino anormal.

Danazol: Disminución del tamaño mamario, cambios en la libido, escalofríos.

Estrógenos: Incremento del tamaño mamario, trastornos menstruales, hemorragias con su retirada, cambios en la libido, reducción en la tolerancia a la glucosa, hipercalcemia. Retención de agua y sodio con edema.

Progestágenos: Molestias mamarias, ginecomastia, cambios en la libido, síntomas similares a los premenstruales, alteración de los ciclos y sangrado menstruales.

b) Aparato digestivo

Ciproterona, acetato de: Alteración de la función hepática, hepatitis.

Clomifeno: Molestias abdominales (7,4 %), distensión, náuseas, vómitos.

Danazol: Alteración en las pruebas hepáticas e ictericia. Posiblemente relacionado con gastroenteritis, náuseas, vómitos y estreñimiento.

Estrógenos: Náuseas, vómitos y otras alteraciones gastrointestinales. Alteraciones hepáticas funcionales, ictericia, colelitiasis. Un hombre con angiosarcoma hepático y otro con hepatoma, que estaban en tratamiento con **dietilestilbestrol**.

Mifepristona: Náuseas, vómitos.

Progestágenos: Alteraciones gastrointestinales, alteración de las pruebas hepáticas e ictericia colestática.

c) Sistema nervioso

Ciproterona, acetato de: Sedación, depresión.

Clomifeno: Cefaleas, mareos, nerviosismo, insomnio, depresión, astenia.

Danazol: Mareos, cefaleas, trastornos del sueño, temblores, astenia, nerviosismo, inestabilidad emocional y, raramente, parestesias, ansiedad, depresión.

Estrógenos: Depresión, cefaleas, mareos.

Progestágenos: Depresión, somnolencia, insomnio, astenia, cefaleas.

d) Ojos

Ciproterona, acetato de: Un caso de atrofia óptica.

Clomifeno: Escotomas reversibles con la retirada del fármaco, visión borrosa.

Danazol: Alteraciones visuales.

Estrógenos: Intolerancia a las lentes de contacto.

e) Sistema musculoesquelético

Danazol: Calambres musculares, inflamación articular, dolor de espalda, cuello y miembros inferiores. Síndrome del canal del carpo.

Estrógenos: Cierre prematuro de las epífisis.

f) Piel

Ciproterona, acetato de: Alteraciones en el cabello, reacciones cutáneas.

Clomifeno: Crisis vasomotoras de enrojecimiento (11 %), pérdida de cabello, urticaria, dermatitis alérgica.

Danazol: Acné, edema, hirsutismo, piel y cabello grasos, enrojecimiento, sudoración, exantemas. Raramente asociado a pérdida de cabello.

Estrógenos: Exantemas, cloasma o melasma, urticaria. Eritema multiforme y eritema nodoso.

Mifepristona: Exantemas.

Progestágenos: Edema, acné, melasma o cloasma, exantemas alérgicos, urticaria. Pérdida de cabello o hirsutismo.

g) Aparato genitourinario

Ciproterona, acetato de: Inhibición de la espermatogénesis, reducción del volumen de eyaculado e infertilidad. Fenómenos lentamente reversibles.

Clomifeno: Incremento exagerado cíclico ovárico (14 %). Este trastorno, la prolongación de la fase lútea y la formación de quistes son más frecuentes a elevadas dosis y con tratamientos prolongados, aunque también se han apreciado quistes endometriales ováricos en los otros casos. Se ha descrito también algún caso de síndrome de los ovarios poliquísticos. Por otro lado, incremento de la frecuencia de micción.

Danazol: Vaginitis, hematuria, dolor pélvico, hipertrofia de clítoris y atrofia testicular.

Estrógenos: Probable asociación con la hiperplasia y el carcinoma endometriales, sobre todo en mujeres postmenopáusicas, con una elevación de 2 a 15 veces del riesgo de presentar este tipo de cáncer. Posible asociación a los cánceres de mama y ovario. Incremento de la incidencia de adenocarcinoma vaginal y cervical en postpúberes, hijas de mujeres que consumieron **diétilstilbestrol** durante el embarazo. Anomalías del tracto genital y alteraciones de los espermatozoides

en varones expuestos al mismo fármaco durante su gestación. Carcinoma renal en 2 varones en tratamiento con dietilestilbestrol.

Mifepristona: Hematuria lo suficientemente grave para requerir transfusiones ocasionales.

h) Sistema cardiovascular

Ciproterona, acetato de: Se han descrito casos de trombosis venosa profunda durante el tratamiento combinado de ciproterona y etinilestradiol.

Danazol: Raramente elevación de la presión arterial.

Estrógenos: Incremento de la presión arterial y de los accidentes tromboembólicos en varones, hecho que no parece ocurrir en mujeres postmenopáusicas, aunque sí se han visto reacciones cardiovasculares en mujeres premenopáusicas.

i) Sangre

Ciproterona, acetato de: Anemia.

Estrógenos: Dos casos aislados, uno de alteraciones graves de la médula ósea y otro de anemia hemolítica inmune mortal en varones en tratamiento con dietilestilbestrol.

j) Aparato respiratorio

Ciproterona, acetato de: Sensación de falta de aire.

Danazol: Congestión nasal.

k) Sistema musculoesquelético

Ciproterona, acetato de: Osteoporosis.

l) Otros

Ciproterona, acetato de: Modificaciones del peso corporal.

Clomifeno: Ganancia de peso.

Danazol: Masculinización de la voz, ganancia de peso, escalofríos.

Estrógenos: Ganancia de peso.

Mifepristona: Debilidad.

Progestágenos: Reacciones anafilactoides o anafilácticas. Cambios en el apetito y el peso.

27.3.2. Empleo en el embarazo

Algunos de los estrógenos, tales como el **etinilestradiol (X)**, el **mestranol (X)** o el **estradiol (X)**, empleados frecuentemente como anticonceptivos orales, ya fueron tratados en el apartado correspondiente. Otros, como el **clorotrianiseno (X)** y la **estrona (X)** también están contraindicados.

En cuanto al uso durante la gestación de los progestágenos, entre los que podemos citar el **linestrenol (D)** y el **norgestrel (X)**, utilizados en combinación con los estrógenos para la concepción, o la **hidroxiprogesterona (D)** y la **medroxiprogesterona (D)** tampoco está recomendado. Se ha asociado al tratamiento con estos fármacos la aparición de diversas malformaciones, entre las que se hallarían las de tipo craneoencefálico, cardíaco y genitourinario (genitales ambiguos e hipospadias), aunque otros estudios no lo corroboran. Estos últimos fármacos se han empleado durante el segundo y tercer trimestres para la prevención del parto prematuro. El tratamiento con medroxiprogesterona no está contraindicado durante la lactancia, pudiéndose observar un incremento de la producción láctea y una prolongación de la lactancia.

Varios casos de virilización y pseudohermafroditismo femenino se han asociado al tratamiento accidental con **danazol (X)**.

El **clomifeno (X)** es un antiandrógeno que puede producir retraso en la implantación y el crecimiento en el útero. Su empleo podría relacionarse con anomalías del tubo neural, así como con un incremento de la incidencia de gemelos monocigóticos. La **mifepristona (X)**, un antiprogestágeno, se utiliza fundamentalmente en algunos países como abortivo combinado o no con prostaglandinas, aunque también podría ser eficaz en la inducción del parto tras la muerte intrauterina en el segundo trimestre, para acelerar la maduración del cérvix durante todo el embarazo y como anticonceptivo. No se ha podido demostrar la teratogenicidad de la mifepristona.

27.3.3. Interacciones medicamentosas

Anticoagulantes: **Danazol** y **warfarina**.

Antiepilépticos: *Carbamacepina* y *danazol*.

Inmunosupresores: Los *esteroides anabolizantes* (*danazol*, *metiltestosterona*) pueden facilitar la aparición de toxicidad a la *ciclosporina* al elevar sus con-

centraciones séricas. En esta situación se debe hacer una monitorización intensiva de los niveles del inmunosupresor.

27.3.4. *Intoxicación medicamentosa*

No se han declarado casos de intoxicación por esteroides **anabolizantes**, aunque se podría producir una retención de agua y sodio. En algunos casos podría estar indicado el lavado gástrico o la inducción del vómito, por lo demás el tratamiento sería de soporte. En las intoxicaciones por **danazol**, además de estas medidas, se debe instaurar una dieta hiposódica.

28. INMUNOSUPRESORES

28.1. *Efectos adversos*

a) Aparato genitourinario

Azatioprina: Disfunción renal, elevación del BUN.

Ciclosporina: Disfunción renal (32 %), necrosis tubular aguda, hematuria.

b) Sistema cardiovascular

Azatioprina: Hipertensión (18 %). Raramente hipotensión.

Ciclosporina: Hipertensión (26 %). Raramente infarto de miocardio.

c) Piel

Azatioprina: Hirsutismo, acné, exantemas, alopecia.

Ciclosporina: Hirsutismo (21 %), acné, uñas quebradizas. Enrojecimiento, sudoración. Prurito, pérdida de cabello, edema.

d) Sistema nervioso-

Azatioprina: Convulsiones, cefaleas.

Ciclosporina: Temblores (12 %), convulsiones, cefaleas, confusión. Raramente ansiedad, depresión, letargia, debilidad, parestesias.

e) Aparato digestivo

Azatioprina: Diarrea, náuseas y vómitos, esteatorrea, elevación de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina, estasis biliar, hepatotoxicidad.

Ciclosporina: Diarrea, náuseas y vómitos, hepatotoxicidad, hiperplasia gingival, molestias abdominales, anorexia, gastritis, úlcera péptica, hipo. Raramente dolor bucal, dificultad al tragar, hemorragias gastrointestinales altas, pancreatitis, estreñimiento.

f) Sangre

Azatioprina: Elevado porcentaje de leucopenia (19%) con frecuentes infecciones, trombocitopenia, anemia macrocítica, aplasia selectiva eritrocitaria.

Ciclosporina: Leucopenia con frecuentes infecciones, linfoma, anemia, trombocitopenia.

g) Aparato respiratorio

Ciclosporina: Sinusitis.

h) Sistema endocrino-metabólico

Ciclosporina: Ginecomastia, hiperglucemia.

i) Organos de los sentidos

Ciclosporina: Conjuntivitis, pérdida de audición, tinnitus, alteraciones visuales.

j) Sistema musculoesquelético

Azatioprina: Artralgias.

Ciclosporina: Mialgias, artralgias

k) Otros

Azatioprina: Fiebre.

Ciclosporina: Fiebre, pérdida de peso, dolor torácico.

28.2. Empleo de los inmunosupresores en el embarazo

Se han publicado diferentes artículos sobre el empleo de la **azatioprina (D)** en el embarazo, en los que no se ha podido evidenciar una clara acción teratogénica. Este fármaco sí en cambio puede inducir linfopenia, leucopenia, trombopenia e incluso pancitopenia, en algunos de estos casos puede resultar eficaz reducir la dosis del inmunosupresor a la mitad, además, un 20% de los recién nacidos de

madres con transplante renal y tratamiento con azatioprina tiene bajo peso en el nacimiento. La **ciclosporina (C)** no parece ser tampoco un fármaco teratogénico, aunque se han descrito defectos esqueléticos que se podrían deber a su utilización en la gestación. Como en el caso previo, este fármaco puede producir retraso del crecimiento intrauterino.

La ciclosporina está contraindicada en la lactancia ya que puede teóricamente producir inmunosupresión en el lactante, retraso en el crecimiento y se hipotetiza si ejerce también efectos carcinogénicos.

28.3. *Interacciones con los inmunosupresores*

Analgésicos: *Diclofenaco con ciclosporina.*

Antiarrítmicos: *Amiodarona y digoxina con ciclosporina.*

Antibióticos: *Ciclosporina con eritromicina, trimetoprim sulfametoxazol, gentamicina y otros aminoglicósidos.*

Anticonceptivos orales: *Con ciclosporina.*

Antieméticos: *Metoclopramida y ciclosporina.*

Antiepilépticos: *Interacción entre carbamacepina y fenitoína con ciclosporina.*

Antigotosos: **Alopurinol** con **azatioprina**.

Antihipertensivos: *Diltiazem, verapamilo y nifedipino con ciclosporina.*

Antimicóticos: *Anfotericina B, ketoconazol e itraconazol con ciclosporina.*

Antineoplásicos: *Interacción entre metotrexate y ciclosporina.*

Antituberculosos: *Rifampicina con ciclosporina.*

Hipolipemiantes: *Lovastatina y ciclosporina.*

Hormonas: *Anabolizantes y ciclosporina.*

28.4. *Intoxicación por inmunosupresores*

Existe escasa experiencia en cuanto la sobredosis con **ciclosporina**. Entre otros trastornos se puede apreciar hepato y nefrotoxicidad transitorias, que pueden solucionarse con la supresión del tratamiento. Debido a la baja absorción del compuesto, la inducción del vómito puede tener valor hasta dos horas después de la ingesta. La ciclosporina no es prácticamente dializable, ni tampoco se elimina

adecuadamente mediante la hemoperfusión. A diferencia de ésta, la azatioprina se puede dializar.

29. LAXANTES

29.1. *Efectos adversos*

a) Piel

Docusato: Exantemas.

Fenolftaleína: Exantemas.

b) Aparato respiratorio

Fenolftaleína: Distrés respiratorio.

c) Sistema cardiovascular

Fenolftaleína: Disfunción cardíaca.

d) Aparato genitourinario

Fenolftaleína: Fracaso renal, coloración rosada o roja .

e) Aparato digestivo

Docusato: Diarrea, náuseas, cólicos abdominales.

Fenolftaleína: Diarrea con su empleo prolongado y a elevadas dosis, colon atónico, heces rosadas.

Glicerol: Irritación y escozor anal.

Picosulfato sódico: Diarrea, dolores abdominales.

f) Otros

Fenolftaleína: Reacciones de hipersensibilidad

Picosulfato sódico: Reacciones de hipersensibilidad.

29.2. *Empleo de los laxantes en el embarazo*

Dentro de los laxantes antraquinónicos, no se ha asociado la aparición de defectos congénitos con **casantranol (C)**, **cáscara sagrada (C)** o **sen (C)**. Este hecho también se cumple en el caso de **fenolftaleína (C)** y **docusato sódico (C)**.

Se ha notificado un caso con este último de hipomagnesemia materna y del recién nacido. A pesar de que se ha observado diarrea en lactantes cuyas madres estaban consumiendo alguno de estos compuestos, la transcendencia de ello no parece lo suficientemente importante para contraindicar su uso en la lactancia.

Aunque no se ha profundizado en el estudio del efecto de la **lactulosa (C)** durante el embarazo y la lactancia, el hecho de que la cantidad absorbida en el aparato gastrointestinal no supere el 3% de la dosis administrada sugiere la inocuidad de este compuesto durante aquellos períodos.

29.3. Intoxicación por laxantes

La intoxicación por estos compuestos suele ser de carácter leve y comprende fundamentalmente dolores abdominales y alteraciones hidroelectrolíticas, que pueden corregirse, si es preciso, con fluidoterapia.

30. LITIO

30.1. Efectos adversos

a) Aparato gastrointestinal: Estos síntomas se suelen producir al inicio del tratamiento, durante el tiempo en que se va incrementando la dosis, aún a concentraciones subterapéuticas del fármaco y son dosis-dependientes, ya que son más comunes cuando las concentraciones se hallan por encima del rango terapéutico. Debido a lo comentado, muchas veces estos trastornos son transitorios, cediendo espontáneamente. En algunos casos resulta eficaz disminuir un poco la dosis y posteriormente incrementarla de forma más gradual. Entre los signos y síntomas se pueden encontrar náuseas, vómitos, diarrea, anorexia y dolor abdominal. Si el problema son las náuseas, éstas se pueden prevenir administrando el fármaco con la comida o prescribiendo preparados de liberación retardada, aunque éstos presentan con más frecuencia trastornos diarreicos. La aparición de estos trastornos durante el curso de la terapia mantenida debe hacer pensar en intoxicación por este compuesto.

b) Aparato urinario: La administración crónica de litio puede ocasionar alteraciones a nivel del intersticio renal, lo que se puede reflejar en poliuria y elevaciones de la creatinina sérica sin transcendencia importante. Más importante que lo anterior parece ser el efecto bloqueante del litio sobre la acción de la hormona antidiurética (ADH) lo que puede suponer poliuria en el 60 al 70% de los pacientes que se tratan crónicamente con este elemento. Cuando el volumen de orina supera los 3 litros diarios, se habla de diabetes insípida nefrogénica.

Si se presenta poliuria y causa otros síntomas poco tolerables (nicturia, sed), pero es necesario mantener la terapia con este medicamento, se puede tratar al

paciente con diuréticos. Las tiazidas han sido los fármacos más empleados. De todas formas, como ocurre en muchas situaciones, esto no está libre de problemas, ya que aquéllas pueden incrementar la reabsorción de litio e incrementar sus niveles, por lo que se debe disminuir la dosis de éstos. La pauta recomendada es la de comenzar con hidroclorotiazida 50 mg cada 24 horas a la vez que se reduce la dosis de litio a la mitad. Menos problemático parece ser el tratamiento con amiloride (5 a 10 mg) ya que se cree que bloquea el efecto inhibitorio del litio sobre la acción de la ADH sin alterar los niveles de litio ni tampoco de potasio.

Por otra parte, al iniciar la terapia con litio se puede observar en algunos pacientes un incremento agudo de las cifras de creatinina, lo que probablemente se debe a una nefritis intersticial aguda. Cuando esto se produce lo recomendable es retirar el fármaco, ya que se puede producir un deterioro del aclaramiento de creatinina, que puede revertir al retirar el tratamiento. También se han notificado casos de síndrome nefrótico con la toma de litio.

c) Sistema nervioso: Los efectos a este nivel también pueden ser transitorios y producirse cuando se está incrementando la dosis del fármaco. Entre los trastornos podemos citar letargia, fatiga, debilidad y temblor de acción. Este último puede dificultar el desarrollo de las actividades diarias y puede disminuir al descender la pauta de litio o, en algunos casos, con algo tan sencillo como abstenerse de tomar café; en último caso, se puede emplear el propranolol, fármaco que debe empezar a administrarse a una dosis de 10 a 20 mg dos veces al día, pudiéndose incrementar la misma hasta 160 mg al día divididos en dos o tres dosis.

Al igual que sucedía con los síntomas gastrointestinales, la aparición de estas alteraciones en el transcurso de la terapia hace pensar en intoxicación por litio. Con niveles mínimamente por encima del límite superior del rango terapéutico, se puede encontrar irritabilidad muscular, signos extrapiramidales, ataxia, temblor grosero, incoordinación, disartria, confusión, alteraciones visuales, etc. También se ha notificado clínica de pseudotumor cerebri, así como alteraciones electroencefalográficas. Mientras que en algunos casos ha agravado el curso de una epilepsia, en otros ha supuesto una mejoría, por ello, aunque no contraindicado en esta enfermedad, se recomienda una vigilancia continuada.

El litio también se ha asociado a la aparición de alteraciones psicológicas, como son un deterioro de la memoria, aplanamiento del estado afectivo o sentimiento de despersonalización, lo que hay que saber diferenciar bien de síntomas ocasionados por la propia enfermedad depresiva.

d) Tiroides: Al bloquear diferentes mecanismos de síntesis y liberación de las hormonas tiroideas puede causar bocio con o sin hipotiroidismo. Debido a que

estas alteraciones pueden aparecer en un 5% de los pacientes en tratamiento prolongado con litio, lo recomendable es al menos determinar las concentraciones de TSH cada 6 meses. Se debe sospechar hipotiroidismo cuando la sintomatología depresiva varía o se hace resistente al tratamiento, así como cuando el paciente desarrolla un patrón de ciclador rápido.

e) Sistema cardiovascular: Los pacientes con patología cardíaca son susceptibles de presentar arritmias por la toma de litio. La localización de las mismas es variable, ya que se pueden ver casos de taquicardia o bloqueo sinusal y arritmias ventriculares. Es importante reseñar que la terapia con litio se relaciona con un incremento del número de casos de muerte súbita, fundamentalmente en pacientes con antecedentes cardíacos. Por ello, se debe hacer un ECG a éstos y, en general, a todos los que tienen una edad superior a los cuarenta años. En relación con ello, el litio puede producir modificaciones electrocardiográficas como aplanamiento o inversión de la onda T.

f) Piel: Las reacciones dermatológicas son frecuentemente de causa idiosincrática. Algunas son de carácter leve como acné (el más corriente) y psoriasis, erupciones maculopapulares y foliculitis. Otras, más raras pueden ser fatales como es la dermatitis exfoliativa. El tratamiento del acné suele ser eficaz y consiste inicialmente en la aplicación sobre las lesiones dos veces al día de peróxido de benzoilo al 5% y la toma de doxiciclina 200 mg cada 24 horas. Las lesiones psoriásicas, en cambio, son muy resistentes al tratamiento, por lo que si se estima necesario (problemas psicológicos añadidos, artritis psoriásica), se puede plantear la sustitución del litio por otro estabilizador del ánimo (carbameceptina, clonazepam, ácido valproico).

g) Sangre: El litio puede inducir la aparición de una leucocitosis neutrofílica.

30.2. Empleo del litio en el embarazo

Existe una clara relación entre la utilización de **litio (D)** durante el primer trimestre del embarazo y la aparición de malformaciones cardíacas (anomalía de Ebstein entre otras) en el feto. Por ello, se debe evitar utilizar este medicamento en el primer trimestre. Otros trastornos que también se han declarado en el feto y el recién nacido son malformaciones del tubo neural, cianosis, hipotonía, bradicardia, depresión tiroidea con bocio, hepatomegalia, alteraciones electrocardiográficas, cardiomegalia, diabetes insípida, polihidramnios, etc.

El aclaramiento de litio está aumentado en las embarazadas por lo que es conveniente monitorizar sus niveles durante y después de la gestación para evitar la pérdida de eficacia o la intoxicación, respectivamente.

Debido al riesgo que tiene el lactante de padecer los efectos del fármaco, que se sabe pasa a la leche materna, no se debe administrar éste durante la lactación.

30.3. *Interacciones con litio*

Analgésicos: *AINEs*.

Antidepresivos: *Fluoxetina*. *IMAO*.

Antihipertensivos: Tal como se citó en sus respectivos capítulos el *litio* puede interaccionar con el *lisinopril* (IECA), *verapamilo*, *diltiazem* y *metildopa*.

Antiepilépticos: *Carbamacepina*.

Antitiroideos: La administración de *litio* y *ioduro potásico* potencia el riesgo del paciente a sufrir hipotiroidismo con ambos por separado.

Diuréticos: **Diuréticos tiazídicos**.

Broncodilatadores: La *teofilina* aumenta la eliminación del *litio*.

Cloruro sódico: La administración o toma de grandes cantidades de sal puede disminuir las concentraciones de *litio*, mientras que su restricción puede incrementarlas. Algunos autores sugieren que el *litio* no debería prescribirse a aquellos pacientes con restricción de sal completa y viceversa.

Neurolépticos: El *litio* interacciona con la *clorpromazina* de tal manera que disminuyen las concentraciones de ambos fármacos. Por otro lado, se han declarado casos de neurotoxicidad (delirio, convulsiones, encefalopatía, signos extrapiramidales) al combinar el *litio* con los neurolépticos, y más frecuentemente con *haloperidol* y *tioridazina*, aunque también se han descrito con otros como *clozapina*, *sulpiride* y *zuclopentixol*. Estos trastornos pueden aparecer tanto a las pocas horas como tras varios años de tratamiento conjunto.

30.4. *Intoxicación por litio*

Clínica

La clínica de toxicidad por *litio* puede ser de aparición gradual con el tratamiento crónico o aguda. En los pacientes con clínica de toxicidad por este fármaco podemos encontrar náuseas, vómitos, miocarditis con arritmias, alteraciones electrocardiográficas (prolongación del intervalo QT, bloqueos en la conducción fascicular, anormalidades del ST y de la onda T) y shock cardiovascular. La clínica neurológica consiste en debilidad muscular, temblor de reposo, confusión, letargia, ocasionalmente pseudotumor cerebral; a concentraciones más altas se puede

encontrar ataxia, alteraciones en el habla, visión borrosa y tinnitus; en intoxicaciones graves con litemia superior a 3 mEq/L, inquietud, signos extrapiramidales, irritabilidad neuromuscular, coreoatetosis, hiperreflexia, clonus, opistótonos, nistagmo, convulsiones y coma. Finalmente, cuando la dosis ingerida es extremadamente elevada se puede producir la muerte. Otras alteraciones son insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, diabetes insípida nefrogénica, tirotoxicosis con hipotiroidismo posterior, dermatitis, edema.

Diagnóstico diferencial

Es importante realizar un diagnóstico diferencial entre la intoxicación por litio y la producida por los antidepresivos tricíclicos, con los que frecuentemente se combina. Mientras que éstos al igual que los neurolépticos producen alteraciones anticolinérgicas (taquicardia, sequedad oral, midriasis, retención urinaria, íleo intestinal) frecuentemente acompañados de taquicardia con disminución de la tensión arterial (ocasionalmente hipertensión) y más raramente depresión respiratoria, el litio, aunque también puede producir como los antidepresivos tricíclicos hipertermia, movimientos coreoatetoides con mioclonías, convulsiones, opistótonos y coma, no causa ninguno de los trastornos antes citados y, por otro lado, puede ocasionar trastornos neurológicos focales así como fasciculaciones musculares (fenómeno que también se puede producir por sustancias colinérgicas).

Los niveles de litio, cuyo rango terapéutico es de 0,7 a 1,2 mEq/l, orientan sobre la cantidad de dosis ingerida y sirven como guía para realizar el tratamiento. De todas formas, concentraciones elevadas de litio sugieren mayor gravedad del cuadro en pacientes que se están tratando crónicamente con este compuesto que en un caso de intoxicación aguda, ya que en el primer caso las concentraciones de litio intracelular parecen ser superiores. Aunque en las intoxicaciones graves los niveles de litio suelen encontrarse con valores de 2,5 a 3 mEq/l, y la mortalidad suele aparecer con un rango de 3 a 4 mEq/l, los pacientes que se han mantenido con elevadas concentraciones de litio de forma crónica pueden estar seriamente afectados con niveles entre 1,5 y 2,5 mEq/l.

Tratamiento

Aunque en muchos casos la ingesta de altas dosis de litio se acompaña con la de otras sustancias, caso en el que puede ser eficaz el carbón activado, éste no es efectivo a la hora de tratar una intoxicación aislada, ya que no adsorbe los iones de litio. Sí en cambio puede ser eficaz el lavado gástrico. Tampoco es eficaz forzar la diuresis, e incluso puede deteriorar la situación, la hidratación con solución fisiológica, sí en cambio, puede incrementar la eliminación renal de este producto. El

tratamiento con hemodiálisis es esencial en muchos casos, siendo probablemente una indicación de la misma los casos en que las concentraciones del ión están por encima de 4 mEq/L tras 6 horas de la toma, aún en ausencia de clínica de toxicidad. Esto último es importante, ya que se puede producir un importante deterioro en situaciones en que con concentraciones bajas del fármaco, tras realizar las primeras maniobras de tratamiento, parece que ya no existe ningún riesgo. Además, en muchas ocasiones se debe realizar la hemodiálisis en dos ocasiones para eliminar el litio, que tras la primera hemodiálisis, se acumula en el plasma proveniente de los almacenes intracelulares.

31. NEUROLEPTICOS

31.1. *Efectos adversos*

a) **Sistema nervioso:** En la primera semana de tratamiento con neurolépticos se puede producir distonía aguda, con más frecuencia en pacientes varones jóvenes y con neurolépticos de elevada potencia. El paciente presenta rigidez y calambres musculares en el cuello, lengua, cara y espalda. Más raros son el opistótonos y las crisis oculogiras. En ocasiones, las contracciones musculares son tan intensas que pueden dislocar alguna articulación, e incluso en las distonías laríngeas dificultar el paso del aire a los pulmones. Su tratamiento consiste en la administración de agentes anticolinérgicos como el biperideno, que se puede administrar al comienzo por vía intramuscular o intravenosa para obtener un efecto rápidamente eficaz a dosis de 2 mg que pueden repetirse cada 30 minutos sin superar los 8 mg en las primeras 24 horas. Cuando esta pauta resulta insuficiente se puede añadir al tratamiento alguna benzodiacepina empleando las mismas vías antes mencionadas. Posteriormente se puede emplear a dosis de 3 a 15 mg por vía oral repartidos en 3 o 4 tomas o, en el caso de que se empleen comprimidos retard, de 4 a 12 mg en una única dosis por la mañana. En caso de que a pesar de este tratamiento los síntomas y signos recidiven se puede optar por sustituir el neuroléptico por uno de menor potencia (**clorpromazina, tioridazina, clozapina**).

Cuando la clínica comprende bradikinesia (en algunas ocasiones akinesia), rigidez, marcha festinante, etc, el paciente presenta un parkinsonismo inducido por estos medicamentos, el cual suele aparecer tras varias semanas de terapia. Lo recomendable en estos casos es administrar también biperideno u otro antiparkinsoniano al paciente, así como disminuir la dosis del antipsicótico hasta la cantidad más baja eficaz, pasar a otro neuroléptico menos parkinsonizante o retirar la administración de neurolépticos hasta la desaparición del efecto adverso, restaurándola progresivamente hasta dosis inferiores a las previamente empleadas. Entre los fármacos que se asocian muy raramente con reacciones extrapiramidales.

Se citará a la **clozapina**. Aunque **olanzapina** y **risperidona** a bajas dosis producen menos efectos parkinsonizantes que los neurolépticos clásicos, también pueden producir parkinsonismo, distonías y acatisia, así como discinesia tardía. Con respecto a **sertindol**, no se ha encontrado diferencia en la tasa de efectos extrapiramidales entre 20 mg del fármaco y placebo.

La acatisia, otro signo extrapiramidal bastante frecuente en pacientes en tratamiento con estos medicamentos, se define como la sensación desagradable e imperiosa de moverse, que se suele acompañar de síntomas de ansiedad y/o agitación. Su tratamiento es similar al del síndrome parkinsoniano previo, aunque también se han demostrado eficaces las benzodiacepinas, el propranolol y la clonidina.

El síndrome neuroléptico maligno es un trastorno más grave que los anteriores. La clínica se desarrolla en un tiempo de 24 a 72 horas, comenzando con signos de rigidez, que se continúan con fiebre (muchas veces superior a los 40.°C) e inestabilidad autonómica (hipo o hipertensión arterial, taquicardia, diaforesis o palidez), pudiendo también presentarse una encefalopatía. Es frecuente que el paciente se encuentre en un estado confusional, pudiendo aparecer ocasionalmente akinesia, temblores, movimientos involuntarios, crisis convulsivas y coma. En algunos casos se produce fracaso renal agudo por mioglobulinuria debida a necrosis muscular. Los hallazgos de laboratorio son los de una elevación de la CPK, de las transaminasas y la LDH (por daño hepático). Los casos mortales no son raros y son debidos a fracaso respiratorio, insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas, shock cardiovascular y tromboembolismo pulmonar.

El manejo consiste en hidratar intensamente al paciente, colocándolo en un ambiente frío y administrar dantrolene sódico (3 a 6 mg/kg/24 horas por vía oral o intravenosa, dividido en cuatro administraciones), fármaco miorelajante eficaz contra la rigidez y la hipertermia, junto a bromocriptina (2,5 y 10 mg por vía oral tres veces al día), así como tratando todas las complicaciones antes comentadas (antiarrítmicos, diálisis, etc). La decisión de volver a tratar con neurolépticos es importante, siendo sólo recomendable cuando es estrictamente necesario, caso en el que se debe optar por otros neurolépticos, como la **clozapina**, aunque se han descrito también casos aislados con ésta y otros neurolépticos atípicos.

El último gran síndrome neuroléptico es la discinesia tardía. Esta suele hacer su aparición tras el empleo prolongado (más de 3-6 meses) de los antipsicóticos clásicos y consiste en la aparición mantenida de movimientos involuntarios anormales de los músculos de lengua, cara, cuello, extremidades, tronco y más raramente de los músculos respiratorios o de la deglución. Los primeros signos son con frecuencia movimientos linguales o masticatorios, muchas veces acompaña-

dos de muecas, parpadeo y otras contracciones musculares faciales o periorbitarias. El único tratamiento realmente eficaz es el de retirar o disminuir la administración del fármaco. La incidencia de discinesia tardía, al igual que otros efectos extrapiramidales, es mínima con clozapina. De hecho se ha sugerido que **clozapina** puede ser eficaz en el tratamiento de aquel trastorno.

Este fármaco, por el contrario, tiene una mayor potencial epileptico (4,4 % a dosis de 600 mg o superiores) que el que tienen las **fenotiazinas** y, por supuesto, que las **butirofenonas**, disminuyendo el umbral convulsivo y causando alteraciones en el EEG. Se ha recomendado el **haloperidol** para los pacientes con riesgo comicial que requieren antipsicóticos.

El empleo de estos fármacos puede asociarse también con deterioro cognitivo.

b) Sistema cardiovascular: Algunos neurolépticos de baja potencia como la **tioridazina**, la **pimozida** (de alta potencia), la **risperidona** y el **sertindol** tienen un efecto similar al de la quinidina, ya que pueden producir prolongación del intervalo QT, incrementando el riesgo de taquicardia ventricular. De hecho se han descrito casos de torsade de pointes con **tioridazina**, **clorpromazina** y **pimozida**. Esta está contraindicada en pacientes con prolongación del intervalo QT y en aquéllos con antecedentes de arritmias, ya que se han descrito varios casos de arritmias ventriculares y muerte súbita en enfermos sin antecedentes de cardiopatía. Asimismo es recomendable hacer un ECG de control antes de iniciar el tratamiento con los anteriores antipsicóticos. La hipotensión postural y la taquicardia se producen más frecuentemente con los **antipsicóticos de baja potencia** y la **clozapina**.

Se han notificado varios casos de miocarditis en pacientes que recibían tratamiento con **clozapina**. Por esta razón cuando haya claras sospechas de miocarditis (arritmias, insuficiencia cardíaca, alteraciones en el ECG) se debe retirar su administración.

c) Ojos: Los neurolépticos poseen efecto anticolinérgico, por ello, los pacientes predispuestos pueden tener la visión borrosa y glaucoma de ángulo estrecho. Se han relacionado los **antipsicóticos de baja potencia** con la aparición de pigmentaciones corneales, conjuntivales y retinianas, así como con retinopatía pigmentaria, trastorno que puede conllevar una ceguera.

d) Piel: Eritema maculopapuloso y, más raramente, dermatitis exfoliativa. Los neurolépticos de baja potencia son fotosensibilizantes, por lo que se pueden producir quemaduras solares. Se ha descrito pigmentación cutánea azul-púrpura por las **fenotiazinas**.

e) **Sistema endocrino:** Los neurolépticos clásicos, al actuar bloqueando la acción de la dopamina, antagonizan el efecto inhibitorio que ésta ejerce sobre la liberación de prolactina, pudiendo aparecer galactorrea y amenorrea. Esta última reacción adversa es mucho más frecuente con **tioridazina** (60 %) que con otros antipsicóticos (25 %). **Clozapina**, en cambio, ejerce escaso efecto sobre la secreción de aquella hormona. Las concentraciones de GH pueden también disminuir los antipsicóticos. Se han observado casos de obesidad por todos estos compuestos, así como síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética tanto con los antipsicóticos clásicos como con clozapina.

Se ha descrito incremento del apetito y el peso con las **fenotiazinas** y otros neurolépticos atípicos (**risperidona**, **clozapina** y, especialmente, **olanzapina**).

f) **Aparato digestivo:** Aunque muchos neurolépticos, fundamentalmente las **fenotiazinas** ejercen una acción antiemética, se han descrito casos de náuseas y vómitos con fármacos como la **clozapina** o la **risperidona**. La **clorpromazina** y otros neurolépticos pueden causar ictericia colestática, a la que acompañan fiebre, náuseas, dolor abdominal, prurito y elevación de las enzimas hepáticas. En esta situación se debe retirar el fármaco, remitiendo el cuadro a las 2-4 semanas de hacerlo. Se han notificado varios casos de pancreatitis asociada al tratamiento con **clozapina**. Incremento de tres o más veces en las pruebas de función hepática en el 5 % de los pacientes en tratamiento con **sertindol**.

g) **Sangre:** Algunos medicamentos como la **clozapina** (0,7-0,9%) y las **fenotiazinas** alifáticas y piperidínicas pueden inducir una agranulocitosis. La mayoría de los casos de agranulocitosis por **clozapina** aparece dentro de las primeras 18 semanas. Se debe distinguir la fiebre que aparece como consecuencia de una infección por este trastorno de otras causas de fiebre, como una infección intercurrente sin afectación hematológica o la fiebre transitoria que se ha descrito como efecto adverso aislado.

h) **Ojos:** Midriasis y visión borrosa por sus efectos antimuscarínicos. Pueden producirse pigmentaciones oculares con las fenotiazinas, con opacificación de la córnea, la conjuntiva o el cristalino, lo que en ocasiones se asocia a pigmentación cutánea. De hecho todos los enfermos que han recibido una dosis total superior a los 600 g de **clorpromazina** o **tioridazina** presentan estas pigmentaciones. Se ha descrito casos de retinopatía pigmentaria con las **fenotiazinas**, fundamentalmente con las **piperidínicas** (**tioridazina**), siendo mucho más raras con las **alifáticas** (**clorpromazina**), así como no se han notificado para el grupo de la piperazina. Aún es más rara la aparición de cataratas, lo que fundamentalmente se ha detectado con la **clorpromazina**.

i) **Aparato genitourinario:** Se han descrito casos de retención urinaria. Impotencia y disfunción eyaculatoria con las **fenotiazinas**, más frecuente con **tioridazina** (60 %) que con otros antipsicóticos (25 %). El efecto bloqueante -adrenérgico de las fenotiazinas pueden explicar los casos descritos de priapismo. Estos antipsicóticos también pueden causar disfunción orgásmica. Por otra parte, la disfunción sexual y el priapismo son mucho más raros con otros neurolépticos tales como las butirofenonas (**haloperidol**), las difenilbutilpiperidinas (**pimozida**) o los tioxantenos (**zuclopentixol**). Alteraciones en la eyaculación con **sertindol**.

j) **Aparato respiratorio:** La congestión nasal es el efecto adverso que más se asocia al empleo de **sertindol**.

31.2. *Empleo de los neurolépticos en el embarazo*

Las fenotiacinas se han empleado en el embarazo como antieméticos. El consumo de **clorpromazina (C)** al final del embarazo se ha visto que puede ocasionar hipotonía, letargia, ictericia, íleo paralítico y síndrome extrapiramidal con temblores, espasticidad e hiperreflexia. Este último proceso también se ha podido apreciar en recién nacidos cuya madre estaba consumiendo **flufenazina (C)**, **trifluoperazina (C)** y **tioridazina (C)**. Diversos estudios no han conseguido demostrar definitivamente la existencia de efectos teratógenos con las fenotiacinas, aunque persisten muchas dudas. En un estudio, de todas formas, se pudo relacionar la toma de **perfenazina (C)** con malformaciones cardiovasculares, aunque este resultado no es definitivo. En conclusión, no están contraindicadas la flufenazina y la clorpromazina durante el embarazo, salvo a su término.

Se ha declarado un caso de letargia en un lactante cuya madre estaba medicándose con clorpromazina, por ello, si la madre está ingiriendo este medicamento debe vigilarse al niño para detectar la presencia de letargia. Por otro lado, se sabe que la clorpromazina puede ser causante de galactorrea en adultos. Aunque no existe bibliografía sobre la flufenazina o la perfenazina al respecto es de pensar que su efecto puede ser similar al de la clorpromazina.

El **droperidol (C)** se ha empleado como sedante y antiémético, así como para la realización de cesáreas sin deprimir la función respiratoria en el recién nacido. Por otra parte, con la bibliografía existente no se ha podido demostrar definitivamente ningún efecto nocivo del **haloperidol (C)** en el embarazo. Por ahora se desconocen las alteraciones que pueden producirse en la lactancia con la ingesta de butirofenonas.

Los estudios realizados en animales no han demostrado que la **clozapina (B)** produzca efectos adversos en el feto. La clozapina puede producir sedación, dis-

minución de la succión, inquietud e irritabilidad, crisis convulsivas e inestabilidad cardiovascular en el lactante.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos con **risperidona (C)**, aunque se ha descrito un caso de agenesia de cuerpo calloso, así como aunque no se ha apreciado que sea teratogénica en animales, sí se ha hallado un incremento en la mortalidad de las crías en los primeros días tras el parto.

En cuanto el **zuclopentixol (C)**, existe poca bibliografía al respecto, desconociéndose igualmente el riesgo potencial de su ingesta en la lactancia.

31.3. Interacciones con los neurolépticos

Adrenalina: Al asociar a esta catecolamina el *haloperidol*, pasan a predominar sus efectos β -adrenérgicos, lo que puede conllevar una hipotensión paradójica.

Analgésicos: *Indometacina* y otros AINEs con *haloperidol*.

Antiarrítmicos: *Digoxina* y *quinidina* con *tioridazina*.

Antibióticos: *eritromicina* con *clozapina*.

Anticolinérgicos: Los fármacos *anticolinérgicos* pueden bloquear la acción de los antipsicóticos, tanto por oponerse a su acción farmacodinámica como por disminuir la absorción de algunos neurolépticos. Por otra parte, su combinación puede ocasionar ileo paralítico e incluso golpe de calor, que pueden ser mortales. Por ello, aunque frecuentemente se combinen ambos tipos de fármacos al iniciar un tratamiento con neurolépticos, esto está desaconsejado salvo en determinados casos.

Antidepresivos: *Antidepresivos tricíclicos* y diversos *ISRS* con *fenotiazinas* y *haloperidol*. *Trazodona* e *IMAOs* con *fenotiazinas*. *Fluoxetina* y *fluvoxamina* con *clozapina*. *Amitriptilina* con *risperidona*.

Antiepilépticos: *Barbitúricos* y *ácido valproico* con *fenotiazinas*. *Carbamacepina*, *barbitúricos* y *fenitoína* con *butirofenonas* (*haloperidol*). *Carbamacepina* con *risperidona* y *olanzapina*. *Clozapina* con *carbamacepina* y *fenitoína*.

Antihipertensivos: β -bloqueantes con *fenotiazinas*. *Clonidina* con *fenotiazinas*. Algunos neurolépticos, como el **zuclopentixol** pueden anular los efectos antihipertensivos de la **guanetidina** por lo que se deberá evitar esta combinación.

Antiparkinsonianos: *Dopaminérgicos* con neurolépticos en general.

Antituberculosos: *Rifampicina* e *isoniacida* con *haloperidol*.

Antiulcerosos: *Cimetidina* con *clorpromazina*.

Antivirales: *Clozapina* y *pimozida* con *ritonavir*.

Bromocriptina: Los neurolépticos bloquean la acción de *bromocriptina* en el tratamiento de los adenomas hipofisarios.

Catecolaminas: Los antipsicóticos pueden invertir experimentalmente la acción presora de la *adrenalina*. Debido al riesgo de que esta catecolamina ejerza un efecto opuesto al buscado (hipotensión), se debe monitorizar intensivamente al paciente, especialmente cuando se administran *clorpromazina*, *tioridazina* o *clozapina*. La muerte de una paciente de 27 años tras combinar tioridazina y fenilpropanolamina, aún sin conocer realmente la causa de este suceso, desaconseja el empleo conjunto de ambos fármacos.

Diazóxido: La combinación de este fármaco con *fenotiazinas* puede conllevar hiperglucemia.

Disulfiram: Con *perfenazina*.

Drogas de abuso: Depresores centrales con *alcohol*. *Fenotiazinas* con *opioides* y *anfetaminas*. *Naltrexona* con *tioridazina*.

Hipnóticos y sedantes: *Zolpidem* con las *fenotiazinas*. *Clozapina* con *benzodiacepinas*.

Litio: Descrito en el apartado dedicado a este fármaco.

Neurolépticos entre sí: *Fenotiazinas*, por interacción metabólica, pueden incrementar el riesgo de toxicidad por *risperidona*. La combinación de *fenotiazinas* con *droperidol* se relaciona con agranulocitosis por causa desconocida.

Clozapina puede reducir el metabolismo de *risperidona* incrementando su riesgo de toxicidad.

Opiáceos: Se debe tener precaución al combinar *naltrexona* con *tioridazina*, ya que puede aumentar excesivamente su efecto sedante.

31.4. *Intoxicaciones por neurolépticos*

Clínica

A diferencia de lo visto con otros fármacos, la mayor parte de las reacciones adversas por antipsicóticos, aunque se dan más intensamente y con más frecuencia a concentraciones elevadas, también pueden aparecer con dosis y niveles terapéuticos. Por ello, en este apartado nos ocuparemos prácticamente sólo del manejo y

tratamiento de la intoxicación por los neurolépticos. Previamente se debe indicar que estos fármacos son habitualmente bastante seguros aún a dosis muy elevadas. Las muertes son muy raras y suelen ser provocadas por **tioridazina** y **mesoridazina**, que son las fenotiacinas más cardiotoxicas. La clínica más común es la neurológica, siendo la hipotensión ortostática el trastorno no neurológico más frecuente.

Tratamiento

En este caso el lavado gástrico y el carbón activado están indicados. La diuresis forzada no es eficaz. Debido a su importante unión a las proteínas la hemoperfusión y la hemodiálisis no suelen desempeñar un importante papel. Si se requiere un vasoconstrictor en caso de hipotensión grave o shock, no se deben emplear la adrenalina ni la dopamina, ya que al bloquear los neurolépticos los receptores -adrenérgicos la acción más importante de aquellos vasopresores va a ser la vasodilatación al actuar preferentemente sobre los β -adrenoceptores. En estos casos, estarán indicados el metaraminol, la noradrenalina o la fenilefrina. El tratamiento de las arritmias cardíacas es similar al empleado para las intoxicaciones por antidepresivos tricíclicos.

32. NITROVASODILADORES

32.1. Efectos adversos

A continuación se citarán los efectos adversos causados o que parecen ser causados por los nitratos, en alguna ocasión se citarán algunos trastornos producidos por los nitritos.

- a) **Aparato digestivo:** Náuseas, vómitos, dolor abdominal.
- b) **Sistema nervioso central:** Cefaleas, aprensión, inquietud psicomotora, astenia, vértigo, mareos.
- c) **Aparato cardiovascular:** Taquicardia, malestar retroesternal, palpitaciones, hipotensión, síncope, colapso.
- d) **Piel:** Exantemas, dermatitis exfoliativa, enrojecimiento, dermatitis de contacto con los parches de **nitroglicerina**, sensación quemante oral con la administración de nitroglicerina por vía sublingual. Palidez, sudor frío, perspiración.
- e) **Sangre:** Metahemoglobinemia con elevadas dosis de **nitritos**, que debe ser tratada con flujo elevado de oxígeno y azul de metileno a dosis de 1 a 2 mg/kg i.v.. Aunque se puede requerir una mayor dosis de azul de metileno, se puede correr el riesgo de que éste mismo cause metahemoglobinemia.

f) Aparato musculoesquelético: Tirón muscular.

32.2. Empleo de los nitrovasodilatadores en el embarazo

El tratamiento con estos compuestos está bastante limitado, de hecho no se han publicado datos de interés sobre los efectos de **mononitrato de isosorbide (C)** y **dinitrato de isosorbide (C)** en la gestación. Aunque tampoco suele administrarse **nitroglicerina (C)** durante el embarazo, se ha empleado ocasionalmente para el tratamiento de la hipertensión inducida por la gestación y excepcionalmente para el tratamiento del angor o del infarto de miocardio sin apreciarse ningún tipo de trastorno en los recién nacidos. Al igual que con la anterior existen dudas si el **nitrito de amilo (C)** puede inducir la aparición de malformaciones congénitas.

32.3. Interacciones de los nitrovasodilatadores

Antimigrañosos: *Alcaloides del cornezuelo y nitroglicerina.*

32.4. Intoxicación por nitrovasodilatadores

Clínica

Mientras que los adultos con angor en tratamiento con estos fármacos pueden presentar signos de fracaso circulatorio con ingestas superiores a los 5 mg/kg al día, los niños que ingieren accidentalmente grandes cantidades de nitratos suelen presentarse cianóticos por metahemoglobinemia con o sin letargia. La metahemoglobinemia es mucho más rara en el primer caso. Asimismo, en situaciones de intento de suicidio con nitratos, el paciente adulto puede hallarse también letárgico, agitado, desorientado, cianótico, comatoso o/y convulsionando. La piel aparece en ocasiones eritematosa o, como se ha citado, cianótica. Las conjuntivas, a su vez, pueden estar eritematosas y la presión intraocular incrementada. Son comunes las náuseas y los vómitos.

Empleando las pruebas complementarias se puede observar una acidosis con anion gap, una PO_2 normal y una PCO_2 baja y niveles normales de potasio y glucosa. En el ECG inicialmente se evidencia una taquicardia, que evoluciona según el grado de hipoxemia a bradicardia, ritmo ventricular y asístole. Lo ideal es poder determinar el nivel de metahemoglobinemia, aunque como orientación se puede comparar con la aplicación de una gota de sangre sobre un papel blando de filtro, si la sangre se conserva marrón en comparación con una muestra control es que la metahemoglobinemia es superior a un 15 %. Los pacientes comatosos suelen tener unos niveles de más de un 30 %.

Tratamiento

En caso de fracaso circulatorio se debe evitar el tratamiento con epinefrina y agentes vasoconstrictores, por lo que el soporte con fluidos es esencial. Como ocurre en otras intoxicaciones, se realizará lavado gástrico o inducción del vómito dependiendo del nivel de conciencia. El carbón activado y los catárticos son también útiles. Cuando la metahemoglobinemia es superior al 30 % se administrará azul de metileno (1-2 mg/kg), que puede revertir rápidamente a una metahemoglobinemia de grado moderado. El intercambio sanguíneo está indicado en la intoxicación infantil, el fracaso con azul de metileno tras 30-60 minutos, la coexistencia de un déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y la presencia de niveles de metahemoglobina superiores al 70 %.

33. OPIACEOS Y SUS ANTAGONISTAS

33.1. *Efectos adversos*

a) Aparato respiratorio

Analgésicos: Depresión respiratoria.

Antagonistas opioides: Edema pulmonar asociado a **naloxona**. **Naltrexona:** tos, ronquera, rinorrea o congestión nasal, hemorragias nasales, problemas sinusales, estornudos y/o dolor de garganta.

b) Aparato cardiovascular

Analgésicos: Bradicardia, palpitaciones, hipotensión ortostática, colapso cardiovascular a altas dosis. Hipotensión transitoria tras su administración intravenosa. Altas dosis de **pentazocina** pueden inducir hipertensión y taquicardia.

Antagonistas: Se ha asociado a **naloxona:** hipotensión, hipertensión, bradicardia y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia y fibrilación ventriculares. Elevación de la presión arterial y palpitaciones con **naltrexona**.

c) Aparato musculoesquelético

Analgésicos: Rigidez muscular.

Antagonistas: Mialgias y artralgias con **naltrexona**.

d) Aparato digestivo

Analgésicos: Náuseas, vómitos, estreñimiento. espasmo biliar. Incremento de las cifras de transaminasas, amilasa y LDH debido a su efecto constrictor del esfínter de Oddi.

Antidiarreicos: Anorexia, náuseas, vómitos, molestias abdominales, íleo paralítico, megacolon tóxico, pancreatitis. Inflamación de las encías.

Antagonistas: Anorexia, náuseas y molestias gastrointestinales. Se han descrito con **naltrexona:** estreñimiento, diarrea, daño hepatocelular y/o elevación de las enzimas hepáticas.

e) Sistema nervioso central

Analgésicos: Somnolencia, confusión. Vértigo, inquietud psicomotora, cambios de humor, alucinaciones, euforia. Incremento de la presión intracraneal. A altas dosis puede producirse coma profundo. Mioclonía en pacientes con neoplasias malignas avanzadas tratados con elevadas dosis de morfina. Convulsiones con bajas y altas concentraciones de fentanilo y sulfentanilo, lo que podría deberse a la inhibición de los centros inhibidores corticales. Se ha descrito un caso de movimientos coreicos con metadona controlados al retirar la medicación.

Antidiarreicos: Cefaleas, somnolencia, mareos, inquietud psicomotora, euforia, depresión, adormecimiento de las extremidades.

Antagonistas: Se han asociado a **naloxona:** deterioro cognitivo, alteraciones de la conducta con irritabilidad, ansiedad, tristeza, dificultades para concentrarse, mareos, parestesias, bostezos. Por otro lado, se han descrito con **naltrexona:** insomnio, astenia, ansiedad, disforia y cefaleas. Esta clínica sugiere además posible privación en pacientes físicamente dependientes de fármacos opiáceos, pudiendo aparecer después de 5 minutos tras la administración de naltrexona y persistir hasta 48 horas. El tratamiento no debe comenzarse pues hasta que el paciente no se haya desintoxicado completamente, esté libre de síntomas de abstinencia y haya estado sin tomar opiáceos de 7 a 10 días después de haber hecho uso de un opiáceo de acción relativamente corta como la heroína, o durante más tiempo, en el caso de tratarse de un opiáceo de acción larga como la metadona.

f) Aparato genitourinario

Analgésicos: Dificultad en la micción, espasmo ureteral. Deterioro de la función sexual con metadona.

Antagonistas: Disfunción sexual asociada a naltrexona.

g) Piel

Analgésicos: Sudoración, enrojecimiento facial. Por el efecto liberador dosis-dependiente de histamina que tienen la morfina, la meperidina, la codeína y

otros compuestos afines pueden producirse urticaria, prurito y dermatitis de contacto. Necrolisis epidérmica tóxica con pentazocina.

Antidiarreicos: Angioedema, urticaria y prurito, como reacciones de hipersensibilidad.

Antagonistas: Sudoración con **naloxona** y exantemas y púrpura trombocitopénica con **naltrexona**.

h) Ojos

Analgésicos: Miosis.

i) Sistema endocrino-metabólico

Analgésicos: Hipoadrenalismo en pacientes en tratamiento prolongado con metadona, lo que podría deberse a la disminución de la secreción de ACTH.

j) Sangre

Analgésicos: Agranulocitosis con pentazocina.

Antagonistas: Trombocitopenia con **naltrexona**.

k) Otros

Analgésicos: Sequedad de boca. Reacciones anafilácticas tras la administración intravenosa de morfina. Dependencia, tolerancia.

33.2. *Empleo de los opiáceos y sus antagonistas en el embarazo*

La administración de los fármacos anestésicos generales **alfentanilo (C)** y **fentanilo (B)** durante la gestación no se asocia a un incremento de anomalías congénitas en el ser humano ni en animales de experimentación, aunque no se tienen datos suficientes sobre su empleo en el primer trimestre. La administración extradural de alfentanilo se ha relacionado con una disminución de los tonos musculares activo y pasivo del recién nacido a los 15-30 minutos del parto, aunque no se han observado diferencias significativas en cuanto a la valoración del Apgar. También se ha descrito un caso de depresión respiratoria tras la aplicación de anestesia epidural con fentanilo. A pesar de ello, en un estudio con este fármaco se comprobó que su administración por vía intravenosa no alteraba, al comparar con un grupo control, las frecuencias cardíaca y respiratoria, la presión arterial ni la evaluación neurológica del recién nacido. El uso de alfentanilo y fentanilo es compatible con la lactancia.

Aunque se han notificado defectos congénitos en niños cuyas madres consumieron **difenoxilato (C)** en el primer trimestre, la proporción de estos casos es bastante pequeña y no apoya la existencia de teratogenicidad. Por otro lado, podría haber una asociación entre la aparición de malformaciones cardiovasculares y la ingesta de **loperamida (B)** durante la gestación. Se debe ser cauto al prescribir estos dos fármacos durante la lactancia, sólo haciéndolo cuando su aporte está plenamente justificado.

El tratamiento con **meperidina (B)** no conlleva serias consecuencias salvo si se emplea de forma prolongada o a elevadas dosis al final del embarazo, situaciones en que habría que calificarla con una **(D)**. Si se administra en el momento del parto se debe tener en cuenta que puede producir depresión respiratoria en el recién nacido, máxime si se administra a elevadas concentraciones o si se hace una hora o más antes del nacimiento, alcanzando su mayor pico de acción cuando se administra 2-3 horas antes del mismo. Por otra parte, su administración en el primer trimestre de la gestación podría ser la causante de algunos casos notificados de hipospadias. No existen datos que contraindiquen su empleo en la lactancia. Otro analgésico, la **pentazocina (B)**, puede producir síndrome de privación del recién nacido y retraso del crecimiento intrauterino.

La aparición de malformaciones respiratorias y posiblemente de otro tipo podría estar relacionada con el consumo de **codeína (C)** en el primer trimestre. Como en los casos anteriores puede producir depresión respiratoria en el recién nacido, y se han declarado también trastornos por privación. Esta clínica puede también producirla el consumo prolongado de **metadona** que se podría catalogar en el grupo **(D)** en este caso y en el **(B)** si no se emplea de forma mantenida ni a altas dosis. Aunque los síntomas de abstinencia en el recién nacido no suelen perdurar más de 48 horas, pueden mantenerse hasta incluso de 7 a 14 días tras el parto. Otra alteración que causa la metadona es el retraso del crecimiento intrauterino. También se ha relacionado su administración con un incremento de mortalidad neonatal, incidencia de muerte súbita del recién nacido, ictericia y trombocitosis. La administración de codeína y metadona es compatible con la lactancia. El tratamiento con **morfina (B)** en el parto está en desuso, ya que ha sido sustituida por otros fármacos, entre otros la meperidina y la pentazocina, que parecen causar una menor depresión respiratoria.

En cuanto a su antagonista por antonomasia, la **naloxona (B)**, este compuesto, además de para la intoxicación por opioides, se emplea para revertir los efectos de los opioides utilizados durante el parto. Debido al riesgo de insuficiencia respiratoria fatal que puede causar al niño, no debe administrarse hasta después de que este haya nacido, salvo si existe clínica de toxicidad evidente.

33.3. *Interacciones con los opiáceos*

Antidepresivos: IMAOs con **meperidina**.

Antiepilépticos: *Fenobarbital* con *meperidina* y *metadona*. *Carbamacepina* con *metadona*. Por último, *fenitoína* con *metadona* y, en menor grado, *meperidina*.

Antiparkinsonianos: **Selegilina** con **meperidina**.

Antituberculosos: *Rifampicina* y *metadona*.

Antiulcerosos: *Cimetidina* con *meperidina* y *fentanilo*.

Antivirales: *Ritonavir* puede inducir un incremento de las concentraciones de *meperidina*.

Drogas de abuso: *Alcohol* con *meperidina*. *Tabaco* con *pentazocina*.

Neurolépticos: *Clorpromazina* con *meperidina*.

33.4. *Intoxicación medicamentosa*

Ver apartado de drogas de abuso.

34. RELAJANTES Y BLOQUEANTES MUSCULARES

En este grupo se encuentran los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (tubocurarina, metocurina, galamina, bromuro de pancuronio, besilato de atracurio y bromuro de vecuronio) y despolarizantes (succinilcolina), los inhibidores de la colinesterasa (bromuro de hexafluorenio), los relajantes de acción central (carisoprodol, ciclobenzaprina, metocarbamol, baclofeno) y el dantroleno.

34.1. *Efectos adversos*

a) Sistema nervioso

Bloqueantes neuromusculares no despolarizantes: Relajación muscular prolongada y profunda, con depresión respiratoria hasta el punto de la apnea. Se debe descartar antecedentes de miastenia gravis.

Succinilcolina: Relajación muscular prolongada y profunda, que puede llegar a ocasionar apnea. Se deben descartar antecedentes de anormalidad de la pseudocolinesterasa, por el riesgo de que pueda desencadenarse la anterior reacción. Fasciculaciones musculares.

Bromuro de hexafluorenio: Parálisis muscular profunda y prolongada, que puede complicarse con la apnea.

Relajantes de acción central:

Baclofeno: Vértigos, mareos, ataxia, somnolencia, temblores, cefaleas, reacciones depresivas, insomnio, confusión, parestesias, tinnitus, alucinaciones, convulsiones, euforia, habla farfullante, rigidez, distonía y disartria.

Carisoprodol: Vértigos, mareos, ataxia, somnolencia, temblores, agitación, irritabilidad, cefaleas, reacciones depresivas, síncope, insomnio.

Ciclobenzaprina: Vértigos, mareos, ataxia, somnolencia, temblores, agitación, cefaleas, reacciones depresivas, insomnio, nerviosismo, confusión, parestesias, hipertonía, tinnitus, desorientación, ansiedad, alucinaciones, convulsiones, marcha alterada.

Metocarbamol: Vértigos, mareos, somnolencia, cefaleas, convulsiones.

Dantroleno: Son frecuentes la somnolencia, los mareos y la astenia. Alteraciones del habla, convulsiones, cefaleas, insomnio, depresión, confusión, nerviosismo.

b) Sistema cardiovascular

Bloqueantes neuromusculares no despolarizantes: Hipotensión, palpitaciones y colapso circulatorio por liberación de histamina.

Succinilcolina: Bradicardia, taquicardia, hipertensión, hipotensión, parada cardíaca, arritmias.

Bromuro de hexafluorenio: Bradicardia, taquicardia, hipertensión, hipotensión, parada cardíaca.

Relajantes de acción central:

Baclofeno: Hipotensión, palpitaciones, síncope.

Carisoprodol: Taquicardia, hipotensión.

Ciclobenzaprina: Taquicardia, hipotensión, arritmias, hipertensión.

Dantroleno: Taquicardia, flebitis, presión arterial errática, pericarditis.

c) Piel

Bloqueantes neuromusculares no despolarizantes: Eritema, edema, enrojecimiento. Exantemas.

Succinilcolina: Exantemas.

Relajantes de acción central:

Baclofeno: Exantema, prurito.

Carisoprodol: Exantema, eritema multiforme, prurito, erupción fija medicamentosa.

Ciclobenzaprina: Exantema, urticaria, edema, alopecia.

Metocarbamol: Exantema, urticaria y prurito.

Dantroleno: Aumento anormal del peso, exantema acneiforme, prurito, urticaria, erupción eccematoide, sudoración.

d) Aparato respiratorio

Bloqueantes neuromusculares no despolarizantes: Broncoespasmo.

Succinilcolina: Depresión respiratoria.

Bromuro de hexafluorenio: Broncoespasmo.

Relajantes de acción central:

Baclofeno: Congestión nasal.

Carisoprodol: Episodios asmáticos, edema angioneurótico.

Ciclobenzaprina: Disnea.

Metocarbamol: Congestión nasal.

Dantroleno: Derrame pleural.

e) Ojos

Succinilcolina: Incremento de la presión intraocular.

Bromuro de hexafluorenio: Incremento de la presión intraocular.

Relajantes de acción central:

Baclofeno: Visión borrosa, nistagmus, estrabismo, miosis, midriasis, diplopía.

Metocarbamol: Visión borrosa, conjuntivitis.

Dantroleno: Alteraciones visuales, diplopía, lagrimeo.

f) Aparato digestivo

Relajantes de acción central:

Baclofeno: Náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, anorexia, dolor abdominal. Elevación de AST y fosfatasa alcalina.

Carisoprodol: Náuseas, vómitos, hipo, molestias epigástricas.

Ciclobenzaprina: Náuseas, vómitos, estreñimiento, dispepsia, gastritis, flatulencia, ageusia. Ileo paralítico, hepatitis, ictericia.

Metocarbamol: Náuseas, molestias epigástricas.

Dantroleno: Frecuentes casos de diarrea, que puede ser transitoria, desaparecer al disminuir la dosis o requerir la retirada del fármaco. Estreñimiento, hemorragia gastrointestinal, anorexia, disfagia, irritación gastrointestinal, molestias abdominales. Hepatitis.

g) Sangre

Relajantes de acción central:

Carisoprodol: Se han asociado leucopenia y pancitopenia, aunque no parece que éste sea el causante. Eosinofilia.

h) Aparato genitourinario

Relajantes de acción central:

Baclofeno: Retención urinaria, frecuencia urinaria, enuresis, disuria, nicturia, hematuria. Impotencia.

Ciclobenzaprina: Retención urinaria. Alteración de la libido, impotencia.

Dantroleno: Polaquiuria, hematuria, cristaluria, trastornos de la erección, incontinencia urinaria, nicturia, disuria, retención.

i) Otros

Bloqueantes neuromusculares no despolarizantes: Reacciones anafilactoides.

Succinilcolina: Hipertermia maligna, salivación excesiva, mioglobinemia, mioglobinuria.

Bromuro de hexafluorenio: Hipertermia, salivación, reacciones de hipersensibilidad.

Relajantes de acción central:

Carisoprodol: Fiebre, reacciones anafilactoides.

Ciclobenzaprina: Sequedad de boca. Astenia. Sudoración.

Metocarbamol: Fiebre.

Dantroleno: Es frecuente el malestar general. Mialgias, dolores de espalda, escalofríos, fiebre.

34.2. Empleo de los relajantes y bloqueantes musculares en el embarazo

Ni los estudios experimentales con animales ni los realizados con datos obtenidos de madres que consumieron **ciclobenzaprina (B)** o **metocarbamol (C)** durante el primer trimestre sugieren que estos fármacos sean teratógenos. No se han realizado estudios de transcendencia para conocer los efectos de **baclofeno (C)** en la gestación humana.

En relación con la **succinilcolina (C)**, el hecho de que los niveles de pseudocolinesterasa se hallen descendidos en el embarazo sugiere la posibilidad de una mayor sensibilidad al fármaco. De todas formas, existe escasa literatura acerca de la acción de este bloqueante despolarizante durante la gestación. Se debe también reseñar el riesgo de producir atonía y flacidez en el recién nacido cuando se emplea, tal como ocurre en las cesáreas, durante el momento del parto. Tampoco se conocen datos definitivos sobre el **dantroleno (C)**, aunque como ocurre con los fármacos citados de efecto poco aclarado, es preferible no emplearlo salvo si es imprescindible. Este mismo precepto puede aplicarse a **bromuro de pancuronio (C)**, **besilato de atracurio (C)** y **bromuro de vecuronio (C)**.

Las concentraciones de baclofeno o metocarbamol que se alcanzan en la leche materna no son lo suficientemente elevadas para poder provocar efectos en el lactante. Sí hay que tener en cuenta en cambio que la concentración láctea de carisoprodol puede ser de 2 a 4 veces superior a la del plasma.

34.3. Interacciones de los relajantes y bloqueantes musculares

Antiarrítmicos: *Quinidina y bloqueantes neuromusculares.*

Antibióticos: **Bloqueantes neuromusculares y aminoglicósidos.**

Antidepresivos: *Fenelzina con succinilcolina.*

Antimicóticos: *Bloqueantes neuromusculares y anfotericina B.*

Antihipertensivos: *Verapamilo* y quizás otros antagonistas del calcio con bloqueantes neuromusculares como *pancuronio* y *vecuronio*.

Antiepilépticos: *Bloqueantes no despolarizantes y sulfato de magnesio.*

34.4. Intoxicaciones por relajantes y bloqueantes musculares

a) Intoxicación por dantroleno

Clínica

Puede producir síntomas de astenia, confusión y alucinaciones. A la exploración habitualmente se aprecia letargia y debilidad, aunque el paciente puede estar también agitado.

Tratamiento

Se han descrito pocos casos y éstos han evolucionado bien con el tratamiento adecuado. Este consiste en la monitorización cardíaca conservando permeables las vías respiratorias. El lavado gástrico está indicado, así como posteriormente el carbón activado y un catártico. Debido a que se pueden formar cristales de dantroleno, en ocasiones se requiere la administración de soluciones de cristaloideos para conservar correctamente la función renal. Si de todas formas se producen cristales en la orina, se administrará un volumen más elevado de soluciones cristaloideas.

b) Intoxicación por baclofeno

Clínica

Tras la ingesta de cantidades elevadas de baclofeno el paciente puede pasar tras una fase de agitación al estado de coma. En este caso, se puede desarrollar apnea con depresión del SNC. También se han notificado convulsiones, hipertensión y bradicardia sinusal. A la exploración se hallan signos de disfunción del SNC, con apnea, parálisis flácida, “ojos de muñeca” ausentes y pupilas fijas. El paciente puede no recuperar la conciencia o la función muscular voluntaria durante varios días. Otros trastornos son la hipo o hipertensión, las convulsiones, la hipotermia y las sacudidas clónicas.

Tratamiento

Como en otras intoxicaciones con depresión de la conciencia es necesario asegurarse de que las vías respiratorias no están excluidas, así como también hay

que hacer una monitorización cardíaca al paciente, conservando una vía de acceso a la sangre venosa periférica. En caso de estado mental alterado se debe administrar nitroprusiato sódico; en las bradiarritmias, la atropina, aunque en ocasiones hay que implantar un marcapasos.

En cuanto a las convulsiones, se debe administrar diazepam o lorazepam, o, en caso de que éstos hayan fracasado, una dosis de carga de fenitoína. También se han tratado las convulsiones mioclónicas con agentes bloqueantes neuromusculares, aunque es recomendable realizar un EEG para cerciorarse de que el enfermo no presenta un status epiléptico en el tiempo que los músculos se hallan paralizados.

La diuresis forzada, producida mediante la infusión de soluciones con cristaloideos junto a diuréticos de asa incrementa la eliminación del baclofeno. Aunque la eliminación extracorpórea no se ha utilizado previamente, debe ser teóricamente efectiva, ya que el baclofeno no se une de forma considerable a las proteínas plasmáticas.

35. VITAMINAS Y ANALOGOS

Aparte de las vitaminas trataremos en este capítulo el ácido retinoico (ácido de la vitamina A) y sus formas (tretinoína e isotretinoína), así como el derivado de aquel ácido, el etretinato.

35.1. *Efectos adversos*

a) Sistema nervioso

Retinoides: Cefaleas, somnolencia, cambios de humor, depresión, hipertensión intracraneal benigna.

Vitamina B:

Vitamina B₁: Debilidad, inquietud psicomotora.

Acido nicotínico: Cefaleas, sensación transitoria de inquietud.

Piridoxina: Parestesias, somnolencia.

Vitamina C: Mareos.

Vitamina D: Astenia, cefaleas y somnolencia al comienzo del tratamiento. Irritabilidad y, raramente, psicosis con su administración prolongada.

Vitamina K: Raramente puede ocasionar mareos al administrarla parenteralmente.

b) Aparato digestivo

Retinoides: Síntomas gastrointestinales. Elevación de las enzimas hepáticas. Se han visto casos de hepatitis aguda, ictericia colestática, fibrosis, necrosis y fibrosis hepáticas en pacientes tratados con etretinato, aunque esta hepatotoxicidad no se ha observado con **isotretinoína**.

Vitamina B:

Vitamina B₁: Náuseas, hemorragias gastrointestinales.

Acido nicotínico: Activación de una úlcera péptica, ictericia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea. Hepatotoxicidad, incluso a las bajas dosis de 750 mg al día durante 3 meses. Anormalidades en las pruebas hepáticas.

Vitamina B₁₂: Diarrea leve transitoria.

Vitamina C: Erosión dental en un paciente que tomaba altas dosis en forma de chicle durante 3 años. Diarrea a elevadas dosis.

Vitamina D: Pueden aparecer de forma temprana náuseas, vómitos, estreñimiento y sabor metálico. Más tarde, pérdida de peso, elevación de las transaminasas o pancreatitis.

Vitamina K: Hiperbilirrubinemia en el recién nacido, fundamentalmente prematuro, siendo este efecto más frecuente con los derivados solubles de la menadiona.

c) Aparato musculoesquelético

Retinoides: Hiperóstosis esquelética, que puede acompañarse de artralgias, mialgias y rigidez, cierre prematuro de las epífisis en niños.

Vitamina D: Mialgias y dolores óseos.

d) Sistema endocrino-metabólico

Retinoides: Hipercalcemia, elevación de la glucemia. Incremento del VLDL-colesterol y, en menor medida, del LDL-colesterol, con reducción de los valores de HDL-colesterol. Estos efectos son superiores con **isotretinoína** que con **etretinato**. Se ha descrito un caso de pancreatitis con hipertrigliceridemia asociado a **isotretinoína**.

Vitamina B:

Acido nicotínico: Disminución de la tolerancia a la glucosa, hiperuricemia.

Piridoxina: Disminución de los niveles de ácido fólico.

Vitamina B₁₂: Hipokaliemia.

Vitamina D: Poliuria y polidipsia, disminución de la libido, hipercolesterolemia.

e) Aparato génito-urinario

Retinoides: Hipercalciuria.

Vitamina C: Altas dosis pueden inducir la aparición de cálculos renales de urato, si la orina se mantiene con un pH ácido durante el tratamiento.

Vitamina D: Nicturia, elevación del BUN, proteinuria.

f) Ojos

Retinoides: Opacidades corneales, alteraciones visuales, papiloedema por **isotretinoína**, alteraciones en la percepción de los colores, fotofobia, disminución de la visión nocturna. A pesar de lo indicado, en un seguimiento de 1 año de duración no se describió ninguna evidencia de toxicidad ocular con **etretinato**.

Vitamina B:

Acido nicotínico: Ambliopía tóxica, cistoedema macular.

Vitamina B₁₂: Atrofia del nervio óptico.

Vitamina D: Conjuntivitis, fotofobia.

g) Aparato respiratorio

Retinoides: Epistaxis. Se han descrito casos de sibilancias, derrame pleural eosinofílico, deterioro del asma previo, neumotórax recidivante, fibrosis intersticial y granuloma pulmonar con **isotretinoína**, así como derrame pleural y un caso de distrés respiratorio y fiebre con **tretinoína**. De hecho, en un estudio con voluntarios sanos se ha apreciado un deterioro de las pruebas respiratorias funcionales tras el tratamiento con isotretinoína.

Vitamina B:

Vitamina B₁: Molestias faríngeas, cianosis, edema angioneurótico, edema pulmonar.

Vitamina D: Rinorrea.

Vitamina K: Disnea, cianosis.

h) Piel

Retinoides: Fragilidad, eritema (sobre todo facial), prurito, exfoliación palmo-plantar, fotosensibilidad, sudoración, asociación a infecciones cutáneas. Se han descrito algunos casos de lesiones granulomatosas, exacerbaciones de eritrodermias, erupciones palmo-plantares, erupciones pruriginosas, foliculitis, e incluso una notificación de necrosis epidérmica fatal con **etretinato**. Paradójicamente se ha observado acné fulminans durante el tratamiento con **isotretinoína**, eficaz para esta patología en algunos casos. Hiper e hipopigmentación cutáneas con **tretinoína** tópica.

Vitamina B:

Vitamina B₁: Prurito, urticaria, sudoración.

Acido nicotínico: Enrojecimiento, queratosis nigricans, prurito, exantema, sequedad cutánea.

Vitamina B₁₂: Prurito, exantema, urticaria.

Vitamina D: Prurito.

Vitamina K: Exantemas, urticaria, reacciones eritematosas tras su administración repetida. Placas eritematosas pruriginosas, como reacción cutánea tardía tras su administración intramuscular. Sudoración profusa. Sensaciones transitorias de enrojecimiento.

i) Sistema cardiovascular-

Retinoides: Vasculitis. Derrame pericárdico, hipotensión con **tretinoína**.

Vitamina B:

Vitamina B₁: Colapso cardiovascular, edema pulmonar.

Acido nicotínico: Hipotensión.

Vitamina B₁₂: Edema pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva al inicio del tratamiento, trombosis vascular periférica.

Vitamina D: Hipertensión, arritmias cardíacas.

Vitamina K: Hipotensión transitoria, tras su administración parenteral.

j) Sangre

Retinoides: Incremento de la velocidad de sedimentación, trombocitopenia, agranulocitosis con **isotretinoína**, leucocitosis con **tretinoína** en pacientes con leucemia aguda promielocítica.

Vitamina B:

Vitamina B₁₂: Policitemia y trombosis periférica en el tratamiento de la anemia perniciosa.

Vitamina K: Hemolisis en pacientes con deficiencia de G-6-PD, tras administrarles **difosfato sódico de menadiol**.

k) Otros

Retinoides: Boca seca dolorosa, queilitis.

Vitamina B:

Acido fólico y ácido folínico: Reacciones de tipo alérgico.

Vitamina B₁₂: Shock anafiláctico, muerte. Dolor en el sitio de administración.

Vitamina C: Dolor en la zona de administración intramuscular o subcutánea.

Vitamina D: Hipertermia, calcificaciones ectópicas, sequedad de boca.

Vitamina K: Muerte tras la administración intravenosa de **fitonadiona**, dolor en la zona de inyección, reacciones anafilactoides.

35.2. Empleo de las vitaminas y análogos en el embarazo

Se puede afirmar que la ingesta de **vitamina A (A/X)** en el embarazo no supone riesgo de toxicidad cuando no se superan dosis de 8000 UI diarias, estando absolutamente contraindicado el empleo de mayores cantidades. Dosis superiores, fundamentalmente tratamientos prolongados con más de 25000 UI de vitamina A, pueden ser teratogénicas, causando microtia, alteraciones cerebrales y craneoencefálicas, micro y anoftalmía, labio leporino, acortamiento de los miembros, etc. No se ha observado una relación entre el consumo de **β-caroteno (C)** y algún tipo de defecto congénito.

Por otra parte, se debe ser precavido para no prescribir **etretinato (X)** o **isotretinoína (X)** durante el embarazo, ya que estos dos derivados de la vitamina A son altamente teratógenos, pudiendo ocasionar en un alto porcentaje de casos, entre otros, anomalías cerebrales, craneofaciales, esqueléticas y cardiovasculares, aborto y mortinatos. Estos dos compuestos están absolutamente contraindicados, no sólo en el embarazo, sino también coincidiendo con la lactancia. Debido a que son ampliamente utilizados por las mujeres jóvenes es recomendable aconsejar

sejar a estas pacientes que tomen simultáneamente anticonceptivos orales, con los que no parecen interaccionar estos productos. Además, no se pueden prescribir estos fármacos si no se han realizado pruebas del embarazo en las dos semanas anteriores al comienzo del tratamiento y éstos son negativos. Algunos autores recomiendan detener su administración al menos un mes antes de la concepción. Aunque la **tretinoína (B)** estaría por las mismas razones contraindicada por vía oral, el riesgo de aplicarla tópicamente durante el embarazo o la lactancia es mínimo.

El consumo a dosis terapéuticas de las vitaminas hidrosolubles (**tiamina (A)**, **riboflavina (A)**, **niacina (A)**, **ácido pantoténico (A)**, **piridoxina (A)**, **ácidos fólico (A)** y **folínico (C)**, **vitamin B₁₂ (A)** y **vitamina C (A)**) no causa daño fetal ni otras alteraciones en el recién nacido. El empleo de estas vitaminas en el embarazo y la lactancia está indicado en muchas ocasiones.

La administración de dosis terapéuticas de **vitamina D (A/D)** no representa tampoco problemas, únicamente el empleo de dosis tóxicas conlleva un riesgo para el feto. Aunque la **vitamina E (A)** no es tóxica para éste ni para la madre es muy raro el caso en que realmente esté indicada su utilización. Por último, en cuanto la administración de la vitamina K durante el embarazo, se debe evitar emplear la **menadiona (C)** o vitamina K₃, ya que puede ocasionar kernicterus, y, en los casos en que está indicado su utilización, administrar **fitonadiona (C)** o vitamina K₁ a dosis inferiores a 20 mg al día, con las que no se ha observado ningún tipo de toxicidad.

Ninguno de los compuestos citados están contraindicados en la lactancia a sus dosis habituales.

35.3. *Interacciones con vitaminas y análogos*

Anticoagulantes orales: *Vitamina E. Vitamina K.* También se han notificado dos casos de disminución de las concentraciones de *warfarina*, al asociar *ácido ascórbico* a este tratamiento.

Antiparasitarios: *Acido fólico y pirimetamina.*

Antiparkinsonianos: *Piridoxina y levodopa.*

Antiepilépticos: *Acido fólico y fenitoína.* Algunos trabajos sugieren que la *piridoxina* puede disminuir en ocasiones y de forma importante las concentraciones de *fenobarbital* y *fenitoína*.

Hierro: *Vitamina E. Acido ascórbico.*

35.4. Intoxicaciones con vitaminas y análogos

a) Intoxicación por vitamina A

Clínica

La intoxicación más frecuentemente producida por estos compuestos es la causada por la vitamina A, que puede ser de tipo agudo o crónico. La primera suele ser accidental y es más frecuente en niños, la segunda es fundamentalmente yatrogénica y es más propia de los pacientes adultos. La cantidad ingerida por los niños para que se produzca clínica de intoxicación aguda es de megadosis superiores a las 350.000 U.I., siendo muy excepcionales los casos observados en adultos a valores de más de 1 ó 2 millones U. I.

Los síntomas de la intoxicación aguda consisten en insomnio, irritabilidad, cefaleas, vómitos y protusión de las fontanelas relacionados con hipertensión intracraneal. Tras 24 a 72 horas de la aparición de estos síntomas se produce una descamación. La sintomatología de la intoxicación crónica es más variada y puede consistir en una serie de trastornos, algunos en relación con la hipertensión intracraneal benigna, de tipo constitucional (anorexia, fiebre, cefaleas, pérdida de peso), dermatológicos (alopecia, pigmentación, descamación, sequedad cutánea, rash maculopapuloso, prurito, etc.), músculoesqueléticos (artralgias, dolores óseos, rigidez muscular), oftálmicos (visión borrosa, conjuntivitis, úlceras corneales, diplopia, papiledema, exoftalmos) y psiquiátricos. Así como hepatoesplenomegalia, elevación de la presión del sistema nervioso central, oligomenorrea y anomalías en los datos de laboratorio (incremento de la fosfatasa alcalina, hipercalcemia, hipoprotrombinemia, leucopenia e hiperlipemias) y radiográficos (calcificaciones pericapsulares, ligamentosas y subperiósticas, áreas de neoformación e incluso desmineralización óseas).

Además de los signos anteriores se puede emplear para el diagnóstico el valor de las concentraciones de la vitamina en el suero. A pesar de ello no existe una buena correlación entre los depósitos hepáticos de vitamina A y sus niveles, ya que al comienzo de la intoxicación se acumulan grandes cantidades en el hígado sin traducirse esto en una elevación de las concentraciones hasta que se supera la capacidad de almacenamiento. Por ello, cuando se administran muy elevadas dosis durante períodos cortos de tiempo los niveles séricos pueden ser bajos, mientras que la ingesta de concentraciones algo superiores a las normales durante un tiempo prolongado puede causar un aumento considerable de estos valores.

Tratamiento

Es fundamentalmente sintomático (analgésicos, diuréticos, acetazolamida, manitol o incluso las punciones lumbares como tratamiento de la hipertensión

intracraneal), aparte de restringir la ingesta de vitamina A. De esta manera los síntomas suelen desaparecer a la primera semana, aunque pueden persistir el papiledema y las anomalías óseas durante meses. La única secuela importante que puede producirse son las alteraciones de la visión por atrofia óptica.

36. XANTINAS

36.1. Efectos adversos

Los efectos adversos son raros a niveles de teofilina inferiores a 20 µg/ml.

a) **Aparato digestivo:** Náuseas, vómitos, anorexia, epigastralgias, hematemesis, diarrea, irritación o sangrado rectales si se administra en forma de supositorios, elevación de la AST. Dosis terapéuticas de **teofilina** pueden producir reflujo gastroesofágico, pudiendo incrementar el riesgo de aspiración y por lo tanto agravar el broncoespasmo.

b) **Sistema nervioso:** Irritabilidad (sobre todo en niños), inquietud psicomotora, mareos, cefaleas, insomnio, hiperexcitabilidad, convulsiones, tirones musculares, depresión, habla farfullante, alteraciones de la conducta (mutismo, aislamiento, falta de respuesta) alternando con períodos de hiperactividad.

c) **Sistema cardiovascular:** Palpitaciones, taquicardia sinusal, taquicardia ventricular, extrasístoles, hipotensión, fracaso circulatorio, arritmias ventriculares vitalmente amenazantes. Su infusión rápida puede causar hipotensión marcada, síncope y muerte.

d) **Aparato respiratorio:** Taquipnea, parada respiratoria. Hiperventilación, al administrarse por vía intravenosa rápidamente.

e) **Sistema genitourinario:** Proteinuria, incremento de células tubulares y eritrocitos en el sedimento, deshidratación, retención urinaria en pacientes con patología prostática.

f) **Sistema endocrino-metabólico:** Hiperglucemia, SIADH.

g) **Piel:** Enrojecimiento, exantemas.

h) **Otros:** Fiebre.

36.2. Empleo de las xantinas en el embarazo

Parece existir una relación causal entre la administración de **aminofilina (C)**, **difilina (C)** y **teofilina (C)** durante el primer trimestre y la aparición de malformaciones cardiovasculares. Otros trastornos asociados a la teofilina son labio leporino, espina bífida y polidactilia. De todas formas, otros trabajos no han

encontrado una relación entre el consumo de teofilina y aminofilina y malformaciones congénitas. En pacientes con riesgo de parto prematuro la aminofilina parece eficaz en la prevención de la muerte perinatal y el síndrome del distrés respiratorio. Otro posible efecto de la aminofilina es el tocolítico. Además, se ha propuesto, a raíz de un estudio, que la administración de teofilina puede servir como profilaxis de la preeclampsia. Como complicación de este tratamiento pueden citarse un síndrome de dependencia con períodos de apnea en el recién nacido.

Aunque la razón concentraciones leche/plasma es de aproximadamente 2 para la difilina, su empleo no está contraindicado. Además, a pesar de que es posible que aparezca irritabilidad por la teofilina en un lactante cuya madre la esté consumiendo, este efecto no es suficientemente importante ni frecuente para rechazar su uso en este período.

36.3. Interacciones de las xantinas

Antiarrítmicos: *Propranolol, metoprolol, mexiletina, propafenona y verapamilo con teofilina.*

Antibióticos: *Ciprofloxacino, enoxacino, perfloxacino, troleoandomicina y eritromicina con teofilina.*

Antiepilépticos: *Fenobarbital y carbamacepina con teofilina.*

Antiparasitarios: *Tiabendazol y teofilina.*

Antituberculosos: *Teofilina con rifampicina.*

Antiulcerosos: **Cimetidina** con **teofilina**.

Antivíricos: *Interferón y ritonavir con teofilina.*

Disulfiram: *Con teofilina.*

Drogas de abuso: *Tabaco y teofilina.*

Hipnóticos: *Pentobarbital y secobarbital con teofilina.*

Hipouricemiantes: *Interacción entre alopurinol y teofilina.*

Litio: *Con teofilina y aminofilina.*

Pentoxifilina: Este fármaco puede incrementar las concentraciones séricas de *teofilina* por un mecanismo no bien conocido.

Ticlopidina: Incrementa el riesgo de toxicidad por *teofilina* al aumentar sus niveles séricos por inhibición de su metabolismo hepático.

36.4. *Intoxicaciones por xantinas*

Clínica

Las manifestaciones más comunes de la intoxicación por **teofilina** son gastrointestinales, cardiovasculares y neurológicas. Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal, taquiarritmias (auriculares y ventriculares), hipotensión, parada cardíaca, irritabilidad, temblor, letargia, convulsiones (20-50 % mortalidad, 25 % de status epiléptico) y coma. En las pruebas analíticas se puede observar ocasionalmente hipokaliemia, hiperglucemia y leucocitosis.

El rango terapéutico para la teofilina oscila entre 10 y 20 µg/ml, apareciendo los signos de toxicidad por encima de los 20-25 µg/ml. Cerca de un 75 % de los pacientes con niveles séricos superiores a 25 µg/ml experimentan toxicidad, aunque las complicaciones más serias (convulsiones, hipotensión, arritmias graves y parada cardíaca) no suelen presentarse hasta concentraciones séricas superiores a los 60 y 100 µg/ml, para los pacientes con o sin tratamiento crónico, respectivamente. De todas formas, las crisis convulsivas pueden aparecer a menores valores cuando existen antecedentes de otros episodios comiciales. La hipotensión, el desequilibrio electrolítico y la hemorragia gastrointestinal son más frecuentes en las ingestas agudas del fármaco. También se han descrito casos de rabdomiolisis aguda en estos pacientes, aunque no tras la ingesta crónica repetida. Las crisis convulsivas son más comunes en cambio en este subgrupo de pacientes. La sobredosis por cafeína es indistinguible de la de teofilina.

Tratamiento

Cuando el paciente acude a urgencias en las primeras horas de ingesta, se utilizan preparaciones de liberación sostenida de teofilina o se sospecha de vaciamiento gástrico enlentecido, la evacuación gástrica puede resultar eficaz. En este caso está contraindicada la inducción del vómito. El carbón activado es especialmente útil en este trastorno, ya que la administración de múltiples dosis del compuesto puede reducir la vida media en un 40-70 %. La toma de catárticos se debe asociar al aporte de carbón activado inicialmente, pudiendo posteriormente administrar aquellos de forma aislada. Aunque no está definitivamente demostrado, se puede emplear la hemoperfusión en las situaciones más graves. La hemodiálisis se practicará a falta de medios para realizar la hemoperfusión. La diálisis peritoneal no es eficaz.

La administración de β-bloqueantes del tipo del propranolol y el esmolol está indicada en casos de hipotensión refractaria, taquicardias supraventricular y ven-

tricular, hipokaliemia e hiperglucemia. Siempre, de todas formas, se tendrá en cuenta el riesgo de broncoespasmo en los pacientes asmáticos. Se debe ser también cauto a la hora de infundir soluciones con potasio, ya que la hipopotasemia no se debe a una pérdida corporal del ión sino a la redistribución del mismo.

RELACION GENERAL DE TOXICOS (CLINICA Y TRATAMIENTO)

ACETONA

La intoxicación es más frecuente en niños, al encontrar a su alcance esta sustancia empleada generalmente para quitar el esmalte de uñas.

Su ingesta determina trastornos gastrointestinales graves (ocasionalmente hematemesis). Si la dosis ha sido elevada hipotensión con hipotermia, bradicardia y bradipnea. Acidosis e hiperglucemia (similares a la cetoacidosis diabética), depresión central, que puede incluir el coma, ataxia, parestesias y convulsiones. Se han notificado también casos de necrosis tubular renal.

Para facilitar el diagnóstico se puede determinar la cetonuria. La acetona puede interferir con la determinación de creatinina sérica, conllevando la detección de falsos niveles elevados de ésta.

Tratamiento: Son adecuados los eméticos, principalmente el agua salada (ver vomitivos), pero es preferible el lavado gástrico con agua, capaz de extraer toda la acetona del estómago. Si existe acidosis, infusión de suero bicarbonatado. De presentarse alteraciones respiratorias, oxígeno. Debido a la prolongada vida media de la acetona se debe mantener en observación hasta al menos 30 horas a todo paciente que haya realizado una ingesta importante.

ACIDO ACETICO

Inofensivo si es diluido. Pueda causar clínica cuando se ingiere de forma concentrada, ver **ácidos fuertes**.

ACIDO BORICO Y BORAX

Las formas crónicas eran muy frecuentes cuando se utilizaba el tartrato bórico potásico en la epilepsia. También las intoxicaciones agudas se han hecho más raras desde que se ha divulgado la toxicidad de estas sustancias y su ineficacia como antisépticos. El ácido bórico aplicado sobre la piel no se absorbe si ésta está

íntegra, pero sí en el caso de hallarse afectada por lesiones diversas. Entonces, simplemente unos polvos que contengan un 5 % de ácido bórico pueden originar graves intoxicaciones, especialmente en lactantes, que se muestran más sensibles a este veneno. En la actualidad vuelven a presentarse intoxicaciones por boratos, ya que estas sustancias han proporcionado excelentes resultados como herbicidas y han sido ingeridas accidentalmente por niños.

La sintomatología inicial corresponde al aparato digestivo y se traduce por vómitos y diarreas, a veces sanguinolentas. Tiempo después es frecuente observar un rash eritematoso, muchas veces acompañado de descamación y formación de vesículas. Más adelante se afecta profundamente el estado general con hipotensión, taquicardia y cianosis, así como también alteraciones del psiquismo y de la conciencia que pueden terminar en coma profundo. La hipertermia es la regla en los niños pequeños. Aún más tarde, síndrome hepato-renal con ictericia, albuminuria, oliguria o anuria. La muerte tiene lugar por shock con importante depresión neurovegetativa. En casos dudosos, puede valer para el diagnóstico el examen espectroscópico de la sangre y la orina.

Tratamiento: No hay antídoto específico. De acudir a tiempo, eméticos o lavado gástrico. Infusión glucosalina para favorecer la eliminación. Se pueden administrar corticoides. Si el caso es grave, hemodiálisis, diálisis peritoneal o incluso exanguino-transfusión.

ACIDO CIANHIDRICO Y CIANUROS

Se trata de venenos tan enérgicos que aun a dosis mínimas puede producir la muerte en pocos minutos tras la aparición de crisis convulsivas. El químico Scheele, preparador del ácido cianhídrico, fue su primera víctima. Las intoxicaciones más frecuentes por estas sustancias suelen producirse en lugares donde se manejan de forma habitual, tales como laboratorios químicos y fotográficos, centros de desratización, etc.. La administración de elevadas dosis de nitroprusiato puede también causar una intoxicación por cianuro, ya que este fármaco lo libera. Es preciso conocer que, aparte de la sustancia pura, se puede encontrar, si bien en pequeñas cantidades, en el agua de laurel-cerezo, en los huesos de melocotón, ciruela, cereza y albaricoque, en las pepitas de manzana y en las almendras amargas. Son precisamente estos últimos los que pueden ocasionar intoxicaciones más leves, no fulminantes, en las que el médico, llegando a tiempo, puede conseguir salvar a la víctima.

El período de latencia puede ser muy rápido, como en el caso en que la exposición es por vía respiratoria, cuando, si es masiva, la muerte puede producirse incluso en menos de un minuto. Si la intoxicación es por ingestión, la clínica pue-

de retrasarse relativamente y aparecer en minutos u horas, teniendo en cuenta que la mayor parte del cianuro ingerido se absorbe en 2 a 3 horas y por lo tanto el pico máximo puede darse en estos momentos. Con dosis pequeñas el cuadro se inicia con la aparición de quemaduras en la boca, náuseas y vómitos, opresión torácica y alteraciones de la respiración (inspiración breve, espiración larga y fases de apnea). Al poco tiempo pueden aparecer vértigo, cianosis, midriasis, pérdida de conciencia, convulsiones y, más tarde, muerte por parálisis respiratoria. A la exploración puede apreciarse el olor a almendras amargas y el color rojo-cereza de la sangre. Inicialmente los pacientes podrán presentar una alcalosis respiratoria por hiperventilación, aunque más tarde se hallará acidosis metabólica por incremento del ácido láctico. La glucosa puede hallarse elevada por estar afectado su metabolismo. La pO_2 y la saturación de oxígeno son normales hasta que se produce el fracaso respiratorio.

Tratamiento: Uno de los compuestos empleados en este tipo de intoxicación son los nitritos. Aunque se pensaba que su acción era la de favorecer la formación de metahemoglobina, sustancia con gran apetencia por el ión cianuro, posteriormente se han planteado dudas al respecto, existiendo la idea de que deben al menos intervenir otros mecanismos. Existen kits en los que además de venir nitrito sódico para su administración intravenosa, también incluyen nitrito de amilo para obtener un efecto más rápido por vía inhalatoria y tiosulfato sódico. El uso de nitritos supone un riesgo importante de aparición de metahemoglobinemia grave, que puede ser fatal, e hipotensión. La dosis de nitrito sódico es de 0,9 mg/kg/g de hemoglobina, hasta un máximo de 300 mg, con lo que se obtiene un nivel de metahemoglobina del 20 al 30 %. Su administración no deberá exceder los 2-5 ml/min de una solución al 3 % con el fin de evitar la hipotensión, así como los niveles de metahemoglobina deberán monitorizarse y ser inferiores al 40 %. Con respecto al otro compuesto, el tiosulfato sódico, hay que decir que su acción se basa en el hecho de que favorece la transformación de cianuro a tiocianato, que no es tóxico y puede ser excretado por los riñones. La administración de tiosulfato incrementa en unas 13 veces la eliminación de cianuro. Su dosis para adultos es de 12,5 g i.v. o 50 ml de una solución al 25 %. Ultimamente se viene apoyando el empleo de hidroxocobalamina en lugar de nitritos, compuesto que se une con gran afinidad al cianuro y no supone un riesgo tan elevado de efectos adversos como los anteriores. La dosis es de unos 4 g.

ACIDO CLORHIDRICO

Véase ácidos fuertes.

ACIDO FENICO O FENOL

Se incluye aquí el ácido fénico o fenol y ciertos derivados tanto empleados con fines medicinales (alcanfor, hidroquinona, resorcinol, etc.) como para uso industrial (cresol, dinitrofenol, hexaclorofeno, parabenos, etc.). De todas formas, está comprobado que estas sustancias poseen un poder antiséptico muy débil, mientras que es muy fuerte su acción irritativa y necrótica, tanto que originan localmente escaras. Su uso no es aconsejable. Puede absorberse a través de la piel y las mucosas. En pequeñas cantidades, el organismo lo transforma en sulfoéteres o difenoles, menos tóxicos, tales como pirocatequina e hidroquinona, que comunica a la orina el típico color oscuro que se encuentra en las intoxicaciones por ácido fénico.

Si es ingerido determina una enérgica irritación gástrica y vómitos mucomembranosos. El resto de la sintomatología viene dado por un cuadro de toxemia con marcada participación del sistema nervioso. Se han encontrado casos de parálisis facial transitoria por inhalación, así como también de trombosis venosa tras la inyección de fenoles para producir neurolisis química. Convulsiones y vértigos; hipotermia por parálisis de los centros termorreguladores; colapso por parálisis de los centros vasomotores; suele haber una pronunciada miosis. Se conserva íntegra la sensibilidad. La muerte tiene lugar por parálisis respiratoria. De no ocurrir, es frecuente la aparición posterior de albuminuria y hematuria. En la analítica podemos encontrar datos indicativos de alcalosis respiratoria.

El diagnóstico lo facilita el olor característico del enfermo. En las orinas oscuras, al ser tratados los pacientes con cloruro de bario, no aparecerá el precipitado blanco del sulfato de bario, ya que está bloqueada la reacción por la intensa sulfoconjugación.

Tratamiento: En las intoxicaciones por vía oral, ante todo, no se administrará alcohol, pues se facilitaría su absorción. El lavado gástrico se practicará con aceite de oliva o cualquier otro aceite vegetal, que se comportan como buenos disolventes. No se debe utilizar aceite mineral, ya que éste no es soluble. Terminado el lavado gástrico se dejarán 40 ó 50 g de aceite de ricino. También puede utilizarse un catártico, como el sorbitol, con el fin de acelerar su eliminación.

Aquellos pacientes que han inhalado estos compuestos deben ser apartados (en el último caso) de la zona de exposición. Los enfermos con compromiso respiratorio deben ser tratados con oxígeno humidificado al 100 % y, si se precisa, ventilación artificial. Cuando la exposición ha sido cutánea se debe lavar la zona con polietilenglicol puro, un compuesto que debería

existir en cualquier departamento de urgencias y que evita la absorción de fenol. Si no se tuviera a mano este producto se podría hacer un lavado con agua y jabón durante al menos 15 minutos. La diálisis no es eficaz para eliminar el fenol y sus derivados, aunque sí puede serlo para tratar los trastornos de pH.

El resto del tratamiento consiste en la infusión de suero glucosalino para facilitar la diuresis y el tratamiento sintomático. En caso de que se produzca una metahemoglobinemia superior al 30 % se debe administrar azul de metileno, con la pauta citada en el apartado de antídotos.

ACIDO FENOXIACETICO

Véase **plaguicidas fito-hormonales**.

ACIDO FLUORHIDRICO

Véase **ácidos fuertes**.

ACIDO LACTICO

En forma diluida no es tóxico. Caso de ingestión en forma concentrada, véase **ácidos fuertes**.

ACIDO LISERGICO

Véase **alucinógenos**.

ACIDO NITRICO

Véase **ácidos fuertes**.

ACIDO OXALICO

Es rara la intoxicación por el ácido puro; mucho más frecuente en niños, al ingerir sustancias que lo contienen, tales como quitamanchas y otros productos caseros. También debe señalarse el importante contenido en oxálico de las acederas y las hojas de ruibarbo (no la raíz). La absorción es rápida, y al llegar a la sangre se combina inmediatamente con el calcio ionizado, originando una hipocalcemia masiva, capaz de conducir a la muerte en breve espacio de tiempo.

Los primeros síntomas corresponden al estómago, con sensación de ardor y vómitos que pueden ser hemáticos. Se produce una sed extrema; las pupilas se dilatan y aparece un cuadro convulsivo, sobre todo en niños. En la orina se cons-

tata albuminuria, cilindruria, hematuria y un sedimento blanquizco de oxalato. La muerte tiene lugar por parada del corazón en diástole.

Tratamiento: Lavado inmediato del estómago con suspensión de carbonato cálcico (3 ó 4 cucharadas por cada litro de agua), con agua de cal o simplemente con leche. Se administrarán en seguida inyecciones endovenosas repetidas de cloruro cálcico o gluconato cálcico. Por vía oral, líquidos abundantes para favorecer la diuresis. Si se han producido lesiones esofágicas a partir del quinto o sexto día se iniciará el uso de catéteres calibrados para evitar las retracciones esofágicas.

ACIDO PICRICO

La intoxicación por esta sustancia es ya muy rara desde que, por fortuna, se abandonó el uso de la llamada “agua amarilla” en el tratamiento de las quemaduras. Su ingesta origina náuseas y vómitos de color rojizo-amarillento; dolores de cabeza y trastornos circulatorios que pueden llegar al colapso.

Tratamiento: Lavado gástrico con agua albuminosa o con leche. A continuación, purgantes salinos.

ACIDO SULFHIDRICO

La intoxicación por este producto suele ser siempre accidental, por inhalación en obreros que trabajan en laboratorios, industrias de bario, fábricas de amoníaco, gas de alumbrado, etc., así como en letrinas y alcantarillas, donde suele hallarse mezclado en proporciones variables con amoníaco carbónico, hidrógeno y otros. Este compuesto ya es tóxico en atmósferas en que se encuentra en la proporción de 0,1 por 1000.

A bajas dosis, la sintomatología corresponde, de un lado, a sus efectos irritantes sobre las vías respiratorias (tos, disnea, esputos hemoptoicos y hasta edema pulmonar) o los ojos (queratoconjuntivitis con lagrimeo, escozor, dolor y enrojecimiento); de otro, a sus efectos tóxicos sobre el sistema nervioso (vómitos, cefaleas, midriasis, hipotensión, delirio, convulsiones y coma), tal vez previa formación de sulfuros dentro del organismo. La inhalación en dosis masivas suele provocar la muerte instantánea por reflejo inhibitorio bulbar. En estos casos el colapso vascular se presenta a escasos segundos, y puede revertir rápidamente si la exposición es breve o producir la muerte en pocos minutos, si no es así.

Tratamiento: Apartar inmediatamente a la víctima del lugar de las emanaciones. Aire libre o mejor, respiración artificial con oxígeno. Si existe afectación ocular se debe hacer una irrigación intensiva, así como se pueden

emplear anestésicos locales, midriáticos y antibióticos. En caso de edema pulmonar puede requerirse la administración de diuréticos, nitratos y bicarbonato, y en ocasiones la ventilación mecánica. Aparte de las medidas habituales de tratamiento sintomático, existe una terapia específica para estos casos. Se administrará nitrito de amilo (inhalación durante 30 segundos por minuto), y, posteriormente, al obtener una vía vascular, nitrito sódico a las mismas dosis que para la intoxicación por cianuro. El mecanismo de acción sería el de inducir una metahemoglobinemia para ligar los iones de sulfuro. Si este tratamiento fracasa, así como las medidas de soporte, se puede administrar oxígeno hiperbárico, incluso horas después de la exposición.

ACIDO SULFURICO

Véase **ácidos fuertes**.

ACIDO SULFUROSO

Utilizado en industrias frigoríficas, las intoxicaciones suelen ser por inhalación, originando lesiones diversas de la vía respiratoria, con tos irritativa y disnea, pudiendo llegarse al edema de pulmón. La cianosis es originada por formación de metahemoglobina.

Tratamiento: Será sobre todo sintomático, con sedantes de la tos. Esteroides para prevenir el edema. Si existe cianosis, azul de metileno o tionina endovenosa.

ACIDOS FUERTES

Se incluye en este grupo una serie de ácidos enérgicos, tales como el fluorhídrico (de uso principalmente industrial para síntesis farmacéutica, gasolina, tinciones, etc.), clorhídrico (líquidos caseros para la limpieza de piscinas o váteres y metales, antioxidantes, soldaduras, etc.), nítrico (uso industrial para grabados, galvanoplastia, etc.), sulfúrico (batería de automóviles, antioxidantes y soluciones caseras para la limpieza de metales), fosfórico (antioxidantes y compuestos caseros para limpiar metales), crómico (manufactura de cemento, fotografía, tinciones, etc.), bromhídrico, tribromico, y tricloroacético, acético (para uso industrial en la impresión, las tinciones, la desinfección, etc.) y láctico concentrados; es decir aquéllos en los que su ingesta en forma concentrada importa, mucho más que por las cualidades tóxicas que algunos pueden poseer, por las lesiones corrosivas y cáusticas que causan en la vía digestiva, de forma que la muerte suele producirse especialmente por hemorragias o perforaciones a partir de la úlceras que dieron lugar.

Habitualmente la orofaringe y el esófago se ven poco afectados, ya que en estas estructuras raramente producen perforación y hay una buena respuesta al tratamiento de soporte. Mientras que cuando el estómago está lleno la afectación es superior en toda la curvatura menor y el píloro gástricos, cuando está vacío suelen dañar en mayor medida los últimos uno o dos tercios, afectando a ambas curvaturas. La lesión puede también extenderse a duodeno e intestino delgado. Durante los primeros 4 a 7 días la afectación es de tipo inflamatorio, con edema y eritema, que se agravan con trombosis y necrosis celular, máxima a las 48 horas de la ingesta. En el día cuarto comienza a formarse tejido de granulación en la zona afecta y formación de colágena, que suelen finalizar al terminar la primera semana. Curiosamente, la perforación frecuentemente se produce entre los días 7 y 21, cuando el tejido afectado es más débil. Finalmente a las 3 semanas se inicia la fase de cicatrización que puede durar muchos años, en la que se forma tejido fibroso que puede producirse en exceso originando una estenosis que requiera intervención.

La ingesta de cualquiera de estas sustancias concentradas se sigue de inmediato por atroces dolores quemantes en la boca, faringe, esófago y estómago. A los pocos instantes tos y vómitos conteniendo sangre y esfacelos de la mucosa, exacerbando los dolores cualquier intento de deglución. La víctima se halla postrada, en estado de colapso, con pulso filiforme, hipotermia y escalofríos. El cuadro puede complicarse inicialmente con edema de glotis y obstrucción de las vías aéreas, sepsis, hematemesis, perforación gástrica (con o sin peritonitis) y esofágica. Esta última puede ocasionar mediastinitis, pleuritis, pericarditis y fístulas traqueobroncoesofágicas o esofagoaórticas. Como otras complicaciones a largo plazo se deben citar la obstrucción esofágica, la estenosis de píloro, el carcinoma escamoso de esófago y la parálisis de las cuerdas vocales. A pesar de todo, la insuficiente predictibilidad de la clínica de afectación esofágica hacen necesaria en muchas ocasiones la realización de una esofagoscopia. Por otro lado, también será necesario introducir un endoscopio hasta el duodeno para descartar lesiones a su nivel y a nivel gástrico. La realización de estas técnicas está indicada cuando existen claros síntomas o signos, a todo paciente con úlceras o irritación oral y a todo aquél con historia poco fiable.

Cuando la exposición es ocular se podrá apreciar blefaroespasmos que dificulta la exploración, lesiones palpebrales, eritema, quemosis o necrosis conjuntival, opacificación corneal, elevación de la presión intraocular, e iritis, cataratas o retinitis, si la lesión es penetrante. Las lesiones cutáneas son similares a las quemaduras y sus diferentes grados.

Tratamiento: Ni vómitos ni lavado de estómago, que pueden agravar las lesiones. Lo ideal es administrar a los adultos lo antes posible dos vasos de leche

o agua durante 30 minutos. Esto estaría contraindicado en presencia de shock u obstrucción aérea. Para algunos autores está contraindicada la toma de agentes alcalinos suaves en estas ocasiones por el riesgo de incrementar la lesión al producirse calor por reacción exotérmica. Existen dudas sobre el papel beneficioso o nocivo del lavado gástrico en estos casos, ya que si para el tratamiento de la ingesta de álcalis está contraindicado, al ser menor la afectación esofágica con los ácidos y ser muy bajo el riesgo de perforación esofágica podría ser eficaz. Por lo demás está contraindicado el empleo de eméticos, catárticos y carbón activado. Si el contacto con los ácidos es ocular se debe hacer una irrigación con salino durante al menos 20 minutos, debiendo obtenerse un pH final de 7. En ocasiones se precisará el empleo de un anestésico tópico, la retracción palpebral o incluso el bloqueo del nervio facial para facilitar esa irrigación. Si el contacto es cutáneo también se realizará una irrigación, utilizando las medidas de soporte cuando la exposición ha sido muy extensa.

Se administrarán sedantes en los casos de dolor, pudiendo llegar a precisarse el uso de morfina. En el caso de shock se administrarán los sueros pertinentes, así como vasopresores si es necesario. Si se presenta hematemesis abundante o perforación, intervención quirúrgica inmediata. En caso de estenosis esofágica, puede requerirse posteriormente la realización de dilataciones para evitar retracciones cicatriciales. Existen estudios que apoyan el empleo de corticosteroides en las primeras 48 horas, ya que parece que disminuyen las lesiones, aunque aún existen dudas porque no está carente de riesgos, como enmascarar la clínica de peritonitis, mediastinitis y sepsis secundarias a perforación. Se ha prescrito metilprednisolona a dosis de 20 mg cada 8 horas a pacientes de menos de dos años y de 40 mg a los sujetos mayores. Los antibióticos están indicados en los casos de perforación, infección, sepsis y terapia esteroidea.

ACONITA Y ACONITINA

El acónito es una bonita planta de flores azules, toda ella venenosa, aunque sobre todo las semillas y las raíces, que contiene un principio activo, la aconitina, tan tóxico que provoca la muerte a dosis de dos miligramos. Muy poco usado en la medicina actual, la intoxicación yatrogénica es excepcional. Más bien los envenenamientos son causados por error, al confundir sus raíces con las de los rábanos, nabos y apios. Se trata de un veneno de acción selectiva sobre el bulbo y particularmente sobre los núcleos de los pares V, IX, XI y XII. A los pocos minutos de la ingesta, el sujeto percibe una sensación de macroglosia, con picor y hormigueo de la boca, que se extenderá progresivamente a la cara, dedos de las manos y los pies y, finalmente, a todo el cuerpo. Puede existir también sintomatología digestiva grave. Como trastornos sensoriales se presentan ambliopía, visión de halos amarillos

alrededor de los objetos, tinnitus, otras alteraciones auditivas y disminución o pérdida del olfato y del gusto. La respiración y el pulso son débiles e irregulares; hay alteraciones de la conducción cardíaca en forma de bloqueo aurículo-ventricular, así como taquicardia ventricular. Vértigos, depresión, convulsiones e hipotermia, aunque sin pérdida de conciencia. La muerte tiene lugar por parálisis bulbar. Como dato analítico hiperkaliemia. A veces se requerirá la determinación de niveles de digitálicos para diferenciarlo de la intoxicación por estos compuestos.

Tratamiento: Ante todo debe saberse que si se consigue que la muerte no se produzca pronto, las posibilidades de curación son altas pasadas las cinco o seis horas, persistiendo sólo algunas parestesias que desaparecerán en los días siguientes. El lavado gástrico, para que sea útil, ha de ser muy precoz, pues la absorción es bastante rápida. Se puede emplear para realizarlo una solución con tanino.

La atropina, con la pauta citada en el capítulo dedicado a los antidotos, puede ser eficaz en el tratamiento de la bradicardia, si no fuera así se deberá instalar un marcapasos. Para el bloqueo aurículo-ventricular se puede utilizar fenitoína a dosis de 0,5-1 mg/kg/1-2 h en el niño y 25 mg/1-2 h en el adulto, fármaco también empleado, al igual que la lidocaína, para las arritmias ventriculares. Se mantendrá caliente a la víctima y, de haber alteraciones respiratorias, se practicará respiración controlada y se administrará oxígeno.

ACRILATO ETILICO

Es el éster tóxico más utilizado. Se emplea en la industria de pinturas acrílicas y en la fabricación de prótesis. Debida a su gran volatilidad, es la inhalación la forma de exposición más frecuente. Se presenta con lagrimeo, taquipnea, náuseas, letargia, somnolencia, y cefaleas. Si la concentración es muy elevada también se pueden observar quemaduras corneales, edema pulmonar y convulsiones.

Tratamiento: Retirada del lugar de exposición, administración de oxígeno al 100 % y en ocasiones respiración artificial. En los casos de ingestión estará contraindicada la inducción del vómito, aunque sí se puede hacer un lavado gástrico en los primeros momentos. Junto a ello, carbón activado y catárticos. Tratamiento anticonvulsivo.

ADELFA

Esta planta, muy abundante en Andalucía y la costa del Mediterráneo, contiene un glucósido cardiotónico, la folinerina, de acción intermedia entre la digital y el estrofantó. La intoxicación por este producto es muy parecida a la originada

por la **digoxina**, por lo que a ella se remite al lector, tanto para la clínica como para el tratamiento.

ADONIS

Tiene también actividad cardiotónica, muy inferior a la de digoxina y estro-fanto. Ante la eventualidad, muy rara, de una intoxicación por adonis, se remite al lector, para sintomatología y tratamiento a la **digoxina**.

ALCALIS FUERTES

Se incluyen aquí diversas sustancias alcalinas, como sosa (limpieza de desa-gües, etc.), amoníaco (limpieza, uso industrial), hipoclorito sódico (lejías, limpieza de piscinas), fosfato sódico (detergentes), óxidos de calcio, silicio y aluminio (cemento), carbonato sódico o potásico concentrados, potasa, etc.; en fin, lejías en general y sustancias que interesan, más que por el efecto tóxico que algunas pueden desarrollar, porque todas ellas, en forma concentrada, determinan ulceraciones en la vía digestiva, de manifiesta tendencia a la perforación y/o retracción cicatricial. Esto se debe a que, a diferencia de los ácidos, producen una necrosis que ocasiona lesiones profundas, por su alto poder penetrante. Es el esófago a nivel de sus estre-chamientos (cartílago cricoides, arco aórtico y diafragma), junto a la faringe, la por-ción del aparato gastrointestinal más susceptible a la lesión y posterior perforación.

Su ingesta va seguida de sensación de quemadura en la boca, faringe, esófa-go y estómago. Náuseas y vómitos. La deglución es casi imposible. Las mucosas presentan un aspecto jabonoso y blancuzco, que más tarde se tornará oscuro. Los vómitos suelen ser sanguinolentos y contienen restos de mucosas esfaceladas.

Hay marcada depresión, con hipotermia, pulso débil y rápido, respiración débil y acelerada (los trastornos cardiorrespiratorios son más frecuentes en la into-xicación por potasa debido al ión k^+). La muerte puede ocurrir por colapso o, más tarde, por hemorragia o perforación. A posteriori hay que considerar las retraccio-nes esofágicas, más frecuentes y graves que con los ácidos. Si la intoxicación es por amoníaco se presentan signos respiratorios de irritación, con tos, bronquitis y hasta edema de glotis o de pulmón. Las complicaciones agudas (mediastinitis, pleuritis, etc.) y crónicas (obstrucción esofágica, estenosis pilórica, etc.) son, en general, las mismas que las asociadas a la ingesta de ácidos fuertes.

La clínica en la exposición ocular o cutánea es similar a la ocasionada por los ácidos, aunque como ocurre en el aparato digestivo, las lesiones pueden ser más penetrantes.

Tratamiento: No dar vomitivos ni lavar el estómago, ya que se puede favorecer la hemorragia o la perforación. De todas formas, se acepta general-

mente la terapia dilucional con la toma de 1 a 2 vasos de agua o leche en un tiempo de 30 minutos. Otros líquidos que también pueden administrarse son vinagre diluido al 10 %, zumo de limón, aceite de oliva y ácidos cítrico o tartárico. Como sedantes se pueden emplear la meperidina o la morfina. Por lo demás, se pueden aplicar las medidas de soporte habituales como la infusión endovenosa de suero glucosado, o la administración de vasopresores, corticoides (metilprednisolona a dosis de 40 mg en pacientes de más de 2 años), etc.. Si hay edema de glotis, traqueotomía. Si se presenta hemorragia grave o perforación, intervenir quirúrgicamente. Desde el 5º o el 8º días comenzar las dilataciones esofágicas con catéteres calibrados, maniobras a las que coadyuvará el uso de los derivados esteroideos.

El manejo inicial de las lesiones oculares y cutáneas es similar al de la afectación por ácidos, aunque el tiempo de irrigación debería ser en algunas ocasiones algo más prolongado.

ALCANFOR

Su intoxicación era antes más frecuente por el abuso de aceite alcanforado, especialmente en niños. En la actualidad, los canfosulfonados, de las mismas propiedades, son bastante más manejables y poco tóxicos. Sin embargo, sigue siendo frecuente la intoxicación en niños por ingestión de bolsas o linimentos que contienen alcanfor. La dosis letal para un niño pequeño es de 1 g. Si la cantidad ingerida no es grande, todo queda limitado a fuertes ardores de garganta y estómago, con náuseas, vómitos y sed intensa, ya que el organismo lo inactivará en el hígado, merced al derivado glucurónico, el ácido canfogluconico, que comunica a la orina propiedades reductoras.

A dosis más elevadas se comporta además como un tóxico del sistema nervioso, con sudoración, taquicardia y taquipnea, agitación, convulsiones (especialmente en niños), midriasis, estrabismo y ambliopía. En las formas más graves, de la agitación se pasa al coma profundo. El diagnóstico será fácil, por el típico olor del aliento y de la orina.

Tratamiento: Lavado de estómago con aceite mineral (parafina o vaselina). No se deben administrar aceites vegetales, alcohol ni opiáceos, que favorecen la absorción. Calentar al enfermo. Infusión endovenosa de sueros glucosales. Si se precisa, respiración artificial con oxígeno.

ALCOHOL ALILICO

Es un producto muy tóxico. En ocasiones se encuentra como impureza de alcohol metílico y puede ser causa de ceguera. Provoca irritación de las mucosas

(ojos, vías respiratoria y digestiva). En ocasiones, degeneración hepato-renal. Los primeros síntomas consisten en vómitos, diarrea, temblores, ataxia, espasmos musculares, disnea, convulsiones y coma.

Tratamiento: Vaciar el estómago y administrar carbón, seguido de catárticos salinos. Gluconato cálcico endovenoso y tratamiento sintomático de las posibles alteraciones circulatorias y respiratorias.

ALCOHOL AMILICO

Es muy venenoso. Dosis letal de a 1,3 g/kg. Produce náuseas, vómitos, vértigos y confusión mental. El aliento tiene un olor característico.

Tratamiento: Lavado de estómago. Administración de alcalinos para combatir la posible acidosis. Si son acusados los trastornos respiratorios, oxígeno e incluso respiración artificial.

ALCOHOL METILICO

El metanol es un componente común de gasolinas, anticongelantes, líquidos para fotocopadoras, perfumes, disolventes para las pinturas, compuestos para la limpieza y otros compuestos industriales. Este compuesto se biotransforma en formaldehído y éste finalmente en ácido fórmico, que son 33 y 6 veces más tóxicos que metanol, respectivamente. La vida media de metanol es de 12 horas, que puede ser reducida a 2,5 horas por diálisis.

La intoxicación por esta sustancia ofrece siempre caracteres muy graves, ya que a sus efectos tóxicos y narcotizantes, se agregan los acidificantes provocados por el ácido fórmico y los tóxicos específicos sobre el nervio óptico, dependientes tanto del formol, como de las impurezas de alcohol alílico.

La clínica, aparte de la correspondiente borrachera y los vómitos, ambos más destacados que en la intoxicación etílica, se caracteriza por dolores abdominales intensos, cefaleas de marcada localización retroorbitaria, midriasis, hipotermia, depresión y deterioro del estado general, que está directamente relacionado con la acidosis. Disnea con acidosis, bradicardia, depresión miocárdica, hipotensión, agitación, signos meníngeos, delirio y hasta convulsiones (edema cerebral). La participación del nervio óptico puede manifestarse en forma variable desde escotomas, hasta ceguera total. La muerte tiene lugar por parálisis respiratoria. Se realizará siempre una gasometría para conocer el pH, y una determinación de los electrolitos para conocer el anion gap.

Tratamiento: En los primeros instantes lavado gástrico, émesis y carbón activado. Suero bicarbonatado endovenoso, según el metanol transformado

en ácido fórmico (inicialmente 1-2 mEq/kg), hasta la normalización del pH hemático, con lo que se mantiene al anterior en su forma aniónica, dificultando su paso por la barrera hematoencefálica.

La administración precoz (incluso antes de confirmar definitivamente la intoxicación por el tóxico) de etanol a dosis moderadas es beneficiosa, ya que este alcohol se opone a la degradación metabólica del metanol. Se puede perfundir inicialmente etanol al 10 % i.v. durante 30 a 60 minutos con el fin de conseguir unos niveles entre los 100 y 150 mg/dl. Posteriormente, como mantenimiento, se administrará la misma solución con una pauta de 1,4 ml/kg/h, que será mayor en los pacientes con antecedentes de abuso crónico de alcohol (1,9 ml/kg/h). También se puede optar por administrar alcohol al 20 % por vía oral (800 mg/kg), para obtener los mismos niveles antes mencionados.

Las crisis convulsivas se tratarán como se indicó en las generalidades. Puede administrarse ácido fólnico para favorecer el metabolismo de ácido fórmico a dióxido de carbono y agua, a dosis de 1 mg/kg i.v. sin superar los 50 mg, seguido por ácido fólico en cantidades de 1 mg/kg. En casos leves puede bastar con administrar ácido fólico exclusivamente, al existir tiempo para su biotransformación en el compuesto activo, el ácido fólnico.

Por último, ante cualquier intoxicación medianamente grave (niveles de metanol de 25 a 50 mg/l) no debe olvidarse que el metanol es el tóxico ideal para la diálisis, ya que con su rápida eliminación se evitará el paso a los metabolitos citados.

ALIMENTOS

Desde facetas muy distintas podemos asistir a intoxicaciones determinadas por alimentos:

1.º Por el uso de recipientes (cobre, plomo, etc.), en cuyo caso el envenenamiento es originado por sales metálicas, por lo que remitimos al lector a sus apartados correspondientes.

2.º Por mecanismos alérgico o idiosincrático, originándose una reacción alérgotóxica más o menos grave, que, si es preciso, se puede tratar con antihistamínicos y/o corticoides, más la medicación sintomática que sea precisa.

3.º Reacciones especiales por fallo de un enzima, con lo que se bloquea el metabolismo de una sustancia determinada, como ocurre, por ejemplo, en el fabismo.

4.º Por alimentos que contienen en su estructura sustancias tóxicas.

Sirvan de ejemplo la almorta y las setas, a cuyos apartados remitimos al lector.

5.º Por alimentos que accidentalmente pueden contener o transportar toxinas. Un ejemplo típico y muy a tener en cuenta, ya que puede determinar trastornos neurológicos graves e incluso la muerte, es la intoxicación por almejas, que generalmente adopta la forma de una polineuritis o una radiculitis-neuritis. Se trata de una intoxicación determinada por una toxina que poseen algunos dinoflagelados del placton. Si las almejas han fijado gran cantidad de estos protozoos, ellas no sufrirán trastorno alguno, pero sí quien las ingiere. La toxina es sensible al calor, pero la cocción no anula totalmente su toxicidad. También puede verse afectados los mejillones, aunque no las ostras. El tratamiento es sintomático.

6.º Por alimentos alterados, de los que precisamente se va a tratar. Son causadas por acción directa del germen, por la producción de toxinas o ambos. Nos ocuparemos de aquellas bacterias que sintetizan toxinas.

Se pueden citar las causadas por estafilococos, frecuentemente asociadas a natas, cremas, leche y alimentos ricos en proteínas, pero rara vez a alimentos en conservas. El inicio es rápido (de 2 a 4 horas), con vómitos, diarrea y dolores abdominales, siendo en la mayoría de las veces autolimitadas, de menos de 24 horas, aunque en raros casos pueden alargarse más y complicarse con deshidratación y shock. El tiempo de incubación es similar al de las intoxicaciones por *Bacillus cereus* (1-6 horas), tiempo en que se presentan los vómitos, aunque no la diarrea, que se retrasa 8-16 horas. Otras intoxicaciones frecuentes por toxinas sintetizadas por gérmenes son las causadas por *Clostridium perfringens*, que pueden existir en carnes y pescados, su incubación es de 7 a 15 horas y suele finalizar en el primer o segundo días. La diarrea suele ser intensa en las intoxicaciones por *Escherichia coli* enterotoxigénica o enterohemorrágica (tiempo incubación de 24 a 72 horas y uno o varios días de duración) y, grave, en las producidas por *Vibrio cholerae* (incubación de 8 a 48 horas, con duración de 1 a 7 días).

Entre la intoxicaciones motivadas exclusivamente por toxinas se puede citar el botulismo. El *Clostridium botulinum* no es un germen patógeno, pero en cultivo anaerobio produce una toxina de potentes y muy graves efectos. Existen varios tipos, siendo los más conocidos los denominados A, B y E. Pueden desarrollarse en conservas envasadas y también en alimentos conservados en casa. A veces pueden presentar un discreto olor rancio, pero generalmente no se aprecia nada. Como el bacilo en su crecimiento desprende carbónico, se debe observar en las conservas envasadas si existe un abombamiento del envase, así como el escape de gas al abrirlo, aunque este detalle faltará en conservas no cerradas herméticamente. Al

ser la toxina termolábil, ante la menor sospecha, bastará con hervir la conserva para inactivarla y hacerla inofensiva.

Clínicamente, el botulismo se diferencia de otras intoxicaciones alimenticias por su período de incubación (entre 12 y 48 horas). La sintomatología suele iniciarse con vómitos, pero rara vez diarrea, ya que es más frecuente el estreñimiento por parálisis intestinal. De todas formas, lo más llamativo es el cuadro de impregnación del sistema nervioso (vértigos, debilidad, diplopía, ptosis palpebral, pupilas dilatadas y fijas con abolición del reflejo a la luz), esto es, un síndrome predominantemente bulbar, al que enseguida se añadirán trastornos respiratorios y circulatorios. La muerte, muy frecuente, tiene lugar por parálisis respiratoria.

Tratamiento: Pueden requerirse antieméticos y rehidratación del enfermo con infusión endovenosa de suero glucosalino si se ha perdido mucho líquido y electrolitos. En las intoxicaciones por *E. coli* y *V. cholerae* se ha observado que el tratamiento con tetraciclina (250 mg/6 h), doxiciclina (100 mg/24 h), ciprofloxacino (500 mg/12 h) o trimetoprim sulfametoxazol (800 mg/24 h) puede acortar la duración de la clínica.

En el botulismo, puede inicialmente ser de utilidad el lavado gástrico y el empleo de catárticos con el fin de disminuir la absorción de la toxina, aunque en general carece de eficacia ya que existe un largo período de latencia entre la ingesta y la aparición de los primeros síntomas. Existen antitoxinas botulínicas A, B y E, que tienen muy buenos efectos cuando se utilizan precozmente, aunque por el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, al tratarse de suero de caballo, se debe realizar una primera administración con bajas dosis antes de inyectarse por completo. La dosis es de 15.000 a 30.000 unidades de alguna de las 3 toxinas, cuando se conoce la cepa, a repetir cada 5 a 6 horas, hasta la mejoría. Si no se ha podido identificar la misma se inyectarán 10.000 unidades de cada una, o bien 30.000 unidades de una antitoxina trivalente. Todos los pacientes en los que se sospeche exposición a estas toxinas deben ser hospitalizados y vigilados. Cuando la clínica se hace presente muchas veces se necesitará aportar oxígeno y la respiración asistida hasta la recuperación de la función ventilatoria.

ALMORTA

Las intoxicaciones suelen producirse por la adición fraudulenta de harina de almorta a la de trigo en la fabricación del pan. El síndrome tóxico, conocido con el nombre de latirismo, consiste en una mielosis funicular. Suele iniciarse durante la noche, con sensación de hormigueo. A la mañana siguiente, el enfermo presenta una parálisis espástica de las piernas, con contracturas de flexión y alteraciones de

la sensibilidad. Esta parálisis puede estacionarse o avanzar, pero en todo caso el pronóstico es muy grave.

Tratamiento: No existe un antídoto específico. Se han probado las vitaminas del complejo B, la vitamina E, los corticoides, etc., pero con escasos resultados. El único tratamiento que se ha visto útil es, aparte de suprimir la ingesta del tóxico, el mecánico-ortopédico.

ALOES

Más conocida como acíbar, es, a dosis pequeñas, un laxante hoy poco empleado. A dosis elevadas, ocasiona un cuadro gastrointestinal con vómitos y diarreas sanguinolentas. A veces también se produce afectación renal con oliguria, albuminuria y/o hematuria. Pueden presentarse convulsiones y colapso.

Tratamiento: Lavado gástrico. Fluidoterapia y, si es preciso, vasopresores en caso de shock. Tratamiento sintomático de las diarreas y los dolores abdominales. De existir alteración respiratoria, oxigenoterapia y respiración controlada.

ALUCINOGENOS

Véase el capítulo dedicado a las **drogas de abuso**.

AMONIACO

Cuando es ingerido se comporta como cualquier otro álcali fuerte, pero también pueden darse casos de inhalación, especialmente en lugares donde se maneja frecuentemente esta sustancia. Entonces se comporta como un cáustico de las vías respiratorias, produciendo ronquera, tos intensa y dolorosa, etc., y, en algunos casos, edema de glotis o pulmonar.

Tratamiento: Se debe trasladar al sujeto rápidamente al aire libre. Administrar oxígeno y vapor de agua. Sedantes (codeína, morfina) contra la tos. Prednisona para prevenir el edema de pulmón. De presentarse edema grave de glotis, traqueotomía. En todo caso, se administrarán antibióticos para prevenir las infecciones bacterianas.

ANHIDRIDO CARBONICO

Ni el anhídrido ni el ácido carbónico son realmente tóxicos, sino que por pesar más que el aire se sitúan en el fondo de los lugares cerrados, y si la altura alcanzada es mayor que la de la boca y la nariz impide que llegue oxígeno a los

pulmones. Al respirar una atmósfera de CO_2 o CO_3H_2 se producen cefaleas, náuseas, somnolencia y finalmente coma.

Tratamiento: Llevar rápidamente al sujeto al aire libre y administrar oxígeno.

ANHIDRIDOS NITRICO Y NITROSO

Estas sustancias, al ser inhaladas y en contacto con la humedad de las vías respiratorias, se transforman en los respectivos ácidos, determinando lesiones cáusticas con tos, disnea, dolores y, a veces, edema de glotis o pulmón. Igualmente, la formación de nitritos puede conducir a la formación de metahemoglobina, con cianosis.

Tratamiento: Llevar rápidamente a la víctima a una atmósfera libre de vapores tóxicos. Administrar oxígeno. Sedantes para la tos y el dolor. Corticoides para prevenir el edema pulmonar y antibióticos contra posibles complicaciones bacterianas. Si hay edema de glotis, traqueotomía. Contra la cianosis por metahemoglobinemia, azul de metileno o tionina.

ANHIDRIDO SULFUROSO

Ya es irritante en atmósferas que contienen 0,001 por 1000 y francamente tóxico a concentraciones de 0,5 por 1000. Provoca lagrimeo, tos, dolor y opresión torácica, inflamación de las mucosas respiratorias. Posible edema de pulmón.

Tratamiento: Como para otros gases irritantes: oxígeno, sedantes para el dolor y la tos (morfina y codeína), antibióticos para prevenir las infecciones bacterianas y corticoides para el edema de pulmón.

ANILINA

Este compuesto se halla en productos caseros como abrillantadores, tintas, pinturas, barnices y otros productos para la limpieza.

A diferencia de otros compuestos que pueden causar metahemoglobinemia, ésta puede producirla sin requerirse ningún factor precipitante. Así pues, uno de los síntomas más llamativos es el tinte cianótico-apizarrado de la piel, más marcado en la cara, labios y extremidades, mientras se aprecia muy poco en el tronco.

La intoxicación puede tener lugar por inhalación, contacto con la piel (por la que se absorbe fácilmente) y por ingestión, más frecuente en niños con tinta o lápices de tinta. Además de la cianosis hay cefaleas, tinnitus, vértigos y disnea con taquipnea. La orina es de color oscuro por presencia de ácido para-amidofenol-sul-

fónico y suele contener urobilina y urobilinógeno, demostrativos de la participación del hígado en la intoxicación.

La afectación nerviosa se traduce por agitación o, con mayor frecuencia, depresión y somnolencia. En ocasiones se observan crisis de anemia hemolítica. La intoxicación es capaz de conducir a la muerte si la tasa de metahemoglobina es superior al 66 %; en caso contrario, como la anilina se elimina rápidamente, la curación es la regla.

Tratamiento: Lavado gástrico si el producto fue ingerido; lavado de la piel, si fue por contacto (jabón y luego alcohol-éter). Como en todas las intoxicaciones por venenos metahemoglobizantes, se debe activar el sistema oxidoreductor con azul de metileno endovenoso o tionina. Son igualmente útiles la vitamina C y el ácido nicotínico. Oxigenoterapia permanente. Si la metahemoglobinemia es superior al 65 % no se debe vacilar en realizar una exanguinotransfusión.

ARACNIDOS

Las arañas comunes producen, al igual que algunos insectos, dolor y edema locales, pero ciertas arañas como la tarántula, la viuda negra, etc., son capaces de producir intoxicaciones graves, aunque excepcionalmente mortales, con cefaleas, disnea, colapso y dolores y calambres musculares, que cuando afectan intensamente la musculatura abdominal pueden simular un abdomen agudo. Algunas arañas del género de las loxoscélidas pueden producir en raros casos hemólisis, coagulación intravascular diseminada, fracaso renal, hipotensión, convulsiones y coma. La viuda negra (*Latrodectus mactans*) puede causar un cuadro de lactrodectismo, raramente fatal, que, aparte de incluir los signos y síntomas inicialmente referidos, incluye también dolor torácico, disnea, inquietud psicomotora, sudoración localizada e hipertensión.

En cuanto a las picaduras de escorpión, indicar que suponen atroces dolores locales y, a veces equimosis. Dentro de la clínica sistémica se presentan disnea, taquicardia, hipotensión y fiebre. Cuando los escorpiones son grandes y pican a niños de escasa edad, el caso puede ser fatal.

Tratamiento: Para las picaduras de arañas vulgares puede bastar un toque en la zona afectada con amoníaco diluido. Caso de presentarse una reacción generalizada pueden administrarse antihistamínicos o corticoides por vía sistémica. Aparte de lo citado, en el caso de que las arañas sean más peligrosas habrá que esperar un tiempo a que se forme y delimite bien el área necrótica para su posterior excisión, sin apresurarse en realizar un desbridamiento.

miento, será recomendable administrar en algunas ocasiones gluconato cálcico (1-2 ml/kg i.v., hasta los 10 ml) para reducir los espasmos musculares, pudiendo repetirse durante varias horas la dosis, así como podrán administrarse antidotos, cuando su eficacia esté demostrada (viuda negra), exista importante clínica sistémica y los sujetos afectados presenten una mayor predisposición a evolucionar de forma negativa. Con relación a esto se debe considerar que estos productos pueden por sí mismos desencadenar respuestas anafilácticas, por lo que sólo serán administrados en los casos antes citados.

ANTIMONIO

La intoxicación por este compuesto se observa entre obreros de fábricas de vidrio, de acumuladores, imprentas, etc., esto es, en ciertas industrias en que se maneja esta sustancia. De los preparados medicamentosos, los trivalentes, como el tártaro emético, son más tóxicos que los pentavalentes, que actualmente casi han desplazado totalmente a los trivalentes, en la terapia de la leishmaniasis.

Cuando el tóxico se ha ingerido produce un cuadro gastrointestinal muy similar al causado por arsénico. Vómitos, diarrea profusa (cólera antimonial), deshidratación y postración profunda, con depresión cardiovascular. Pueden aparecer erupciones cutáneas. La participación hepato-renal es frecuente, con ictericia y albuminuria con oliguria.

Tratamiento: Pese a que los vómitos hagan suponer que el tóxico se ha eliminado, se practicará un lavado de estómago con óxido de magnesio, para formar sales magnésicas, de escasa capacidad tóxica. Como antidotos, el BAL o el calcio EDTA. Es importante mantener el equilibrio hidroelectrolítico. Suero glucosalino contra la deshidratación y para favorecer la diuresis. Pueden ser necesarias la oxigenoterapia y la respiración artificial.

ARSENICO

Los compuestos de arsénico pueden ser orgánicos o inorgánicos. Tanto en un caso como en otro los arsenicales trivalentes son más tóxicos que los pentavalentes. Hace tiempo, los envenenamientos voluntarios con anhídrido arsenioso eran muy frecuentes. En la actualidad son fortuitos o como accidentes del trabajo. Pueden constituir pinturas verdes, tintes y cosméticos con base arsenical; pero sobre todo plaguicidas arsenicales, como arsenitos y arseniatos de plomo, de aluminio, de calcio y de sodio, el verde parís, así como otros productos orgánicos arsenicales (metanoarsenatos), empleados como insecticidas y fungicidas, aunque también como herbicidas y rodenticidas. La intoxicación podrá ser tanto aguda como de tipo crónico.

Los primeros síntomas de la intoxicación aguda pertenecen al aparato digestivo en unos 30 minutos, aunque pueden retrasarse si se ingirió con alimentos. Se trata de vómitos, a veces sanguinolentos, y profusa diarrea con deshidratación y depresión cardiovascular. Los niños pueden morir en shock a muy breve plazo. Otra forma, llamada paralítica, se caracteriza por cefalea intensa y colapso mortal.

En todos los casos, si la muerte no acaece en las primeras horas, asistiremos a la aparición de diversos trastornos tóxicos y metabólicos: ictericia, oliguria con albuminuria y oliguria o anuria por necrosis tubular aguda, cefaleas, hipotensión, anemia, leucopenia y trombocitopenia. Así mismo, puede presentarse una neuropatía periférica a las 1-2 semanas que revierte lentamente si cesa la exposición. Los datos de laboratorio, aparte de la analítica habitual pertinente, incluyen los niveles de arsénico en sangre, sólo válidos por su rápida desaparición para la intoxicación aguda, y los niveles urinarios, que son más fiables, y que indican toxicidad cuando superan los 200 µg/l.

Si la exposición es por inhalación de arsina, el período de latencia es de 2 a 24 horas, con síntomas similares a los citados, así como con la posible aparición de complicaciones del tipo de anemia hemolítica, hiperkaliemia, hemoglobinuria y fracaso renal.

La exposición prolongada a compuestos de arsénico ocasiona dolor abdominal, diarrea, estomatitis, neuropatía sensorial y debilidad muscular con afectación inicial de los miembros inferiores. Se ha descrito también una encefalopatía tipo Wernicke. La piel puede estar hiperpigmentada e hiperqueratósica, sobre todo en palmas y plantas. Puede haber afectación hepática con ictericia, cirrosis y ascitis, así como hipertensión portal con varices esofágicas. Se han descrito acrocianosis y fenómeno de Raynaud, que puede progresar a endoarteritis obliterans, y un incremento de la incidencia de neoplasias malignas cutáneas, pulmonares y vasculares. Los niveles de arsénico en el cabello pueden confirmar sus sospechas. Asimismo, se puede determinar el tiempo de exposición

Tratamiento: Lavado de estómago, que algunos recomiendan con óxido o sulfato de magnesio, ya que las sales de magnesio que se forman son poco solubles. Los catárticos o el carbón activado no son claramente eficaces, aunque algunos autores recomiendan su aplicación. Se deberá rehidratar al sujeto y si se precisa administrar vasopresores. Como agente quelante se administrará BAL, con la pauta citada en las generalidades. Para las exposiciones masivas puede emplearse junto a la anterior penicilamina, que está contraindicada en pacientes alérgicos a la penicilina. La hemodiálisis ha supuesto resultados poco claros, no observándose un efecto beneficioso en aquellos

pacientes sin insuficiencia renal. En caso de exposición por inhalación a arsina, retirar al paciente del lugar, quitarle la ropa contaminada y realizar transfusiones si es necesario.

BARIO

Las sales insolubles, de no contener impurezas, son inofensivas y muy empleadas como contraste radiológico. Por el contrario, las solubles, que forman parte de algunos raticidas, son sumamente venenosas.

El bario es un tóxico del sistema nervioso que provoca una sintomatología de carácter parasimpaticotónico, con vómitos, diarrea, dolor abdominal, bradicardia e hipertensión. En las formas muy graves, convulsiones y muerte por parálisis respiratoria.

Tratamiento: Lavado gástrico, que algunos autores recomiendan con sulfato sódico o magnésico (60 g en un litro de agua) para convertir las sales solubles de bario en sulfatos insolubles y atóxicos. En este caso también se propone dejar unos 30 g (15 g en niños) de sulfato para que en el intestino sigan cumpliendo su misión, aparte de que por efecto purgante provocarán una más rápida eliminación. En caso de arritmias ventriculares está indicada la procainamida. Como antídotos se pueden emplear frente a la bradicardia grave la atropina o algunos estimulantes del simpático. En las formas graves, respiración artificial con oxígeno.

BELLADONA

El principal alcaloide de la *Atropa belladonna* es la atropina, pero contiene cantidades más pequeñas de hiosciamina y escopolamina, todos ellos de acción anticolinérgica. Otras solanáceas, como el estramonio o la datura y el beleño poseen acciones similares a las de la belladonna, por lo que englobamos estas plantas y sus alcaloides en este apartado. Se debe advertir que siendo algunos animales (cabra, cordero, conejo y caracoles) refractarios a estos venenos se han citado casos de intoxicaciones por consumo de sus carnes. Es conveniente reseñar que los niños, con dosis proporcionales, toleran mejor estos tóxicos.

El cuadro clínico es fácil de reconocer y consiste en la disminución de todas las secreciones (saliva, sudor, jugo gástrico, orina, etc.), sequedad de boca y de la piel, que es rojiza y con posible eritema. Además existen alteraciones visuales con midriasis, alteraciones en la acomodación y, a veces, ambliopía. A éstos se pueden añadir alucinaciones, taquicardia, fiebre y excitación, en ocasiones tan intensa que pasa a delirio, para terminar en coma y muerte.

Tratamiento: Lavado gástrico, empleando tal como algunos sugieren taninos o el llamado antídoto universal. Administración de fisostigmina o pilocarpina cuando la intoxicación es grave, ambas a dosis de 0,5 mg para niños y 2 mg para adultos, a pasar lentamente por vía intravenosa, lo que puede repetirse hasta obtener efecto (reducción de la midriasis y cese de la sequedad de piel y mucosas).

BENCENO O BENZOL

Extraído de la hulla, no debe confundirse con la gasolina, que procede de la destilación del petróleo. Sin embargo, como la clínica y el tratamiento son similares a los de la gasolina, a ella remitimos al lector (Véase **petróleo**).

BISMUTO

Las sales insolubles como subnitrato (empleado en algunos países como antiácido o para las quemaduras), carbonato, dermatol, etc., carecen de toxicidad, mientras que la poseen en alto grado las sales solubles anteriormente usadas en el tratamiento de la sífilis. La intoxicación por bismuto, ya por sobredosificación o por intolerancia, es medicamentosa.

La clínica se inicia con trastornos digestivos (vómitos y diarrea). La estomatitis no es constante, siendo el ribete azulado de las encías propio de las formas subagudas y crónicas. En estadios más avanzados es frecuente la presentación de un síndrome hepato-renal con ictericia, albuminuria, oliguria y retención nitrogenada. En formas muy graves, disnea, cianosis, hipotensión y muerte por colapso.

Tratamiento: Cuando la exposición es por vía rectal (supositorios) se pueden emplear enemas para eliminar el contenido rectal. Se administrará por vía endovenosa calcio EDTA. Fluidoterapia para favorecer la diuresis y azul de metileno para la metahemoglobinemia.

BORATOS Y BORAX

Véase **ácido bórico**.

BROMO Y BROMUROS

La intoxicación era más frecuente cuando estas sustancias se utilizaban, a veces de forma abusiva, en terapéutica como sedante, originando un envenenamiento crónico, conocido como bromismo. Actualmente el riesgo de intoxicación por estos compuestos procede de su empleo en la industria y la horticultura.

La clínica consiste en alteraciones gastrointestinales (náuseas y vómitos), junto a síntomas y signos neurológicos (cefaleas, debilidad, apatía, inquietud e irritabilidad, así como hiporreflexia, hipotonía, disartria, hiperestesia, clonus, temblor distal, ataxia, midriasis, signo de Babinski y coma), alteraciones mentales (descenso del nivel de conciencia, agitación, letargia, alteraciones del ánimo, inestabilidad emocional, distorsiones de las percepciones, delirio, alucinaciones y psicosis tóxica) y signos cutáneos (pápulas y pústulas rojas en las piernas, placas fungoides y eritema indurado con úlceras centrales). En la analítica se puede hallar hipercloremia y estrecho anion gap, así como hiperproteínorraquia. También se pueden determinar los niveles de bromuro, aunque requiere técnicas especiales.

Merece mención especial la intoxicación por bromuro de metilo, especialmente en industrias de extintores de incendios, de refrigeración, etc. Dado que a la temperatura ambiental esta sustancia es gaseosa la intoxicación tiene lugar por inhalación. A los síntomas antes citados se añaden los de tos irritativa, bronquitis e incluso edema de pulmón.

Tratamiento: Lavado gástrico, que algunos autores recomiendan hacer con solución de cloruro o sulfato sódico. Furosemida (40 mg, dos veces al día) e infusión salina de 2 a 6 litros diarios para eliminar el ión bromuro. La hemodiálisis disminuye en gran medida la vida media, aunque puede existir un rebote en los niveles de bromuro al desplazarse parte de este elemento desde el compartimento extravascular al suero.

En la intoxicación por bromuro de metileno se debe sacar rápidamente al sujeto a una atmósfera no contaminada y quitarle la ropa manchada. Respiración artificial con oxígeno (con carbónico al 5 %).

BROMOFORMO

Igual sintomatología y tratamiento que se indican para la intoxicación por bromuros.

CADMIO

Fundamentalmente empleado en la galvanoplastia y como antioxidante, también se utiliza para pigmentos, pinturas, plásticos, cátodos de baterías, fungicidas y fertilizantes, así como en la industria nuclear. Se puede hallar en el ambiente procedente del humo de cigarrillos, alimentos contaminados (arroz) y la fundición de plomo y zinc. La intoxicación, como accidente laboral, es originada por el polvo del óxido de cadmio o por vapores del metal. Por ingestión es más frecuente cuando se cocina en utensilios que contienen este metal, ya que es fácilmente soluble en los ácidos orgánicos.

Cuando el contacto es oral pueden aparecer náuseas y vómitos, diarrea y dolor abdominal, siendo excepcionales las complicaciones y aún más los casos mortales. La clínica tras su inhalación se inicia a las 4-12 horas y comprende molestias faríngeas, tos, disnea, fiebre, escalofríos, calambres, dolor torácico e incluso neumonitis, edema pulmonar y fracaso respiratorio. Se han descrito casos de necrosis renal cortical bilateral.

En la intoxicación crónica se pueden hallar también alteraciones respiratorias y renales. Estas pueden corresponder una lesión proximal tubular o un síndrome de Fanconi, que se acompañan de datos de proteinuria, aminoaciduria, glucosuria y disminución de la reabsorción de fosfato. Dentro de los trastornos respiratorios que pueden aparecer tras su exposición prolongada citar la EPOC y el posible incremento de la incidencia de cáncer pulmonar.

Tratamiento: Como el cadmio es un potente emético, los vómitos espontáneos harán que la fracción que pase al intestino no sea grande, si no fuera así se puede administrar jarabe de ipecacuana. Se realizará lavado de estómago con agua o leche, así como se podrán administrar catárticos. En caso de inhalación se debe retirar al individuo lo antes posible del lugar de exposición.

Aunque no se ha demostrado totalmente el efecto beneficioso de los quelantes en esta intoxicación, e incluso autores hay que dicen que los quelatos formados pueden disociarse en los riñones, agravando la lesión renal y la intoxicación general, es recomendable utilizar el EDTA a dosis de 75 mg/kg/día por vía i.m. o i.v. en 4 tomas y durante 5 días en aquellos casos en que se ha producido una reciente exposición aguda a estos compuestos.

CAFE

Ver apartado referente a la intoxicación por **xantinas**.

CAÑAMO INDIO

Ver intoxicación por **cannabis**.

CICUTA

Contiene varios alcaloides, siendo el más importante la cicutina, que actúa sobre el bulbo y sobre las placas neuromusculares, originando parálisis parecidas al curare. La intoxicación más frecuente se debe a la ingesta por error de la cicuta menor o falso perejil, al confundirlo con éste. La producida por la cicuta mayor es algo diferente.

La intoxicación clásica por la cicuta mayor produce una parálisis motora que se inicia por los pies y asciende progresivamente, causando la muerte, en plena conciencia, por parálisis respiratoria. La muerte puede suceder rápidamente, incluso en sólo 15 minutos. Si ésta no ocurre pueden persistir trastornos de tipo cognitivo. Otra forma, con la cicuta menor, es la cerebral, que se inicia con trastornos digestivos, delirio, convulsiones y coma, si bien también puede evolucionar con parálisis ascendente de manera parecida a la que producía la cicuta mayor.

Tratamiento: Se practicará lo antes posible un lavado gástrico, administrando posteriormente carbón activado y catárticos. Lo más importante es mantener una correcta ventilación, si es preciso mediante respiración artificial con oxígeno y un 5% de dióxido de carbono. Como la cicuta se elimina rápidamente, las probabilidades de muerte disminuyen en gran medida tras las 4-6 horas de control respiratorio. En algunas ocasiones será necesario corregir el pH sanguíneo, así como administrar fluidos para reducir la mioglobulinuria secundaria a las convulsiones, que a su vez deberán ser tratadas con antiepilépticos.

CLORATOS

El clorato sódico es un potente oxidante que se emplea como herbicida. En las formas leves todo se reduce a vómitos, diarreas, sequedad de boca, sed y piro-sis. A dosis mayores, como otros tóxicos metahemoglobinizantes, causa disnea, cianosis, depresión respiratoria intensa y coma. Puede producirse hemólisis con metahemoglobinuria junto a hiperkaliemia y los consiguientes signos electrocardiográficos (alargamiento del complejo QRS similar al bloqueo de rama, acortamiento del ST y T amplia, acuminada o puntiaguda). Los supervivientes suelen presentar anuria en las primeras 48 horas. Además, el clorato sódico es una potente nefrotoxina que muchas veces causa una necrosis tubular aguda.

Tratamiento: Lavado gástrico y carbón activado. Tiosulfato sódico a dosis de 2-5 g en 200 ml de bicarbonato al 5% por vía oral o intravenosa, por su efecto inactivador del clorato. La administración de suero bicarbonatado originará una alcalinización urinaria con lo que se previene la precipitación en los túbulos renales. Azul de metileno en caso de metahemoglobinemia y hemodiálisis o diálisis peritoneal en situaciones de fracaso renal, ya que favorece la eliminación de clorato. Tratamiento de la hiperkaliemia, así como transfusiones si la hemólisis es masiva.

CLORO

La intoxicación tiene lugar por inhalación de este gas. Ya a concentraciones muy bajas produce lagrimeo, tos, estornudos y abundante secreción de las vías res-

piratorias. A concentraciones más altas, conjuntivitis, tos con expectoración mucosanguinolenta, disnea, cianosis, depresión y colapso. Frecuentemente se podrán observar lesiones cutáneas y edema de pulmón.

Tratamiento: Sacar inmediatamente a la víctima al aire libre y administrar oxígeno. Si las secreciones obstruyen los bronquios, aspiración. Fluidoterapia y, en su caso, vasopresores, para combatir el colapso.

CLOROFORMO

Intoxicación bastante frecuente cuando se empleaba como anestésico. Hoy es rara y suele suceder por ingestión accidental. En esta situación se produce sensación de quemadura en la vía digestiva, vómitos y, algo más tarde, efectos narcóticos con hipotensión, pulso débil, asfixia, coma y muerte por parada cardiorrespiratoria.

Tratamiento: Si es por inhalación, distanciar al sujeto de su fuente. En caso de parada cardíaca masaje cardíaco, analépticos o estimulación eléctrica. Respiración artificial con oxígeno. Si es por ingesta, lavado gástrico, para lo que se puede utilizar aceite para extraer el cloroformo y, posteriormente, administrar leche. Por lo demás, las medidas oportunas de soporte.

CLORURO DE METILO

La intoxicación por este gas es similar a la originada por bromuro de metilo, siendo también empleado en la industria frigorífica y en los extintores de incendios. Su inhalación produce cefaleas, vértigos, trastornos visuales, disnea, cianosis y, finalmente, convulsiones y coma.

Tratamiento: Retirar a la víctima del lugar de las emanaciones. Oxígeno. Suero bicarbonatado para corregir la acidosis hasta normalizar el pH hemático o hasta que la orina alcanza un pH de 8.

COBALTO

Es rara la intoxicación, salvo en los mineros que lo extraen y las industrias de pinturas.

Tratamiento: Lavado gástrico. Tiosulfato sódico endovenoso. BAL o penicilamina.

COBRE

Sus sales son muy tóxicas (acetato, sulfato, carbonato, etc.) y muy empleadas como plaguicidas, tanto en la lucha contra los hongos como contra las malas

hierbas. Las intoxicaciones más frecuentes se deben a la ingesta accidental de plaguicidas de cobre, así como por cocinar con utensilios de dicho metal.

Una vez ingeridas, por su fuerte acción emética, provocarán vómitos violentos de color azul-verdoso, lo que contribuye a eliminar gran parte del veneno, pero la porción capaz de rebasar el píloro es suficiente para provocar dolores abdominales y diarrea con deposiciones mucohemorrágicas de color verdoso o negruzco. En ocasiones, crisis hemolíticas. La participación renal se traduce por nefritis con albuminuria y oliguria o anuria. También se afecta el hígado, aunque más tardíamente. En formas graves, convulsiones y fallo cardiorrespiratorio. El típico ribete gingival de color verdoso (Clapton) no se presenta en las intoxicaciones agudas.

Tratamiento: Lavado gástrico y catárticos. Mantener el equilibrio hidroelectrolítico con sueros, administrar si es preciso oxígeno y realizar transfusiones en las crisis hemolíticas graves. Como tratamiento quelante son ineficaces el EDTA y el BAL, siendo únicamente útil la penicilamina. De no obtenerse una buena respuesta en poco tiempo, diálisis.

COLCHICO

El *Colchicum autumnale* es una planta tóxica en su totalidad cuya toxina es la colchicina. Véase intoxicación por **colchicina**.

COLOQUINTIDA

Esta planta contiene un glucósido (colicintina) y una resina (citrulina), ambos de efectos purgantes. Para síntomas y tratamiento ver **drásticos**.

CONVALARIA

Tanto la planta como su principio activo (convalotoxina) se emplearon antes como tónicos cardíacos de efectos similares a los de la digital, pero menos intensos. Para síntoma y tratamiento véase intoxicación por **digoxina**.

CORNEZUELO DE CENTENO

El envenenamiento tiene lugar por comer pan fabricado con harinas que contienen este hongo parásito, que afecta a la cebada y al trigo. Más frecuente es el ergotismo crónico. Para más información véase intoxicación por **ergotamina**.

COSMETICOS

Es imposible tratar de forma unitaria este grupo, ya que está integrado por productos muy diferentes, pero aún para un mismo uso sus fórmulas pueden ser distintas.

Aceites y cremas: En la actualidad están compuestos (al menos la mayor parte) por sustancias tensoactivas no iónicas en vehículos grasos o cremosos de escasa toxicidad. Su tratamiento será el sintomático.

Champús: No suelen ser tóxicos, aunque los champús secos pueden ser peligrosos al contener metanol y alcohol isopropilo. Hay algunos champús germicidas a base de amonios cuaternarios que son muy tóxicos.

Lociones capilares: Contienen alcohol y diversas sustancias, como cloruro de benzalconio, alcanfor, quinina, ácido salicílico, etc. Su toxicidad no es grande ingerido en cantidades pequeñas. De todas formas, lo mejor es evacuar el tóxico con eméticos y lavado.

Tintes para el cabello: Frecuentemente se utiliza el hidrógeno de peróxido (agua oxigenada) al 3 %, cuya toxicidad es baja. Los tintes metálicos suelen tener muy bajas concentraciones de metales tóxicos y sólo elevadas ingestas requieren un tratamiento. La inhalación crónica de aerosoles para el pelo puede producir adenopatías hiliares e infiltrados pulmonares (tesaurosis).

Preparaciones para rizar y fortalecer el cabello: Pueden contener hidróxido sódico al 1-3 % e hidróxido de aluminio con carbonato o bicarbonato potásico, que pueden causar lesiones por corrosión. Otros compuestos para productos para la ondulación permanente son los tioglicolatos, el lauril-sulfato sódico y, a veces, el ácido bórico.

Neutralizadores para la permanente: Se componían antes de bromatos sódico y potásico, pero ahora se utilizan los perboratos. La intoxicación por estos productos es similar a la del **ácido bórico**, a cuyo apartado remitimos al lector.

Depilatorios: Se trata frecuentemente de sulfuros o tioglicolatos, que suelen ser irritantes de la piel y el tracto gastrointestinal. La porción de tioglicolatos absorbida se comporta como tóxico del SNC con depresión y convulsiones, así como pulso débil y rápido, hipotermia e hipoglucemia. El tratamiento debe consistir en la evacuación inmediata y el posterior tratamiento de los vómitos, la diarrea, los dolores abdominales, etc. Por lo demás, se realizará el tratamiento de soporte adecuado.

Desodorantes: Están compuestos de sales de zinc y aluminio, alcohol o/y etilenglicol. Son poco tóxicos. De todas maneras, deberá procederse a la evacuación del tóxico y el tratamiento sintomático adecuado.

Bronceadores: Son en general soluciones alcohólicas de sulfato de brucina y de algún disolvente orgánico. Son poco tóxicos. El tratamiento consiste en la evacuación inmediata y el tratamiento sintomático.

Colonias: Se incluyen las lociones para afeitado y los perfumes. La toxicidad depende fundamentalmente del contenido en alcohol. Si un niño ingiere más de 1 ml/kg de peso de etanol al 50 % lo recomendable es que sea evaluado por su médico, así como determinados los niveles de glucosa.

Esmaltes de uñas: Pueden contener butil y etil-acetatos, tolueno, nitrocelulosa, colodión y alcohol. Producen fuerte irritación de la vía digestiva y, si la cantidad ingerida es grande, intensa depresión del sistema nervioso central. Algunos autores recomiendan la administración de aceite por sonda y aspiración inmediata del contenido gástrico.

Quitaesmaltes: Tienen una composición similar a los anteriores, pero con más frecuencia se trata de simple acetona, a veces con derivados de hidrocarburos. Si contienen acetonitrilo se debe ser muy precavido, ya que se transforma in vivo en cianuro, lo que requiere una rápida evaluación médica.

Lacas: Están compuestas por benceno, tolueno e hidrocarburos aromáticos. Para clínica y tratamiento véase **benceno** e **hidrocarburos aromáticos**.

Lápices de labios: Son poco tóxicos, sobre todo si se tiene en cuenta que la cantidad ingerida suele ser muy pequeña.

Líquidos para la limpieza dental: Son álcalis y pueden dañar la mucosa esofágica.

Jabones: Son sales de ácidos grasos y tienen baja toxicidad. Si se ingieren líquido o pastillas de jabón pueden presentarse náuseas y vómitos en escasos minutos, así como diarrea en el espacio de varias horas hasta un día. En la exposición ocular pueden producir una leve conjuntivitis. Las manifestaciones dérmicas suelen deberse a sus propiedades irritativas o a reacciones de hipersensibilidad.

CRESOLINA Y CRESOL

Existen tres cresoles, según la posición del radical -OH (orto, meta y para). Se trata de un potente desinfectante que se usa a concentraciones del 2 % para el lavado de manos y del 1/500 para irrigaciones. Químicamente son metil-fenoles y, en lo referente a su toxicología, remitimos al lector al **ácido fénico**.

CRIOLITA

Véase **flúor**.

CROMO

Se utiliza en industrias de colorantes, curtidos de pieles, cromado, fotografo, etc.. Como tal metal no es tóxico, pero sí sus compuestos, el ácido crómico

y los cromatos. La clínica de éstos es la causada por **ácidos fuertes**. El paciente puede presentar un tinte icterico y nefritis, que puede suponer la anuria.

Tratamiento: Lavado gástrico con leche, agua albuminosa o, según algunos autores, carbonato magnésico. Puede resultar eficaz la administración de EDTA. Tratamiento de soporte.

CURARE

No es tóxico por vía oral, sólo en contacto con la sangre. Antiguamente eran frecuentes las intoxicaciones por flechas envenenadas. En la actualidad suelen ser yatrogénicas, por sobredosificación de sus derivados en las intervenciones quirúrgicas.

La clínica consiste en parálisis musculares por bloqueo de las placas neuromotoras. Al participar los músculos respiratorios tiene lugar la muerte por asfixia en plena integridad de la conciencia.

Tratamiento: Como el curare se elimina pronto, basta mantener la respiración artificial para salvar la vida del enfermo. Intubación endotraqueal y respiración con presión positiva de oxígeno hasta el retorno de la función muscular. Como antídotos específicos se citará a los vagotónicos.

DATURA

Véase **estramonio** y **atropina**.

DDT

Véase **plaguicidas organoclorados**.

DEPILATORIOS

Véase **cosméticos**.

DESODORANTES

Véase **cosméticos**.

DETERGENTES

Este grupo está integrado por diversos productos de limpieza en forma granular, líquida y de aerosoles. Estas sustancias son muy diferentes en su composición, por lo que la sintomatología y tratamiento dependerán de la fórmula del producto ingerido.

Podemos dividirlos en tres grupos:

1. Detergentes no aniónicos

Dentro de este grupo pueden incluirse los jabones de tocador sólidos o líquidos, en gránulos o en escamas, para lavado de ropa y objetos poco sucios. Son productos compuestos por estearasas, oleatos, sulfonatos, polietileno, alquil-aril, éteres, etc.. Los jabones llamados medicinales tienen una composición similar y la cantidad de antisépticos que contienen es pequeña y no modifica sus propiedades. Estos compuestos son poco tóxicos y pueden causar náuseas, vómitos y otros trastornos digestivos, pero no cuadros graves.

2. Detergentes aniónicos

Constituidos por sales de sodio, potasio y amonio de ácidos grasos, con distintas sustancias tensoactivas, hidrocarburos sulfonados y fosforilados, carbonatos, tripolifosfatos, etc.. Al contacto con el agua liberan sodio y potasio. Pertenecen a este grupo los diferentes gránulos y escamas envasados, así como algunos detergentes líquidos más activos que los no iónicos, detergentes biodegradables, espuma controlada, etc.. Son poco tóxicos, pero sí cáusticos para la vía digestiva, produciendo dolores gastrointestinales, náuseas, vómitos, etc.. Entre todos hay que prestar especial atención a los detergentes destinados a los modernos aparatos lavavajillas eléctricos y similares, pues tienen un pH muy elevado y son verdaderos cáusticos, que pueden ocasionar graves lesiones gástricas, con ulceraciones, hemorragias, necrosis, etc. Especial cuidado hay que tener con el polvo que queda después de un lavado en el dispensador, ya que presenta una elevada concentración. Los productos no compuestos por fosfatos, que contienen carbonatos o silicatos, pueden causar estas lesiones corrosivas por tener un pH superior a 11,5, aunque la mayoría de los detergentes no fosfatados tienen un pH inferior al valor citado. Por otro lado, aquellos compuestos con muchos fosfatos pueden producir, si se absorben, hipocalcemia y tetania. Los detergentes para lavadora con alquil etoxilatos pueden causar, tras la ingesta de más de 10 ml/kg, ataxia y depresión central.

La exposición a estos compuestos no es sólo por vía oral, ya que se han notificado casos de pacientes con estridores, a los que se ha tenido que realizar la intubación endotraqueal, tras inhalar detergente de lavadora en polvo.

3. Detergentes catiónicos

Están constituidos por los amonios cuaternarios, que en contacto con el agua liberan cloro o bromo. Forman parte de productos desinfectantes como el hexaclorofeno y el benzalconio, suavizadores, ciertos champús, llamados germicidas,

productos para la piel y, menos frecuentemente, algunos desodorantes. Se absorben en el estómago con bastante facilidad, pero ocasionando trastornos digestivos (náuseas, vómitos, etc.), tras lo que puede tener lugar un cuadro vagal con sopor, piel fría, pulso débil, trastornos del ritmo cardíaco y colapso. En los niños son muy frecuentes las convulsiones.

Tratamiento: En muchos casos casi no merecerá la pena actuar, ya que generalmente el vómito espontáneo elimina casi toda la cantidad ingerida. Por lo demás, administrar leche o agua, con volúmenes de 60 y 150 ml para niños y adultos, respectivamente. No estarán indicados el lavado gástrico, los eméticos, el carbón activado ni el empleo de catárticos. En caso de sospecha de lesión a nivel esofágico realizar endoscopia dentro de las 24 a 48 horas, antes de que comience la fase necrótica de la lesión. Los corticosteroides se reservarán para las quemaduras esofágicas de segundo grado. Tampoco se recomienda utilizar los antibióticos por rutina.

Para los detergentes aniónicos, casi no merece la pena actuar por su escasa toxicidad y la eliminación de lo ingerido por el vómito. Para los detergentes aniónicos lo más importante es tener en cuenta la posible causticidad, sobre todo con los detergentes para lavavajillas, por lo que deberán diluirse en el estómago. En caso de hipocalcemia se administrará gluconato cálcico endovenoso. Además de diluir los detergentes catiónicos en el estómago, podrá ser precisa la administración de atropina intravenosa o intramuscular en las reacciones vagales o, en algunos casos, simpaticomiméticos. No existe clara evidencia de la utilidad de administrar soluciones jabonosas para el lavado, ya que, aunque teóricamente podrían inactivar los detergentes catiónicos, pueden favorecer los vómitos y agravar así la situación. El resto del tratamiento será sintomático, atendiendo la respiración, las alteraciones hidroelectrolíticas, etc..

DIAZINAS

Véase **plaguicidas**.

DINITRADOS

Véase **plaguicidas dinitrados**.

DINITROFENOL

Es un compuesto resultante de la nitrificación del fenol, utilizado para propósitos industriales. Origina malestar general con sed intensa, sudores, hipertermia, disnea y cianosis. Para el tratamiento véase **ácido fénico**.

DRÁSTICOS

Son purgantes enérgicos que actúan aumentando el peristaltismo del intestino delgado (crotón, aloes, jalapa, escamonea, colocintida) o del grueso (rubarbo, sen, fenolftaleína, cáscara sagrada). Estos tres últimos compuestos se tratan en el capítulo de **laxantes**.

El aceite de crotón es muy cáustico y tóxico, pudiendo causar la muerte a una dosis de cuatro a cinco gotas. La jalapa es activa merced a un glucósido denominado convolvulina, capaz, a dosis elevadas, de originar un cuadro de irritabilidad nerviosa y convulsiones. Con el roldón o emborrachacabras, cuyo principio activo es la coriamirtina, los efectos convulsivantes son muy marcados y similares a los de la picrotoxina. La escamonea, por su resina activa, la escamonina, da lugar a una marcada irritación de la mucosa del intestino delgado. El rubarbo puede conllevar una considerable toxicidad, especialmente las hojas, por contener ácido oxálico. La clínica que causan estos purgantes a dosis elevadas es similar, con vómitos, diarrea, dolores abdominales y deshidratación, pudiendo causar alguno de ellos, tal como se ha citado, otros trastornos específicos.

Tratamiento: Lavado gástrico si se acude precozmente, analgésicos y rehidratación si procede.

ESCOPOLAMINA

Alcaloide contenido principalmente en el beleño. Da lugar a clínica anticolinérgica, con somnolencia, disminución de las secreciones con sequedad de piel y boca, midriasis, etc. En definitiva un síndrome similar parecido al de la **atropina**, a la que se remite al lector.

ESENCIA DE TREMENTINA

La intoxicación por esta sustancia, también conocida por aguarrás, es más frecuente en niños al ingerirla por error. Origina, en primer lugar, sensación de quemadura en la boca, esófago y estómago. Dolores abdominales. Después cefaleas, sudores, que, al igual que el aliento y la orina, desprenden olor a violetas, estado de embriaguez con vómitos, vértigos, excitación y frecuentes diarreas. Finalmente, depresión central y trastornos cardiorrespiratorios. En tercer lugar, puede aparecer un síndrome renal o hepato-renal con ictericia, albuminuria y oliguria. De llegar a la anuria el pronóstico es muy grave.

Tratamiento: Algunos autores recomiendan el lavado gástrico con aceite de parafina o una emulsión de ésta en agua, ya que al ser soluble facilita su eliminación, así como catárticos salinos. Frecuentemente será necesario el tratamiento

sintomático con opioides y alcalinos para calmar el dolor y el ardor. Se facilitará la diuresis con sueros. En las formas graves, la diálisis puede resultar muy eficaz.

ESERINA

Alcaloide contenido en el haba de calabar, también llamada fisostigmina, posee una fuerte acción colinérgica, inactivadora de la colinesterasa. Por sus efectos vagales es un antagonista de la atropina; por su acción excitadora sobre las placas musculares neuromotoras, es antídoto del curare.

Su intoxicación se caracteriza por el incremento de las secreciones (sudores, sialorrea, hipersecreción bronquial, etc.), miosis, bradicardia y muerte por parada cardíaca.

Tratamiento: Lavado gástrico. Atropina a las dosis citadas en las generalidades. Rehidratación y respiración artificial el tiempo necesario.

ESTAÑO

La intoxicación por estaño puede tener lugar por disolución de algunas de sus sales inorgánicas en ácidos orgánicos (recipientes estañados). Esta situación conlleva escaso riesgo y se limita a trastornos gastrointestinales, salvo cuando el estaño contiene impurezas de arsénico, lo que puede ser muy grave.

Otro tipo de intoxicación más importante es el producido por sales inorgánicas de estaño, que tras una latencia de 2 a 4 días, originan cefaleas, vértigos, hipercusia y trastornos psíquicos, con delirio y convulsiones, cuadro que se corresponde al de una encefalopatía aguda.

Tratamiento: Será sintomático. Cuando existe afectación nerviosa, hay marcada tendencia al edema cerebral, por lo que pueden ser eficaces los corticoides y, en las situaciones más desesperadas, trepanación descompresora.

ESTRAMONIO

También llamado datura (*Datura stramonium*), contiene un principio activo, la daturina, de efectos semejantes a los de la atropina, por lo que para el tratamiento y sintomatología remitimos al lector al capítulo de la **atropina**.

ESTRICNINA

Este veneno se encuentra en la nuez vómica y el haba de San Ignacio y se ha empleado como rodenticida. Potente tóxico del sistema nervioso, produce un cuadro clínico similar al tétanos, pero éste se desarrolla más lentamente.

Las formas muy leves pueden limitarse a náuseas, vómitos, diaforesis, visión borrosa, hiperreflexia, hiperexcitabilidad y molestias generales indefinidas. En las formas mayores, contracturas musculares, rigidez de nuca, visible contractura de los músculos de la cara y, a continuación, el signo capital, la convulsión tónica con trismus, contractura diafragmática, torácica y abdominal que puede dificultar la respiración, hipertermia y, en pleno estado de conciencia, algunas sacudidas clónicas. La cara se halla cianótica y cubierta de sudor, existirá midriasis con exoftalmos y bradicardia e hipertensión. Posteriormente, toda esta clínica cesa y el sujeto queda en calma para, a los pocos minutos, surgir una crisis similar. Poco a poco los intervalos se acortan y las convulsiones aumentan de intensidad, hasta que en una de ellas, tiene lugar la muerte por asfixia. En la analítica se puede constatar la existencia de acidosis láctica y rhabdomiolisis.

Tratamiento: Lavado gástrico, tratamiento de soporte, diazepam, fenobarbital y, potencialmente, relajantes musculares no despolarizantes como control de las convulsiones. Cuando se practique la anestesia general se realizará, claro es, intubación endotraqueal y respiración artificial.

ETER ETILICO

Este compuesto se emplea como disolvente orgánico, antiséptico de superficie, o líquido para máquinas, conociéndose casos de abuso por inhalación.

La intoxicación puede tener lugar por inhalación o por ingesta, en este caso por error o finalidad autolítica. Cuando la exposición es por vía oral, el sujeto presentará sensación de quemadura y gran ardor gástrico, vómitos y anorexia con olor de aliento característico. La sintomatología será similar a la de la ingesta de etanol, con euforia y depresión central, así como aparecerán hipotermia, bradicardia, cefaleas, convulsiones, alucinaciones y parada cardiorrespiratoria. Se han dado muertes con la ingesta de sólo 30 ml de éter. La vía más común de intoxicación es la inhalación, ocasionando irritación de la mucosa respiratoria, tos y espasmo laríngeo. Este compuesto puede también lesionar los epitelios ocular, auricular, nasal y faríngeo, aunque la recuperación es rápida y sin secuelas. Se puede apreciar en la analítica elevación de las cifras de glucemia y de las enzimas hepáticas y, ocasionalmente, hipoalbuminemia y albuminuria. Más raros son los casos descritos de lesión renal con azotemia.

Tratamiento: El lavado gástrico y la administración de eméticos o carbón activado son de escasa utilidad, sí puede disminuir la irritación gástrica la ingesta de leche o agua. Si la exposición ha sido por las vías respiratorias, apartar al sujeto de la fuente, valorar la existencia de irritación del tracto respiratorio, bronquitis o neumonitis y practicar la intubación endotraqueal si es

necesaria. En caso de amplio contacto cutáneo lavar con agua y jabón. Instilar suero salino durante 15 minutos si existe afectación ocular.

ETILENGLICOL

Puede hallarse en anticongelantes para coches, descongelantes y refrigerantes, así como en disolventes industriales, detergentes, corrosivos, pinturas, lacas y productos farmacéuticos. La intoxicación más frecuente sucede al ingerir por error estos productos, de tan frecuente uso en talleres mecánicos.

Provoca una acidosis metabólica con anion gap (aniones que no se miden en las determinaciones electrolíticas de rutina), así como una elevación de la osmolaridad sérica. Aunque una elevación de la osmolaridad no indica, por supuesto, intoxicación por etilenglicol, cuando junto a esto se aprecia una acidosis con anion gap sugiere con muy altas probabilidades la intoxicación por etilenglicol o metanol. En la primera fase de la intoxicación (entre los 30 minutos y las 12 horas) la clínica es similar a la de la intoxicación por etanol, con disminución del nivel de conciencia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y posible hematemesis, pudiendo apreciarse también, cuando la ingesta ha sido masiva, confusión, alucinaciones y coma, con rigidez de nuca, convulsiones, hipotonía, hiperreflexia, temblores y tetania. Otros signos que se pueden encontrar son disminución de los reflejos pupilares, nistagmus, disminución de la agudeza visual, papiledema, oftalmoplejia, estrabismo, ceguera para los colores y atrofia óptica.

La hipocalcemia es la regla, puesto que una fracción de etilenglicol se transforma dentro del organismo en ácido oxálico, por lo que también se observan en ocasiones cristales de oxalato cálcico en orina. Otro dato analítico es la hipokaliemia, por lo que se deberá realizar una monitorización electrocardiográfica. En la punción lumbar se podrá observar líquido cefalorraquídeo turbio sugerente de una meningitis química. A partir de las 12-48 horas de la ingesta se apreciarán a veces alteraciones cardiopulmonares, como taquipnea, taquicardia, cianosis, hipertensión y crepitantes, presentándose como complicaciones edema pulmonar cardiogénico y no cardiogénico, arritmias, bronconeumonía y muerte, si no es adecuadamente tratado. La participación renal puede, finalmente, aparecer entre las 24 y 72 horas, con necrosis tubular aguda, edema renal y depósitos de cristales de oxalato, y se traduce por azotemia, oliguria, cilindruria y/o albuminuria. Como cuarto estadio, en unos pocos casos, se podría hablar de una parálisis facial bilateral que se presenta días después de la ingesta.

Tratamiento: Lavado de estómago o empleo de eméticos con la mayor precocidad posible, preferentemente con agua bicarbonatada. Por vía endovenosa se administrará suero bicarbonatado, así como cloruro o gluconato de

calcio. Una vez reducidas la acidosis y la hipocalcemia, puede continuarse la infusión con solución de dextrosa para aumentar la diuresis. Para las convulsiones se empleará, como en otras intoxicaciones, primero diazepam por vía endovenosa y si éste no se ve eficaz fenitoína.

Debido a que el etilenglicol se biotransforma en el hígado en metabolitos tóxicos por medio de la alcohol deshidrogenasa, la administración de etanol, con las mismas pautas que las referidas para el alcohol metílico, reducirá de una manera considerable este proceso.

La única manera definitiva de eliminar el etilenglicol de la sangre es la hemodiálisis, que se practicará en presencia de acidosis y con la que se consigue una eliminación muy rápida, pasando de tener una vida media de 17 horas con el tratamiento exclusivo con etanol a 2,5 horas cuando éste se combina con la diálisis.

EUMIDRINA

Véase belladona.

FENOL

Véase ácido fénico.

FISOSTIGMINA

Véase eserina.

FLUOR Y FLUORUROS

Las fuentes de intoxicación son los insecticidas que contienen más del 30 % de fluoruro sódico, el agua fluorada con altas concentraciones de fluoruro y las industrias de plásticos, chips de silicona, purificación de aluminio, hierro, bronce y cobre, esmerilado y producción de gasolinas de elevado octanaje, en las que se utiliza el ácido fluorhídrico. La inhalación es más frecuente en el contexto industrial, causando diversas y graves lesiones conjuntivales y de las vías respiratorias, a veces con edema de glotis y pulmón. La ingestión es más común por error con raticidas, insecticidas y, especialmente, polvos maticucarachas. En este caso los fluoruros se transforman en el estómago en ácido fluorhídrico y se origina sensación de quemadura oral, con sialorrea, vómitos, diarrea y dolores abdominales, así como hematemesis, melenas y grave afectación sistémica con fallecimiento. De todas formas, la exposición más habitual es la cutánea, tras la que a altas concentraciones la piel se muestra rápidamente eritematosa y edematosa y, posteriormen-

te, con aspecto pastoso blanquecino, formándose vesículas de contenido necrótico y úlceras graves. Cuando la concentración es baja el dolor puede aparecer una o varias horas después y no apreciarse ninguna lesión hasta incluso las 36 horas, con pérdida de tejido, principalmente, a nivel de los dedos de la mano. Por ello, aún en ausencia de cualquier tipo de clínica, se debe realizar tratamiento cuanto antes. Algo similar puede ocurrir cuando son los ojos los afectados, no siendo raros los casos de ceguera.

El sistema que tras su absorción puede verse más gravemente afectado por los fluoruros es el cardiovascular, ya que pueden aparecer arritmias ventriculares e insuficiencia aguda congestiva, principales causas de muerte en las primeras 6 horas. Otros órganos que se afectan por los fluoruros son los riñones, con proteinuria, hematuria, necrosis renal cortical y azotemia y el encéfalo con cefalea, midriasis, nistagmus, convulsiones y coma. Los fluoruros, al igual que el ácido oxálico, acaparan el calcio ionizado de la sangre, lo que puede originar una hipocalcemia y clínica de tetania. En ocasiones, se producen trastornos nerviosos, respiratorios y cardiovasculares por las intensas alteraciones del metabolismo del calcio, lo que puede ocasionar la muerte en pocos minutos. Menos frecuentes son la hiperkaliemia y la hipomagnesemia. Otros datos que se pueden obtener de laboratorio son los niveles de fluoruro en suero y orina.

Finalmente, en los sujetos que sobreviven, el fluoruro cálcico formado en el organismo se depositará en el hígado, la piel y otros tejidos, especialmente en el óseo, tornándose los huesos más blancos, duros y frágiles. También puede persistir afectación renal con hematuria y albuminuria.

Tratamiento: En caso de quemaduras localizadas se debe retirar la ropa afectada y lavar copiosamente la zona afecta con agua o solución salina durante unos 15 minutos. Puede aplicarse igualmente gluconato cálcico a las quemaduras, así como también dimetilsulfóxido. En caso de fracaso del lavado con dolor persistente o pérdida de tejido importante puede administrarse 0,5 ml/cm² de gluconato cálcico al 5 % por vía subcutánea y a nivel de la quemadura. Esta inyección puede ser repetida tras comprobar que no existen alteraciones del nivel de calcio sérico ni electrocardiográficas. Será el control del dolor el objetivo a conseguir y por lo que habrá que determinar la dosis. En el caso de que la parte afecta sean los dedos, puede ser recomendable la administración de gluconato cálcico al 10 % por vía intraarterial (arterias radial o braquial) a dosis de 10 ml diluido en 40 ml y en un tiempo de 4 horas, con el fin de evitar que la repetición de varias administraciones a este nivel pueda causar compromiso vascular. Si a pesar de todo esto último el dolor persiste puede inyectarse gluconato cálcico al 20 %. La administración arterial de gluconato

cálcico se repetirá hasta que el paciente no presente dolor al menos en un período de 4 horas, cuando podrá retirarse el catéter arterial. Finalmente, se desbridará la superficie quemada, quitando escaras e irrigando gluconato cálcico u óxido de magnesio en el área descubierta. En caso de afectación ocular, se realizará lavado con agua o salino, sin administrar inyecciones subconjuntivales de gluconato o cloruro cálcico, ya que son tóxicas a este nivel.

En caso de ingestión de fluoruro se recomienda su dilución en el estómago con agua o, preferiblemente, leche, por su contenido en calcio, que se liga al ión, formando fluoruro cálcico, que es menos tóxico que los fluoruros sódico o potásico. Por esta misma razón algunos autores recomiendan la administración de cloruro o lactato cálcico. Deben sopesarse las ventajas de realizar el lavado gástrico, evitando la absorción del producto, o no, previniendo la perforación, aunque sólo deberá practicarse cuando ha pasado escaso tiempo desde su ingesta y el paciente no está vomitando. Cuando la exposición es por vía inhalatoria se administrará oxígeno, así como se utilizarán broncodilatadores si existe espasmo de las vías aéreas y ventilación mecánica si se precisa.

Para la prevención de los trastornos sistémicos, tras su absorción, se realizará monitorización cardíaca, valorándose el intervalo QT para la hipocalcemia y los complejos para la hiperkaliemia. En el caso de tetania y prolongación del QT se administrará gluconato cálcico al 10 % a dosis de 0,1 a 0,2 ml/kg i.v. hasta los 10 ml, que podrán repetirse cada hora, hasta restablecer unos valores normales de calcemia. En caso de hipercalcemia, se realizará hemodiálisis si existe fracaso renal, reemplazando el magnesio perdido. En caso de metahemoglobinemia, azul de metileno, tionina o vitamina C.

FORMOL O FORMALDEHIDO

Se utiliza para la fabricación de adhesivos para contrachapado, plásticos y gomas y como formalina (solución comercial al 40 %) como preservativo. Así mismo puede encontrarse en el humo de cigarrillos y coches y como componente de cosméticos, detergentes, tintes, etc.

La ingestión produce dolor intenso, estomatitis, ulceraciones gástricas con vómitos sanguinolentos que llevan trozos de mucosa esfacelada. Muchas veces origina edema de glotis y de pulmón. La muerte puede tener lugar como hemorragia o perforación. La inhalación producirá signos de irritación de las vías aéreas superiores, con posible broncoconstricción. A nivel cutáneo puede ocasionar una sensibilización con eitema, urticaria, descamación, hiperestesias e incluso dermatitis de contacto.

A la vez que el cuadro gastrointestinal, pueden aparecer excitación y convulsiones, que se siguen de depresión y colapso. Las lesiones renales son la regla. Otros efectos nocivos son el hepatotóxico y, posiblemente, el carcinogénico. En ocasiones se producirá acidosis con anion gap, por acúmulo de ácido fórmico.

Tratamiento: Dilución con agua o leche, inducción del vómito si no han pasado más de 30 minutos, lavado gástrico con suero o agua y carbón activado tras el anterior, con o sin catárticos. Tratamiento con bicarbonato si existe acidosis, y hemodiálisis, si se producen importantes alteraciones del equilibrio ácido-base ($\text{pH} < 7.35$ refractario a la terapia con bicarbonato sódico). Broncodilatadores y oxígeno en caso de inhalación. Tratar los dolores con opiáceos y cucharaditas de solución de novocaína al 1 %.

FOSFORO

La intoxicación es mucho más rara desde que esta sustancia no compone las cerillas. Actualmente y fuera del envenenamiento crónico en personas que lo manejan, las intoxicaciones agudas suelen producirse por error, al ingerir productos (insecticidas o raticidas) que contengan fósforo blanco o amarillo (el rojo no es tóxico).

La ingestión de fósforo produce, en los primeros instantes, fuerte irritación de las mucosas, vómitos de olor alíaceo con fosforescencia y diarreas. Ya en esta fase puede tener lugar la muerte por shock, sobre todo en niños pequeños. Pero lo más frecuente, es que siga una fase de calma engañosa, en que parece que todo termina y que dura unos dos días. Enseguida sobreviene un síndrome hepato-renal muy grave (ictericia, hepatalgia, degeneración aguda del hígado, albuminuria, oliguria y cilindruria). Diarreas sanguinolentas, hipotensión, arritmias y colapso mortal.

Tratamiento: Lavado gástrico lo más pronto posible, pudiendo realizarse con solución de permanganato potásico, que al oxidarlo lo hace inofensivo; o con sulfato de cobre al 2 por 1000, para formar una capa protectora de esta sustancia alrededor de los trocitos de fósforo. No administrar leche ni grasa, que favorecerían la absorción. Se pueden utilizar también los catárticos para acelerar su eliminación tras atravesar el píloro. Combatir la deshidratación, primero con suero bicarbonatado y, ya controlada la acidosis, con suero glucosalino.

GAS NATURAL

Está constituido por la mezcla de varios gases que arden con llama luminosa, como eteno, buteno, propeno, etc., y otros de llama oscura, como metano, hidrógeno y óxido de carbono, aparte de otras sustancias de menor interés. Para

los efectos de la toxicología, lo importante es el **óxido de carbono**, por lo que a él remitimos al lector.

GAS DE ESCAPE DE MOTORES

También se trata aquí de una mezcla, cuya fracción más importante viene dada por el óxido de carbono, que se acompaña de formaldehído, acroleína, óxido y dióxido nitrosos, etc.. Para todo lo que se refiere a sintomatología de la intoxicación véase **óxido de carbono**.

GAS-OIL

Véase **petróleo**.

GASOLINA

Véase **petróleo**.

HABA COMUN

No es tóxica más que para ciertos individuos afectos de carencia o déficit de una enzima (glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa) de los hematíes; enfermedad hereditaria y vinculada al cromosoma X. Algunas personas son tan sensibles que, para la aparición del síndrome, les basta con atravesar un sembrado de habas, especialmente en período de floración. A los pocos minutos de la inhalación de polen o a las treinta o cuarenta horas de la ingestión de habas, se presenta el síndrome llamado fabismo, consistente en cefaleas, vómitos, fiebre y grave crisis de anemia hemolítica, con depresión e incluso colapso. Si al mismo tiempo hay anuria, caso de hemoglobinuria, el pronóstico es muy grave.

Tratamiento: En las formas graves en las que existe hemoglobinuria es importante conservar una diuresis adecuada mediante fluidoterapia. En ocasiones será necesaria la realización de transfusiones.

HELECHO MACHO

Las intoxicaciones con esta planta (*Dryopteris filix-mas*), su extracto etéreo o su principio activo, el filmarón, suelen ser medicamentosas, dado el estrecho margen que existe entre dosis eficaz y tóxica. Sólo debe ser tomado por prescripción médica y en caso de infección por cestodos.

En la intoxicación se presentan cefaleas, vómitos y diarreas, con mareos, vértigos y dolores abdominales. En las formas graves, además de los síntomas

anteriores, excitabilidad, convulsiones, obnubilación y coma. Es frecuente la participación hepática con ictericia (en parte hemolítica). Generalmente existe midriasis. A veces, amaurosis por afectación del óptico, casi siempre transitoria, pero en casos desgraciados definitiva. Se han citado formas de participación bulbar y muerte por parálisis respiratoria.

Tratamiento: Lavado gástrico. Catárticos salinos. Rehidratación para favorecer la diuresis.

HEXACLOROFENO

Muy usado en productos higiénicos y desinfectantes para uso externo. Actualmente se ha limitado mucho su uso, desde que se ha comprobado su fácil absorción a través de la piel del niño pequeño, sobre todo si ésta presenta dermatitis o cualquier solución de continuidad. El talco que causó hace unos años la muerte de muchos niños en Francia, contenía un 6 % de hexaclorofeno. Por ello, debe prohibirse para la higiene infantil, salvo a bajas concentraciones y siempre bajo el control médico.

La ingesta accidental provoca vómitos, diarrea y dolores abdominales. Más tarde, trastornos sensoriales, debilidad muscular, arreflexia y edema de papila. Dosis de varios gramos pueden conducir a la muerte.

Tratamiento: Lavado gástrico o eméticos. Reponer agua y electrolitos. Analgésicos. De todas formas, como se trata de un derivado fenólico, remitimos al lector, para más detalles, al título ácido fénico.

HIDROCARBUROS ALIFATICOS

Son los hidrocarburos que predominan en los productos destilados del petróleo. Véase petróleo.

HIDROCARBUROS AROMATICOS

Son derivados del benceno y suelen formar parte de lacas, esmaltes para uñas y pinturas. Dentro de ellos se puede citar el tolueno, líquido incoloro usado como solvente en pegamentos, adhesivos, pinturas acrílicas y productos de automotores, así como droga de abuso de los inhaladores de pegamento. Son también hidrocarburos aromáticos algunos de los compuestos de la gasolina. La intoxicación suele tener lugar en niños al ingerir por error estos productos.

Los principales síntomas son neurológicos con euforia, alucinaciones, agitación, convulsiones, neuropatías periférica y óptica, ataxia, cuadriparesia (similar al

Guillain-Barré) y coma. Pueden presentarse estornudos, tos, salivación, náuseas, vómitos, taquicardia y polipnea. Aunque los productos se ingieran, al igual que ocurre en la intoxicación por petróleo y derivados, la participación respiratoria es la regla, con bronquitis o neumonía. No son raras las alteraciones renales por tolueno, como la acidosis tubular renal tipo I, la acidosis hiperclorémica y la hipokaliemia y la hipofosfatemia graves. La rabdomiolisis puede favorecer la presencia de estos últimos trastornos. La muerte súbita puede producirse por inhalación, ya que aparte de la hipoxemia, hipercarbia y acidosis, se aprecia un incremento de la sensibilidad miocárdica a las catecolaminas, alteraciones de la conducción y depresión respiratoria.

Tratamiento: Lo esencial es combatir el shock y la anoxia. Respiración artificial con oxígeno.

HIEDRA

La intoxicación de los niños es relativamente frecuente por comer sus hojas. Se inicia con molestias digestivas y vómitos que pueden contener sangre. Luego, somnolencia, delirio y convulsiones. Todo el cuadro evoluciona con hipertermia, capaz de producir la muerte por sí misma.

Tratamiento: Inducir inicialmente el vómito, pero posteriormente, y si esto ya ocurrió espontáneamente, lavado gástrico. La fiebre se combatirá con antipiréticos, esteroides y envolturas o baños fríos.

HIERRO

La medicación con hierro reducido está prácticamente abandonada y ha sido sustituida por sales de hierro, especialmente ferrosas, más activas, pero también más tóxicas. Claro está que a dosis terapéuticas carecen de peligro, por lo que las intoxicaciones son casi siempre en niños, al ingerir varias grageas o preparados líquidos. Dosis de 20-60 mg/kg son ya potencialmente tóxicas, mientras que la letal es de 200 a 300 mg/kg, aunque ha habido muertes con dosis mucho menores.

En los primeros momentos (aproximadamente 6 horas) el cuadro clínico se caracteriza por vómitos violentos, a veces con sangre como exponente de lesiones de la mucosa gástrica. Algo más tarde, diarrea que, por idéntico motivo, puede ser hemorrágica.

A partir de aquí es frecuente un período de latencia de cuatro a doce horas (incluso hasta 48 horas), pero puede faltar.

En la tercera fase (entre las 12 y las 48 horas), hay un deterioro de la hemorragia digestiva, con letargia grave, convulsiones y coma, shock, colapso cardio-

vascular y acidosis metabólica grave. Así mismo se puede producir daño hepático con ictericia, hipoglucemia y alteraciones de la coagulación, e insuficiencia renal por baja perfusión.

Finalmente, tras varias semanas pueden quedar secuelas de la intoxicación, entre las que se deben resaltar la estenosis pilórica y la cirrosis hepática.

Para el diagnóstico de esta intoxicación se pueden determinar los niveles de hierro durante las primeras 6 a 8 horas cada 3-4 horas, considerándose potencialmente tóxicos valores por encima de los 350 µg/dl. Otro parámetro útil es la capacidad total de captación de hierro (CTCH), que representa el porcentaje de los sitios de unión al hierro de la transferrina que están ocupados, siendo el valor normal de 20 a 45 %. Como screening de la ingesta de hierro se puede administrar deferoxamina a una muestra del líquido recogido en el lavado gástrico y agua oxigenada, con lo que se apreciará una solución de color rojo-naranja.

Tratamiento: Se ha podido comprobar que la realización del lavado gástrico es más eficaz que la inducción del vómito con ipecacuana, ya que su acción tarda en producirse y elimina un signo sugerente de toxicidad. Después de que se practique el lavado se deben realizar radiografías de abdomen para conocer si ha quedado algún comprimido o se ha formado alguna masa. Se ha observado que diferentes compuestos se pueden unir a las sales de hierro, haciéndolas insolubles y no absorbibles, entre ellos se pueden citar las soluciones de bicarbonato y fosfato.

Contra la acidosis suero bicarbonatado endovenoso. Es conveniente realizar ionogramas a fin de corregir las alteraciones electrolíticas que hayan tenido lugar. De haberse producido intensa hemorragia, transfusión de sangre completa.

- En los pacientes asintomáticos, que se sabe no han ingerido más de 20 mg/kg y presentan valores correctos de hierro sérico, CTCH, glucosa y leucocitos, así como radiografías normales, no tomar ninguna medida.
- En aquellos con clínica leve-moderada o asintomáticos con ingesta superior a 20 mg/kg se debe realizar observación de 8 horas, repitiendo los niveles séricos de hierro y CTCH cada 3-4 horas.
- Ya cuando existen signos de sangrado gastrointestinal con náuseas, vómitos o diarrea, se deberán realizar lavado gástrico, administración de catárticos y radiografías abdominales posteriores. Si a

pesar de todo se aprecia un nivel pico de hierro sérico superior a 350 µg/dl o un nivel superior a la CTCH, una ingesta superior a 60 mg/kg, una radiografía mostrando hierro intestinal residual o un test positivo de deferoxamina (orina marrón-rojiza tras administrar 50-90 mg/kg i.m. de este quelante) se requerirá tratamiento urgente con deferoxamina a dosis de 90 mg/kg i.m., sin superar 1 g en caso de niños o 2 g en el de adultos, que podrán repetirse cada 6-8 horas si las concentraciones de hierro no superan los 500 µg/dl y no existe acidosis ni hipotensión.

- En el caso de afectación grave (vómitos o diarreas graves, hematemesis, melenas, shock, coma), se realizará un tratamiento agresivo, con medidas de reanimación si son precisas y deferoxamina intravenosa a dosis de 15 mg/kg/h sin superar los 360 mg/kg o los 6 g.

HIOSCIAMINA

Véase **belladona**.

INSECTICIDAS

Véase **plaguicidas**.

INSECTOS

Aparte de la posibilidad de ser vectores de enfermedades, asunto que no trataremos aquí, su picadura puede provocar molestias diversas. Algunos, como los mosquitos, picor; otros, como los himenópteros (avispa, avispones, abejas y otros, también portadores de aguijón), dolor e inflamación locales. También pueden producir reacciones locales algunos lepidópteros (p.e. orugas venenosas). Sólo en personas muy sensibles o por ser varias las picaduras, puede participar el estado general, con cefaleas, fiebre, hipotensión y hasta convulsiones. En casos excepcionales, de resultar intravenosa la picadura, se han podido observar edema de pulmón o parada cardíaca.

Tratamiento: Para las picaduras de insectos puede ser suficiente un toque con amoníaco diluido, no mantenido durante mucho tiempo, por sus efectos cáusticos secundarios. En caso de picadura de abeja se debe recordar que ésta deja su aguijón y que éste puede contener más veneno, por lo que deberá extraerse aquél. En caso de reacción anafiláctica administrar adrenalina al 1:1.000 a dosis de 0,1 ml/kg, sin superar los 0,5 ml. En caso de shock

establecido se administrará, por dificultad en la absorción, adrenalina al 1:10.000 i.v. (adrenalina al 1:1000 diluida en 10 ml de suero salino) a dosis de 0,1 mg. Cuando se requiere una infusión continua de adrenalina se preparará diluyendo 1 ml de adrenalina al 1:1000 en 250 ml de dextrosa al 5 %. Asimismo se administrarán antihistamínicos (difenhidramina, 50-100 mg i.v.) y esteroides por vía parenteral.

IODIONA (Derivados)

Véase **rodenticidas**.

IDO-IODUROS

La intoxicación por ingesta de tintura de yodo se produce sobre todo en niños que la beben por error, pero rara vez es masiva, ya que la inmediata sensación de quemadura les impide seguir bebiéndola. Por el contrario, con los ioduros o con la solución de iodo-iodurada falta dicha sensación al no liberarse yodo. Aunque la povidona iodada puede dañar las mucosas, este efecto es menor al ocasionado por los ioduros.

La ingesta de tintura va seguida de atroces dolores de boca, faringe, esófago y estómago. Vómitos de olor característico y color azulado si el estómago contiene amiláceos. Sialorrea, palidez intensa y obnubilación. La muerte suele ir precedida de convulsiones.

La intoxicación aguda por ioduros presenta, en general, signos similares a los observados en el iodismo crónico (acné, rinitis, bronquitis, insomnio y diversas erupciones). Si la dosis fue alta, temblores, excitación y, más tarde, depresión y coma. Se han citado formas de hipertiroidismo agudo.

Con los preparados iodados que se utilizan como contrastes radiológicos es muy difícil que se produzca una intoxicación, al ser manejados exclusivamente por técnicos, pero sí es frecuente la aparición de graves cuadros de intolerancia o idiosincracia, consistentes en taquicardia, taquipnea, edema facial, vasodilatación periférica y colapso.

Tratamiento: Si la ingestión fue reciente, lavado gástrico, que puede realizarse con hiposulfito sódico al 2 %, dejando cierta cantidad en el estómago. También podría practicarse con solución de almidón para formar ioduro de almidón insoluble. En este caso el lavado se continuará hasta que deje de salir líquido azulado. Por lo demás, se pueden utilizar medidas de soporte, como la fluidoterapia en caso de deshidratación o adrenalina y esteroides en las crisis anafilácticas motivadas por contrastes radiológicos.

IPECACUANA

Esta planta contiene varios alcaloides, siendo los más importantes emetina, cefetina y psicotrina. Ingerida produce vómitos, especialmente por acción local y central de la cefetina, eliminándose en su mayor parte. De todas formas, si la fracción absorbida es alta, o en caso de intoxicación medicamentosa por emetina, tiene lugar un cuadro de hipersecreción bronquial, hipotensión y bradicardia con arritmias, que puede conducir a la fibrilación ventricular.

Tratamiento: Tratamiento de soporte. Complejo B. Vitamina C.

JABONES

Véanse **cosméticos** y **detergentes**.

LISOL

Se trata de una solución jabonosa de cresol, por lo que remitimos al lector a esta palabra y, sobre todo, al **ácido fénico**.

LOBELINA

Es el principal alcaloide de la *Lobelia inflata*, y se ha utilizado para patologías respiratorias y para la retirada del consumo de tabaco. A dosis pequeñas excita los centros respiratorios y a elevadas los paraliza. Otros signos son vómitos, tos, temblores, convulsiones, sudoración, paresia, taquicardia, hipotermia, hipotensión y coma. Se han descrito casos mortales, sobre todo en recién nacidos. Su mecanismo de acción no se desarrolla a nivel de aquellos centros, sino a través de los quimio-receptores seno-carotídeos.

Tratamiento: Ya que se trata de una intoxicación fundamentalmente yatrogénica es mejor su profilaxis. Por lo demás, tratamiento de soporte.

MAGNESIO

Puede tratarse de intoxicaciones por ingesta o por administración parenteral. En el primer caso se trataría de la toma de grandes dosis de sulfato de magnesio como purgante, que originarán dolores abdominales e intensa diarrea por deshidratación. En el segundo caso la sintomatología se deriva del desequilibrio calcio-magnesio, con estado de narcosis y tendencia a la parálisis cardio-respiratoria. En caso de fallecimiento, se pueden observar contracturas de los músculos flexores en la necropsia.

Tratamiento: Combatir sintomáticamente la diarrea y rehidratar si fue ingerido. Si fue inyectado, administración de calcio endovenoso y fisostigmina

intramuscular (0,5 a 1 mg), ya que los efectos de éstos antagonizan los ejercidos por el magnesio sobre el sistema vegetativo.

MANDRAGORA

Solanácea poco tóxica. A fuertes dosis puede ocasionar un envenenamiento similar al de la **belladona**.

MANGANESO

La intoxicación más frecuente puede ocurrir por ingestión de permanganato potásico, ya por error o con fines suicidas. Este compuesto se utiliza, aunque no frecuentemente, como antiséptico oxidante, por sus propiedades bactericidas y fungicidas. También se han observado trastornos en niños en relación con el tratamiento prolongado con nutrición parenteral. Se tendrá en cuenta que la clínica predominante, la gastrointestinal, sólo se origina cuando se ingiere puro o en soluciones concentradas. Salvo en aquellos casos en que se administra por vía parenteral la intoxicación aguda sistémica por este elemento es rara, ya que se absorbe pobremente. No obstante, las fuertes dosis determinan frialdad, pulso débil y rápido, e incluso la muerte. En la intoxicación crónica se pueden observar alteraciones extrapiramidales y afectación hepática.

Tratamiento: Vomitivos o lavado gástrico. Vitamina C o zumos de frutas para reducir el permanganato. Puede ser preciso el tratamiento con antiparkinsonianos.

MEDUSAS

Estos celentéreos del grupo *Hydrozoa* pueden causar reacciones similares a una picadura de insecto o una quemadura.

Tratamiento: Se lavará la piel con agua de mar, cuidando que no se repita otra nueva exposición, secándola posteriormente. Resulta eficaz la administración tópica de vinagre o alcohol isopropilo. Puede también requerirse la aplicación de corticoides tópicos.

MERCURIO

El mercurio puede presentarse en tres formas. La forma elemental, que compone termómetros de cristal, esfigmomanómetros, amalgamas dentales, equipos eléctricos, baterías y pinturas, sólo produce intoxicación por inhalación, ya que, al ser escasamente absorbido, su toxicidad es mínima por vía digestiva. El mercurio inorgánico, en forma divalente, empleado como desinfectante o compuesto explo-

sivo y, antiguamente, como laxante (calomel), que se caracteriza por causar daño renal. Finalmente, el mercurio orgánico, que puede ocasionar contaminación ambiental y que se emplea como antiséptico y fungicida. Entre los mercuriales que presentan estas acciones se pueden citar el acetato y el propionato de fenil-mercurio, que a la vez se utilizan como conservadores de maderas. Por otro lado, se debe considerar la intoxicación por mercuriales desde cuatro puntos de vista:

1.º En la intoxicación aguda masiva por ingestión, de mercurio inorgánico, casi siempre por error o con fines suicidas, se producen graves lesiones cáusticas de la boca, faringe, esófago y estómago, con sensación de quemaduras e intensos dolores. A la gastritis inicial sucede enseguida una enterocolitis con deposiciones sanguinolentas y otros trozos de esfacelo de las mucosas. Los vómitos también pueden contener sangre. Todo ello puede complicarse con colapso cardiovascular. Tras su absorción se presenta la fase renal con una túbulo-nefritis (albuminuria, cilindruria, retención nitrogenada y oliguria o anuria), que conducirá a la muerte al cabo de dos o cuatro días.

2.º Los casos descritos de intoxicaciones yatrogénicas por calomelanos, diuréticos mercuriales e incluso con pincelaciones de mercurocromo en superficies extensas, son raramente ocasionados por sobredosis y mucho más frecuentemente por hipersensibilidad o idiosincrasia. En estas condiciones la intoxicación puede consistir en fiebre, urticaria, adenopatías y hasta hepatoesplenomegalia, apreciándose en la sangre, por regla general, leucopenia con eosinofilia. En otro caso, asociado al consumo de calomel por niños pequeños, se presentan alteraciones de carácter (llanto frecuente, irritabilidad y tristeza), alteraciones del sueño, sudoración, diversas erupciones y un característico enrojecimiento de cara, manos y pies, constituyendo la enfermedad denominada “acrodinia”, que generalmente se acompaña de hipertensión e hiperglucemia. En estas dos situaciones resulta positiva la determinación de mercurio en orina.

3.º Otra faceta es la de los plaguicidas mercuriales, compuestos orgánicos con acciones fungicidas y herbicidas, que al ser muy volátiles originan casos de intoxicaciones por aspiración, sobre todo en locales cerrados. Otros mercuriales orgánicos a tener en cuenta son los alquílicos, cuya intoxicación ofrece caracteres distintos a los demás mercuriales, mostrándose como tóxicos selectivos del sistema nervioso (temblores, salivación, disartria, trastornos visuales y auditivos, ataxia, etc.). A esta enfermedad se le conoce como enfermedad de Minamata, ya que en esta ciudad japonesa afectó a mucha gente, por consumir pescado procedente de la bahía donde habían vertido residuos de estos compuestos. En esta enfermedad, como en otras intoxicaciones, es positiva la búsqueda de mercurio en orina.

4.º Finalmente, la exposición aguda al vapor de mercurio elemental, con bronquitis, fiebre, escalofríos y disnea, que puede complicarse con edema pulmonar no cardiogénico y, ocasionalmente, fibrosis pulmonar. Además, se han descrito clínica digestiva de dolores abdominales y diarrea y alteraciones de la visión. Los temblores y las alteraciones neuropsiquiátricas (irritabilidad, labilidad emocional, pérdida de memoria, agresividad, ansiedad y depresión) pueden presentarse tanto en la intoxicación aguda como en la crónica.

Tratamiento: Como en todas las intoxicaciones lo que primero se deberá buscar es evitar la exposición a estos compuestos. En el caso de inhalación de compuestos orgánicos del mercurio o mercurio elemental se retirará al paciente de la fuente de emanación, administrando oxígeno o respiración asistida si es necesario. Si lo que se ha producido es la ingesta masiva de mercuriales inorgánicos se practicará el lavado gástrico. Algunos autores recomiendan el uso para ello de agua albuminosa, que se prepara batiendo cinco o seis claras de huevo en un litro de agua, del que se dejará una porción en el estómago, ya que precipita el mercurio en forma no tóxica. Si el vómito no se ha producido pueden también administrarse vomitivos. El carbón activado y los purgantes están recomendados.

Se comenzará en el acto la rehidratación y la normalización del ionograma, atendiendo a las pérdidas de cloruros y calcio. El empleo de quelantes está indicado en casi todos los casos, exceptuando la intoxicación por compuestos alkílicos de cadena corta, que se eliminan por la bilis. De todas formas, como norma, todos los pacientes sintomáticos deben ser tratados con estos compuestos. Para los casos leves de intoxicación por vapor de mercurio y mercurio inorgánico puede emplearse la D-penicilamina, aunque está contraindicada en aquellos enfermos alérgicos a la penicilina. La dosis oral es de 500 a 1500 mg diarios, sin superar el gramo diario, en cuatro dosis y durante 5 días. Para casos más graves el BAL a dosis de 3-5 mg/kg/4 h i.m. en solución al 10 % en aceite durante 48 horas, seguido de 2,5-3 mg/kg/6 h durante otras 48 horas y, posteriormente, de 2,5-3 mg/kg/12 h a lo largo de 7 días o más. Ya que el compuesto, resultado de la quelación con BAL, es soluble en agua a pH de 7,5, se mantendrá la alcalinidad urinaria con el fin de evitar su precipitación a nivel renal, por ello mismo sólo se requerirá un adecuado volumen de diuresis o, en otro caso, se deberá realizar hemodiálisis, ya que el citado compuesto es dializable. El calcio EDTA no debe utilizarse, pues su combinación con mercurio resulta nefrotóxica. En la intoxicación grave por compuestos alkílicos en que la administración de quelantes no resulta prácticamente eficaz se recurrirá inmediatamente a la diálisis.

METALDEHIDO (META)

Se expende en pastillas y es utilizado contra babosas y caracoles, y también como combustible, ya que arde fácilmente (alcohol sólido). Su ingesta causa una gastritis (en ocasiones hemorrágica) con salivación, vómitos y fuertes dolores abdominales. A continuación tiene lugar un cuadro de afectación del sistema nervioso, consistente en parestesias, hiperreflexia, hipotonía muscular, movimientos coreicos, nistagmo, convulsiones y, finalmente, colapso y coma. La hipertermia es frecuente. Es posible la aparición de crisis hemolíticas y metahemoglobinemia.

Tratamiento: Vómitos y posterior lavado con carbón activado y bicarbonato sódico. Catárticos salinos. En caso de gastritis hemorrágica no se realizará lavado ni se darán eméticos, pero sí carbón. Puede requerirse la administración de calcio intravenoso. Si hay cianosis, oxígeno. Vigilar el pH, actuando en consecuencia, pero siempre perfundiendo sueros para forzar la diuresis. En las formas graves, diálisis, pues se trata de un tóxico que dializa bastante bien.

METANOL

Véase alcohol metílico.

MIRIAPODOS

Entre ellos, el llamado vulgarmente ciempiés provoca con sus picaduras signos locales y generales similares a los ocasionados por el escorpión, aunque más atenuados. El tratamiento es pues similar al de las picaduras por escorpión. Véase arácnidos.

NAFTALINA

Más frecuente en niños, al ingerir bolas insecticidas de naftalina pura o mezclada con paradiclorobenceno, con el que resultan menos tóxicas. Inicialmente, molestias gastrointestinales, con vómitos y diarreas y estado de embriaguez que puede conducir al coma. Por otra parte, como la naftalina posee acción metahemoglobinizante, disnea y cianosis. Finalmente, por afectación renal, albuminuria, oliguria y retención urémica. En ocasiones puede producirse ictericia mixta (hepático-hemolítica), sobre todo en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Tratamiento: En caso de hemolisis con hemoglobinuria se deberá forzar la diuresis para prevenir el daño renal por su depósito. Para más información ver ácido fénico.

NIQUEL

La forma aguda es excepcional. Las crónicas suelen darse en obreros que lo manejan (galvanoplastia y otras industrias), originando una dermatosis muy pruriginosa (sarna de níquel).

Tratamiento: En las formas agudas lavado gástrico y tratamiento sintomático.

NITRATO DE PLATA

Véase plata.

NITRATOS Y NITRITOS

Aparte de los nitratos orgánicos, de los que ya se trata en el capítulo correspondiente a su farmacología, se pueden citar los nitratos inorgánicos, que pueden hallarse a altas concentraciones en determinados vegetales (espinacas, remolacha, zanahoria, repollo) o como subnitrato de bismuto, empleado en la gastropatía péptica, y nitrato de plata, producto cáustico, astringente y desinfectante, utilizado para la cauterización de vasos, la profilaxis de la oftalmia neonatorum y, ocasionalmente, para quemaduras. Entre los nitritos inorgánicos hay que citar el nitrito de amilo y el nitrito de isobutilo (fármacos de abuso), así como el nitrito sódico, utilizado en la intoxicación por cianuro. Determinadas bacterias, entre ellas *Bacillus subtilis*, pueden transformar determinados nitratos en nitritos orgánicos.

La intoxicación por estos compuestos podrá ser intencional, con antiangi-nosos o los citados fármacos de abuso (tanto por ingestión como por inhalación, y frecuentemente tras alguna fiesta), o involuntaria, como son los casos de ingestión causados al confundir el nitrato sódico con la sal, los descritos en niños pequeños, especialmente lactantes, al ingerir puré de espinacas, zumo de zanahoria o agua de pozo con elevadas concentraciones de nitratos o al tomar elevadas dosis de subnitrato de bismuto, no observado nunca a dosis terapéuticas, así como los casos de inhalación de nitrato de isobutilo industrial. Al ser venenos metahe-moglobinizantes, los niños que consumen estas aguas presentan un color cianótico sucio, más patente en las mucosas. Además, se pueden observar vómitos, respiración agitada e incluso crisis convulsivas anóxicas. Se sospechará esta intoxicación en lactantes cianóticos, cuya cianosis no obedezca a causas orgánicas, confirmándose al detectar metahemoglobinemia y presencia de estas sales en la sangre. En el caso de no existir los medios para cuantificar la metahemoglobi-na, un test rápido y orientativo es el de depositar una gota de sangre en papel de

filtro, si la mancha dejada tiene color marrón, al compararla con una muestra control, el paciente tiene un nivel de metahemoglobina en sangre de más del 15 %.

Aparte de la clínica por metahemoglobinemia pueden presentarse mareos, palpitaciones, sofocos, visión borrosa, cefaleas, náuseas, vómitos (negros en el caso de nitrato de plata), diarrea y dolor abdominal. Puede también darse sensación quemante en nariz y ojos, tos y dolor ocular. Como complicaciones más graves se ha descrito hipotensión, agitación, agresividad, convulsiones, letargia y coma.

Tratamiento: Eméticos o lavado, según el estado de conciencia. Sorbitol o sulfato sódico como catárticos. Instaurar una vía venosa para el aporte fluidos como tratamiento de la hipotensión, debiendo evitarse la administración de adrenalina y otros vasopresores. Oxígeno y respiración artificial si fuera necesario. Azul de metileno, a las dosis citadas en generalidades, salvo en el caso de la intoxicación por cianuro por sobredosis con nitrato sódico, ya que facilita su liberación.

NITROBENCENO Y DERIVADOS

También conocido como esencia de miraba, forma parte de productos para limpiar calzado, ceras para muebles y pavimentos, lápices-pastel, así como en la preparación de las anilinas, etc.. Ha provocado muchas intoxicaciones entre los obreros que lo manejan. Ocasionalmente, por su sabor dulzón y olor a almendras amargas, ha originado envenenamiento en niños. Existen diversos preparados de nitrobenzeno muy usados para plagas del campo, como fungicidas. Como se estudian conjuntamente con los demás plaguicidas, se remite al lector a este capítulo.

Se trata de una sustancia metahemoglobinizante, y la sintomatología, aparte de vómitos con olor a almendras amargas, consiste en cefaleas, vértigos, disnea y marcada cianosis por metahemoglobinemia. En las formas graves, convulsiones y coma.

Tratamiento: Si fue ingerido, es muy eficaz el lavado gástrico, dada su lenta absorción. Carbón activado y catárticos. Por lo demás, sea ingerido o inhalado, al igual que para otros venenos metahemoglobinizantes, respiración artificial con oxígeno y azul de metileno o tionina.

NITROFURANICOS

Las intoxicaciones son raras, salvo en algunos casos por dosis excesivas o tratamientos prolongados. Originan cefaleas, trastornos digestivos y frecuentes urticarias.

Tratamiento: Sintomático y suspender la medicación.

NUEZ MOSCADA

Es la semilla de la fruta de la *Myristica fragrans*, utilizada como especia para cocinar con propiedades alucinógenas. En niños pequeños, una dosis de media cucharadita es suficiente para producir vómitos, agitación intensa y hasta convulsiones y coma. Por otro lado, junto a los signos de estimulación del SNC, pueden presentarse taquicardia, taquipnea, hipetensión leve, enrojecimiento, vómitos y miosis. También se han descrito midriasis, colapso e hipotermia. La recuperación, si no han existido complicaciones, se produce a las 24 horas.

Tratamiento: Lavado gástrico. Pueden requerirse antieméticos. Por la similitud al tratamiento de la intoxicación por LSD, véase el capítulo correspondiente.

OPIO

Véase el capítulo dedicado a las **drogas de abuso**.

ORO

La intoxicación accidental aguda es excepcional, siendo la más frecuente la que se produce en el curso de un tratamiento prolongado de la artritis o por sobredosificación. De todas formas, hay sujetos hipersensibles que, aún a dosis bajas, pueden mostrar eosinofilia, púrpura, albuminuria, hematuria y diversas reacciones dérmicas. Aparte de estos trastornos pueden también aparecer náuseas, vómitos, hemorragia gastrointestinal, ictericia por afectación hepática y mielodepresión en el tratamiento prolongado.

Tratamiento: Suspensión de la medicación. Tratamiento sintomático. El BAL es bastante eficaz como quelante, aunque en caso de no poder emplearse puede administrarse penicilamina. La determinación de oro urinario sirve para vigilar los efectos y duración del tratamiento quelante.

OXIDO DE CARBONO

Mientras que el anhídrido carbónico no es prácticamente tóxico, sí lo es mucho el óxido o monóxido de carbono (CO). Las fuentes de intoxicación pueden ser los gases de alumbrado o liberados por los braseros, los gases de escape de motores, los incendios accidentales, etc. Algunos compuestos utilizados para quitar pintura contienen cloruro de metileno, éste puede absorberse a través del árbol respiratorio o del aparato gastrointestinal, metabolizándose en CO.

Una atmósfera contaminada con 1 por 10.000 ya es lentamente mortal, produciéndose una muerte rápida a concentraciones del 1 por 1.000. El CO posee una afinidad para la hemoglobina 200 veces superior a la del oxígeno, con lo que la carboxihemoglobina resulta muy estable. Si el 60 % de la hemoglobina queda enlazada con CO la muerte será irremediable. De todas formas, aún en sujetos recuperados, son frecuentes (10 %) las secuelas neurológicas y psiquiátricas, que pueden suponer casi cualquier síndrome conocido (parkinsonismo, epilepsia, demencia, psicosis, etc.).

Algunas personas pueden morir en pocos minutos por acción selectiva del CO sobre los centros respiratorio y de la circulación, cuando la muerte es tan rápida el cerebro suele encontrarse edematoso. Si el paciente sobrevive inicialmente, pero fallece al poco tiempo, no es raro encontrar signos de lesión hipóxica cerebral. A pesar de lo citado, es común que el envenenamiento progrese gradualmente, correlacionándose por lo común con los niveles existentes de carboxihemoglobina. Cuando ésta representa del 10 al 20 % se presentan cefalea, disnea de esfuerzo y debilidad. A valores de 20-30 % aparecen cefaleas y náuseas graves. Ya entre el 30 y 40 % surgen, aparte de lo citado, vómitos y deterioro del pensamiento. La afectación es muy grave con el 50-60 % de carboxihemoglobina, ya que el paciente se halla con confusión, síncope, convulsiones o coma. A pesar de todo se han descrito fallecimientos con un nivel de carboxihemoglobina del 10 %. Aparte de los signos de afectación neurológica, estos pacientes pueden sufrir trastornos cardiovasculares (taquicardia, bradicardia, arritmias auriculares y ventriculares, angor, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, hipotensión y, más raramente, hipertensión), pulmonares (taquipnea, edema y hemorragia pulmonares), dérmicos (clásico enrojecimiento de piel y mucosas, cianosis y quemaduras) y oculares (visión borrosa, pérdida de sensibilidad a la luz y ceguera), así como rhabdmiolisis con mioglobinuria y fracaso renal, coagulación intravascular diseminada y anemia hemolítica.

Como datos analíticos de interés hay que citar el nivel de carboxihemoglobina, aunque es raro que se pueda determinar con urgencia por la ausencia habitual de medios para hacerlo; la gasometría, que da generalmente poca información, salvo en los casos graves el valor bajo de pH, indicativo de acidosis metabólica; los parámetros electrolíticos, ya que en ocasiones se encuentra una acidosis con anion gap; la glucemia, que puede hallarse elevada; y los valores de función renal, sobre todo en caso de rhabdmiolisis. Otras pruebas a realizar en todo paciente sintomático son la radiografía de tórax y el ECG.

Tratamiento: Sacar inmediatamente a la víctima de la atmósfera tóxica y administrar oxígeno al 100 %. No hay miedo a que se administre demasia-

do oxígeno, puesto que su transporte está bloqueado. En caso necesario intubación endotraqueal prehospitalaria.

Por otra parte, dada la afinidad del CO por la hemoglobina, muchos autores aconsejan administrar oxígeno hiperbárico a presión de dos atmósferas, considerando que de otra forma no se rompe la cadena de carboxihemoglobina. La realización de esta técnica puede resultar beneficiosa tanto para aquellos pacientes que han respondido bien al oxígeno normobárico como para los que no lo han hecho, ya que se ha sugerido que puede disminuir las secuelas neuropsiquiátricas en ambos casos. En caso de acidosis no se debe administrar bicarbonato sódico, ya que puede agravar la situación hipóxica, por lo que el tratamiento deberá basarse fundamentalmente en la oxigenoterapia y la recuperación hemodinámica.

PARALDEHIDO

Fármaco de acción hipnótica y anticonvulsivante raramente empleado actualmente. Por sobredosis puede originar un cuadro semejante al de la intoxicación barbitúrica, con cianosis, depresión central, obnubilación, hipotensión, hipotermia y, como complicaciones, edema pulmonar y acidosis láctica.

Tratamiento: Lavado gástrico, carbón activado y catárticos si la exposición ha sido por vía digestiva. En este caso está contraindicado inducir el vómito. En caso de acidosis se puede administrar bicarbonato o incluso realizar hemodiálisis. Por lo demás, tratamiento sintomático.

PATATAS ALTERADAS

Cuando la patatas están germinadas o alteradas pueden contener solanina (véase **solanáceas**).

PELETIERINAS

Existen diversas variedades, obtenidas de la raíz del granado (*Punica granatum*). Son eficaces contra las tenias, pero muy tóxicas. El envenenamiento puede tener lugar con el alcaloide o con infusiones de corteza de raíz de granado.

La clínica consiste en náuseas, vómitos, diarreas, tinnitus, vértigos y temblores. Con dosis muy altas puede llegarse a la muerte por fallo respiratorio.

Tratamiento: Lavado gástrico, que algunos autores recomiendan realizar con tanino. Tratamiento sintomático.

PERMANGANATO POTASICO

Véase **manganeso**.

PETROLEO

Se trata de un producto complejo, integrado, sobre todo, por diversos hidrocarburos, de los que por destilación fraccionada o por cracking, se obtienen gasolina, tolueno, petróleo común o queroseno, gas-oil, fuel-oil, etc. Dentro de los hidrocarburos, son los de cadena alifática los que componen principalmente estos compuestos. Desde el punto de vista toxicológico se pueden englobar aquí otros productos similares, obtenidos a partir del alquitrán de hulla, como benceno (hidrocarburo fundamental de la serie cíclica), xilol, etc. Se deben citar dos características físicas de estos compuestos: la viscosidad, que cuanto más baja es (benceno y, en menor medida, gasolina, queroseno, etc.) más riesgo de aspiración existe, y la volatilidad, que si es elevada (benceno) conlleva una mejor absorción y una mayor afectación del sistema nervioso central y de otros órganos diana.

La intoxicación, tanto desde la faceta clínica como terapéutica viene a ser similar. La forma más frecuente es la ingestión, ya de productos puros, como de otros comerciales que los contengan (quitamanchas, insecticidas caseros, etc.). También puede tener lugar por aspiración directa o motivada por los vómitos; en estos casos las formas son más graves, puesto que el petróleo y sus derivados son mucho más tóxicos por vía respiratoria. En todo caso, la sintomatología corresponde a los aparatos digestivo y respiratorio, así como al sistema nervioso central.

Por ingestión, sensación de quemadura en boca, faringe, esófago y estómago. Vómitos con olor característico. Más tarde diarrea, que también produce olor a hidrocarburos, y que puede ser sanguinolenta. Pueden producirse dolor y distensión abdominales, sobre todo en niños.

Por parte del aparato respiratorio, tos, disnea, cianosis, fiebre (no siempre indicativa de infección), estertores, broncoespasmo, edema y expectoración sanguinolenta. Casi siempre aparece una neumonitis química (neumonía de petróleo) que puede sobreinfectarse. Aunque lo más frecuente es que ésta se produzca por aspiración, en ocasiones, fundamentalmente en niños, esta inflamación surge por transporte sanguíneo de estas sustancias. El proceso puede conducir a una insuficiencia cardíaca. Se pueden apreciar alteraciones radiográficas en un corto lapso de tiempo después de la aspiración, tan pronto como a los 30 minutos, presentando a las 6 horas signos radiográficos la mayoría de estos pacientes. Podrán observarse atelectasias, aumento de la trama broncovascular e infiltrados perihiliares y basales, hallazgos que son frecuentemente bilaterales y alcanzan su máximo a los

3-4 días, desapareciendo, si la evolución es buena, a las 2 semanas o incluso posteriormente. Aunque a la llegada al hospital se aprecie alguna alteración radiográfica en pacientes asintomáticos, si tras las 6 horas de la exposición persiste la ausencia de clínica, el 94 % de los casos seguirán sin síntomas posteriormente.

En cuanto al sistema nervioso central, pueden aparecer letargia, mareos, ataxia, hiporreflexia, convulsiones y coma. A diferencia de los hidrocarburos alifáticos, tanto los compuestos aromáticos como los halogenados pueden producir euforia, agitación, delirio, hiperreflexia y convulsiones. La fiebre puede ser también de origen central.

Aparte de las alteraciones referidas los destilados del petróleo pueden producir a nivel local, en la piel, eritema, dermatitis eccematoide, prurito, lesiones bullosas e incluso pérdida considerable del grosor cutáneo. A diferencia de lo anterior, la exposición ocular a los derivados del petróleo no conlleva ninguna clínica o supone mínimas alteraciones del tipo de malestar, fotofobia, enrojecimiento e irritación corneal transitoria.

Tratamiento: Por lo general se desaconseja la evacuación gástrica en el caso de ingestión de destilados del petróleo. La inducción del vómito se reservará para los sujetos que no presentan depresión del SNC ni convulsiones y no tienen clínica respiratoria, siempre y cuando se trate de una sustancia con especial acción tóxica. Es el caso del benceno, dentro de los compuestos citados en este apartado, cuya ingesta se asocia con anemia aplásica y leucemia aguda mieloblástica. El lavado gástrico estaría indicado cuando es importante eliminar este tipo de sustancias y está contraindicado el vómito. Se ha sugerido la administración de aceite (p.e. parafina) para realizar el lavado, para dificultar la absorción intestinal y para incrementar la viscosidad y así dificultar la aspiración, aunque su eficacia no se ha demostrado y existe el teórico riesgo de favorecer la aspiración y causar una neumonía lipoidea. Por lo demás, se desaconseja la administración de carbón activado y catárticos. Ni la hemodiálisis ni la hemoperfusión son útiles en la intoxicación por destilados del petróleo.

Para la afectación respiratoria, principalmente, oxigenoterapia y, si se requiere, ventilación mecánica. Diversos estudios han demostrado que la administración de corticosteroides no resulta eficaz, así como tampoco parece serlo el empleo de los antibióticos con fines profilácticos, aunque existen dudas si éstos pudieran ser beneficiosos para pacientes especialmente susceptibles, con enfermedad debilitante o patología respiratoria. Sí se recomienda el tratamiento broncodilatadores β_2 -selectivos en caso de broncoespasmo, evitando la administración de adrenalina o isoproterenol, ya que pueden desencadenar arritmias.

PICROTOXINA

Procede de las semillas de *Anamirta cocculus* o coca de levante, que puede ser confundida con los pimientos. Se trata de un compuesto con acción antagónica al GABA, similar a la de la estricnina y, por lo tanto, convulsivante. La sintomatología y el tratamiento son en todo iguales a los indicados para la **estricnina**, a cuyo apartado se remite al lector.

PILOCARPINA

Es el alcaloide del *Pilocarpus jaborandi*. Su acción es similar a la de la fisotigmina y, por lo tanto, opuesta a la de la atropina. Sin embargo, sus efectos colinérgicos no se deben al bloqueo de la colinesterasa, sino que tienen lugar por excitación postganglionar de las fibras parasimpáticas.

El envenenamiento se traduce en el aumento general de las secreciones (lágrimas, sudor, saliva y bronquiales) y diarrea. Pupilas en miosis, espasmos intestinales, bradicardia y astenia muscular. La muerte puede originarse por parada cardiorrespiratoria.

Tratamiento: Lavado gástrico y, si se aprecian efectos sistémicos considerables, tratamiento con atropina a las dosis citadas en las generalidades.

PINTURAS

Las pinturas pueden ser tóxicas por contener arsénico, plomo, etc., así como por sus disolventes (trementina, nitrobenceno, etc.), por lo que es imposible describir un cuadro unitario.

Tratamiento: En todo caso practicar inmediatamente lavado gástrico y actuar según la composición para la fracción ya absorbida.

PLAGUICIDAS

Incluimos aquí productos muy diferentes empleados para la lucha contra organismos que dañan al hombre, los animales domésticos, las plantas de cultivo, etc.. Entre ellos existe una graduación que va desde los poco tóxicos hasta los muy tóxicos. Para el uso agrícola agrupan los plaguicidas en tres categorías: A, B y C, según el grado de toxicidad. Estas letras figuran en los envases junto al principio activo o la fórmula completa. Los de categoría B y C consignan la palabra **veneno**, y también el signo gráfico de la muerte; los de categoría C sólo se expenden a organizaciones debidamente autorizadas. Estas categorías establecidas hacen referencia a intoxicaciones más bien laborales al usar dichos productos, pero otra cosa

es la ingestión accidental de los mismos de forma que productos considerados en la categoría B, como los alquilfosfatos, pueden causar por ingestión intoxicaciones mortales aún a pequeñas dosis.

En este tiempo el número de plaguicidas se ha hecho tan extenso que el clasificarlos por su destino (herbicidas, insecticidas, fungicidas, etc.) obligaría a múltiples repeticiones, ya que algunos tienen usos dobles o triples. Pero además, con esta clasificación, el clínico que debiera atender una determinada intoxicación tendría dificultades para hallar la palabra correspondiente con lo que podría perder mucho tiempo en su búsqueda. Por ello, hemos decidido agruparlos según su principio activo, que vendrá referido en el índice.

1. Aceites minerales

Se utilizan como insecticidas. Los aceites puros son poco tóxicos, pero sí lo son cuando van acompañados de otras sustancias, como dinitrocresol, organoclorados, organofosforados, etc. Por ello se agruparían en las categorías A y B. Se trata de mezclas de hidrocarburos y se clasifican en parafínicos, olefínicos, nafténicos y aromáticos. Para usos agrícolas existen aceites de verano y de invierno.

La clínica consiste en trastornos digestivos (vómitos y diarreas), con lo que se elimina casi todo el tóxico. En caso de inhalación se origina laringo-traqueo-bronquitis. En el caso de que los aceites contengan aquellas otras sustancias, se remite al lector a los apartados correspondientes.

Tratamiento: El tratamiento será sintomático. Si es por inhalación puede requerirse la administración de oxígeno.

2. Ácido cianhídrico y cianuros

Se trata de productos sumamente tóxicos y pertenecen a la categoría C. Se emplean como insecticidas en fumigaciones, especialmente en locales cerrados. Para sintomatología y tratamiento véase **ácido cianhídrico y cianuros**.

3. Anilina y derivados

No son muy usados como plaguicidas. En todo caso, ante una intoxicación por anilina o sus derivados, véase **anilinas**.

4. Arsenicales

Pertenecen a la categoría B. Se les utiliza como insecticidas y fungicidas, y menos como herbicidas y rodenticidas. Entre los más conocidos: anhídrido arse-

nioso. arsenitos y arseniatos de calcio, sodio, plomo, aluminio y cobre (verde París). Entre ellos poseen menor toxicidad los menos solubles, como arsenitos y ciertos derivados orgánicos del arsénico (metanoarsonatos, etc.). En lo referente a sintomatología y tratamiento, remitimos al lector a **arsénico**.

5. *Azufre y derivados*

El azufre es una sustancia prácticamente atóxica. En cambio, lo son mucho los sulfuros, sobre todo el sulfuro de carbono. Otros sulfuros orgánicos son estudiados en otros sectores de plaguicidas (organoclorados y organofosforados). En cuanto al **sulfuro de carbono**, remitimos al lector a este título.

6. *Bario, sales de*

Las sales solubles de bario, empleadas (ya menos) como rodenticidas, son sumamente tóxicas. Para sintomatología y tratamiento, se remite al lector a la palabra **bario**.

7. *Boratos*

Son muy utilizados como herbicidas. Pueden originar graves intoxicaciones. Para sintomatología y tratamiento, remitimos al lector al apartado **ácido bórico** y **bórax**.

8. *Carbamatos*

Dentro del grupo de los carbamatos tenemos los simplemente herbicidas y otro grupo integrado por carbamatos de acción insecticida y fungicida. Entre el grupo herbicida citaremos: profán (IPC, INPC), barbán (carbyne), dialate (DATC, Avadex), trialate (Avadex BW), clorbufán (BICP) y clorprofán (CIPC, cloro IP). Los correspondientes al grupo fungicida, principalmente ditiocarbamatos: Aprocarb (Blattanex, Baygon, Unden), mesurol, sevin (Cabaryl), dimetón, dimetaline, butilato, ziram, zineb, nabam, maneb, forbán, vapam (metansodium), isolan, etc.

Los carbamatos del grupo herbicida son muy poco tóxicos y pertenecen a la categoría A. Producen trastornos ligeros. Por el contrario, los del otro grupo son muy tóxicos y tienen la categoría B. En este caso la clínica corresponde al bloqueo de la colinesterasa, consistente en sudoración, salivación, miosis, vértigos, trastornos respiratorios, etc.. Si bien, en comparación con los organofosforados, su aparición es más rápida, su toxicidad, en cambio, es de vida corta y se producen escasos o nulos efectos sobre el SNC, ya que, por lo general, no atraviesan la barrera hematoencefálica. La clínica suele desaparecer dentro de las primeras 24 horas.

Tratamiento: Evacuación del tóxico mediante eméticos o lavado gástrico. No administrar grasas o alcohol, que favorecen su absorción. Atender sobre todo a la respiración y, al menor trastorno, respiración controlada.

El antídoto específico es la atropina, cuya administración suele requerirse durante un período de 6 a 12 horas. Como el bloqueo de la colinesterasa no es permanente y el enzima se libera enseguida, están contraindicadas las oximas (pralidoxima), ya que pueden deteriorar la situación, aunque se recomiendan en aquellos casos en que no se pueda excluir la intoxicación por productos organofosforados.

9. *Cloratos*

Son sales minerales que nada tienen que ver con los compuestos organoclorados. Se utilizan como herbicidas. Para clínica y tratamiento, véase cloratos.

10. *Cobre y sus sales*

Se utilizan como fungicidas y como herbicidas. Pertenecen a la categoría B. Como de uso más generalizado: sulfato, carbonato y oxiclورو de cobre, óxido cuproso y caldo bordoles (sulfato de cobre mezclado con sal apagada). Para clínica y tratamiento de estas intoxicaciones, se remite al lector a la palabra **cobre**.

11. *Cumarinas y derivados*

Se emplean como rodenticidas. Pertenecen a la categoría A y son muy poco tóxicos si se ingieren sólo una vez. Sus productos activos son warfarina, fumarin, cumacloro, cumafeno, cumateril, benzopirona y paraclorofenilbutirona. Actúan impidiendo la formación de protrombina. Para clínica y tratamiento, véase **rodenticidas**.

12. *Dinitrados*

Los compuestos dinitrados son muy empleados como herbicidas, fungicidas e insecticidas, ya solos o, más frecuentemente, asociados con aceites minerales. Como principios activos más comunes: acetato de dinitro-butil-fenilo (Aretit), binapacril (Acridit, Morocide), dinocap (Karathane, Isocotane, Mildex), dinoseb (DNPB). Todos son tóxicos metabólicos, especialmente sobre el metabolismo hidrocarbonado, con elevación del metabolismo basal y pérdida de glucógeno hepático y muscular.

La clínica consiste en fiebre elevada, sed, sudoración, taquicardia, disnea y trastornos digestivos. En las formas graves se pueden producir delirio, convulsiones y coma. En ocasiones, edema de pulmón.

Tratamiento: Lavado gástrico o eméticos lo antes posible. Carbón activado. Purgantes salinos para la fracción que rebasó el píloro. Los antitérmicos tienen escasa acción sobre la fiebre producida por estas sustancias, por lo que se utilizan baños y envolturas húmedas. Cuando aparezca acidosis se administrará suero bicarbonatado en la cantidad precisa, a la vez que se mantendrá el equilibrio electrolítico. En caso de gravedad, realizar la hemodiálisis. Por lo demás, tratamiento sintomático.

13. Estaño

Se emplean algunos derivados orgánicos del estaño en la agricultura, es el caso de dietilestaño, trietilestaño y acetato de trifenilestaño (Fentín, Acetebrestán). Se trata de productos bastante tóxicos, que originan cefaleas, vómitos, vértigo, edema de papila y otros signos de hipertensión intracraneal. En las formas graves pueden producirse convulsiones, coma y parálisis respiratoria.

Tratamiento: En primer término, eméticos o lavado gástrico. Lo más importante después es combatir el edema y la hipertensión intracraneales. El resto del tratamiento será sintomático. Los quelantes son prácticamente ineficaces.

14. Fenoxiácidos clorados, diazinas y triazinas

Se trata de productos herbicidas, que por su manera de actuar reciben el nombre de fito-hormonales y cuya acción se produce sobre la cadena respiratoria de las plantas. Forman un grupo heterogéneo derivado de los ácidos diclorofenoxiacético y triclorofenoxiacético, clorometilfenoxipropiónico, diazinas, triazinas y otros. Categoría A. Como más destacados del grupo citaremos: Diclorprop, Fenoprop, MCPB, Atrazina, Simazina, Diuran, Fenuron, cloro IPC, Desormona, Plantisan, Prometrine Propacine, Herbicer, Weedtox, Aplagil, etc.

La clínica consiste en trastornos digestivos (vómitos y diarreas), ataxia, hipertensión, arreflexia, debilidad muscular, hiperpirexia, trastornos respiratorios y del ritmo cardíaco. En las formas muy graves convulsiones, estupor y coma. Como complicaciones pueden presentarse fibrilación ventricular y, a largo plazo, neuropatía periférica. En la analítica se puede descubrir acidosis metabólica, leucocitosis y elevación de glucosa, CPK y enzimas hepáticas. En ocasiones, elevación del BUN y mioglobinuria.

Tratamiento: Tratamiento sintomático, que comprenderá, entre otros, oxigenoterapia y baños fríos y aireación en caso de hiperpirexia. No se aconsejan los vasopresores. Se ha comprobado que la diuresis alcalina es muy eficaz en algunos pacientes. En las formas graves, hemodiálisis.

15. *Fluorados*

Pertenecen a la categoría B y se emplean como insecticidas y rodenticidas. Hay productos muy tóxicos, como fluorosilicato sódico, fluoruros de aluminio, sodio, calcio, etc, y menos tóxicos, como fluorosilicato de bario y fluoroaluminato de sodio (criolita). Para sintomatología y tratamiento se remite al lector al título **flúor** y **fluoruros**.

16. *Hierro, sales de*

Son muy utilizadas como herbicidas. Se trata de productos de toxicidad variable, generalmente con dependencia de su contenido en hierro. Para sintomatología y tratamiento se remite al lector a la palabra **hierro**.

17. *Mercuriales*

En agricultura son muy utilizados como fungicidas. Pertenecen a la categoría B. Junto a los compuestos inorgánicos, muy usados hasta hace pocos años, hoy se da preferencia a los orgánicos, como acetato de fenilmercurio y otros. Para sintomatología y tratamiento se remite al lector a la palabra **mercurio**.

18. *Metaldehído*

Esta sustancia, más conocida por meta, se utiliza contra babosas y caracoles, principalmente. Para sintomatología y tratamiento, se remite al lector a la palabra **metaldehído**.

19. *Nitrobencenos*

Son empleados como fungicidas y, aunque menos tóxicos que el benceno, lo son bastante por ingestión, pudiendo causar la muerte. Como productos comerciales más conocidos se pueden citar: PCNB (pentacloronitrobenceno), TCNB (tetracloronitrobenceno), TCTNB (triclorodinitrobenceno), TCTNB (triclorotrinitrobenceno) y RDNB (tiocianato de 2,4 diclorodinitrofenilo).

Su ingestión origina vómitos y dolores abdominales intensos. Reducción del nivel de conciencia, trastornos respiratorios y cardíacos, disnea, cianosis y metahemoglobinemia.

Tratamiento: Aspiración gástrica, protegiendo las vías aéreas superiores. Contra la disnea y la cianosis, oxígeno y tratamiento con azul de metileno para la metahemoglobinemia. En caso de acidosis, suero bicarbonatado. En las formas graves, diálisis.

20. *Organoclorados*

Debido a su capacidad de depositarse durante muy prolongado tiempo en los tejidos animales, con elevado riesgo de daño ambiental, se han ido sustituyendo progresivamente por los productos organofosforados. Aparte de su empleo como insecticidas, se han utilizado en agricultura, mezclados casi siempre con diversos aceites minerales. Se trata de derivados clorados de hidrocarburos, que, aún perteneciendo a familias químicas diferentes, no hay inconvenientes en agruparlos desde el punto de vista toxicológico, ya que la sintomatología es muy similar, así como la terapéutica. El compuesto más representativo es el diclorodifenil-tricloroetano (D.D.T.), aunque, el más empleado actualmente es el lindane, agente pesticida, escabicida y pediculocida. Otros productos son dicloro 1,3 propeno (D.D.), tetracloro-difenil-etano (T.D.E.), dicloro-difenil-carbinol (D.M.C.) y hexaclorociclohexano (H.C.H.), cuyo isómero gamma es precisamente el lindane. Todos los productos citados no resultan nocivos por inhalación a pequeñas dosis para el hombre y los animales domésticos, sí para los peces. Por el contrario, a dosis mayores o por ingestión, se comportan como potentes tóxicos del sistema nervioso central, a lo que habrá que añadirse la acción tóxica del disolvente. Se han descrito también casos de intoxicación por lindane debido a su prolongada exposición cutánea o a la aplicación dérmica en repetidas ocasiones.

La clínica incluye alteraciones neurológicas, entre las que se hallan temblores, agitación, cefaleas, desorientación, convulsiones y coma; alteraciones respiratorias, con tos, sibilancias, crepitantes, cianosis, edema pulmonar con algunos organoclorados y, tras las crisis convulsivas, parada respiratoria, como complicación más grave; y trastornos digestivos, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. Otros trastornos que se han descrito en la intoxicación por ingestión de lindane son rhabdmiolisis con mioglobinuria, coagulación intravascular diseminada y acidosis láctica. También se han notificado con algunos organoclorados casos de shock, arritmias cardíacas y crisis hemolíticas en sujetos con déficit de G-6PD. La clínica se inicia entre los 30 minutos y 6 horas de la ingestión, precediéndola las alteraciones gastrointestinales.

Tratamiento: Si la intoxicación ha sido por vía cutánea, lavado inmediato con agua y jabón. Si el producto fue ingerido, lavado gástrico, que algunos autores recomiendan realizar con aceite de parafina, sobre todo si el disolvente es un hidrocarburo, dejando una porción del aceite en el estómago para prevenir la absorción. No se deben utilizar grasas vegetales ni animales, como tampoco leche ni alcohol, que favorecerían la absorción. Como siempre será primordial conservar la permeabilidad de las vías aéreas superiores, realizando intubación endotraqueal en caso de fracaso respiratorio y, en algunos

casos, como protección de la aspiración. En situación de shock no se debe administrar adrenalina, ya que puede exacerbar las arritmias ventriculares. Si se producen éstas está indicada la lidocaína. Se mantendrá en observación al menos durante 6 horas al paciente, vigilando la aparición de los trastornos citados.

21. *Organofosforados*

Pertenecen a la categoría B y se utilizan como insecticidas, nematocidas, acaricidas y fungicidas. Son productos derivados de distintos ácidos fosfóricos (ortofosfórico, tiofosfórico, pirofosfórico y fosfónico). La mayoría de ellos, no todos, son compuestos polares e hidrosolubles. Se clasifican en dos grupos: los arilfosfatos, que deben activarse en las enzimas microsomaes hepáticas para hacerse tóxicos, y los alkilfosfatos, que no requieren lo anterior. Son venenos muy activos, tanto por contacto como por inhalación y sobre todo ingestión, siendo la dosis letal en el último grupo citado de tan sólo 2 a 4 mg/kg. Tanto del parathion como de otros productos activos similares, existen multitud de nombres genéricos y comerciales de frecuente uso en agricultura y también como productos casero. Estos compuestos fosforilan y se unen a esterasas carboxílicas, como la acetilcolinesterasa y la pseudocolinesterasa, con lo que se produce un acúmulo excesivo de acetilcolina.

Para su enumeración se agruparán en: Fosfatos: TEPP, HETP, DDVN, Dibron, phosdrin, ciadrin, paraoxon. Fosforitoatos: Sulfotepp, aspon, phostex, parathion, metilparathion, dicapton, fenthion (Lebaycid), endothion, ronnel, VC-13, oxidemeton, CO-RAL, potasan, diazinon, zinophos. Fosfortiolatos: Tiolde-meton, metildemeton, tiometon (Ekatín), vamido-thion, tetra-M. Fosforodiatos: Ethion, delnav, phentacpton, phorate, metilthion, trition, menazon, malathion, imidanguthion, fosadona, disyston, mecarbam, cydial, dimetoato, fitios, trimetoato, thiocrom, morfotion, formotion. Otros fosforados: Butonato (fosfonato), difterex (fosfonato), EPN (fosfonato), schradan, dimefoxphosphamidon bidrin.

La clínica suele aparecer entre las 12 y las 24 horas, aunque se han observado muchos casos en que los signos clínicos han surgido a los pocos minutos u horas, y otros, es el caso de los compuestos lipofílicos como el fenthion, en que pueden tomar lugar tras varios días de la exposición. Consiste en un cuadro de hiperexcitación parasimpática, y va a depender del balance entre los efectos sobre los receptores muscarínicos y los receptores nicotínicos, así como de su acción sobre el SNC. Si predominan los efectos muscarínicos aparecerán diarrea, descarga de orina, miosis, bradicardia, broncoespasmo, vómitos, lagrimeo y salivación. Por otro lado, la estimulación de los receptores nicotínicos va a conllevar la pre-

sencia de debilidad muscular, fasciculaciones, incremento de la actividad de la médula adrenal, taquicardia, calambres musculares e hipertensión, así como más raramente diaforesis y midriasis. Junto a estas alteraciones pueden aparecer diversos trastornos neuropsiquiátricos, como ansiedad, inquietud, letargia, confusión, coma, convulsiones y depresión respiratoria y cardiovascular.

A pesar de lo referido, la clínica suele consistir en la combinación de algunas de las alteraciones referidas para cada mecanismo farmacodinámico, pudiendo citarse además otros trastornos como arritmias, bloqueos de conducción, disnea, taquipnea, broncoespasmo, edema pulmonar, visión borrosa, ataxia, disartria, coreoatetosis, disminución del nivel de conciencia y coma. Como complicaciones se han observado pancreatitis, neuropatía periférica generalmente reversible, que recuerda al síndrome de Guillain-Barré, así como durante una semana o incluso más elevación de la temperatura, letargia, irritabilidad y deterioro de la memoria. La muerte, en ausencia de tratamiento, suele llegar dentro de las primeras 24 horas, aunque se han descrito casos de fallecimiento hasta 10 días después. Las causas son frecuentemente la parálisis respiratoria, la depresión del SNC y la producción excesiva de secreciones bronquiales, manteniéndose la función cardíaca prácticamente intacta hasta la muerte.

Mediante las técnicas rutinarias de laboratorio se pueden hallar hipokaliemia, hiperglicemia y leucocitosis, asociados al incremento de la liberación de catecolaminas de la médula adrenal. Asimismo pueden presentarse proteinuria, glucosuria y, en caso de lesión pancreática, elevación de las cifras de amilasa. Las determinaciones de los niveles de colinesterasa en plasma o en los eritrocitos se emplean para el diagnóstico de este tipo de intoxicación. La primera de ambas técnicas presenta una mayor sensibilidad y es más asequible, mientras que la determinación enzimática eritrocitaria presenta una mayor especificidad. Niveles de colinesterasa plasmática inferiores al 10 % indican toxicidad grave, la clínica suele aparecer con valores inferiores al 50 %.

Tratamiento: Debido a la aparición rápida de la clínica con vómitos, depresión del SNC y convulsiones, las medidas de descontaminación gastrointestinal son complicadas. El lavado gastrointestinal y la administración de carbón activado están generalmente indicados, vigilando que no se produzca aspiración, ya que muchas veces se hallan disueltos en productos destilados del petróleo. La administración de catárticos puede ser también, salvo en caso de diarrea, beneficiosa. En el caso de que la contaminación haya sido cutánea se retirarán las ropas, siempre empleando máscara y guantes, y se lavará la piel primero con agua y jabón y, posteriormente, con agua y etanol. Se utilizarán otras medidas para controlar las crisis convulsivas y las arritmias ventriculares.

El antídoto específico es la atropina, pero antes deberá obtenerse una buena oxigenación, ya que si hay cianosis intensa y se administra atropina se puede desencadenar una fibrilación ventricular. Las dosis iniciales de atropina intravenosa serán de 1 a 2 mg para adultos y de 0,01 mg/kg para la población pediátrica. La ausencia de respuesta con esta pauta aporta una evidencia indirecta de intoxicación por productos organofosforados o por carbamatos. Tras ello se volverán a administrar por la misma vía cantidades de 2 mg para los adultos y 0,05 mg/kg para los niños. Estas dosis se repetirán cada 15 minutos hasta controlar la secreción bronquial, que será el punto de referencia, y no el estado de la pupila, para obtener una correcta dosificación. Algunos autores recomiendan una infusión continua de atropina de 0,02 a 0,08 mg/kg/h, aunque a veces pueden requerirse dosis tan elevadas como de 1000 mg al día.

Se debe además administrar cloruro de pralidoxima en todos aquellos casos en que se sospeche o diagnostique intoxicación por organofosforados, y aunque lo indicado es aplicarla cuanto antes posible, también resulta eficaz incluso por encima de las 24-36 horas de la exposición. Se administrará por vía intravenosa en un tiempo de 30 a 60 minutos a dosis de 1 g para los adultos y 25-50 mg/kg para los niños, aunque en casos graves se puede pasar la mitad de la cantidad citada en un período de 2 minutos. Estas dosis se pueden repetir en una hora y después cada 8-12 horas hasta que el paciente se halla clínicamente bien sin precisar atropina. Algunos autores recomiendan una infusión continua de 500 mg/h en adultos, aunque no está del todo clínicamente comprobado. La pralidoxima es, o prácticamente es, ineficaz en el tratamiento de la intoxicación por determinados organofosforados como dimefox, dimetoato, metil-diazinon, metil-phentacpton, phorate, schadran, ciodrin y wepsyn.

Finalmente, se ha sugerido la alcalinización del suero con bicarbonato sódico para conseguir un pH de 7,5 y favorecer la hidrólisis de moléculas de organofosforados, aunque no existe suficiente bibliografía que apoye esta recomendación.

22. *Piretrinas y piretroides sintéticos*

Las piretrinas naturales constituyen el extracto de *Pyrethrum* (extracto seco y pulverizado de las flores del *Chrysanthemum cinerariaefolium*). Por otro lado, los piretroides sintéticos son piretrinas modificadas sintéticamente. Su toxicidad es elevada, pero no en la práctica, ya que los insecticidas con estos principios activos los contienen en cantidades muy pequeñas y al ser ingeridos se hidrolizan rápidamente en el estómago, perdiendo gran parte de su toxicidad.

En general, este compuesto produce reacciones alérgicas cutáneas (las más frecuentes) y por inhalación. En la piel podrá presentarse eritema, vesículas y leves parestesias. A nivel respiratorio se han descrito trastornos de las vías superiores (rinitis, irritación de la garganta, edema mucoso de boca y laringe) y de las inferiores (tos, sibilancias, dolor torácico e incluso neumonitis por hipersensibilidad tras su uso prolongado).

En casos de ingestión o inhalación pueden aparecer náuseas, vómitos, diarreas y dolor abdominal. Cuando se produce una ingesta masiva pueden también presentarse temblores, excitación, cefaleas, incoordinación, parálisis o convulsiones.

Tratamiento: Remoción del contenido gástrico mediante lavado gástrico o la inducción del vómito, con protección de las vías aéreas superiores, si la ingesta ha sido superior a 1 g/kg de piretrinas. En caso de que la cantidad sea inferior se desaconseja lo anterior debido al riesgo de aspiración de los hidrocarburos en que se hallan disueltas. Se puede administrar carbón activado, aunque su eficacia no está demostrada.

Se ha observado que la administración tópica de vitamina E es eficaz para eliminar las parestesias cutáneas.

23. Selenio

Los insecticidas con sales de selenio pueden originar a largo plazo el síndrome llamado “Alkalidisease”, con esterilidad. Por ingestión en forma aguda, un síndrome hepato-renal similar al originado por el **fósforo** y de igual tratamiento, por lo que se remite al lector a este apartado.

24. Urea y derivados

Aunque estos productos se emplean en la agricultura como herbicidas, su uso más general es como rodenticidas. Así, para sintomatología y tratamiento, remitimos al lector a la palabra **rodenticida**.

PLATA

La intoxicación más frecuente se debe a ingestión de nitrato de plata, de acción sumamente cáustica en el estómago por liberación de ácido nítrico. Origina intensos dolores y vómitos, que se ennegrecen al contacto con la luz. A veces, convulsiones y edema de glotis o pulmón.

Tratamiento: Lavado gástrico con solución salina, por lo que se forma cloruro de plata. Administración abundante de agua albuminosa. Por lo demás, tratamiento sintomático.

PLOMO

La exposición al plomo puede producirse por diferentes vías como son la ingestión (p.e.: niños con pica, líquidos procedente de tuberías o recipientes con plomo), inhalación (p.e.: soldaduras, planta de reciclado de baterías, fundiciones de bronce, gasolina con plomo), absorción dérmica (p.e.: gasolinas con plomo) y administración intravenosa (p.e.: consumidores de metanfetaminas). Aunque la intoxicación por plomo es generalmente crónica (de meses a años), los síntomas suelen presentarse de forma aguda.

Puede aparecer una clínica inespecífica con alteraciones digestivas (anorexia, dolor abdominal, vómitos, estreñimiento) y del SNC (irritabilidad, dificultad para el aprendizaje y regresión, somnolencia, incoordinación, debilidad, parálisis, cefaleas, neuropatía periférica, estupor, convulsiones, ataxia, papiledema, atrofia óptica, pigmentación retiniana, parálisis de los nervios craneales, encefalopatía, coma). De todas formas la clínica, por lo general, es diferente si la ingesta de plomo ha sido crónica o aguda. En el primer caso además de lo citado, pueden presentarse dolores erráticos, caída de las muñecas y los tobillos, nefritis crónica, anemia normocítica y normocrómica, incremento del ácido delta-aminolevulínico urinario y nivel de protoporfirina eritrocitaria no superior a 7 veces lo normal. En el segundo supuesto aparecerán anorexia, estreñimiento, dolor abdominal, cambios de conducta, letargia, hiperactividad, ataxia, incoordinación, crisis convulsivas, coma y hallazgos de laboratorio similares a la ingesta crónica salvo elevación de la coproporfirina III urinaria e incremento de la protoporfirina eritrocitaria por encima de 7 a 10 veces lo normal.

Otros hallazgos característicos de laboratorio son reticulocitosis, punteado basófilo eritrocitario con tinción de Wright y eosinofilia. Los niveles de plomo siempre deberán determinarse, pudiendo aparecer toxicidad con valores de 30 a 60 $\mu\text{g}/\text{dl}$ o superiores, aunque niveles inferiores no descartan el cuadro, ya que el plomo puede mantenerse almacenado en el hueso. En niños asintomáticos con niveles entre 25 y 55 $\mu\text{g}/\text{dl}$ y adultos con niveles de 40-79 mg/dl y niveles de protoporfirina superiores a 60 mg/dl se realizará el test de movilización de plomo mediante provocación con EDTA disódico cálcico para cuantificar los depósitos óseos y valorar la necesidad de administrar quelantes. Este test resultará positivo y por lo tanto se tratará con el anterior si la razón plomo urinario (en microgramos)/ EDTA disódico cálcico (en miligramos) es superior a 0,6 en niños y a 1 en adultos. Otras pruebas con las que se pueden obtener hallazgos son las radiografías abdominales y óseas, la determinación de plomo en pelo y dientes, la punción lumbar, los test psicomotores, la determinación del aclaramiento de creatinina y una serie de análisis endocrinológicos.

Tratamiento: Será enérgico y precoz. La posibilidad de una encefalopatía en la intoxicación aguda es menor que en las subagudas y crónicas, pero también puede presentarse, especialmente en niños. En caso de ingesta aguda se podrá realizar lavado gástrico y administración de carbón activado.

Como quelante se utilizará BAL o dimercaprol (450-500 mg/m²/24 h i.m., 300 a 450 mg/m²/24 h i.m. en niños) en solución de aceite al 10 % y en cuatro administraciones diarias durante 5-7 días, curso que podrá repetirse tras 2-3 días de descanso si persisten elevadas las concentraciones de plomo o surgen de nuevo por efecto rebote, a partir del metal depositado. El BAL estará indicado en presencia de altos niveles de plomo sin síntomas y en caso de encefalopatía aguda, dolor abdominal, anemia u otras alteraciones del SNC, así como estará contraindicado en presencia de fracaso hepático, deficiencia de G-6PD y administración concomitante de hierro. Como norma general, se debe retirar el tratamiento con BAL si los niveles de plomo en sangre caen por debajo de 50 µg/dl.

El EDTA disódico cálcico se emplea en niños a dosis de 1.000 a 1.500 mg/m²/24 h i.m. en 2, 4 ó 6 administraciones diarias y en adultos a dosis de 1.500 mg/24 h i.m. en 2 aplicaciones, ambos casos en un curso de 5 días, que puede repetirse, dejando 2-3 días de descanso. La vía de administración también puede ser la intravenosa, incluso es preferible en adultos, mediante la infusión continua de las mismas dosis diluidas en solución dextrosa al 0,2-0,5 %. Este quelante se debe emplear habitualmente junto al BAL, ya que si no se puede desarrollar una encefalopatía aguda debido a la movilización de los depósitos de plomo. Para ello, se administrará EDTA disódico cálcico 4 horas después de la primera dosis de BAL. En caso de que se apliquen ambos quelantes por vía intramuscular se deberán emplear diferentes localizaciones para cada uno. Estará indicado el empleo de ambos productos en niños asintomáticos con niveles superiores a 70 µg/dl, sólo de EDTA disódico cálcico con concentraciones entre 50 y 69 µg/dl y de éste mismo a valores inferiores con prueba de provocación positiva. Debido a que en los adultos existe una menor susceptibilidad a presentar clínica con niveles altos de plomo sanguíneo sólo se administrará quelantes en los pacientes asintomáticos sin precisar la prueba de provocación cuando los niveles de plomo sean superiores a 80 µg/dl. Otros fármacos que se han empleado son la D-penicilamina, a dosis de 20 a 40 mg/kg/24 h v.o., y diversos análogos del dimercaprol.

Como complemento a lo citado, está el tratamiento sintomático, utilizando benzodiacepinas, fenitoína o fenobarbital para las crisis convulsivas y

Otros fármacos que se han empleado son la D-penicilamina, a dosis de 20 a 40 mg/kg/24 h v.o., y diversos análogos del dimercaprol.

Como complemento a lo citado, está el tratamiento sintomático, utilizando benzodiacepinas, fenitoína o fenobarbital para las crisis convulsivas y amital o anestesia general en el caso de estatus epiléptico que no responde a los anteriores. También se atenderá la nefro o hepatopatía que haya podido tomar lugar. La diálisis está indicada en aquellos pacientes con insuficiencia renal.

POTASA

Ver álcalis fuertes.

POTASIO

Aparte del permanaganato potásico, ya estudiado en manganeso, la intoxicación por sales de potasio es casi siempre yatrogénica, ya por dosis elevadas o bien, según ocurre muchas veces en lactantes con diarrea, por administrar potasio cuando aún está perturbada la función renal; igualmente en estados de shock o en quemaduras muy extensas, por afectación renal.

La sintomatología consiste en apatía, torpeza, parestesias, bradicardia con apagamiento de los tonos cardíacos y colapso periférico. El ECG muestra un alargamiento del complejo QRS, similar al bloqueo de rama, acortamiento del ST y T amplia acuminada o puntiaguda. Cuando las concentraciones de potasio son inferiores a 6 mmol/l y sólo aparecen en el ECG ondas T picudas la hiperkaliemia es leve. Si los valores están entre los 6 y 8 mmol/l con el mismo hallazgo electrocardiográfico, el grado es moderado. En caso de niveles superiores y otras alteraciones electrocardiográficas la hiperkaliemia es grave.

Tratamiento: En el caso de hiperkaliemia leve, basta con administrar diuréticos liberadores de potasio, como es el caso de la furosemda, que se emplea a dosis de 20 mg i.v.. La administración de soluciones hipertónicas de glucosa estará indicada con hiperkaliemias moderadas y graves, pasando de 200 a 500 ml de glucosa al 10 % en los primeros 30 minutos, y pudiendo administrar hasta 500 a 1000 ml en las siguientes horas. Junto a esto se inyectarán por vía subcutánea o intravenosa 10 unidades de insulina regular, así como, si es preciso, se mezclará el contenido de varias ampollas de bicarbonato sódico (50-150 mmol) en el líquido a perfundir. Las soluciones hipertónicas de sodio pueden resultar también eficaces en pacientes hipovolémicos o hiponatrémicos. A pesar de la rápida eficacia de estos compuestos, ninguno favorece la eli-

minación del potasio fuera del organismo, de ahí que se utilicen las resinas de intercambio iónico, como el kayaxalato, diluyendo 20 g en 30 ml de sorbitol al 50-70 % por vía oral, o, si no es posible, 50 g en 200 ml de agua en forma de enema de retención. Si existen alteraciones cardíacas, es el caso de una hiperkaliemia grave, se monitorizará la función cardíaca, pudiendo infundir 10 a 30 ml de gluconato cálcico al 10 % en un tiempo de 1 a 5 minutos, como prevención y tratamiento de arritmias. Finalmente, en aquellos pacientes con insuficiencia renal, tanto la diálisis como la hemodiálisis son efectivas como manejo de la hiperkaliemia, aunque son técnicas más lentas que las anteriormente citadas, por lo que primeramente deben utilizarse éstas.

PROSTIGMINA

Es un inhibidor de la colinesterasa de estructura y mecanismo similares a los de la **eserina**, a la que remitimos al lector.

QUENOPODIO

La esencia vermífuga de quenopodio se obtiene como destilado de las plantas de *Chenopodium ambrosioides*, que contiene un principio activo, el ascaridol. Es un compuesto tóxico, que ha causado numerosas muertes. Aun a dosis terapéuticas puede originar zumbidos de oídos con sordera transitoria, náuseas, vómitos, vértigos y hasta una grave toxemia por idiosincrasia del medicamento. A dosis más elevadas (mayores de 1 g para adultos y de medio gramo para niños), vómitos, diarreas, confusión mental, trastornos visuales, sordera, hiperreflexia, albuminuria, ictericia y hasta degeneración grasa del hígado. Las alteraciones respiratorias, en formas muy graves, adoptan el tipo de Cheyne-Stokes y pueden complicarse con el coma y la muerte.

Tratamiento: Lavado gástrico con tanino. Medidas de soporte.

QUITAMANCHAS

Estos productos pueden contener diversas sustancias tóxicas, como gasolina, tetracloruro de carbono, tricloroetileno, tetracloroetileno, ácido oxálico, etc., por lo que, en cada caso, remitimos al lector al apartado correspondiente.

RAIZ DE GRANADO

Veáse **peletierinas**.

RATICIDAS

Véase **rodenticidas**.

RICINO

El aceite de ricino, que procede del *Ricinus communis*, no es tóxico, pero las semillas contienen una toxialbúmina, la ricina, muy venenosa. Mascar una única semilla puede ser mortal para un niño, mientras que cuatro pueden ser fatales para un adulto. La clínica aparece varias horas después de la ingesta y consiste en quemadura oral, náuseas, vómitos, diarrea muco-sanguinolenta, hepato-esplenomegalia con ictericia, cianosis, uremia, afectación de los pares craneales y coma.

Tratamiento: Lavado gástrico inmediato, así como carbón activado. Alcalinización de la orina hasta que el paciente se halle asintomático, lo que sirve para prevenir la precipitación de la hemoglobina en los túbulos renales. Otras medidas de soporte.

RODENTICIDAS

Son de composición muy diferente, por lo que es preciso que en cada envase figure la fórmula correspondiente. Hace algún tiempo eran más frecuentes la estricnina, los rodenticidas arsenicales, las sales de bario o de talio y las pastas fosforadas, aunque actualmente se emplean poco. Para las intoxicaciones por estos productos se remite al lector a las palabras: arsénico, bario, estricnina, fósforo y talio.

En la actualidad la mayoría de los rodenticidas son preparados a base de derivados de la urea o la cumarina, que resultan mucho menos tóxicos para el hombre y los animales domésticos cuando se ingieren en una sola ocasión. Entre los derivados de la urea citaremos como más importantes: Antu (alfanatil-tiourea), monuron (C.M.U.), diuron (D.M.U.), cloroxuron, linuron (Lorox, Afalón), monolinuron (Aresín), neburon, cicluron (OMU), bromuron, benztiazuron, norea, etc..

La clínica de las intoxicaciones por estos productos consiste en: trastornos digestivos, tos, bronquitis y, en casos graves, edema de pulmón. Pueden presentarse también alteraciones del ritmo cardíaco. La hipotermia suele ser la regla. Las intoxicaciones masivas cursan con marcada participación del SNC.

Otro grupo de los modernos rodenticidas está constituido por los derivados de la cumarina. Entre los principios activos más empleados se hallan los derivados de la 4-hidroxycumarina (warfarina, bromadiolona) y de la indanediona (difacinona, pindona, clorfacinona).

Estas sustancias actúan bloqueando la formación de protrombina, al desplazar la vitamina K, con lo que se obtiene una inhibición de la coagulación sanguínea que conlleva la muerte por diversas hemorragias. Se debe indicar que una ingestión accidental no suele tener consecuencias graves, todo lo más inapetencia, cansancio y depresión. De hecho, se deben tomar elevadas cantidades de warfarina durante 3 a 7 días para que se produzcan efectos tóxicos, aunque con otros compuestos una única dosis puede causar una considerable anticoagulación. En relación con la clínica de intoxicación por **anticoagulantes** véase el apartado correspondiente.

Tratamiento: Nos ocuparemos exclusivamente de los derivados de la urea, ya que el tratamiento de la intoxicación por los derivados de la cumarina viene descrito en el apartado correspondiente a los anticoagulantes. En aquel caso será aconsejable la inmediata evacuación gástrica con eméticos o lavado. El resto, sintomático. En formas graves la diálisis puede ser de gran eficacia.

RODODENDRO

La totalidad de la planta del rododendro, incluido su néctar, tiene poder tóxico. La intoxicación se producirá por el estado de despolarización de las células musculares y las neuronas. El cuadro consiste en irritación gastrointestinal, salivación, cefaleas, visión borrosa, debilidad muscular, bradicardia, trastornos de la conducción aurículo-ventricular, hipotensión grave, convulsiones, coma y muerte.

Tratamiento: Lavado gástrico, pero no inducción del vómito, ya que puede agravar una bradicardia preexistente. Carbón activado y catárticos, salvo si el paciente ya padece diarrea. Monitorización cardíaca y de la tensión arterial. Administración de sueros y si es necesario de vasopresores, si existe hipotensión. Atropina en caso de bradicardia.

ROTENONA

Es un principio activo procedente de las raíces de *Derris elliptica* y *Lonchocarpus utilis*. Se trata de un insecticida no sistémico, que ha sido empleado en agricultura y horticultura. Pequeñas cantidades inhaladas carecen de toxicidad, solamente resulta venenosa la ingesta de cantidades mayores. Se originan vómitos violentos que contribuyen a la eliminación del tóxico, pero si la cantidad que rebasa el píloro es grande pueden presentarse clínica de neurotoxicidad con incoordinación, temblor, trastornos cardiorrespiratorios y convulsiones.

Tratamiento: Lavado gástrico si los vómitos no han sido abundantes. Carbón activado. El resto, sintomático.

RUIBARBO

La raíz, utilizada como laxante, no es tóxica, pero las hojas contienen gran cantidad de ácido oxálico, por lo que se remite al lector al apartado correspondiente.

SABINA

Igual que la ruda, ha sido utilizada como abortivo a causa de su principio activo (pineno), que se comporta como tóxico general y del sistema nervioso.

Tratamiento: Lavado gástrico con agua o suero fisiológico. Medidas de soporte.

SALICILATOS

Véase en el capítulo de **intoxicaciones por analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios.**

SANTONINA

Este compuesto es una lactona cristalina que se obtiene de las flores de varias especies de *Artemisia* y que fue utilizada como antihelmíntico. Tiene una rápida absorción (se detecta en la orina a la media hora de ser ingerida, en forma de oxisantonina, por el color rojo que toma al tratarla con álcalis). A dosis elevadas produce vómitos, diarreas, erupciones cutáneo-mucosas y, a veces, trastornos renales y hepáticos.

Más llamativa es la afectación nerviosa, con vértigos, ataxia, alucinaciones y, en las formas graves, convulsiones y coma. La xantopsia es muy característica y va precedida por visión violeta, ya que se excitan las células que regulan la visión de este color. Posteriormente produce una inhibición de estas células, por lo que va a predominar el color amarillo (complementario del violeta). Con dosis muy altas se llega a la acromatopsia.

Tratamiento: Lavado gástrico precoz. Forzar diuresis y tratar sintomáticamente.

SAUQUILLO

Las intoxicaciones más frecuentes se observan en niños por haber comido bayas de esta planta. Trastornos gastrointestinales con vómitos y diarreas. Midriasis. Alteraciones del ritmo cardíaco, a veces con bloqueo auriculoventricular o intraventricular.

Tratamiento: Sintomático.

SELENIO

Véase **plaguicidas**.

SEN

Se utiliza como purgante en infusión. Las sobredosis determinan un cuadro de diarreas y deshidratación.

Tratamiento: Sintomático. Rehidratar.

SERPIENTES

Las serpientes venenosas de la familia de los colúbridos (cobra, áspid, etc.) no existen en España, por lo que sólo trataremos los vipéridos y, concretamente, la víbora, de la que tenemos varias especies. Su veneno, al revés que el de los colúbridos, de efectos neurotóxicos muy destacados, es más bien hemolítico y proteolítico, aunque también neurotóxico, por lo que la sintomatología local (dolor y edema) es mucho más marcada que la producida por la mordedura de cobra, si bien menos peligrosa, ya que no suele conducir a la muerte, salvo que se trate de personas debilitadas o niños. No obstante, se han descrito casos mortales entre personas fuertes y jóvenes.

Desde el primer instante, la mordedura de víbora origina intenso dolor local, rubicundez y edema azulado (hemólisis), que se acompaña de una linfangitis que progresa de manera centrípeta. De una a dos horas más tarde, aparece la participación sistémica, con sed, cefaleas, náuseas, vómitos y vértigos. La respiración es en algunos casos agitada y superficial, el pulso pequeño y rápido. Hipotensión, hipotermia, sudores fríos. Puede producirse hemólisis intensa con hematuria. La muerte, si tiene lugar, acaece por parada respiratoria, mientras que el corazón late algunos minutos más.

Como datos de interés de laboratorio citar hemograma, estudios de coagulación (incluyendo el tiempo de protrombina, niveles de fibrinógeno y productos de

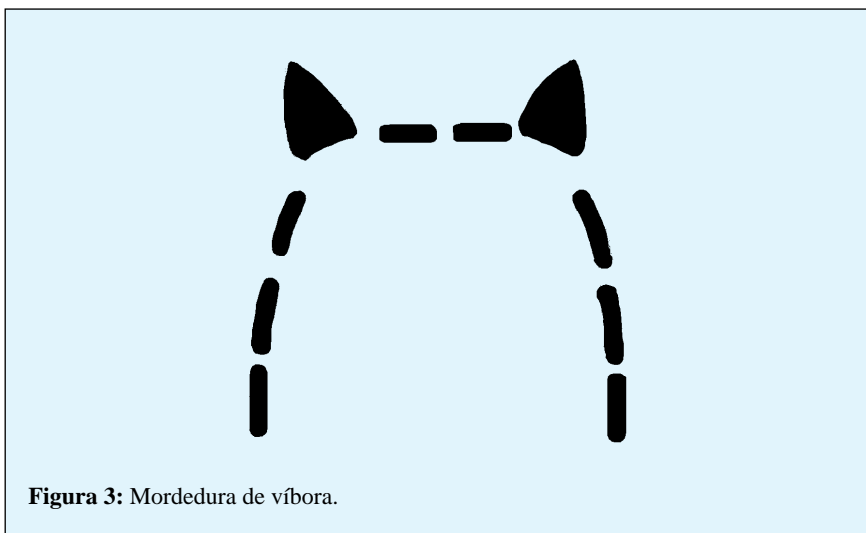


Figura 3: Mordedura de víbora.

degradación de la fibrina), bioquímica con electrolitos, BUN, creatinina, gasometría y análisis de orina.

Tratamiento: Ante todo, el médico conocerá que se trata de una mordedura de víbora y no de otra serpiente no venenosa por las huellas de los dientes, ya que al lado de las señales dejadas por los dientes regulares no venenosos se aprecian las marcas de los colmillos eyaculadores de veneno, según vemos en la figura 3.

Se debe calmar al paciente e inmovilizar su extremidad como si se tratara de una fractura, entorpeciendo los flujos linfático y venoso, sin dificultar el arterial. Para ello, se realizará inmediatamente una ligadura proximal a la mordedura, que convendrá renovar cada quince minutos, colocando otra nueva por encima de la anterior, según va evolucionando el edema. Esta ligadura deberá permitir que se introduzcan sin dificultad uno o dos dedos por debajo de ella. La técnica de incisión y succión se presenta como controvertida, por el daño tisular que puede ocasionar. Como solución, se han ideado unas bombas extractoras, que se aplican sin realizar incisiones sobre la mordedura, y que aspiran aplicando atmósferas negativas hasta un tercio del veneno inoculado en unos 30 minutos. Aparte de aplicar las medidas de soporte, se puede emplear como antídoto el suero antivíbora, inyectando 10 ml en los alrededores de la herida y otro tanto por vía intramuscular. Este suero debe existir en aquellos lugares en que abundan estas serpientes y son

frecuentes las mordeduras. Se tendrá en cuenta que al tener los niños menos masa para retrasar la diseminación del veneno, y que la dosis de éste por kg de peso es mayor que en el sujeto adulto, la proporción de antídoto a administrar deberá ser también superior. Será conveniente primero realizar una prueba de sensibilidad, administrando una solución al 10 % del antídoto a nivel intradérmico y esperando unos 15 minutos para descartar cualquier respuesta. Con relación a lo anterior, algunos autores recomiendan la administración profiláctica de antihistamínicos. Los corticoides, que inhiben las reacciones local y sistémica y la adrenalina pueden ser también necesarios en algunos casos.

Basándose en los buenos resultados que los indígenas de Africa obtienen con la aplicación de retamas, se ha utilizado su alcaloide, la esparteína, a dosis de 100 a 150 mg en adultos, que se pueden repetir, sin sobrepasar los 50 mg en niños, ya que tiene acción cardiodepresora.

SETAS

Existen más de 5000 especies de setas en el mundo, de las que 100 producen efectos tóxicos y 10 son potencialmente letales. La clínica dependerá del grupo al que pertenece la seta ingerida, aunque la mayoría de las veces se inicia con vómitos y náuseas por irritación gástrica.

Grupo I: Son setas con amanitotoxinas y ciclopéptidos, hepatotoxinas que inhiben la RNA polimerasa II, causando la desintegración del nucleolo del hepatocito. Las especies más peligrosas, muchas veces mortales, como *Amanita phalloides*, *Amanita virosa*, *Amanita verna*, *Lepiota helveolla*, *Entoloma lividum*, etc., tienen como principios tóxicos la amanitina y la phalloidina y mantienen su toxicidad sea cual sea su preparación culinaria. Mientras tanto, algunos hongos del género *Helvela*, cuyo principio tóxico es el ácido helvético, pueden ocasionar un síndrome parecido, pero menos importante o incluso puede no presentarse si ha sido cocinado.

La primera fase de la intoxicación surge a las 6-12 horas y consiste en sed, vómitos, diarrea coleriforme, dolor abdominal, intensa deshidratación, extremidades húmedas y frías, adinamia e hipotermia. El enfermo puede morir en estos momentos, pero si la intoxicación no fue masiva se presenta más tarde una fase asintomática que dura aproximadamente desde las 12 a las 48 horas de la ingesta. La clínica más grave aparece posteriormente con miosis, anisocoria, ictericia, fracaso renal, crisis convulsivas, coma y muerte, que se produce pasada más o menos

la primera semana. Si el paciente no fallece, el tiempo de recuperación es de unas 2 semanas.

Grupo IA: Son setas que contienen orellanina y orellina, que son nefrotoxinas que inhiben la fosfatasa alcalina de las células de los túbulos proximales y causan una nefritis tubulointersticial. La clínica se presenta entre las 36 horas y los 11 días y consiste en anorexia, cefaleas, escalofríos, sed, dolores musculares, molestias en los flancos, albuminuria, hematuria, oliguria y fracaso renal. El tiempo de recuperación, si no se produce el fallecimiento es de unas 2 semanas.

Grupo II: En este caso los principios tóxicos son el muscimol y el ácido iboténico, sustancias alucinógenas y anticolinérgicas. Las especies *Amanita muscaria*, *A. pantherina* y *A. citrina* poseen estos dos principios y un muy bajo contenido en muscarina, por lo que en la intoxicación por estas setas estará contraindicada la atropina. La instauración del cuadro es rápida, apareciendo entre la media y las 3 horas somnolencia, confusión, vértigo, ataxia, euforia, delirium, alucinaciones y calambres musculares. La recuperación se produce entre las 4 y 24 horas.

Grupo III: A partir de muchas especies de *Gyromitra* se forma la monometilhidrazina, con acción hepatotóxica y hemolítica, lo que puede conllevar el fallo renal por depósito de hemoglobina. La clínica aparece entre las 6 y las 12 horas e incluye debilidad, cefaleas, ictericia, cianosis, delirium, vértigos, ataxia, calambres musculares, hiperreflexia, convulsiones y coma. La muerte puede producirse entre el quinto y séptimo días.

Grupo IV: A él pertenecen diversas setas que pueden provocar un cuadro de sobreestimulación parasimpática causado por un alcaloide, la muscarina. Entre ellas citar los géneros *Clitocybe* e *Inocybe*. El cuadro muscarínico se caracteriza por miosis, sudoración, salivación, lagrimeo, broncoespasmo, incremento de las secreciones respiratorias, bradicardia, molestias abdominales, diarrea acuosa y poliuria. Estas alteraciones comienzan a presentarse entre la media y las dos horas y tienen un período de evolución de unas 6 a 24 horas.

Grupo V: A él pertenece el *Coprinus atramentarius*, que sintetiza coprina, un compuesto que inhibe la aldehído deshidrogenasa hepática, con acción antabús tras la ingesta alcohólica. Clínica de náuseas, vómitos, sed, sudoración, enrojecimiento, palpitaciones precordiales en cabeza y cuello, hiperventilación, disnea, dolor torácico, taquicardia, hipotensión, debilidad, visión borrosa, vértigo, confusión y síncope. El proceso se inicia entre los 20 minutos y las dos horas, cediendo entre las 2 y 4 horas de la ingesta.

Grupo VI: En este caso los principios tóxicos son psilocina y psilocibina, sustancias con propiedades alucinógenas que sintetizan los géneros *Psilocibe*,

Panaeolus, *Gymnopilus*, *Stropharia* y *Conocybe*. Los hallazgos incluyen estado placentero o aprehensivo, alteración del pensamiento, alucinaciones, somnolencia, ataxia, vértigo, midriasis, taquicardia, parestesias y debilidad. La clínica puede aparecer a los 30-60 minutos y finalizar a las 6 horas.

Grupo VII: Incluye un elevado número de setas que actúan como irritantes gastrointestinales, causando náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. Estos síntomas suelen aparecer pronto, entre los 30 minutos y las 2 horas y terminar de igual manera, dentro de las primeras 4 horas.

Tratamiento: El uso de eméticos es lo más efectivo dentro de los primeros 30 minutos de la ingesta, siempre que el paciente se halle alerta y con el reflejo nauseoso conservado. El lavado gástrico se realizará en otras situaciones y cuando la administración de dos dosis de jarabe de ipecacuana (ver generalidades) no ha supuesto ningún efecto. El carbón activado y los purgantes también están indicados. Tratamiento sintomático y, dependiendo del grupo de que se trate, forzar diuresis.

Grupo I: El comienzo tardío de los síntomas hace inútil en la mayoría de los casos cualquier método de evacuación. Se puede optar por administrar de 50 a 150 mg/6 h i.v. de ácido tióctico. Control horario de los niveles de glucosa y sueros glucosados al 10 %, y si es necesario bolos de soluciones al 50 %, en caso de hipoglucemia. Infusión continua intravenosa de 250 mg/kg/día de penicilina, para facilitar la eliminación renal de la amanitotoxina. Administración diaria de 40 mg de vitamina K, según los resultados de la coagulación. Dexametasona, a dosis de 20 a 40 mg i.v. cada 24 horas. La hemodiálisis y la hemoperfusión con carbón activado facilitan la eliminación del tóxico.

Grupo IA: La hemodiálisis y la hemoperfusión son de utilidad en los pacientes con insuficiencia renal.

Grupo II: En caso de clínica anticolinérgica grave administrar 0,5 mg i.v. de fisostigmina de prueba. Más tarde se pueden dar dosis adicionales de 2 mg/6 h i.v..

Grupo III: Hidrocloruro de piridoxina (25 mg/kg i.v.) para controlar las convulsiones. Azul de metileno en caso de metahemoglobinemia superior al 30 %.

Grupo IV: En caso de hiperactividad colinérgica, 0,5-1 mg i.v. de atropina en las intoxicaciones del adulto y 0,01 mg/kg en las del niño.

Grupo V: En caso de hipotensión suero salino y, si no es suficiente, goteo con adrenalina o dopamina.

Grupo VI: Puede necesitarse algún ansiolítico para controlar la ansiedad.

SOLANACEAS

Las solaninas son alcaloides contenidos en diversas plantas solanáceas, como dulcamara, mora negra, etc., y en las patatas alteradas o germinadas. La sintomatología es, en parte, digestiva (vómitos y diarreas), pero también nerviosa (cefaleas, vértigos y, casi siempre, fiebre). Finalmente, puede afectarse el riñón con albuminuria y retención nitrogenada.

Tratamiento: Mejor los vomitivos que el lavado gástrico, con objeto de expulsar los trozos que resten en el estómago. Después, tratamiento sintomático.

SOSA

Véase **álcalis fuertes**.

SULFURO DE CARBONO

La intoxicación es más frecuente por inhalación en obreros que lo manejan (industrias del caucho, seda artificial, etc.). Se trata de un tóxico del sistema nervioso que se disuelve en lípidos y que causa un cuadro de excitación, embriaguez y delirio, que puede complicarse más tarde con neuritis o parálisis, coma y muerte por parada respiratoria.

Tratamiento: Lavado gástrico, en caso de ingesta. Obtener una correcta oxigenación, si es preciso con respiración artificial.

TALIO

La intoxicación por este elemento era antes frecuente en niños, ya que se utilizaba como depilatorio en el tratamiento de las tiñas, aunque actualmente es excepcional. El comienzo es insidioso. Después de presentarse un cuadro de irritación gastrointestinal, se presenta una fase asintomática, que puede durar 2 ó 3 días para continuarse con trastornos de carácter nervioso y renal. Manifestaciones de lesión tubular grave. Dolores y calambres, taquicardia, parestesias, ataxia, vértigos y síndromes polineuríticos. A dosis elevadas demencia, convulsiones, coma y muerte. Puede presentarse alopecia a las 2-3 semanas de la ingesta.

Tratamiento: Carbón activado, incluso cuando la clínica es tardía, infusión intravenosa lenta de cloruro de potasio y azul de Prusia (ferrocianato férrico potásico) por vía oral.

TETRACLOROETILENO

Esta sustancia, así como el tricloroetileno, se emplea frecuentemente como solvente industrial. El envenenamiento puede tener lugar por inhalación o por ingestión, aunque su absorción es escasa. También puede absorberse a través de la piel. En el primer caso, aparte de la irritación bronquial, se produce generalmente un cuadro moderado de borrachera.

De todas formas, lo más frecuente es la ingestión, que origina en primer lugar trastornos digestivos con vómitos y diarreas, a veces sanguinolentas. Puede haber participación nerviosa, en forma de excitación y hasta convulsiones, o, por el contrario, sopor y coma. Se ha observado en alguna ocasión neuritis óptica. Oliguria, e incluso anuria, por nefritis tubulointersticial. Trastornos cardiovasculares con alteraciones de la conducción auriculoventricular o intraventricular. Acidosis metabólica.

Tratamiento: Lavado gástrico precoz. Tratamiento sintomático.

TETRACLORURO DE CARBONO

Este producto se utiliza como solvente y desengrasante, aunque se empleó anteriormente para extintores de incendios, productos de limpieza, pintura, quitamanchas y ciertos vermífugos. La inhalación o ingesta de escasos mililitros de este producto puede conllevar la muerte. El contacto cutáneo repetido puede ocasionar dermatitis. Por inhalación, vía por la que la clínica se presenta más rápidamente, aparecerán lagrimeo, irritación de las vías respiratorias e incluso edema de pulmón. Ingerido provoca dolores, vómitos y diarreas. En todo caso pueden observarse alteraciones gastrointestinales, trastornos del SNC, como cefaleas, vértigos, somnolencia, convulsiones, coma e incluso depresión respiratoria, arritmias ventriculares, en ocasiones fatales, y necrosis celular renal y hepática, con oliguria, anuria y edema, así como anorexia, ictericia y hepatomegalia. En la intoxicación crónica pueden hallarse parestesias, alteraciones visuales y anemia, que puede ser aplásica.

Tratamiento: Lavado gástrico si fue ingerido, evitando el empleo de grasas o leche. Limpieza de la piel si la exposición fue cutánea. En caso de inhalación reposo absoluto, atmósfera pura y administración de oxígeno. Se debe evitar la administración de adrenalina u otros agentes simpaticomiméticos por peligro de fibrilación ventricular. Se ha administrado en alguna ocasión acetilcisteína como intento para prevenir los daños renal y hepático.

TIMOL

Es un derivado del fenol con propiedades antibacterianas y antimicóticas utilizado como desodorante en la limpieza bucal, en la consulta del dentista para preparar las cavidades antes de rellenarlas y para formar una capa protectora de la dentina y en el tratamiento de algunas alteraciones cutáneas. Las intoxicaciones más frecuentes han tenido lugar al utilizar esta sustancia como antihelmíntico si al mismo tiempo se han ingerido grasas o alcohol que, disolviéndolo, permiten su absorción. Para clínica y tratamiento véase **fenol**.

TINTAS

Su composición es diferente. Las tintas azul y negra contienen sulfato ferroso, ácido tánico y ácido gálico, por lo que se remite al lector a la palabra **hierro**. En cambio, las tintas roja, verde y violeta contienen **anilinas**, por lo que en este caso se remite a su apartado.

TINTES PARA CABELLO

Véase **cosméticos**.

TOLUOL O TOLUENO

Véase **hidrocarburos aromáticos**.

TRIAZINAS

Véase **plaguicidas**.

TRICLOROETILENO

Véase **tetracloroetileno**.

TRINITROFENOL

Véase **ácido pícrico**.

VERATRINA

Es un producto complejo contenido en las semillas de cebadilla (*Schoenocaulon officinale*) y en las raíces del eléboro blanco.

Es un potente irritante local (vómitos, sensación urente) que actúa sobre los músculos impidiendo que se produzca la fase de relajación, con lo que se origina el

llamado “tétanos veratrínico”. Además, por su marcada acción refleja, hipotensión, bradicardia y arritmia. Pueden tener lugar convulsiones y muerte por parada cardíaca.

Tratamiento: Lavado gástrico. Medidas sintomáticas. Puede resultar útil la atropina a pequeñas dosis.

VERDE PARIS

Véase **arsénico**.

XILOL

Se emplea como solvente industrial y farmacéutico y en preparados para disolver la cera de los oídos. Entra a formar parte de muchos productos quitamanchas por su facilidad para disolver las grasas. Por lo que se refiere a la clínica de toxicidad y tratamiento son similares a los del benceno, aunque el cuadro es más leve. Véase **petróleo**.

ZINC

Se puede hallar en nuestro contexto formando parte de diferentes sales. El sulfato y el gluconato de zinc se emplean para cubrir sus requerimientos en casos de deficiencia por diversas causas. El cloruro de zinc es un potente cáustico. El fosforo de zinc, utilizado anteriormente como rodenticida, puede liberar un gas irritante al contacto con el agua o ácidos débiles que causa edema pulmonar tras su inhalación y shock cardiogénico por toxicidad miocárdica, así como también es tóxico por vía oral.

En general pueden provocar por ingestión intoxicaciones que se caracterizan por intenso ardor gástrico, vómitos y diarreas intensas. Se ha descrito el síndrome de la fiebre por humo metálico, con náuseas, disnea y dolor torácico ocasionado por la inhalación de polvo que contiene zinc.

Tratamiento: Lavado gástrico, que en algunos casos será recomendable realizar con leche o solución del 3-5 % de bicarbonato sódico. Tratamiento sintomático.

ZOTAL Y SIMILARES

Son productos cuya base es la creolina, es decir, una mezcla de creosoles o metilfenoles, muy utilizados en desinfección de ganado, establos, etc. Menos tóxico que el **fenol**, se remite al lector a este término para lo referente a clínica y tratamiento.

PARTE

III

URGENCIAS

INTRODUCCION

En el apartado de Urgencias se describirá la clínica, el diagnóstico y el tratamiento de las patologías más relevantes que requieren un abordaje urgente, agrupadas en los distintos sistemas del organismo. Los procesos cuyo tratamiento es fundamentalmente el antiinfeccioso, con el fin de no ser reiterativo, se exponen en el apartado de *Enfermedades Infecciosas*. En los casos en que se trata un determinado síndrome con diversas etiologías (p.e. diarrea), una de ellas la infecciosa, se presenta una clasificación más o menos exhaustiva de las causas que lo provocan, remitiendo, por lo demás, todo lo específico de los trastornos cuyo principal tratamiento es el antimicrobiano al apartado citado. Cuando se describen estos síndromes sin detenerse a explicar las características de cada una de las etiologías (p.e. pericarditis) será en este apartado donde deberá exclusivamente buscarse información.

1. ANGINA DE PECHO

Clínica

Dolor torácico de intensidad variable, que crea inmovilidad en el paciente. Suele ser descrito como opresión, pesadez o escozor en región retroesternal, pudiendo irradiar a hombro izquierdo y ambos brazos, sobre todo la cara interna del antebrazo izquierdo. También puede irradiar a espalda, cuello, mandíbula y epigastrio. Los dolores agudos y pasajeros no son típicos de angina, ni la sensación de pinchazos en el área submamaria. Generalmente se presenta desencadenado por esfuerzo, siendo característico que ceda con el reposo. Otros desencadenantes pueden ser emociones fuertes, comidas copiosas, el frío. En otras ocasiones puede producirse en reposo o durante la noche. El dolor anginoso suele durar de 1 a 5 minutos y cede con el reposo.

El paciente típico con angina tiene 50-60 años con antecedentes de obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y/o diabetes mellitus.

Diagnóstico

El electrocardiograma en el paciente sin dolor puede ser completamente normal o mostrar datos de un infarto antiguo. Durante el episodio de dolor lo más característico es la depresión del segmento ST o la inversión de la onda T (en la angina de Prinzmetal se produce elevación del ST), que se normalizará al ceder el dolor.

En pacientes con electrocardiograma normal la prueba diagnóstica a realizar es un test de esfuerzo, que mostrará si aparece clínica o cambios electrocardiográficos con el esfuerzo. Si el paciente no puede realizarlo por incapacidad para el ejercicio, se puede realizar una gammagrafía isotópica.

Tratamiento

— Nitroglicerina: Comprimidos de 0,4-0,6 mg. Produce dilatación venosa y de los vasos coronarios, disminuye la tensión de la pared miocárdica y el reque-

rimiento de oxígeno. Se administra vía sublingual, comenzando sus efectos en 1-3 minutos. Si el dolor no cede, puede repetirse la toma a los 5 minutos, hasta un máximo de 3 comprimidos. Si no se consigue que el dolor desaparezca, el paciente ha de acudir a un servicio de urgencias para descartar un infarto agudo de miocardio.

— Nitratos de acción prolongada: Para prevenir la frecuencia de los ataques. Tiene el mismo modo de acción que la nitroglicerina. Existen distintos preparados: Mono y dinitrato de isosorbide por vía oral (5-40 mg v.o. cada 8 horas) o en parches de liberación transdérmica prolongada de 5-10 mg diarios, retirándolos por la noche. El principal inconveniente de los nitratos de acción prolongada es la rapidez con la que aparece tolerancia, recomendándose que exista un periodo de al menos 8 horas cada 24 sin que se tomen los nitratos.

— Molsidomina: Es otro nitrocompuesto que se emplea a largo plazo en el angor a dosis de 4 mg de 3 a 4 veces al día. A diferencia de los nitratos de acción prolongada no produce tolerancia.

— Betabloqueantes adrenérgicos: Propranolol (20-40 mg/ 6 h), atenolol (50-100 mg/24 h) y nadolol (40-80 mg/24 h). Acción depresora sobre el miocardio, disminuyendo la contractilidad, frecuencia cardíaca y presión sistólica, disminuyendo la demanda de oxígeno del corazón. Contraindicados en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca y arteriopatía periférica, ya que pueden producir broncoconstricción, insuficiencia cardíaca y claudicación intermitente. Hay que usarlos con precaución en pacientes diabéticos, porque pueden enmascarar los síntomas adrenérgicos de la hipoglucemia.

— Antagonistas del calcio: Disminuyen las demandas de oxígeno al disminuir la contractilidad miocárdica y la presión arterial. Pueden desencadenar insuficiencia cardíaca, por lo que no es muy recomendable su combinación con betabloqueantes. Para el tratamiento de la cardiopatía isquémica, parecen ser más seguros los de vida media prolongada: nifedipino (30- 90 mg/24 h), verapamilo (180-240 mg/día), diltiazem (60-120 mg/día), así como los antagonistas del calcio de nueva generación: amlodipino, nicardipino, felodipino.

— Ácido acetilsalicílico: Inhibe la ciclooxigenasa plaquetaria, interfiriendo con su activación. La dosis recomendada es 100-325 mg/24 h. Se recomienda su uso en todo paciente con cardiopatía isquémica en el que no exista contraindicación para su uso (enfermedad péptica, alergia o dispepsia).

— Medidas generales: Tratar los factores de riesgo: hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, sobrepeso y tabaquismo.

— Angina inestable: Se define como aquélla de reciente comienzo, o la que se presenta con episodios cada vez más frecuentes e intensos o la que aparece en reposo. Requiere hospitalización y tratamiento agresivo por la alta frecuencia con que se puede producir un infarto agudo de miocardio.

2. INFARTO DE MIOCARDIO

Necrosis miocárdica que ocurre por interrupción brusca del flujo coronario como consecuencia de la oclusión trombótica de una arteria coronaria afectada por arteriosclerosis. 50% de las muertes ocurren en las dos primeras horas desde la aparición de los síntomas.

Clínica

El dolor tiene las mismas características que el de la angina de pecho, siendo mucho más intenso y duradero, no desapareciendo con nitroglicerina, y suele acompañarse de cortejo vegetativo (náusea, vómito, sudor).

A la exploración puede existir hipotensión, piel pegajosa y mala perfusión periférica.

Diagnóstico

El electrocardiograma mostrará elevación convexa del segmento ST con ondas T picudas o invertidas o descenso del segmento ST, con aparición de ondas Q según va evolucionando.

Aparecerá elevación de la CK a partir de las 6 horas del dolor, siendo su fracción miocárdica (MB) mayor del 10%, y elevación de la LDH a partir de las 12 horas. La troponina cardíaca parece tener mayor sensibilidad y especificidad que las dos anteriores enzimas, aunque su uso aún no se ha generalizado.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con la angina de pecho, pericarditis, miocarditis, disección aórtica, embolia pulmonar, espasmo esofágico, enfermedad péptica, herpes zóster y dolor mecánico de la pared torácica.

Tratamiento

- Oxigenoterapia: 2-4 l/minuto con cánula nasal.
- Control del dolor: Nitroglicerina sublingual (0,4 mg): puede repetirse la dosis cada 5 minutos si no existe hipotensión. Si persisten los síntomas después de 3 dosis, administrar morfina. Sulfato de morfina: 2-5 mg i.v., pudiendo repetirse cada 5-10 minutos hasta el control del dolor. Por su efecto vagotónico puede

producir bradicardia, lo que se contrarresta con la administración de atropina 0,4 mg i.v. También puede producir hipotensión que se puede aliviar elevando las piernas del paciente y administrando fluidos intravenosos. La depresión respiratoria de la morfina se puede combatir con naloxona (0,4 mg i.v.).

— Reperusión: Se ha de intentar la disolución del trombo coronario para restablecer la perfusión miocárdica en todos aquellos pacientes que presentan menos de 12 horas de dolor y no existen contraindicaciones para realizar trombolisis. Se administrará estreptocinasa (1,5 millones UI i.v. durante 60 minutos) o rt PA (activador tisular del plasminógeno: bolo i.v de y mg, seguido de infusión continua de 60 mg en la 1ª hora y 40 mg en las dos horas siguientes).

— Angioplastia transluminal coronaria: Indicada en aquellos pacientes que no muestran reperfusion tras el tratamiento trombolítico. Tiene el inconveniente de que muy pocos centros disponen de ella para realizarla de forma urgente. En algunos casos se puede optar por la colocación de stents coronarios.

— Heparina: Se debe administrar al iniciar el tratamiento trombolítico un bolo de 5000 U y mantenerla 3-5 días.

— Acido acetilsalicílico: Administrarlo lo antes posible en dosis de 160-325 mg/24 h.

— Betabloqueantes: El uso mantenido hasta 2 años después del infarto disminuye la incidencia de reinfarto. También son útiles en la fase aguda del infarto de miocardio.

— Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: En pacientes con infarto agudo de miocardio con fracción de eyección disminuida (<40%) se ha demostrado que el captoprilo (50 mg/8 h) disminuye la frecuencia de reinfartos y previene la insuficiencia cardíaca.

— Magnesio: administrado en las primeras 24 horas parece reducir la incidencia de arritmias graves y la mortalidad. Dosis: 8 mmol en los primeros 15 minutos seguido de 65 mmoles en las primeras 24 horas.

— Nitroglicerina: sólo útil si existe insuficiencia cardíaca o isquemia recidivante: Administrar una infusión de 10 µg/minuto, aumentando 10 µg/minuto cada 10 minutos hasta que la tensión arterial disminuya un 10-15%.

— Medidas generales: Sedación del paciente con benzodiacepinas, evitar el estreñimiento, dieta hipocalórica dividida en 6 tomas en cantidades pequeñas.

— Tratamiento de las complicaciones:

* Arritmias: Suelen aparecer en las primeras 24 horas del infarto de miocardio.

a) Extrasístoles ventriculares: Sólo tratar si su frecuencia es superior a 5 por minuto, se producen en salvas de dos o aparece el fenómeno R sobre T. Bolo de 1 mg/kg de lidocaína seguido de infusión continua de 2-4 mg/minuto.

b) Taquicardia y fibrilación ventricular: Choque eléctrico inmediato, seguido de perfusión de lidocaína.

c) Fibrilación o flutter auricular: Cardioversión si existe inestabilidad hemodinámica. Si el paciente está estable se puede usar verapamilo, propranolol o digoxina.

d) Bradicardia sinusal: Más frecuente en pacientes con infarto inferior. Atropina a dosis de 0,5-1 mg i.v.

e) Alteraciones de la conducción intraventricular: El bloqueo AV de primer grado y el de segundo grado tipo I no precisan tratamiento. Se ha de colocar un marcapasos en el bloqueo de Mobitz tipo II y el bloqueo AV de tercer grado.

* Insuficiencia cardíaca: Se manejará con diuréticos (furosemida 10-20 mg i.v.), nitratos v.o. o nitroglicerina i.v., e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. La digoxina no debe emplearse en el tratamiento agudo de la insuficiencia cardíaca postinfarto.

* Shock cardiogénico: Caracterizado por hipotensión y mala perfusión periférica. Para su manejo es útil el cateterismo de la arteria pulmonar para monitorizar el aporte de líquidos si precisa, así como el de agentes vasoconstrictores e inotrópicos (dopamina, dobutamina, noradrenalina, amrinona). Puede ser útil el uso del balón de contrapulsación aórtica, que produce un aumento del gasto cardíaco, reduciendo la presión de llenado ventricular izquierdo.

* Síndrome de Dressler: Fiebre y dolor torácico secundario a pericarditis que se produce 2-10 semanas después del infarto. Originado por aparición de anticuerpos antimiocardio. El tratamiento se realizará con ácido acetilsalicílico (500-1.000 mg/6-8 h).

* Otras complicaciones: insuficiencia mitral aguda, rotura miocárdica, rotura del tabique ventricular, aneurisma ventricular. El tratamiento de estas complicaciones es la cirugía reparadora.

3. EDEMA AGUDO DE PULMON

Se produce por la aparición de insuficiencia cardíaca izquierda que origina el acúmulo de líquido en los capilares y alveolos pulmonares, produciendo alteración

en la difusión de los gases respiratorios y originando una alteración importante de la ventilación. Si aparece de forma brusca puede ser producido por una crisis hipertensiva, infarto agudo de miocardio, valvulopatías o arritmias cardíacas.

Clínica

Suele aparecer de forma rápida, caracterizándose por disnea, intolerancia al decúbito e intensa ansiedad. A la exploración el paciente se encuentra mal perfundido, cianótico, con gran trabajo respiratorio. En la exploración encontraremos elevación de la presión venosa, y crepitantes diseminados en ambos campos pulmonares. Es característica la expectoración rosada.

Diagnóstico

Se realiza mediante la exploración física, y la confirmación se realizará mediante una radiografía de tórax que mostrará cardiomegalia, líneas B de Kerley e infiltrado intersticial de predominio central, pudiendo aparecer derrame pleural.

Tratamiento

- Oxígeno a alto flujo.
- Mantener al paciente en sedestación.
- Sulfato de morfina: Produce venodilatación, disminuye la sensación de disnea y reduce la ansiedad. Dosis: 2-5 mg i.v., pudiéndose repetir a los 15 minutos.
- Furosemida: Administrada de forma intravenosa, además de su efecto diurético, produce venodilatación, con lo que disminuye el retorno venoso. Dosis: 40 mg i.v. e ir ajustándola según respuesta diurética.
- Nitroglicerina: Util por su efecto venodilatador. Se puede administrar vía sublingual o intravenosa.
- Digoxina: Si el paciente no tomaba digital la dosis será de 0,5 mg i.v.. Puede ayudar a aumentar el inotropismo.
- Si existe hipertensión arterial importante el nitroprusiato produce vasodilatación arterial, disminuyendo la postcarga (20-30 µg/minuto).

En aquellos casos en que no hay respuesta al tratamiento será necesaria la ventilación mecánica.

Una vez estabilizado el paciente hay que intentar identificar la causa desencadenante para iniciar un tratamiento específico.

4. ARRITMIAS

4.1. *Bradiarritmias*

Cuando la frecuencia ventricular es menor de 60 latidos por minuto. El paciente puede estar asintomático o presentar sensación de inestabilidad o síncope.

— Bradicardia sinusal: ECG con frecuencia menor de 60 latidos por minuto sin ninguna otra alteración. Por enfermedad del seno o secundario a fármacos (betabloqueantes, calcioantagonistas). Si existen síntomas se puede tratar con atropina (0,5-1 mg i.v) o isoprenalina (2-10 µg/minuto). Si es permanente puede ser necesaria la implantación de un marcapasos.

— Bloqueo auriculoventricular:

— De primer grado: Intervalo PR > 0,2 s. Suele ser asintomático.

— De segundo grado: Mobitz I o Wenchebach: el intervalo PR se prolonga progresivamente hasta que un impulso auricular deja de conducir. Se debe colocar un marcapasos si el paciente se encuentra sintomático. Mobitz II: bloqueo paroxístico de un impulso auricular. Puede ser indicación de colocar marcapasos por el alto riesgo de convertirse en un bloqueo de tercer grado.

— De tercer grado: Ningún impulso auricular es transmitido a los ventrículos. Si se descarta que sea producido por fármacos y produce síntomas al paciente es necesaria la colocación de un marcapasos definitivo.

4.2. *Taquiarritmias*

Existe taquicardia cuando la frecuencia cardíaca es mayor de 100 latidos por minuto. Puede ser supraventricular o ventricular, presentando esta última una alta mortalidad.

— Taquicardia sinusal: Frecuencia auricular entre 100-160 latidos por minuto, con ondas P de morfología normal. Suele ser secundaria a algún otro proceso: fiebre, anemia, hipoxia, ansiedad, hipertiroidismo, dolor o embolia pulmonar. El tratamiento se dirige a la causa desencadenante.

— Taquicardia auricular multifocal: Frecuencia auricular entre 100-200 latidos por minuto con ondas P de múltiples morfologías. Puede ser secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica o insuficiencia cardíaca así como a intoxicación digitálica. El tratamiento se realiza con digoxina (si se descarta la posibilidad de intoxicación digitálica), betabloqueantes o calcio antagonistas.

— Taquicardia de la unión AV: Por aumento del automatismo en casos de infarto de miocardio, exceso de estimulación catecolaminérgica o intoxicación

digitállica. Frecuencia auricular: 60-130 latidos por minuto, apareciendo ondas P invertidas detrás del complejo QRS. El tratamiento consiste en la suspensión de la digital o la corrección del proceso subyacente.

— Taquicardia paroxística supraventricular: Se debe en la mayoría de los casos a un mecanismo de reentrada retrógada (de ventrículo a aurícula). La frecuencia varía entre 150-200 latidos por minuto. El tratamiento consiste en maniobras vagales (masaje carotídeo, maniobras de Valsalva). Si no hay respuesta, el tratamiento de elección por su rapidez de acción es la adenosina (bolo de 6 mg i.v y si no hay respuesta se administrará otro bolo de 12 mg i.v. un minuto después del primero), contraindicada en pacientes con broncoespasmo. Otros fármacos útiles: verapamilo (5 mg i.v. cada 5 minutos hasta un máximo de 15 mg), propranolol (3 dosis de 1mg/minuto) o digoxina (0,5 mg en bolo, seguido de dosis de digitalización rápida: 0,25 mg/6 h hasta 1-1,5 mg). Si el paciente está inestable se realizará cardioversión eléctrica.

— Síndrome de Wolff-Parkinson-White: Se caracteriza por un intervalo PR menor de 0.12 segundos y la presencia de onda delta en el complejo QRS, predisponiendo a la taquicardia supraventricular paroxística. El tratamiento de elección para los episodios de taquiarritmia es procainamida, propafenona o amiodarona.

— Flutter auricular: Aparece una ondulación de la línea de base del electrocardiograma (ondas F) con una frecuencia auricular entre 250-350 l.p.m. Suele acompañarse de un bloqueo AV fijo, por lo que los intervalos RR son rítmicos. El tratamiento es similar al de la fibrilación auricular.

— Fibrilación auricular: Es la taquiarritmia de mayor frecuencia. Puede ser secundaria a cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, hipertiroidismo, ingestión de alcohol y embolia pulmonar, entre otras. El paciente puede estar asintomático o quejarse únicamente de palpitaciones en el pecho, o bien puede causar síncope, angina de pecho e insuficiencia cardíaca. En el electrocardiograma se observa una línea irregular sin ondas P con separación irregular entre las ondas R.

Si el paciente se encuentra inestable se ha de realizar cardioversión eléctrica inmediata. Si está estable se administrará digoxina, verapamilo o propranolol i.v. Se recomienda la anticoagulación con heparina, debido a la alta frecuencia de embolismos periféricos. Se puede intentar revertir a ritmo sinusal en aquellos pacientes que presentan fibrilación auricular de reciente comienzo y la aurícula izquierda no esté dilatada: para ello es útil la cardioversión eléctrica (choque de 200 julios, después de estar 3 semanas anticoagulados) o farmacológica (útiles la quinidina (200-400 mg/6-8 h v.o) o la amiodarona (200 mg/8 h v.o. la primera semana, 200 mg/ 12 h la segunda semana y seguir con 200 mg/ 24 h).

— Extrasístoles ventriculares: No requieren tratamiento, a no ser que se produzca el fenómeno R sobre T o aparezcan más de 3 seguidos.

— Taquicardia ventricular: Se caracteriza por un complejo QRS ancho (mayor de 120 msg) de morfología irregular a una frecuencia de 180-250 latidos por minuto. Con una alta frecuencia desemboca en fibrilación ventricular y muerte del enfermo, por lo que requiere un tratamiento inmediato. Puede ser producida por infarto agudo de miocardio, miocarditis o miocardiopatías. El tratamiento, si el paciente está estable, es lidocaína i.v. (bolo de 1 mg/kg, seguido a los 5 minutos de otro bolo de 0,5 mg/kg si no ha habido respuesta; posteriormente se administrará una perfusión continua de 2-4 mg/minuto), si está con compromiso hemodinámico se realizará cardioversión eléctrica inmediata con un choque a 300 julios, y si no hay respuesta a 360.

— Fibrilación ventricular: Se produce una actividad eléctrica no coordinada que lleva a la muerte del sujeto. En el ECG se aprecian oscilaciones irregulares de la línea de base a una frecuencia de 250-400 l.p.m.. El tratamiento consiste en la cardioversión eléctrica inmediata, administrando posteriormente una infusión i.v. continua de lidocaína.

5. PARADA CARDIORRESPIRATORIA

Se define como aquella situación en que hay ausencia de pulso y respiración. Si no se reinstaura de nuevo la circulación y la respiración en 3 a 5 minutos la lesión cerebral es irreversible.

5.1. Reanimación cardiopulmonar básica

1.º Confirmar que el sujeto se encuentra inconsciente, sin respiración y sin pulso.

2.º Llamar al sistema de urgencias médicas.

3.º Colocar al paciente en decúbito supino sobre una superficie dura. Si se ha de mover a la víctima, hacerlo en un solo bloque, desplazando la cabeza, cuello y torso simultáneamente.

4.º Abrir la vía aérea del paciente: Si no existe lesión de la cabeza o el cuello se coloca una mano debajo del cuello del paciente y otra sobre la frente, desplazando el cuello con una mano hacia delante y echando la cabeza hacia atrás con la otra sobre la frente.

5.º Comprobar si con la vía aérea permeable existe respiración espontánea.

6.º Si no existe respiración espontánea, se pinza la nariz del paciente entre el pulgar y el índice de la mano colocada sobre su frente. A continuación, se coloca la boca sobre la del enfermo y se administran ventilaciones a una frecuencia de 10-12 por minuto. La ventilación será adecuada si se observa que el tórax asciende y desciende.

Si no se puede ventilar a un paciente inconsciente es posible que exista un cuerpo extraño obstruyendo la vía aérea. Se deberá realizar la maniobra de Heimlich con el paciente en decúbito prono, colocando el talón de una mano sobre el epigastrio y la otra mano sobre la primera y procediendo a la compresión subdiafragmática súbita en dirección posterior y ascendente. Con ello se desplaza el diafragma hacia el tórax, incrementando la presión intratorácica y el flujo aéreo espiratorio, impulsando el cuerpo extraño fuera de la vía aérea. Esta maniobra se repetirá de 6 a 10 veces, limpiando los restos que hayan ascendido a la boca.

7.º Palpar el pulso carotídeo durante al menos 5 segundos. Si no se detecta, se iniciará el masaje cardíaco externo. Se coloca el talón de una mano sobre el dorso de la otra, 2,5 cm por encima de la apófisis xifoides del paciente y se realizan compresiones que depriman el esternón de 4 a 7 cm a una frecuencia de 80-100 latidos por minuto.

Si las maniobras de RCP las realiza una sola persona se efectuarán 15 compresiones seguidas de 2 ventilaciones. Si son dos las personas, una realizará masaje cardíaco y otra se encargará de la ventilación, en la proporción de 5 compresiones cardíacas por cada ventilación.

8.º Parar en el primer minuto para determinar si ha recuperado el paciente la respiración o el latido espontáneos. Esta misma pauta se continuará cada 2-3 minutos. Las maniobras de reanimación no deben detenerse más de 5 segundos.

5.2. Reanimación cardiopulmonar avanzada

— Si se detecta una taquicardia o fibrilación ventricular se ha de proceder primero a la desfibrilación eléctrica lo antes posible, ya que cuanto más tiempo se mantenga más refractaria se hace al tratamiento. Se coloca una pala del desfibrilador en la parte superior a la derecha del borde esternal y la otra en la línea medioaxilar izquierda a la altura del pezón. Se procederá a administrar 300 julios, asegurándose de que nadie está en contacto con la cama o con el paciente durante la maniobra.

— Administrar oxígeno al 100% y proceder a la intubación endotraqueal (las maniobras de resucitación no han de pararse más de 30 segundos para la intubación. Si no se consigue, se procederá a la ventilación a través de una mascarilla (ambú).

— Canular una (si es posible dos) vía venosa periférica para la administración de suero y fármacos. Si esto no es posible, se pueden administrar los fármacos a través del tubo endotraqueal al doble de la dosis recomendada.

— Administración de fármacos durante la parada cardiorrespiratoria:

- Adrenalina: Se administrará 1 mg de adrenalina i.v. cada 3-5 minutos durante la resucitación si existe asistolia.
- Atropina: Útil en la bradicardia y en la asistolia. Se administrará 0,5-1 mg, repitiendo la dosis cada 3-5 minutos hasta un máximo de 0.4 mg/kg.
- Lidocaína: Se usa en la fibrilación o la taquicardia ventriculares. Dosis: bolo de 1 mg/kg, con bolos adicionales de 0,5 mg/kg cada 5-10 minutos hasta un total de 3 mg/kg. Posteriormente se dejará una infusión de mantenimiento (2,4 mg/minuto).
- Bicarbonato sódico: Usarlo sólo si existe parada prolongada que no responde al resto de medidas de resucitación, o si existe hiperpotasemia, acidosis metabólica previa, o intoxicación por tricíclicos o fenobarbital. La dosis será de 1mEq/kg, y posteriormente la mitad de la dosis cada 10 minutos.
- Sulfato de magnesio: Puede ser útil en las “torsades de pointes”, y en la fibrilación ventricular que no responde a otra medida. Dosis: 1-2 g i.v.

5.3. *Suspensión de la reanimación cardiopulmonar*

La decisión de interrumpir la reanimación ha de ser tomada por el responsable del equipo que realiza la RCP, individualizándose en cada caso, teniendo en cuenta que las maniobras de reanimación raramente dan resultado cuando se aplican durante más de 30 minutos.

6. SHOCK

Proceso caracterizado por una caída de la presión arterial que produce una alteración de la perfusión sanguínea y de la oxigenación de los tejidos. Clínicamente aparece sensación de inestabilidad, palidez, signos de mala perfusión periférica, taquicardia, oliguria e hipotensión (TA sistólica <80).

Existen cuatro procesos que pueden causar shock:

1. Shock hipovolémico: Por disminución del volumen intravascular. Ej: hemorragia masiva, deshidratación. El tratamiento consistirá en restablecer el

volumen intravascular mediante la administración de cristaloides y coloides primero y sangre si se precisa. La posición de Trendelenburg (cabeza más baja que las piernas) es beneficiosa ya que aumenta el retorno venoso.

2. Shock cardiogénico: Por fallo de la bomba cardíaca para mantener la circulación. Puede ser debido a infarto de miocardio, arritmias, insuficiencia mitral o aórtica agudas, entre otras. El tratamiento es el del proceso causante, siendo útil la administración de oxígeno, inotropos (dopamina, dobutamina a 2,5-10 $\mu\text{g/kg/minuto}$ i.v.) para mantener la tensión arterial y monitorización de la presión capilar en cuña para el manejo de la circulación (valoración de si se requieren diuréticos o aporte de líquidos y en qué cantidad).

3. Shock obstructivo: Por taponamiento cardíaco o embolia pulmonar masiva. Util la administración de líquidos y sustancias vasoconstrictoras para mantener la tensión arterial.

4. Shock distributivo: Se produce un descenso importante de las resistencias periféricas, como ocurre en la sepsis y la anafilaxia.

La anafilaxia puede producir la muerte en pocos minutos. Aparece prurito, urticaria, angioedema, edema laríngeo e hipotensión. El tratamiento consiste en el mantenimiento de la vía aérea, administración de adrenalina (0,5 mg s.c. repitiéndolo cada 20 minutos), expansión de volumen con cristaloides o coloides, salbutamol inhalado si existe broncoespasmo, antihistamínicos y corticosteroides (300-500 mg de hidrocortisona i.v./6 h).

7. PERICARDITIS AGUDA

Puede ser producida por distintas causas (virus, bacterias, tuberculosis, infarto agudo de miocardio, uremia, neoplasias, hipotiroidismo, collagenopatías, traumatismos).

Clínica

Se caracteriza por dolor torácico de localización retroesternal que se puede irradiar a la espalda. Puede aumentar con la tos y la respiración y característicamente mejora al incorporarse de la cama o al estar sentado. A la exploración puede aparecer un roce pericárdico, que se oye mejor con el paciente sentado, durante la espiración. El roce es inconstante y transitorio pudiendo aparecer y desaparecer en horas.

El electrocardiograma característicamente muestra elevación del ST en la mayoría de las derivaciones con concavidad hacia arriba. Si existe derrame pericárdico puede haber disminución del voltaje.

Tratamiento

El ácido acetilsalicílico a dosis de 500-1000 mg/24 h es útil para el manejo del dolor. Si no es eficaz se puede usar indometacina (25-75 mg/8 h), o esteroides (prednisona, 20-80 mg por día). Por lo demás, se deberá realizar, si lo hay, el tratamiento específico para el trastorno causante

8. TAPONAMIENTO CARDIACO

Es una situación especial que se caracteriza por obstrucción a la entrada de sangre a los ventrículos.

Clínica

Aparece hipotensión, pulso paradójico (disminución de la tensión arterial sistólica >10 mmHg con la inspiración) y elevación de la presión venosa yugular. En la radiografía de tórax puede aparecer cardiomegalia.

Tratamiento

Consistirá en realizar una pericardiocentesis de urgencia para estabilizar al paciente.

9. PERICARDITIS CONSTRICTIVA

Se produce cuando la curación de una pericarditis aguda o un derrame pericárdico se sigue de la formación de tejido de granulación, que originará una constricción del pericardio, comprometiendo el llenado ventricular.

Clínica

Producirá un cuadro de insuficiencia cardíaca derecha con elevación de la presión venosa, hepatomegalia, edemas y ascitis. El diagnóstico se hace mediante ecografía y cateterismo cardíaco.

Tratamiento

Consistirá en la resección pericárdica. Antes de la cirugía es útil la restricción de la ingesta de sal y el uso de diuréticos.

10. ANEURISMAS Y DISECCIONES AORTICOS

Un aneurisma es una dilatación patológica de un segmento de un vaso. Los aneurismas aórticos pueden estar localizados en la aorta abdominal, casi siempre

por aterosclerosis; en la aorta torácica ascendente (asociados a necrosis quística de la media, lúes, aterosclerosis, infecciones bacterianas o artritis reumatoide) o en la aorta descendente (por aterosclerosis). Normalmente son asintomáticos hasta que sufren una complicación como la ruptura.

La disección se produce por el desgarro de la íntima, que se va propagando distalmente hacia abajo o proximalmente. El factor predisponente principal es la hipertensión arterial. De Bakey clasifica las disecciones de la aorta torácica en tipo I si afecta la aorta ascendente y descendente, tipo II si sólo se afecta la aorta ascendente y tipo III si está afectada únicamente la aorta descendente.

Clínica

Los aneurismas normalmente no producen síntomas, aunque pueden ocasionar dolor cuando se expanden o cuando se produce una pérdida de continuidad de la pared vascular, con extravasación sanguínea al interior de la misma o al espacio periadventicio.

La disección aórtica, por otra parte, ocasiona dolor de aparición súbita en la espalda o región retroesternal que se irradia a medida que la disección se va propagando. Puede aparecer síncope, hipotensión, ausencia de algún pulso periférico, signos de taponamiento cardíaco, hemiplejía (por obstrucción de la arteria carótida), isquemia intestinal e insuficiencia renal aguda.

Diagnóstico

La radiografía abdominal puede mostrar el perfil calcificado del aneurisma aterosclerótico, aunque no es una técnica sensible, ya que el 25% de los casos no presenta calcificaciones. Las mejores técnicas de imagen para el diagnóstico y seguimiento de este trastorno son el scanner y la resonancia magnética, reservándose la aortografía fundamentalmente para los casos que tienen que ser intervenidos quirúrgicamente.

En cuanto a la disección aórtica, con frecuencia provoca un ensanchamiento del mediastino superior apreciable mediante la radiografía torácica, junto a lo que puede apreciarse un derrame pleural, sobre todo en el lado izquierdo. La ecografía transesofágica es la técnica de elección en el paciente inestable, con un 98% de sensibilidad y especificidad. Otras técnicas diagnósticas son el scanner y la resonancia magnética, aunque son procedimientos que conllevan la pérdida de tiempo y se realizan en lugares no preparados para el cuidado intensivo. Por ello, cuando hay serias sospechas de este trastorno la técnica de elección es la aortografía que debe ser realizada cuanto antes.

Tratamiento

La intervención quirúrgica está indicada para los aneurismas abdominales de más de 6 cm de diámetro, para los pacientes sintomáticos, y para aquellos casos con aneurismas que se expanden rápidamente, independiente del tamaño de los mismos. En los pacientes que no presentan elevado riesgo quirúrgico se puede plantear también la intervención cuando el tamaño se halla entre los 5 y 6 cm. En todo caso será conveniente mantener unas correctas cifras de tensión arterial.

Para la disección de aorta ascendente (tipo I y II de DeBakey) el tratamiento de elección es la reconstrucción quirúrgica una vez estabilizado el paciente. Lo fundamental es mantener la tensión arterial controlada, para lo que se puede usar beta bloqueantes, o infusiones de nitroprusiato, labetalol, o trimetafán. Para la disección de aorta descendente (tipo III de DeBakey) el tratamiento de elección es el médico.

1. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA EN LA NEUMOPATIA CRONICA

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una obstrucción crónica al flujo espiratorio, que se puede reagudizar por distintos procesos concomitantes tales como infecciones respiratorias, neumonías, broncoespasmo, tromboembolismo pulmonar, neumotórax, insuficiencia cardíaca u otros (sedantes, contaminación, etc.).

Clínica

Según las características clínicas podemos describir dos tipos de pacientes:

1. El bronquítico crónico: Es el paciente que presenta tos con expectoración durante al menos 3 meses del año durante dos o más años consecutivos. Se les conoce también como “azules abotargados” por presentar con frecuencia cianosis, somnolencia (por retención de CO_2) y edemas.

2. El enfisematoso: Presentan distensión y destrucción de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales. Son pacientes que se quejan de disnea intensa, con gran trabajo respiratorio, sin cianosis, por lo que se les conoce también como “sopladores rosados”.

Para el diagnóstico y manejo de estos pacientes son útiles la radiografía de tórax, la espirometría y la gasometría arterial.

Las infecciones respiratorias son la causa más frecuente de las reagudizaciones de la EPOC, siendo los gérmenes más frecuentes *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*.

Tratamiento

— Oxigenoterapia: A una concentración suficiente para mantener la pO_2 en torno a 55-60 mmHg, monitorizándolo mediante gasometrías arteriales repeti-

das. En caso de insuficiencia respiratoria, con hipercapnia progresiva y disminución del nivel de conciencia será precisa la respiración mecánica.

— Broncodilatadores:

a) Agonistas de los receptores β_2 : Salbutamol, terbutalina, albuterol. La vía más adecuada es la inhalada, bien mediante aerosoles o con dosificadores para la nebulización (2-4 inhalaciones cada 4-6 horas).

b) Anticolinérgicos: Bromuro de ipratropio inhalado (2 inhalaciones cada 6 horas).

— Corticoides: Prednisona (40-60 mg/8 h) o actocortina (200-300 mg/8 h) durante 2-3 días, reduciendo posteriormente de modo paulatino la dosis. Mejora la obstrucción al flujo aéreo en los pacientes reagudizados.

El tratamiento con corticosteroides inhalados (p.e. beclometasona, budesonida) está fundamentalmente indicado para la terapia crónica del asma, a una dosis en los casos moderados de 100 a 400 μ g, dos veces al día, para pasar a 800-2000 μ g, dos veces al día, en casos más graves.

— Teofilina: Mejora la función respiratoria y la limpieza mucociliar. Debido a su toxicidad (taquiarritmias, ansiedad e insomnio sobre todo), la tendencia es a limitar su uso a pacientes que no responden al resto de medidas terapéuticas.

— Fisioterapia respiratoria: Ayuda a eliminar las secreciones. Util en los pacientes con una producción de esputo mayor de 50 ml/día.

— Antibioterapia: En los pacientes con aumento de las secreciones de aspecto purulento. Son eficaces trimetoprim-sulfametoxazol, amoxicilina-clavulánico, eritromicina, roxitromicina, claritromicina, doxiciclina o cefalosporinas de segunda generación.

— Evitar fármacos sedantes, que deprimen el centro respiratorio.

2. TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Producido por un cese de la circulación a nivel de una zona del pulmón. El 95% de los trombos se originan en el sistema venoso profundo de los miembros inferiores, y gran parte del resto en el plexo venoso pélvico.

Son factores predisponentes a la embolia pulmonar el reposo prolongado, la cirugía reciente, las neoplasias, la enfermedad venosa de los miembros inferiores, el embarazo y el uso de anticonceptivos orales.

Clínica

Caracterizado por la aparición de disnea brusca, dolor torácico de características pleuríticas, tos con expectoración hemoptoica, taquipnea y ansiedad. A la exploración podemos encontrar taquipnea, taquicardia, refuerzo del segundo tono cardíaco, crepitantes pulmonares o la aparición de un roce pleural.

Diagnóstico

Debe sospecharse en todo paciente con disnea de causa no explicada, dolor torácico de causa desconocida o derrame pleural.

La gasometría arterial típica muestra hipoxemia con aumento del gradiente alveoloarterial, junto con hipocapnia y alcalosis respiratoria.

El ECG mostrará taquicardia sinusal y signos de sobrecarga derecha (patrón SI, QIII, TIII).

El estudio de los miembros inferiores mediante flebografía o eco-doppler en busca de trombos puede ser muy útil para el diagnóstico.

La confirmación diagnóstica se realiza mediante la gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión, que mostrará una zona fría en forma de cuña en la perfusión, siendo normal la ventilación.

La prueba más sensible y específica para el diagnóstico, que se suele reservar a aquellos casos en los que no ha sido posible el diagnóstico mediante otros medios, es la arteriografía pulmonar.

Tratamiento

- Oxigenoterapia: A flujo suficiente para corregir la hipoxemia.
- Fluidoterapia y soporte inotrópico con dopamina o noradrenalina si existe hipotensión.
- Heparina: Debe iniciarse la anticoagulación con heparina i.v. de modo inmediato, ante la sospecha de embolia pulmonar. Primero un bolo de 5000 UI, seguido de una infusión continua a un ritmo de 1000-1200 UI/hora, ajustándolo para conseguir una APTT en torno 1,5-2,5 veces su valor normal. Tras 3-5 días de tratamiento con heparina se inicia tratamiento con anticoagulantes orales, que se mantienen al menos 3 meses, si existe algún factor desencadenante del tromboembolismo.
- Trombolíticos: Útiles en casos de tromboembolismo pulmonar masivo con inestabilidad hemodinámica.

— Ligadura o filtro de la vena cava inferior: Valorar su uso en caso de contraindicación para la anticoagulación (ej: diátesis hemorrágica), tromboembolismo pulmonar en pacientes ya anticoagulados, o trombos sépticos originados en la pelvis, que no responden a heparina.

— Trombectomía pulmonar: Sólo indicada si no existe respuesta a ninguno de los tratamientos previamente expuestos.

3. NEUMOTORAX ESPONTANEO

Se caracteriza por la presencia de gas en la cavidad pleural, que ocurre sin el antecedente de un traumatismo torácico. Se produce por la rotura del alveolo pulmonar y la pleura visceral adyacente con el consiguiente paso de aire desde el pulmón a la pleura. Los neumotórax espontáneos primarios ocurren en sujetos sin enfermedad pulmonar subyacente, por la rotura de burbujas pleurales apicales. Con mayor frecuencia se trata de sujetos altos y delgados. Los neumotórax espontáneos secundarios aparecen en su mayoría en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Clínica

Dolor pleurítico, disnea y tos de aparición brusca.

Diagnóstico

La radiografía torácica con el paciente en bipedestación en espiración forzada mostrará una hiperclaridad periférica con ausencia de vasos, delimitada claramente en su interior por el borde pleural. Puede aparecer desviación mediastínica hacia el lado contralateral en caso de neumotórax a tensión.

Tratamiento

En los neumotórax pequeños (menores del 15-25% de la superficie pulmonar) sin patología pulmonar de base, basta con el reposo, la analgesia y la observación con controles radiológicos para comprobar la desaparición o el agravamiento del neumotórax.

En los neumotórax de mayor tamaño se requiere el drenaje pleural con tubo de drenaje. Hasta un 50 % de los pacientes tendrán recurrencia del neumotórax; en estos casos está indicada la instilación en el espacio pleural de un agente esclerosante, como la minociclina, para intentar evitar recidivas, o la resección quirúrgica de las bullas pulmonares.

Un caso especial es el neumotórax a tensión en el que el paciente muestra ausencia de ruidos respiratorios en el hemitórax afecto y desviación mediastínica

al lado contralateral. Si no se trata de modo inmediato el paciente puede morir por insuficiencia respiratoria y shock cardiogénico. El tratamiento de urgencia consiste en la inserción de una aguja de grueso calibre en la línea medioclavicular a la altura del segundo espacio intercostal anterior, y posteriormente colocar un tubo de toracostomía.

4. ASMA BRONQUIAL

Enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por hiperreactividad de las vías aéreas que determina una obstrucción reversible al flujo aéreo, produciendo paroxismos de disnea, tos y sibilancias que ceden espontáneamente o con tratamiento.

Afecta al 4-5% de los adultos. Se clasifica en alérgica o extrínseca (desencadenada por factores externos) e idiosincrática o intrínseca (evolución más progresiva y persistente, con peor respuesta al tratamiento).

Entre los factores desencadenantes de un episodio asmático tenemos infecciones, alérgenos (polen, plumas, caspa animal), fármacos (aspirina, beta antagonistas, colorantes, sulfitos), contaminación aérea, ejercicio y estrés emocional.

Clínica

Se caracteriza por episodios, sobre todo nocturnos, de tos, disnea, sibilancias y sensación de opresión torácica, con expectoración escasa. Los síntomas aumentan y disminuyen de intensidad y pueden exacerbarse en relación con la exposición a los factores desencadenantes previamente expuestos.

A la exploración se podrá objetivar taquipnea, uso de músculos respiratorios accesorios y sibilancias a la auscultación (las espiratorias indican ataque más leve que las inspiratorias). Las sibilancias son espiratorias. Los ruidos inspiratorios por estrechez de las vías aéreas se producen en las de más grueso calibre y se suelen denominar estridores.

Se define un ataque de asma como grave si aparece disnea de reposo y al hablar, taquipnea a más de 25 respiraciones/minuto, frecuencia cardíaca mayor de 120 lpm, pulso paradójico o se objetiva en la gasometría una $pO_2 < 60$ mmHg o una $pCO_2 > 40$ mmHg.

Diagnóstico

La espirometría mostrará obstrucción reversible de la vía aérea, pudiendo demostrar la hiperreactividad de la vía aérea en los tests de provocación con histamina o metacolina o la hiperventilación con aire frío o el ejercicio.

Tratamiento

— Oxigenoterapia a altos flujos para conseguir una saturación de oxígeno >90%.

— β -agonistas inhalados: 4-8 inhalaciones cada 20 minutos durante la primera hora. Seguir posteriormente con 4-8 inhalaciones cada hora. Si se dispone de nebulizadores: 2,5-5 mg de salbutamol o 5-10 mg de terbutalina cada 20 minutos.

Si la inhalación no es eficaz, usar por vía intramuscular o subcutánea salbutamol (0,25-0,5 mg), hexoprenalina (0,025-0,5 mg) o adrenalina (0,3 mg al 1:1000), cada 10 minutos hasta un máximo de 3 dosis.

— Esteroides: Usarlos si episodio moderado o grave, o ausencia de mejoría con los beta estimulantes. 60 mg de prednisona i.v. o 200 mg actocortina i.v. Continuar con 40-60 mg de prednisona/24 h durante 3-4 días e ir disminuyendo hasta suspenderlos en 1-2 semanas.

Si el paciente no responde al tratamiento y aparecen disminución del nivel de conciencia, hipercapnia o signos de fatiga respiratoria, se valorará ingreso en la UCI para ventilación mecánica.

— Otros aspectos: Evitar opiáceos, sedantes, betabloqueantes y agonistas parasimpáticos.

— La teofilina puede ser eficaz para prevenir la fatiga muscular y mantener la respuesta a los beta agonistas. Aunque no está recomendada en las 4 primeras horas del tratamiento puede ser útil en el paciente hospitalizado.

— Los antibióticos sólo están indicados si existe fiebre y esputo purulento.

— La hidratación intravenosa no es necesaria, a menos que existan signos de deshidratación. Tampoco está demostrado que el hiperhidratar al paciente disminuya la viscosidad del moco.

1. ABDOMEN AGUDO

Se define como la situación en que un paciente comienza de forma súbita con dolor abdominal, con afectación grave de su estado general. Puede estar producido por causas potencialmente mortales, si no se instaura un tratamiento precoz, que en muchos casos es quirúrgico.

Clínica

Es importante conocer los antecedentes tanto médicos como quirúrgicos del paciente, así como los tratamientos recibidos (la aspirina puede producir dolor abdominal y hemorragia digestiva, la eritromicina produce también epigastralgiás con relativa frecuencia).

Respecto al dolor es fundamental conocer los siguientes aspectos:

- Forma de aparición: Si súbito (por ejemplo perforación de víscera hueca, aneurisma aórtico, embolia mesentérica), o progresivo (apendicitis, diverticulitis).
- Tiempo de evolución.
- Relación con la ingesta: Mejora con la comida en el ulcus péptico, empeora en la angina intestinal.
- Características del dolor: Si es de tipo cólico, como ocurre en la oclusión de víscera hueca, espasmos intestinales y cólico nefrítico, o continuo como en las pancreatitis y otras enfermedades inflamatorias.
- El dolor en hipocondrio derecho puede ser causado por cólico biliar, colecistitis, neumonía, pielonefritis, ulcus duodenal o herpes zóster.

El dolor en epigastrio por cardiopatía isquémica, ulcus péptico, esofagitis, pancreatitis. En hipocondrio izquierdo por rotura de bazo, ulcus duodenal, pancreatitis, pielonefritis, neumonía, herpes zóster.

El dolor periumbilical puede aparecer en la obstrucción intestinal, apendicitis, pancreatitis, isquemia mesentérica, aneurisma aórtico, diverticulitis y úlcus duodenal.

El dolor en cualquiera de las fosas ilíacas puede ser producido por enfermedad pélvica inflamatoria, embarazo ectópico, quistes ováricos, diverticulitis, enfermedad inflamatoria intestinal, hernias complicadas, cólico nefrítico e infección urinaria. La apendicitis aguda característicamente produce dolor en fosa ilíaca derecha.

El dolor abdominal difuso puede ser originado por la obstrucción intestinal, gastroenteritis, peritonitis, así como otras causas sistémicas como uremia, vasculitis, porfirias, saturnismo, cetoacidosis diabética, síndrome de abstinencia, tabes dorsal, anemia de células falciformes, insuficiencia suprarrenal.

— Clínica digestiva asociada: Náuseas, vómitos, alteración del ritmo intestinal, características de las heces y los vómitos.

— Síntomas generales: Fiebre, síntomas urinarios, afectación del estado general.

— Historia ginecológica de la paciente.

La exploración de los signos de irritación peritoneal, y dentro de ésta, la palpación superficial y profunda abdominal para hallar las áreas dolorosas, el tacto rectal y el tacto vaginal, son elementos imprescindibles para diagnosticar un abdomen agudo.

Diagnóstico

Se realizará analítica de sangre (incluyendo amilasa, gasometría venosa y determinación de LDH), analítica de orina, y radiografías de abdomen en decúbito y bipedestación. En ocasiones, puede ser útil la ecografía y la tomografía axial computerizada, pero no es lo frecuente.

En situaciones en las que no se ha podido llegar al diagnóstico con las pruebas antes señaladas, y el estado del paciente se deteriora, puede ser necesaria la realización de una laparatomía exploratoria.

Tratamiento

Son procesos que requieren intervención quirúrgica urgente la perforación de víscera hueca, la isquemia mesentérica, la obstrucción intestinal, el aneurisma abdominal, la apendicitis y el hemoperitoneo.

2. COLEDOCOLITIASIS

Existencia de cálculos biliares en los conductos biliares comunes. Se caracteriza por la aparición de dolor en hipocondrio derecho, ictericia, coluria y acolia. Predispone a la colangitis, que suele producir la tríada de Charcot: fiebre, dolor en hipocondrio derecho e ictericia.

Tratamiento

Extracción del cálculo mediante colangio-pancreatografía endoscópica retrógrada si es posible, o cirugía.

3. PERFORACIONES GÁSTRICA Y DUODENAL

Ocurre perforación libre en la cavidad peritoneal en 5% de los pacientes con úlceras duodenales. En 5-10% de los casos se produce sin síntomas pépticos previos. El dolor es agudo e intenso en la perforación libre, extendiéndose por todo el abdomen y puede irradiarse a tórax y hombro. El paciente aparece sudoroso, con la piel pálida y fría, inmóvil y con los miembros inferiores flexionados sobre el tronco para aliviar el dolor. El diagnóstico se realiza mediante la observación de aire libre en la cavidad peritoneal en la Rx de abdomen en decúbito lateral o bipedestación.

Las úlceras duodenales, sobre todo las de localización posterior, pueden penetrar en órganos adyacentes, como páncreas, hígado o colon. En estos casos aparece un cambio en el carácter del dolor habitual (no mejora con la ingesta, aparecen irradiaciones del dolor, o síntomas obstructivos).

Tratamiento

En la perforación libre hay que realizar cirugía de urgencia en las primeras horas. En la perforación gástrica se puede realizar gastrectomía subtotal. Si se trata tardíamente se puede realizar la simple oclusión, ya que es menos agresiva y suelen ser pacientes en estado de shock importante.

En la perforación duodenal se puede ocluir la lesión con un parche de epiplon o realizar una piloroplastia con vagotomía y cerrar la perforación.

4. APENDICITIS AGUDA

Inflamación aguda del apéndice vermiforme. La frecuencia varía según la edad: muy rara en la primera infancia (antes de los dos años); alcanza su máxima frecuencia entre los 20 y 40 años; a partir de esta edad, su frecuencia disminuye progresivamente, siendo muy rara a a partir de los 65 años.

Clínica

El síntoma fundamental, que se da en el 95% de los enfermos, es el dolor referido al epigastrio o región periumbilical, localizándose posteriormente en fosa iliaca derecha. Si el apéndice es retrocecal, el dolor puede referirse al muslo, testículo derecho o percibirse como sensación urente al orinar. Cuando el proceso afecta a la serosa y el peritoneo, el dolor se localiza encima de la zona afectada; más tarde su localización dependerá de que el proceso inflamatorio quede o no tabicado. Si no se contiene la difusión de la infección, aparece molestia abdominal generalizada de intensidad variable. La anorexia y las náuseas suelen ser los síntomas más frecuentes, además del dolor; suele aparecer fiebre (38-39.°C).

En la exploración, el signo más frecuente es la hipersensibilidad a la palpación, que suele estar limitada al punto de McBurney en la fosa iliaca derecha. Cuando existe hipersensibilidad de rebote generalizada se debe pensar en una peritonitis difusa con o sin perforación. En la apendicitis retrocecal, la hipersensibilidad puede originar tensión del psoas al extender la cadera. En localizaciones anormales del apéndice, la hipersensibilidad puede percibirse en el cuadrante superior derecho o en la fosa iliaca izquierda.

Diagnóstico

La analítica muestra leucocitosis con aumento de polimorfonucleares. El sedimento de orina puede contener algún leucocito o eritrocitos sin bacterias si el apéndice está próximo al uréter o la vejiga. La radiografía puede mostrar borramiento de la sombra del psoas derecho, masa en fosa iliaca derecha o aparición de un fecalito opaco en la supuesta zona del apéndice. No obstante, en la mayor parte de las ocasiones la radiografía es normal.

El diagnóstico diferencial se ha de realizar con: perforación de una víscera hueca, colecistitis, pancreatitis, pielonefritis, linfadenitis mesentérica y gastroenteritis aguda. En mujeres, descartar dismenorrea, torsión de quistes ováricos, enfermedad pélvica inflamatoria o embarazo extrauterino.

Tratamiento

A no ser que exista una contraindicación muy justificada, el tratamiento es la extirpación quirúrgica del órgano. En caso de duda diagnóstica, es conveniente en muchos casos una laparotomía, aunque muchas veces se encuentren apéndices normales. En espera de la cirugía, se mantendrá al paciente en dieta absoluta, administrando analgésicos y espasmolíticos por vía parenteral para controlar el dolor. Si por cualquier motivo estuviese contraindicada la apendicectomía, se ins-

taurará un tratamiento antibiótico intravenoso para intentar “enfriar” el foco apendicular.

5. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Abarca la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Ambas se caracterizan por ser enfermedades crónicas con exacerbaciones y remisiones. En las fases agudas es frecuente la diarrea sanguinolenta y el dolor abdominal. También pueden aparecer vómitos, fiebre y síntomas de obstrucción intestinal, lo que es sugerente del desarrollo de un megacolon tóxico.

Tratamiento

Dejar al paciente en dieta absoluta, con sueroterapia intravenosa. Administrar corticoides parenterales, como hidrocortisona 100 mg cada 6 horas. Colocar sonda nasogástrica si existe megacolon tóxico y administrar antibioterapia de amplio espectro. No usar anticolinérgicos ni opioides para el alivio de la diarrea ni el dolor abdominal porque pueden precipitar o agravar un megacolon tóxico.

Para evitar las recaídas son útiles los esteroides a bajas dosis, la sulfasalacina o el 5-aminosalicilato (efectos similares a la sulfasalacina pero con un número menor de efectos secundarios). Los inmunosupresores como la azatioprina y la 6-mercaptopurina pueden utilizarse en pacientes que no responden al tratamiento médico convencional. En la enfermedad de Crohn, el metronidazol puede ser tan eficaz como la sulfasalacina y puede ser útil en pacientes que no toleran o no responden a otros fármacos.

6. DIVERTICULITIS AGUDA

Complicación de la enfermedad diverticular en la que se produce inflamación de un divertículo.

Clínica

El dolor es el síntoma predominante en los divertículos del lado izquierdo, acompañado de fiebre, escalofríos y alteración del ritmo intestinal y leucocitosis en la analítica. El diagnóstico se realiza mediante ecografía o CT abdominal, que pueden mostrar plastrón inflamatorio, o mediante colonoscopia o enema opaco.

Tratamiento

Se administrará antibioterapia (útiles trimetoprim-sulfametoxazol, cefoxitina, ampicilina más gentamicina). Si aparecen complicaciones (formación de fístulas, perforación) puede ser necesaria la cirugía de urgencia.

7. ÍLEO INTESTINAL

Etiología

Puede ser:

— Mecánica: Por lesiones extrínsecas al intestino (bridas, hernias), lesiones intrínsecas a la pared intestinal (diverticulitis, cáncer, Crohn) y obstrucción de la luz (invaginación, íleo biliar).

— Adinámica o íleo paralítico: Por alteraciones neuromusculares que producen adinamia. Puede aparecer en la peritonitis, cólico nefrítico, neumonía y pielonefritis, entre otras.

Clínica

Dolor difuso, intenso, de carácter cólico inicialmente que posteriormente se hace continuo. El vómito al comienzo es bilioso, y se vuelve fecaloideo en el caso de obstrucciones intestinales distales. Aparece estreñimiento de modo progresivo, y, posteriormente, ausencia de emisión de gases. En el íleo adinámico no aparece dolor cólico, y el paciente únicamente se queja de sensación de distensión abdominal. A la exploración se objetiva distensión abdominal. A la auscultación pueden aparecer borborismos de alta frecuencia en los paroxismos de dolor en la obstrucción intestinal, y la reducción de los ruidos en el íleo adinámico.

La radiografía abdominal nos facilitará el diagnóstico diferencial y puede indicar el nivel de la obstrucción.

Tratamiento

En la obstrucción mecánica el tratamiento es quirúrgico. Previamente se ha de restablecer el balance hidroelectrolítico e iniciar la descompresión mediante una sonda nasogástrica. En el íleo paralítico, se realizará descompresión no quirúrgica y tratamiento del proceso de base.

8. ENFERMEDAD ISQUEMICA INTESTINAL

Se produce por la reducción del aporte sanguíneo al intestino.

La isquemia mesentérica puede originarse por un trombo arterial o un émbolo que se aloja en las arterias mesentéricas o celiacas, o por oclusión venosa.

Clínica

Dolor abdominal a menudo cólico y periumbilical inicialmente, volviéndose posteriormente difuso y constante. A la exploración puede aparecer distensión y

dolor a la palpación. Cuando se necrosa el asa aparecen signos de irritación peritoneal, con taquicardia, fiebre y cese de los ruidos intestinales.

En la radiografía es característico la aparición de niveles hidroaéreos y puede aparecer engrosamiento de los pliegues de la mucosa dando imágenes en “huela de dedo”.

El diagnóstico se realiza mediante angiografía celíaca y mesentérica.

Tratamiento

Se realizará embolectomía si es posible, y reestauración de la circulación. En muchos casos será necesaria la resección del intestino afecto por existir infarto y necrosis transmural.

9. PANCREATITIS AGUDA

Se trata de un proceso frecuente, cuya incidencia ha aumentado en los últimos años. La causa más frecuente es la colelitiasis, que aparece en 45% de los casos, seguido del consumo excesivo de alcohol, responsable del 35% de los casos. En 10% las causas son variadas (malformaciones pancreáticas, fármacos, traumatismos, postCPRE, hipertrigliceridemia, ascaridiasis, paperas, etc.) y en el 10% restante de los casos de pancreatitis no se encuentra ninguna causa desencadenante.

Clínica

Dolor de aparición brusca, intenso, constante y difuso, que aumenta en decúbito supino, mejorando con la sedestación o la flexión de las piernas sobre el abdomen. Suele originarse en epigastrio, irradiándose a ambos hipocondrios y región dorsolumbar. En casos de dolor intenso se acompaña de piel fría y húmeda, taquicardia e hipotensión. El abdomen puede aparecer distendido secundariamente a íleo paralítico, y doloroso a la palpación en región abdominal superior. Los signos de Cullen (tono azulado rodeando el ombligo) y Turner (pigmentación morado-verdosa en los flancos) aparecen en la pancreatitis necrotizante. Puede aparecer shock, por distintos mecanismos: liberación de sustancias vasodilatadoras, reducción del volumen sanguíneo intravascular, insuficiencia cardíaca, hemorragia masiva y CID.

Diagnóstico

Los datos de laboratorio más significativos son el aumento de la amilasa sérica por encima de las 300 unidades Somogyi, si bien hay que tener en

cuenta que hay muchas causas no pancreáticas de hiperamilasemia. La lipasa tiene una mayor sensibilidad y especificidad, y tarda más en normalizarse que la lipasa.

Las técnicas de imagen son fundamentales para confirmar el diagnóstico e identificar la causa. La ecografía es el método más sensible para evaluar el tracto biliar. El scanner abdominal es el método de elección para visualizar el páncreas, que puede ser normal hasta en el 30% de los pacientes con pancreatitis leve. Existe una escala para graduar la gravedad de la pancreatitis según la imagen del CT: Grado A: páncreas normal. Grado B: agrandamiento pancreático. Grado C: infiltración peripancreática. Grado D: una colección de líquido extrapancreático. Grado E: dos o más colecciones de líquido extrapancreático.

La CPRE y la manometría del esfínter de Oddi pueden dar información sobre la etiología de las pancreatitis en pacientes en los que no se ha encontrado la causa mediante las pruebas indicadas anteriormente.

— Factores pronósticos: Indican la gravedad de la pancreatitis en las primeras 48 horas. Son conocidos como los criterios de Ranson. Los pacientes con menos de 3 de estos criterios tienen una baja mortalidad. Estos criterios al ingreso son: edad mayor de 55 años, leucocitosis >16.000 , glucemia >200 , LDH >350 , AST >250 . A las 48 horas: descenso del hematocrito >10 puntos, aumento del BUN >5 , calcio <8 mg/dl, $pO_2 <60$, déficit de líquidos >4 litros, déficit de bases >4 mmol/l.

Complicaciones

En la primera semana puede aparecer insuficiencia respiratoria, infección, fracaso multiorgánico, insuficiencia renal. En la segunda semana, formación de pseudoquistes y abscesos. Otras complicaciones son la hemorragia gastrointestinal, rotura esplénica, hipocalcemia, retinopatía de Purtscher (produce ceguera súbita).

Tratamiento

Principalmente de soporte, consistente en eliminar la ingesta oral, hidratación intravenosa (de 3 a 6 litros diarios) con reposición electrolítica y analgésicos parenterales, siendo muy útil la meperidina y desaconsejables los demás opiáceos. La aspiración nasogástrica sólo es útil en pacientes con íleo o vómitos importantes, no habiéndose demostrado que mejore el dolor.

Parece que la extracción precoz de los cálculos biliares mediante CPRE, y no mediante cirugía, mejora el pronóstico en pacientes con pancreatitis grave.

No se ha demostrado el beneficio del uso de cimetidina, calcitonina, glucagón o somatostatina.

El lavado peritoneal durante 7 días puede ser útil en los pacientes con pancreatitis grave.

La antibioterapia de amplio espectro (imipenem) reduce la incidencia de sepsis en pacientes con pancreatitis necrotizante.

En los pacientes con tejido necrótico infectado se recomienda el desbridamiento quirúrgico.

10. HEMORRAGIA DIGESTIVA

Se clasifica en hemorragia digestiva alta (se manifiesta como hematemesis o melenas, y tiene su origen en el tracto gastrointestinal superior), y hemorragia digestiva baja (como rectorragia, teniendo su origen en el tracto gastrointestinal distal). Las causas más frecuentes de hemorragia digestiva alta son úlcera péptica, gastritis, esofagitis, síndrome de Mallory-Weiss y varices esofágicas. La hemorragia digestiva baja suele ser producida por hemorroides, neoplasias, enfermedad diverticular, angiodisplasia, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis isquémica y diarreas disenteriformes.

Evaluación

Debe valorarse el estado hemodinámico y del volumen intravascular. La hipotensión postural, definida como disminución de la presión sistólica de más de 10 mmHg o un aumento de la frecuencia cardíaca de más de 20 lpm, al pasar del decúbito supino a la bipedestación, indica una pérdida de sangre del 10 al 20%. La hipotensión en decúbito supino sugiere una pérdida >20%. Pérdidas de sangre mayores producen situación de shock con signos de mala perfusión periférica.

Deben obtenerse en todos los pacientes muestras de sangre para determinar la bioquímica sanguínea y los tiempos de coagulación y pruebas cruzadas, y reservar sangre por si es necesaria la transfusión. La hemoglobina y el hematocrito pueden ser normales inicialmente, tardando 8 horas en producirse el equilibrio entre los compartimentos extra e intravascular, dando datos poco fidedignos de los valores reales.

Tratamiento

Debe iniciarse de inmediato la restauración del volumen intravascular, canalizando dos vías de grueso calibre en venas periféricas, administrando suero salino

isotónico, Ringer-lactato o expansores del plasma. Si el estado del paciente es crítico, no disponiéndose de tiempo para realizar pruebas cruzadas, se iniciará infusión de sangre 0 negativo. Si existe coagulopatía se corregirá con plasma fresco congelado (4 unidades), y si existe trombopenia (cifras menores de 50.000), se transfundirán plaquetas.

En los pacientes en los que no está claro el origen alto o bajo de la hemorragia digestiva puede ser útil la inserción de una sonda nasogástrica y realizar un aspirado gástrico. Si es sanguinolento se asocia a un foco hemorrágico en el tracto digestivo superior. Si es negativo, no lo descarta totalmente, ya que puede ser que tenga un origen duodenal con ausencia de reflujo de sangre a través del píloro, o que la sonda se haya acodado, o que el paciente no esté sangrando en ese momento.

El método diagnóstico de elección en la hemorragia digestiva superior es la gastroscopia tan pronto como sea posible, que puede ser también terapéutica en numerosas ocasiones, como las varices esofágicas y las úlceras pépticas con sangrado activo. La cirugía se reserva a las hemorragias intratables o recidivantes.

En las hemorragias digestivas bajas se ha de realizar un examen rectal y una sigmoidoscopia para identificar el origen.

Si mediante las pruebas endoscópicas no se objetiva el origen de la hemorragia, está indicada la realización de una arteriografía para determinar el origen del sangrado, siendo posible en ocasiones el tratamiento simultáneo mediante embolización del vaso sangrante o administración de vasopresina intraarterial.

11. DIARREA AGUDA

La diarrea aguda puede ser producida por microorganismos, fármacos (colinérgicos, magnesio, quimioterápicos, antibióticos), enfermedad inflamatoria intestinal, colon irritable, impactación fecal y estrés. En los pacientes hospitalizados las causas más frecuentes de diarrea son la asociada a antibióticos (incluida la colitis pseudomembranosa por *C. difficile*), la inducida por fármacos y la impactación fecal.

Tratamiento general

Restricción de alimentos sólidos y reposición de líquidos por vía oral (si no es posible por vómitos, se realizará vía intravenosa). Existe tendencia a abusar del tratamiento con antidiarreicos inespecíficos (loperamida, difenoxilato), que pueden precipitar un megacolon tóxico en pacientes con infección bacteriana invasiva, y hay que usarlos con precaución en pacientes con asma, EPOC, glaucoma de ángulo cerrado o hipertrofia prostática.

1. COMA

Situación en la que no existe respuesta a los estímulos externos. Puede ser producido por daño hemisférico bilateral, lesión del tallo cerebral, fármacos (barbitúricos, benzodiacepinas, opiáceos), toxinas o alteraciones metabólicas (hipoglucemia, hiponatremia, hipoxemia, hipercapnia...).

Etiología

Lesiones cerebrales (hemorragias intraparenquimatosos, subdurales o epidurales, lesiones isquémicas, oclusión de senos venosos, neoplasias, abscesos e hidrocefalia), fármacos, encefalitis, meningitis, encefalopatía hipertensiva, alteraciones metabólicas (déficit de tiamina, encefalopatía hepática, uremia, hipo e hipernatremia, hipercalcemia, hipoxemia, hiper e hipocapnia, acidosis o alcalosis, hipo o hiperglucemia, insuficiencia suprarrenal, hiperfunción suprarrenal, panhipopituitarismo), hipo o hipertermia, epilepsia, hipertensión intracraneal, traumatismo craneoencefálico, etc..

Exploración

Es fundamental obtener la mayor cantidad de información sobre los antecedentes del paciente a partir de familiares o conocidos.

Se realizará una exploración completa fijándose en los siguientes signos, que pueden orientar hacia la etiología del coma:

— Temperatura: Elevada (42-44°C) en golpe de calor e intoxicación por anticolinérgicos. Hipotermia por alcohol, barbitúricos, hipoglucemia y mixedema.

— Tensión arterial: Elevada en encefalopatía hipertensiva, hemorragia cerebral e hipertensión intracraneal. Hipotensión en alcoholismo, barbitúricos, hipovolemia, sepsis y enfermedad de Addison.

— Valoración del nivel de conciencia mediante la escala del coma de Glasgow, que asigna puntuación al modo de realizar la apertura ocular, las respuestas verbales y motoras (véase tabla 13 de **Farmacología y Toxicología**).

— Patrón respiratorio: Cheyne-Stokes en lesiones supratentoriales y coma metabólico. Kussmaul (hiperventilación) en acidosis metabólica y respiración apnéustica o atáxica en lesiones del tallo cerebral.

— Exploración pupilar: Las pupilas tienen un tamaño de 2,5 a 5 mm. Si la exploración pupilar es normal, indica que el mesencéfalo superior se encuentra intacto. Una pupila mayor de 5 mm arreactiva sugiere lesión del mesencéfalo homolateral primaria o secundaria por compresión, siempre que se haya descartado el uso de un midriático local (atropina, escopolamina). La midriasis bilateral arreactiva ocurre en la encefalopatía anóxica, daño mesencefálico por herniación transtentorial o toma de anticolinérgicos. Las pupilas mióticas reactivas pueden aparecer en encefalopatías metabólicas, lesiones hemisféricas bilaterales, barbitúricos, narcóticos y daño protuberancial bilateral extenso.

— Movimientos oculares: El reflejo oculocefálico (ojos de muñeca) consiste en que al girar con rapidez la cabeza del paciente, los ojos se mueven de forma conjugada en dirección opuesta al movimiento de la cabeza. Su ausencia implica trastorno protuberancial o mesencefálico. Si no se puede realizar por traumatismo cervical es útil la prueba oculovestibular consistente en irrigar el tímpano con agua helada: los ojos se deben mover hacia el oído estimulado.

— La mirada desconjugada sugiere lesión del tallo cerebral.

— Posición corporal: Decorticación: consistente en la flexión y supinación de miembros superiores. Sugiere daño hemisférico bilateral. Descerebración: extensión de miembros superiores y pronación: implica daño en mesencéfalo o diencefalo.

— Respuesta a estímulos dolorosos: Si retira los miembros al dolor implica que el sistema corticoespinal se encuentra intacto.

Manejo del paciente comatoso

— Mantener la vía aérea permeable y valorar si precisa apoyo ventilatorio.

— Inmovilizar el cuello hasta asegurarse de que no existe lesión cervical.

— Canalizar una vía intravenosa.

— Realizar hemograma, bioquímica sanguínea, gasometría arterial, tiempos de coagulación, niveles de tóxicos en sangre y orina.

— Administrar 100 mg de tiamina y 1 g/kg de glucosa. Si no hay respuesta: naloxona (0,4 mg hasta 2 mg), y flumacénilo (0,3 mg, hasta 2 mg).

- Si hay signos de herniación, hiperventilar al paciente para mantener $p\text{CO}_2$ en torno 25-30 mmHg, administrar manitol (50-100 g en 20 minutos) y 10 mg de dexametasona.
- Realizar un scanner craneal lo antes posible.
- Si se sospecha meningitis, administrar antibioterapia antes de tener los resultados de la punción lumbar.

2. ENCEFALOPATIA HEPATICA

Producido por insuficiencia de la función hepatocelular, a la que con frecuencia se asocia la desviación de la circulación portal hacia la circulación sistémica, con lo que se produce el paso a la circulación general, y por tanto al cerebro, de compuestos de origen intestinal no metabolizados por el hígado, que producirán un trastorno neuronal, responsable del cuadro clínico de la encefalopatía hepática.

Puede ser producido por cualquier hepatopatía difusa aguda o crónica.

Clínica

Suele tener algún factor desencadenante como deshidratación, uso de medicación depresora del sistema nervioso central, infecciones, hemorragia gastrointestinal, estreñimiento o dieta hiperproteica. Existen varios grados de encefalopatía hepática (tabla 1). Progresivamente van apareciendo alteraciones del humor, torpeza, confusión, somnolencia, y, posteriormente, estupor y coma. A la exploración lo más llamativo es la presencia de fetor hepático, asterixis (pérdida de tono asimétrica y no rítmica al mantener las manos extendidas en flexión dorsal), hipe-reflexia y respuestas plantares extensoras.

GRADO	ESTADO MENTAL	ASTERIXIS	EEG
I	Confusión leve, lenguaje farragoso, euforia o depresión, alteración del sueño	Puede existir	Habitualmente normal
II	Confusión moderada, letargia	Existe	Anormal
III	Confusión marcada, lenguaje incoherente, dormido, pero se puede despertar	Existe	Anormal
IV	En coma, responde inicialmente a los estímulos dolorosos, después no lo hace	No existe	Anormal

Tabla 1: Grados de la encefalopatía hepática.

Tratamiento

- Administración de lactulosa (300 ml de lactulosa añadidos a 700 cc de agua, cada 8 horas) y neomicina (1-2 g en 100 ml de suero salino cada 8 horas) mediante enemas.
- Tratamiento del factor desencadenante.
- Restricción proteica.
- Mantener el aporte calórico y realizar control iónico frecuente.

3. CETOACIDOSIS DIABETICA

Se produce como consecuencia de un déficit de insulina, que producirá fundamentalmente hiperglucemia y aumento de la cetogénesis. Están predispuestos a ella fundamentalmente los diabéticos tipo I, pudiendo ocurrir, no obstante, en cualquier paciente diabético. Suele estar producida por un factor precipitante (generalmente infeccioso) o por la interrupción del tratamiento con insulina. La acidosis debida al aumento de la cetosis, la deshidratación y la hiperosmolaridad serán las responsables de la disminución del nivel de conciencia.

Clínica

La instauración es paulatina, manifestándose como pérdida de peso, sed, poliuria, hiperfagia, astenia, dolor abdominal y vómitos. En la exploración podemos encontrar sequedad de piel y mucosas, hipotensión, taquicardia, aliento cetósico (olor a manzanas) y respiración de Kussmaul.

El estudio de laboratorio mostrará hiperglucemia, acidosis metabólica, con anión gap aumentado, y cetonuria. Pueden aparecer alteraciones iónicas tales como hiponatremia, hiper o hipopotasemia, y elevación de la creatinina.

Tratamiento

Se determinará la glucemia con tiras reactivas cada 60 minutos y los iones plasmáticos con gasometría venosa cada dos horas. La cetonuria se medirá después de cada micción, teniendo en cuenta que puede persistir tiempo después de corregir la acidosis.

- Reposición hídrica: Se administra suero salino isotónico, el primer litro en una hora, con volúmenes adicionales según la producción de orina y la valoración clínica del nivel de hidratación. Si existe hipernatremia superior a 155 mEq/l puede ser útil el suero salino hipotónico al 0,45%. Cuando la glucemia cae por debajo de los 300 mg/dl se deben administrar soluciones con glucosa al 5%.

— Tratamiento de la acidosis: Se usará bicarbonato si el pH es inferior a 7,1, existe hiperpotasemia grave, o el paciente se encuentre en coma o shock. La infusión de bicarbonato se abandonará cuando el pH sea superior a 7,2.

— Corrección del déficit de potasio: Si no existen alteraciones electrocardiográficas sugerentes de hiperpotasemia se iniciará la administración de potasio a una velocidad de 10 mEq/h. Si el potasio plasmático es inferior a 4 mEq/l se elevará la velocidad de perfusión a 20 mEq/h.

— Insulina: Se administrará un bolo de 0,15 U/ kg por vía i.v., seguido de una perfusión intravenosa a razón de 6 U/hora. El ajuste de la dosis de insulina se hará teniendo en cuenta que la glucemia debe disminuir al menos 50 mg/dl cada hora. Si la respuesta es menor, se doblará la dosis de insulina.

— Aporte de glucosa: Una vez que se ha conseguido una cifra de glucemia inferior a 250 mg/dl se iniciará una perfusión de glucosa al 5-10%, teniendo en cuenta que hemos de administrar al menos 50 gramos de glucosa/24 h.

— Inicio de la ingesta oral: Se realizará tan pronto como el paciente tolere la alimentación. No se suspenderá el tratamiento con sueros e insulina i.v. hasta que esté corregida totalmente la cetoacidosis.

4. COMA HIPEROSMOLAR

Ocurre principalmente en pacientes con diabetes mellitus tipo II, caracterizándose por deshidratación intensa e hiperglucemia, sin cetoacidosis. Clínicamente, pueden aparecer convulsiones y hemiplejía transitoria. Datos de laboratorio característicos son la hiperglucemia, en rango bastante más altos que en la cetoacidosis, pudiendo llegar a 1000 mg/100 ml, hiperazoemia, hipernatremia e hiperosmolaridad.

Tratamiento

Se corregirá el déficit de volumen con suero salino isotónico hasta restablecer el volumen intravascular, de modo similar a la cetoacidosis. Se administrará potasio de la misma manera, siendo la principal diferencia la de que se requiere bastante menos insulina, iniciando su administración únicamente cuando se han pasado 2 ó 3 litros de suero y la glucemia se mantiene elevada, a un ritmo de perfusión de 3 U/h.

5. COMA HIPOGLUCEMICO

Se considera hipoglucemia cuando la glucemia plasmática es inferior a 50 mg/100 ml. El que aparezcan síntomas o no con esta cifra depende además de la

rapidez en la caída de la glucemia, su duración y la susceptibilidad personal. La causa más frecuente es el tratamiento de la diabetes con insulina o antidiabéticos orales. Otras causas son:

— Hipoglucemia postprandial: Por vaciamiento gástrico rápido, como consecuencia de intervenciones quirúrgicas (síndrome de dumping).

— Hipoglucemia de ayuno: Por insulinoma, administración de insulina o antidiabéticos orales, neoplasias (sarcomas, hepatomas, carcinoma gastrointestinal), hepatopatía, alcohol, E. de Addison, hipotiroidismo, hipopituitarismo, embarazo, ejercicio, etc..

Clínica

Los síntomas debidos a exceso de secreción de adrenalina son sudoración, temblor, taquicardia, ansiedad y hambre. Los debidos a la disfunción del sistema nervioso central son mareo, cefalea, visión borrosa, embotamiento mental, alteraciones del comportamiento, convulsiones y coma. Si la aparición de hipoglucemia es gradual predominan los síntomas de disfunción del sistema nervioso central, y si es súbita prevalece la clínica adrenérgica.

Para conocer si los síntomas de un paciente se deben a hipoglucemia, se ha de demostrar la tríada de Whipple: cifras bajas de glucosa, clínica atribuible a la misma y desaparición de los síntomas al corregir la hipoglucemia.

Tratamiento

En el paciente comatoso se administrará un bolo de glucosa de 25-50 ml de glucosa al 50% y posteriormente una solución glucosada al 5-10%, para mantener la glucemia por encima de 100 mg/dl. Si no se dispone de la ampolla de glucosa se puede administrar 1 mg de glucagón i.m. o s.c..

6. COMA UREMICO

Producido como consecuencia de la encefalopatía metabólica que se instaura en el transcurso de una insuficiencia renal, ya sea aguda o crónica. Los procesos más importantes causantes de insuficiencia renal y, por tanto, posibles productores de coma urémico son: nefropatías glomerulares primarias y secundarias, nefropatías tubulares, nefroangiopatías y uropatías obstructivas.

La etiopatogenia del coma urémico es desconocida; la urea no origina alteraciones nerviosas por sí sola; las sustancias tóxicas retenidas pueden aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica; los trastornos osmolares y los

hidroelectrolíticos no explican por sí solos este síndrome; el exceso de hormona paratiroidea parece influir también en la patogenia.

Clínica

Instauración lenta del coma, que generalmente es un coma superficial, apareciendo inicialmente incapacidad para concentrarse, somnolencia, insomnio, pérdida de memoria, hipo, calambres y fasciculaciones. Posteriormente aparecen mioclonías y asterixis, finalizando con estupor, convulsiones y coma.

En la exploración se evidencia hiperventilación (por la acidosis metabólica), alteraciones cutáneas (escarcha urémica), aliento urémico, hipertensión arterial.

El laboratorio nos muestra elevación de la creatinina y la urea plasmática, así como acidosis metabólica.

Tratamiento

— Medidas dietéticas: Deberán ajustarse según el estado y la situación clínica de cada enfermo. En general, se recomienda la dieta de 0,6 g/kg de peso de proteínas. El valor calórico se complementa a expensas de hidratos de carbono y grasas hasta un mínimo de 2.500 calorías diarias.

— Corrección de los trastornos hidroelectrolíticos.

— Tratamiento de la anemia, osteodistrofia urémica, hipertensión arterial, etc..

— Diálisis peritoneal y hemodiálisis: Es el tratamiento de elección en las nefropatías avanzadas irreversibles, tanto para prevenir el coma urémico como para tratarlo si ya estuviera instaurado, permitiendo largas supervivencias en estos enfermos. También es el tratamiento de elección en situaciones agudas que comprometen la vida, tales como edema agudo de pulmón, hiperpotasemias graves, etc..

— Trasplante renal.

7. ENCEFALOPATIA ANOXICA

Producida por ausencia de oxígeno en el cerebro, secundaria a insuficiencia respiratoria o hipotensión, que pueden ser debidas a estados de shock, paro cardíaco, infarto agudo de miocardio, ahogamiento, intoxicación por CO, trastornos en los músculos de la respiración o en los centros nerviosos que los controlan, etc..

Clínica

En las situaciones de hipoxia (incluso a niveles de pO_2 de 20 mmHg) es rara la abolición de la conciencia. Cuando se consigue restablecer el aporte de oxígeno en 3 a 5 minutos tras la aparición de la anoxia, es posible conseguir la recuperación. Si la anoxia persiste más allá de este tiempo, existirá daño permanente grave al cerebro. Son signos sugerentes de muerte cerebral las pupilas dilatadas que no responden a la luz, la ausencia de reflejos del tallo cerebral y de respiración y un electroencefalograma isoelectrico. Los pacientes con menor grado de lesión mejoran después de un período de coma. Los síndromes posthipóxicos que se encuentran con mayor frecuencia son coma vegetativo persistente, demencia con signos extrapiramidales, parkinsonismo, coreoatetosis, ataxia cerebelosa, y estado amnésico de Korsakoff.

Tratamiento

Una vez que se determina la situación de anoxia en un paciente habrá que realizar cuanto antes las maniobras de reanimación cardiopulmonar. Cuanto más tiempo se tarde en recuperar al paciente, más frecuentes serán las secuelas.

8. ENCEFALOPATIA HIPERCAPNICA

Debida a estados crónicos de elevación de pCO_2 , tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades pulmonares con fibrosis.

Clínica

Cefalea frontal y occipital persistente, disminución de la capacidad intelectual, amnesia, somnolencia, estupor y coma. Son frecuentes los movimientos involuntarios (temblores, convulsiones, asterixis). En el fondo de ojo puede aparecer papiledema, y el EEG muestra enlentecimiento de la actividad cerebral.

Tratamiento

Se precisa la ventilación forzada con un respirador de presión positiva intermitente. Cuando el CO_2 está muy elevado en sangre, puede que sólo funcione el estímulo respiratorio originado por la hipoxia, por lo que la pO_2 no se deberá elevar por encima de los 50-55 mmHg en el paciente con respiración espontánea. Se ha de poner tratamiento específico para el proceso desencadenante como la insuficiencia cardíaca, el broncoespasmo o la infección respiratoria.

9. ACCIDENTES CEREBROVASCULARES

De las diversas afecciones del sistema nervioso central, las más frecuentes son la circulatorias. Son lesiones focales de origen agudo causadas por trastornos

de los vasos que irrigan el cerebro. Según su mecanismo patogénico se pueden clasificar en: 1. Oclusión arterial: trombosis, embolia cerebral y arteritis infecciosa (lúes meningovascular) o autoinmune (panarteritis nodosa, lupus eritematoso sistémico, etc.). 2. Hemorragia intracraneal: hemorragia intracerebral y subaracnoidea.

El factor patogénico común en todos estos procesos es la isquemia del territorio correspondiente al vaso o vasos afectados, que en ocasiones será debida a la oclusión mecánica de la luz; en otras a la solución de continuidad de la arteria, en cuyo caso, además de la isquemia se añadirá la dislaceración del tejido adyacente a consecuencia de la hemorragia; y, finalmente, a alteraciones hemodinámicas generales que producirán en el territorio afectado una modificación de la permeabilidad vascular, con la consiguiente tendencia a la producción de edema cerebral.

Clínica

Los accidentes isquémicos cerebrovasculares embólicos ocurren de modo súbito, mientras que los trombóticos suelen ir precedidos por síntomas transitorios (AITs). En los siguientes esquemas resumimos las características clínicas y diagnósticas más importantes de cada uno de los ACV mas representativos, y los síntomas según la localización de la lesión (tablas 2 y 3).

Ante un accidente cerebrovascular agudo es fundamental una correcta anamnesis y una buena exploración física, acompañadas de examen del fondo de ojo. Para el diagnóstico definitivo nos será útil la tomografía axial computerizada y/o la resonancia magnética. La arteriografía es útil para la localización de aneurismas vasculares.

Tratamiento

Sus objetivos son la prevención de un infarto cerebral en el caso del AIT, y prevenir el empeoramiento en el caso del infarto ya instaurado.

— Tratamiento del AIT: Administrar antiagregantes plaquetarios (AAS:100-500mg/24 h, o si existe contraindicación o se trata de un AIT en paciente ya antiagregado, ticlopidina 250 mg/12 h). Control de los factores de riesgo (HTA, diabetes, hipercolesterolemia, tabaquismo), tratamiento de la patología de base (estenosis carotídea, cardiopatía ...). Si se repiten los AITs a pesar de la antiagregación, administrar anticoagulantes (heparina seguida de cumarínicos).

— Tratamiento del infarto cerebral establecido:

CLINICA Y DIAGNOSTICO DE LOS ACCIDENTES CEREBROVASCULARES										
	Edad y sexo	Antecedentes	Forma de comienzo	Evolución de los síntomas	Pérdida de conciencia	Rigidez de nuca	LCR	Fondo de ojo	TAC	Angiografía
Trombosis cerebral	50-80 años, ambos sexos	Accidentes isquémicos transitorios. Arteriosclerosis, infartos cerebrales previos	Gradual. Generalmente en reposo	Lenta, gradual. Remisiones parciales o totales entre episodios	Moderada	No	Claro	Vasos normales o arterias escleróticas	Hipodenso	Arteriosclerosis
Embolia	25-70 años, más en mujeres	Estenosis mitral, arritmias, infarto miocárdio. ¿flebitis?	Súbita. En reposo o al hacer un esfuerzo	Se establecen rápidamente. Hemiplejía frecuente	Moderada	No	Claro	Normal, a veces microembolias	Hipodenso	Stop
Hemorragia cerebral	40-65 años, más en varones	Hipertensión arterial, cardiopatía hipertensiva	Brusco y situación de estrés	Rápida. Hemiplejía frecuente	Coma precoz	A veces	Hemorragia con frecuencia	Retinopatía hipertensiva	Hipertenso	Vaso ocluido y extravasación
Hemorragia subaracnóidea	10-45 años	Cefalea	Muy brusca con cefalea intensa durante un esfuerzo	Rápida. Hemiplejía poco frecuente. Afectación de pares craneales	Coma frecuente	Intensa	Hipertenso y siempre hemorrágico	Edema de pupila	Sangre en fisuras	Aneurisma

Tabla 2: Diagnóstico diferencial de los accidentes cerebrovasculares.

CLINICA Y DIAGNOSTICO DE LOS ACCIDENTES CEREBROVASCULARES				
	Signos oftalmológicos	Déficit motor y sensitivo	Afasia	Conciencia y otros
Oclusión A. cerebral media en su totalidad	Parálisis ipsilateral, hemianopsia	Hemiplejía, hemianestesia	Afasia global	
Oclusión A. cerebral media profunda		Hemiplejía, hemianestesia	Afasia transcortical, motora o sensitiva	
Oclusión A. cerebral media parasilviana		Hemiparesia, anestesia en mano.	Afasia de conducción	Dispraxia constructiva
Oclusión A. cerebral media división superior	Parálisis ipsilateral	Hemiplejía, hemianestesia	Afasia de Broca	
Oclusión A. cerebral media división inferior	Hemianopsia o cuadrantanopsia superior contralateral		Afasia de Wernicke	Dispraxia constructiva
Oclusión A. cerebral arterial anterior total		Hemiplejía	Afasia motora transcortical o motora y sensorial	Dispraxia
Hemorragia en núcleo caudado	Miosis ipsilateral, desviación conjugada hacia la lesión, ptosis palpebral	Hemiparesia con frecuencia transitoria		Confusión
Hemorragia en putamen	Desviación conjugada hacia la lesión	Hemiparesia, hemianestesia	Presente en lado izquierdo	Disminución de conciencia
Hemorragia en tálamo	Miosis areactiva, desviación hacia abajo y adentro de la mirada	Hemiparesia, hemianestesia	Presente en lado izquierdo	
Hemorragia en sustancia blanca de lóbulo occipital	Hemianopsia contralateral	Hemiparesia leve y transitoria		
Hemorragia en protuberancia	Miosis, ausencia de movimientos verticales	Tetraplejía		Coma
Hemorragia cerebelosa	Miosis ipsilateral, desviación contralateral			Ataxia
Tabla 3: Sintomatología de las oclusiones arteriales y hemorragias cerebrales.				

— Medidas generales: Evitar bajar la TA rápidamente en los primeros días si existe HTA. Mantener al paciente tumbado ligeramente incorporado para evitar aspiraciones. En los primeros días evitar líquidos glucosados o con exceso de agua libre, ya que favorecen el edema cerebral. Colocar sondaje vesical y/o nasogástrico si se precisa. Comenzar fisioterapia y rehabilitación lo antes posible. En el caso

de aparición de edema cerebral, lo más eficaz es mantener al paciente ligeramente deshidratado, y la administración de manitol.

— Tratamiento anticoagulante: La heparina previene la propagación y formación del coágulo, por lo que es útil para prevenir la extensión de la lesión, si no existe contraindicación de anticoagulación (hipertensión descontrolada, coagulopatía, varices esofágicas, úlcus activo, etc) y la lesión no es muy amplia, ya que los infartos hemisféricos amplios tienen tendencia al sangrado dentro de la zona infartada. Tras la fase aguda, es útil la anticoagulación oral con cumarínicos.

— Endarterectomía carotídea: El tratamiento de elección en pacientes con AIT embólico o infarto de pequeño tamaño debido a una estenosis >70% en el origen de la carótida interna. En pacientes con lesiones de menor tamaño, la anticoagulación con cumarínicos puede ser mejor, aunque hay estudios en marcha para determinar cuál es la mejor estrategia en estos pacientes.

En los casos de pacientes asintomáticos con estenosis carotídea la mejor medida puede ser la antiagregación con aspirina.

— Tratamiento de la hemorragia intracerebral: Mantener la TA en torno 140-160/90. Administrar manitol si existe aumento de la presión intracraneal secundaria al hematoma y el edema. En el caso de hemorragias cerebelosas agudas casi siempre está recomendada la cirugía para evitar la compresión del tronco cerebral. En los hematomas intracerebrales, raramente está indicada la cirugía.

— Tratamiento de la hemorragia subaracnoidea: Sedación y analgesia, junto con tratamiento profiláctico de las convulsiones. Nimodipino para prevenir el vasoespasmo que puede ocurrir entre los días 4-14 después de la presentación de la hemorragia subaracnoidea. Cirugía del aneurisma roto en los 3 primeros días si el paciente se encuentra en buena situación clínica o tras 2 semanas de tratamiento en los pacientes con mayor deterioro.

10. EPILEPSIA

Se denomina crisis epiléptica a la descarga brusca, sincrónica y anárquica de un grupo de neuronas. Varían de breves pérdidas de atención (crisis de ausencia) a alteraciones motoras, sensitivas o psicológicas (crisis parciales) o pérdidas prolongadas de conciencia con actividad motora convulsiva (crisis tónico-clónicas).

10.1. Clasificación Internacional de las crisis epilépticas

Crisis parciales (comienzo local)

Crisis parciales simples (sin alteración de la conciencia).

- Con síntomas motores.
- Con síntomas somatosensitivos.
- Con síntomas vegetativos.
- Con síntomas psicológicos.

Crisis parciales complejas (con alteración de la conciencia).

- Simples parciales al inicio, seguidas de alteración de la conciencia.
- Alteración de la conciencia desde el principio.

Crisis parciales con posterior evolución a crisis generalizadas.

Crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas)

- Crisis de ausencia: típicas o atípicas
- Crisis mioclónicas
- Crisis clónicas
- Crisis tónicas
- Crisis tónico-clónicas
- Crisis atónicas

Crisis no clasificadas

El diagnóstico se realiza mediante electroencefalograma en situación basal, o empleando técnicas de activación: hiperventilación, fotoestimulación, privación de sueño o activación farmacológica. Para distinguir la epilepsia primaria de la secundaria a procesos orgánicos son útiles las técnicas de imagen como la tomografía computerizada y la resonancia magnética.

10.2. Crisis parciales o focales

Aparecen por la activación de neuronas en un área de la corteza cerebral. En las crisis parciales simples no hay alteración de la conciencia y en las complejas sí. Las crisis parciales simples pueden ser motoras, sensoriales, vegetativas o psíquicas. La crisis jacksoniana se caracteriza por comenzar los movimientos en los dedos de una mano, en un lado de la cara o en el pie y se van extendiendo al resto de músculos del mismo lado del cuerpo. Son debidas a un foco localizado en la corteza motora contralateral que se irradia por contigüidad a otras áreas adyacentes.

La crisis parcial compleja se caracteriza por cambios episódicos del comportamiento en los que el sujeto pierde la conciencia del contacto con el ambiente. Suelen ir precedidos de un aura y posteriormente cesa la actividad normal, con aparición de alguna actividad motora repetitiva (tales como chuparse los labios,

deglutir) conocidos como automatismos. En ocasiones consisten en movimientos complicados (como tocar un instrumento). En los periodos intercríticos el EEG puede ser normal. Tratamiento: son de elección la carbamazepina y la fenitoína. Pueden ser útiles los barbitúricos y el ácido valproico.

10.3. Crisis generalizadas primarias

La crisis tónico-clónica dura unos minutos, comenzando con pérdida brusca de conciencia y caída al suelo, seguida de las siguientes fases: 1. Tónica de 10 a 20 segundos, en la que se produce contractura tónica bilateral y generalizada, pudiendo existir mordedura de la lengua, cianosis e incontinencia de esfínteres. 2. Una fase clínica de uno a varios minutos, caracterizada por convulsiones. 3. Un periodo de postcrisis de 15 a 60 minutos de duración, en el que el paciente está somnoliento e incoherente. Para el tratamiento son útiles fenobarbital, difenilhidantoína carbamacepina, y ácido valproico.

En las crisis de ausencia o petit mal, el individuo, inconsciente, queda inmóvil, sin responder a órdenes. Tras unos segundos se recupera totalmente, reanudando sus actividades. Estos episodios pueden repetirse hasta 100 veces en un día. El tratamiento de elección es etosuximida o ácido valproico.

10.4. Status epilepticus

El status tónico-clónico generalizado es una emergencia médica vital. Se debe colocar al paciente tumbado, con protección de la lengua y de la cabeza.

Administrar oxígeno.

Cateterizar una o dos vías intravenosas y administrar 50 ml de suero glucosado al 50% y 100 mg de tiamina i.v.

Para el tratamiento inmediato se administrarán bolos de 5 mg de diazepam, hasta un máximo de 30 mg. A la vez, se administrará fenitoína 15-20 mg/kg i.v. a una velocidad <50 mg/minuto. Si a pesar de estas medidas persisten las crisis se puede utilizar fenobarbital.

Si las crisis tónico-clónicas no pueden ser controladas en 30-60 minutos existe alto riesgo de secuelas neurológicas, por lo que se procederá a anestesiarse al paciente para frenar la crisis.

1. INSUFICIENCIA SUPRARRENAL AGUDA

Puede producirse por una intensificación de una insuficiencia adrenal crónica, generalmente precipitada por infección o estrés quirúrgico. En otras ocasiones se produce por hemorragia suprarrenal bilateral masiva o en la sepsis meningocócica.

Clínica

Aparición de náuseas, vómitos, dolor abdominal, somnolencia, debilidad y shock hipovolémico. Analíticamente se puede encontrar hipoglucemia, hiperkaliemia e hiponatremia.

Tratamiento

Se iniciará una perfusión intravenosa de glucosa y salino, con un bolo i.v. de 100 mg de cortisol, seguido de una infusión de 100-200 mg en 24 horas. El tratamiento de la hipotensión consiste en la reposición de los glucocorticoides y el suplemento importante de líquidos. Se intentará localizar y tratar el proceso desencadenante de la crisis.

CAPITULO VI TRASTORNOS ELECTROLITICOS

1. HIPERKALIEMIA

Etiología

Insuficiencia renal, disminución del volumen circulante, hipoaldosteronismo, diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamterene, amiloride), acidosis, daño tisular, diabetes mellitus, exceso de ingestión.

Clínica

Debilidad muscular y arritmias cardíacas potencialmente letales, cuya primera manifestación es la aparición de ondas T picudas, seguida de prolongación del intervalo PR y ensanchamiento del complejo QRS.

Tratamiento

- Si existen alteraciones cardíacas: gluconato cálcico al 20%: 1 ampolla en 100 cc de salino en 15 minutos. Se puede repetir a los 5 minutos si es preciso.
- 10 unidades de insulina disueltas en 500 ml de glucosado al 10 %.
- 250-500 ml de bicarbonato 1/6 M en 30-60 minutos.
- Furosemida: 20 mg. i.v..
- Resinas de intercambio iónico: 20 g/6-8 h vía oral o también en enemas (50 g en 50 ml de sorbitol al 70% añadidos a 100 ml de agua).

2. HIPOKALIEMIA

Etiología

Pérdidas gastrointestinales, alcalosis metabólica, diuréticos, hiperaldosteronismo, enfermedades tubulares, hipomagnesemia.

Clínica

Debilidad muscular, que en casos graves puede llevar a parálisis flácida con arreflexia y rabdomiolisis. En el ECG aparece aplanamiento o inversión de la onda T, con prominencia de la onda U.

Tratamiento

En casos leves basta con una dieta rica en frutas y verduras y suplementos orales de potasio. En los casos más graves se ha de reponer por vía i.v., no administrando más de 20 mEq/hora.

3. HIPERNATREMIA

Etiología

Pérdidas cutáneas, digestivas o pulmonares, diabetes insípida, alteraciones hipotalámicas, diuresis osmótica, hiperaldosteronismo, S. Cushing.

Clínica

Alteraciones del sistema nervioso central como confusión, irritabilidad muscular (calambres, convulsiones), obnubilación y coma.

Tratamiento

Reposición hídrica con solución salina en caso de hipotensión. Inicialmente se puede administrar salino hipotónico (0,45 %). El cálculo de agua libre o glucosado al 5% a administrar se calcula con la siguiente fórmula: $(\text{Na plasmático}/140 \times 60 \% \text{ peso}) - 60 \% \text{ peso}$. Se ha de reemplazar la mitad del déficit calculado en las primeras 24 horas.

4. HIPONATREMIA

Etiología

— Hipovolémica: Por pérdidas gastrointestinales, renales o insuficiencia suprarrenal.

— Normovolémica: Por insuficiencia renal, secreción inadecuada de ADH (dolor, neoplasias, fármacos, patología del sistema nervioso central), déficit de esteroides, hipotiroidismo, polidipsia o esencial (síndrome de la célula enferma).

— Hipervolémica: Insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, cirrosis, síndrome nefrótico).

Clínica

Se caracteriza por disfunción neurológica, estando el paciente letárgico, confuso o comatoso. Si ocurre rápidamente pueden aparecer convulsiones e irritabilidad. Raramente aparecen síntomas con niveles por encima de 125 mmol/l.

Tratamiento

El cálculo de sodio a administrar se realiza multiplicando el déficit de sodio (en mEq/l) por 60% del peso corporal. No aumentar más de 1 mEq/l/h, ni más de 12 mEq/l en las primeras 24 horas, por el riesgo de desencadenar una mielinolisis central pontina.

5. HIPERCALCEMIA

Etiología

— Asociada a las paratiroides: Hiperparatiroidismo primario, tratamiento con litio, hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

— Asociada a neoplasias: Por tumores hematológicos, y tumores sólidos con metástasis o por mediación humoral de la hipercalcemia.

— Asociada a vitamina D: Intoxicación por vitamina D, sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas, hipercalcemia idiopática de la infancia.

— Aumento de la renovación ósea: Hipertiroidismo, inmovilización, tiazidas, intoxicación por vitamina A.

— Asociada a insuficiencia renal: Hiperparatiroidismo secundario grave, intoxicación por aluminio, síndrome de leche y alcalinos.

Clínica

Náuseas, vómitos, anorexia, poliuria, debilidad, fasciculaciones, arritmias, con acortamiento del intervalo QT.

Tratamiento

- Hidratación, con expansión del volumen intravascular con 5-6 l de suero salino isotónico más furosemida a dosis de 100 mg/1-2 h.
- Plicamicina: 25 mg/kg en bolo o en infusión lenta.
- Pamidronato: 60-80 mg i.v. en dosis única.

- Calcitonina: 2- 8 U/kg i.v o i.m..
- Esteroides: 40-100 mg v.o. de prednisona en 4 dosis diarias.

6. HIPOCALCEMIA

Etiología

- Con PTH elevada: Déficit de vitamina D, hipofosfatemia, osteítis fibrosa quística, pseudohipoparatiroidismo, insuficiencia renal.
- Con PTH disminuída: Hipoparatiroidismo idiopático o adquirido (post-cirugía, postradioterapia, infiltrativo), hipomagnesemia.

Clínica

Parestesias distales, tetania latente (demostrable por los signos de Trousseau y Chvostek), espasmos laríngeo y carpopedal, alargamiento del intervalo QT.

Tratamiento

Gluconato cálcico al 10% (20 ml i.v. en 10-15 minutos), seguido de 60-80 mg de gluconato cálcico al 10% en 1000 ml de glucosado al 5% a 0,5-2 mg/kg/h.

CAPITULO VII URGENCIAS UROLOGICAS

1. COLICO NEFRITICO

Producido por la movilización de un cálculo renal, que ocluye la unión ureteropélvica o pasa al uréter, produciendo dolor y obstrucción.

Clínica

El dolor comienza de modo gradual, generalmente en el flanco, aumentando de intensidad en 20-60 minutos. Es un dolor muy intenso que puede irradiarse desde la región lumbar, siguiendo el trayecto del uréter correspondiente, a la región vesical, genitales o cara interna del muslo del mismo lado. Suele ser de carácter cólico y puede acompañarse de vómitos, polaquiuria, disuria y hematuria. La duración puede ser muy breve o prolongarse hasta varios días.

El sedimento de orina suele objetivar microhematuria, y puede mostrar cristales de los elementos componentes del cálculo. La presencia de cálculos puede detectarse en la radiología si éstos son radioopacos (oxalato, fosfato y cistina). La urografía intravenosa y la pielografía objetivarán exactamente dónde se encuentra el cálculo. La ecografía puede ser útil y no exige la inyección de contraste.

Las complicaciones que pueden aparecer son la infección, con piodonefrosis y sepsis, hidronefrosis e insuficiencia renal.

Tratamiento

a) Del ataque agudo

Consiste en la hidratación del paciente, y la administración de analgesia (dipirona magnésica: 2g i.v., diclofenaco: 75 mg/8 h i.m., petidina: 25-100 mg). Si existe fiebre o datos de infección en el sedimento se administrarán antibióticos, siendo precisa la toma de una muestra para cultivo. En caso de obstrucción se extraerá el cálculo, bien de forma quirúrgica, por cistoscopia si el cálculo está distal o mediante litotripsia.

b) De las causas determinantes de la formación de cálculos

- Cálculos de calcio: La hipercalciuria idiopática es la causa más frecuente de nefrolitiasis. El tratamiento se basará en la administración de diuréticos tiacídicos.

En los casos de hiperoxaluria idiopática se recomienda la administración de piridoxina. Si la hiperoxaluria es por exceso de absorción, es útil la colestiramina o el calcio oral.

- Cálculos de ácido úrico: Se recomienda alcalinizar la orina para mantener el pH urinario por encima de 6,5 (con 5 gramos de bicarbonato sódico cada 12 horas y/o acetazolamida por la noche) y la administración de alopurinol.

- Cálculos de cistina: Se ha de alcalinizar la orina y aumentar la ingesta hídrica. Si estas medidas fracasan es útil la D-penicilamina.

- Cálculos de estruvita: Producidos por infección por *Proteus*. El tratamiento consiste en la administración de cloruro amónico y antibioterapia en los casos de infecciones agudas.

2. PIELONEFRITIS AGUDA

Producida por infección del tracto urinario superior. Los gérmenes más frecuentes son los gramnegativos, con *E. coli* responsable del 80% de las infecciones. Otros gérmenes son: *Enterobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterococcus* y *S. aureus*. Es más frecuente en mujeres activas sexualmente, y si aparece en hombres, hay que descartar que exista alguna malformación del tracto urinario.

Clínica

Fiebre elevada, con escalofríos, náuseas y vómitos. Puede aparecer disuria y polaquiuria. A la exploración destaca dolor a la percusión con el puño en el flanco. En el sedimento de orina aparece piuria y bacteriuria, y el sistemático de sangre muestra leucocitosis.

Tratamiento

Hidratación, administración de antitérmicos y analgésicos. En las mujeres con pielonefritis no complicada suele ser producida por *E.coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* o *S. saprophyticus*, siendo útil un tratamiento de 14 días con trimetoprim-sulfametoxazol, una quinolona o una cefalosporina. En aquellos casos en que el paciente está más afectado o existen vómitos, conviene que el tratamiento sea intravenoso los primeros días, así como en el caso de embarazo.

1. POLITRAUMATISMOS

El 50% de las muertes ocurren en el lugar del accidente, y el 30% a las pocas horas de ocurrir la lesión. Se debe actuar siguiendo el ABC de la resucitación (vía aérea, ventilación y circulación).

La resucitación tiene dos componentes: la investigación inicial y la resucitación inicial, y la investigación secundaria y la continuación de la resucitación.

1.1. Investigación primaria

— Ventilación: Si existe coma o shock se ha de practicar de forma inmediata la intubación endotraqueal, procurando no hiperextender o flexionar la columna cervical.

— Circulación: Un paciente con las extremidades frías y pálidas, con pulso filiforme y afectación del estado mental se encuentra en shock. Si las venas del cuello están colapsadas se ha de pensar en shock hipovolémico. Si se encuentran distendidas habrá que descartar neumotórax a tensión, taponamiento cardíaco, embolismo aéreo, contusión miocárdica o infarto de miocardio. En el paciente con shock hipovolémico en el que no aparece foco aparente de hemorragia, ésta se puede encontrar en la cavidad pleural, el muslo y el abdomen (retroperitoneo y pelvis). Tras la cateterización de una vía (mejor dos) intravenosa periférica, se procederá a la administración de líquidos, comenzando con soluciones salinas, y sangre del grupo 0 negativo en el paciente que requiera transfusión de forma inmediata. La cantidad de líquido a administrar será la suficiente para producir orina a 0,5 ml/kg/hora y mantener la perfusión periférica.

— Estado neurológico: Habrá que valorar nivel de conciencia, tamaño y reactividad pupilar, movimientos oculares y respuestas oculo vestibulares, respuestas motoras, patrón de respiración y sensibilidad periférica.

Las pruebas diagnósticas a efectuar en esta primera fase son una radiografía torácica, una radiografía lateral de la columna cervical y una radiografía de la pelvis.

1.2. Investigación secundaria

Una vez que el paciente se mantiene hemodinámicamente estable se procederá a realizar:

— Estudios diagnósticos: CT craneal en pacientes con traumatismos craneoencefálicos, arteriografía o ecografía transesofágica para evaluar un ensanchamiento mediastínico, ecografía abdominal o lavado peritoneal para la evaluación del abdomen. En pacientes con fracturas pélvicas importantes o sangrado considerable del meato uretral se debería realizar una cistografía previamente al sondaje vesical.

— Prioridades quirúrgicas: Lo primero a tratar son las lesiones cerebrales. Las lesiones torácicas pueden ser tratadas a la vez que las cerebrales. Las lesiones vasculares periféricas son las terceras en prioridad para la cirugía y las lesiones ortopédicas las cuartas. Lo ideal es fijar las extremidades en las primeras 24 horas tras la lesión. Las lesiones maxilofaciales reciben la quinta prioridad.

1.3. Protocolo de manejo del paciente traumatológico

— Fase prehospitalaria

1.º Control de la vía aérea, con ventilación asistida en el paciente inconsciente, en shock o con hipoventilación. Toracocentesis medioclavicular en el segundo espacio intercostal si existen neumotórax a tensión o enfisema subcutáneo.

2.º Evaluación de la actividad cardíaca: Pulsos carotídeos y femorales, maniobras de RCP en ausencia de pulsos, monitorización electrocardiográfica y control de la tensión arterial sistólica. Administración de líquidos intravenosos.

3.º Colocación de collarín cervical si inconsciencia o sospecha de traumatismo cervical, valoración con la escala del coma de Glasgow (pág. 331), vendaje de heridas y control de hemorragia, reducción e inmovilización de fracturas y comunicación al centro hospitalario de la próxima llegada del paciente.

— Fase hospitalaria

1.º Evaluación general: Patrón ventilatorio, consciencia, movimientos activos de los miembros, pulso y presión arterial. Reevaluación de todas las técnicas prehospitalarias (intubación, toracocentesis), tomar muestras de sangre para sistemático, bioquímica y pruebas cruzadas.

2.º Evaluación neurológica: Si Glasgow <8, sedación-relajación muscular y ventilación asistida.

3.º Paciente en estado de shock: Administrar sustituto del plasma, sangre O negativa, colocar vía venosa central.

4.º Sonda nasogástrica, radiografía de tórax, columna cervical y pelvis. Toracocentesis si neumotórax o hemotórax. Colocar sonda vesical.

5.º Si el shock persiste, y no se aprecia pérdida de sangre externa: Lavado peritoneal o ecografía abdominal.

6.º Si la situación circulatoria se estabiliza completar la exploración del paciente, realizar CT cráneo si preciso, y resto de pruebas radiológicas, así como valoración por los especialistas precisos (oftalmólogo, otorrino, maxilofacial).

7.º Cirugía urgente si lo precisa.

8.º Profilaxis antitetánica y antibioterapia profiláctica si indicada.

2. TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO

Es la principal causa de muerte en los menores de 24 años.

Clasificación

Las hemorragias intracraneales secundarias a traumatismos craneoencefálicos se clasifican en 3 categorías según su localización anatómica.

— Los hematomas epidurales ocurren entre la dura y la parte interna del cráneo, generalmente producidos por una laceración de la arteria meníngea media después de una fractura lineal del hueso temporal.

— Los hematomas subdurales ocurren entre la superficie interna de la dura y las leptomeninges. Suelen ser de origen venoso y se asocian a contusiones del cerebro subyacente.

— Los hematomas intracerebrales pueden ocurrir en el sitio opuesto al impacto.

Evaluación

Es importante recoger todos los detalles del accidente, así como conocer la existencia náuseas, vómitos, cefalea y convulsiones.

Clasificación de los pacientes con traumatismo craneoencefálico:

— De bajo riesgo: Los pacientes asintomáticos, o con cefalea, mareo o lesión del cuero cabelludo.

— De riesgo intermedio: Aquéllos con alteración del nivel de conciencia en el momento de la lesión o posteriormente, cefalea progresiva, intoxicación alcohólica o por otro tipo de drogas, historia inadecuada, menores de dos años, convulsión postraumática, vómito, amnesia postraumática, traumatismo múltiple, lesión facial grave, signos de fractura basilar, o posibles fracturas deprimidas.

— De alto riesgo: Nivel de conciencia deprimido no claramente por alcohol o drogas, signos neurológicos focales, disminución progresiva del nivel de conciencia, traumatismo penetrante o fractura deprimida.

A excepción de los pacientes del grupo de bajo riesgo, todos los demás pacientes deberían realizarse un TC craneal. Los pacientes con una escala de Glasgow <8 están por definición en coma.

Tratamiento

— Mantener la permeabilidad de la vía aérea y proceder a intubación si es preciso.

— Administración de salino hipertónico (ayuda a disminuir la presión intracraneal) o Ringer lactato hasta que esté disponible la sangre adecuada.

— Mantener la TA sistólica por encima de 80 mmHg para mantener la perfusión cerebral.

— Hiperventilación: La hipocapnia reduce el flujo cerebral y por tanto la presión intracraneal. Mantener $pCO_2 < 25$ mmHg.

— Manitol si hay signos de herniación transtentorial incipiente (coma y asimetría pupilar).

— Monitorizar presión intracraneal si tras la resucitación el paciente mantiene un Glasgow <8.

— En el caso de hematomas epidurales y subdurales, la mayoría requieren drenaje quirúrgico inmediato.

3. QUEMADURAS

Son lesiones producidas en los tejidos por acción del calor. Dentro de ellas pueden establecerse varios grados:

— Quemaduras de primer grado: Afectan únicamente la epidermis. Se caracterizan por eritema que blanquea a la presión y dolor. Curan en pocos días, sin dejar cicatriz.

— Quemaduras de segundo grado: Producen destrucción de la epidermis y afectan la dermis.

a) De segundo grado superficiales: Afectan únicamente la mitad externa de la dermis, blanquean a la presión, son dolorosas y aparecen vesículas. Curan sin cicatriz en dos semanas.

b) De segundo grado profundas: Afectan la mitad interna de la dermis, no blanquean a la presión, y pueden ser o no dolorosas. Producen cicatriz.

— Quemaduras de tercer grado: Se caracterizan por la destrucción total de la epidermis y dermis, con extensión a los tejidos subcutáneos. No blanquean a la presión, ni son dolorosas, pudiendo aparecer más pálidas que el tejido de alrededor. La curación es lenta y produce cicatrización.

Para calcular la extensión de la superficie corporal afectada se realiza por la regla de los nueve: cabeza 9%, tronco anterior 18%, posterior 18%, miembro superior 9%, miembro inferior 18%, periné 1%. También puede calcularse conociendo que la palma de la mano representa un 1%.

Los pacientes con quemaduras menores (de 2.º grado afectando <15% de la superficie corporal o de 3.º afectando menos del 2%) se tratarán ambulatoriamente.

Las quemaduras moderadas (de 2.º afectando <20% de la superficie corporal o de 3.º con menos del 10%) requieren ingreso hospitalario.

Las quemaduras mayores (afectando mayor superficie corporal que las moderadas) requieren tratamiento en unidades de quemados.

Tratamiento

— Fluidos: Si la quemadura afecta a más del 15% de la superficie corporal se puede producir shock hipovolémico por acumulación de líquido en la zona de la herida y trasudación. Se repondrá volumen con soluciones de cristaloides (salino o Ringer-Lactato) en una cantidad de 2-6 ml/kg multiplicado por el porcentaje de la superficie corporal, aportando la mitad del volumen calculado en las primeras 8 horas. Se ha de procurar que la eliminación de orina sea de 0,5 ml/kg. Un exceso de líquidos aumenta el edema de la herida y puede suponer que se tengan que practicar escaratomías no estrictamente necesarias. El requerimiento de cristaloides después del segundo día de tratamiento suele ser la mitad que el del primer día. Las soluciones coloidales (albúmina, dextrano, etc.) no han demostrado su eficacia.

— Mantenimiento de la vía aérea: Se pueden producir lesiones en los pulmones y las vías aéreas por el calor, originando edema laríngeo y denudación de la

mucosa. La aparición de taquipnea o hipoxemia indica la necesidad de intubación, requiriendo la mucosa unas tres semanas para su curación. No son útiles los esteroides ni los antibióticos profilácticos.

— Tratamiento de la lesión: Retirar anillos, pulseras, etc.. Limpiar los tejidos dañados con irrigación de suero salino. No romper las ampollas íntegras. Aplicar compresas estériles empapadas con suero salino. Tras la limpieza de la herida se administran antibióticos tópicos, siendo útiles la solución de nitrato de plata o la sulfadiazina argéntica. Se cubrirá la herida con un apósito no adherente, con curas diarias para vigilancia de la infección, limpieza de la herida y cambio de vendaje.

En las quemaduras de tercer grado se ha de realizar excisión de la escara y colocar un injerto cutáneo lo antes posible, ya que esto produce cicatrices menos hipertróficas, y preserva en mayor grado la función articular.

— Analgesia: Util la morfina, con 5-10 mg inicialmente, aumentando de 3 en 3 mg hasta conseguir la analgesia.

— Profilaxis antitétánica.

1. EPISTAXIS

Las hemorragias nasales son muy frecuentes y su gravedad es variable. Se originan en los territorios más vascularizados de la fosa nasal, que son la zona anterior del tabique (área de Kiesselbach), la zona superior (territorio de las arterias etmoidales) y la parte posterior (arteria esfenopalatina). Las hemorragias que proceden de este vaso y sus ramas son las más importantes y graves. Se pueden clasificar según sean locales, como las esenciales (frecuentes en niños y adolescentes), traumáticas, neoplásicas, inflamatorias y distróficas, o generales, es el caso de algunas enfermedades infecciosas, endocrinológicas y eruptivas, discrasias sanguíneas, leucemias, enfermedad de Rendu-Osler, hipertensión, etc..

Clínica

Para efectuar el diagnóstico, en primer lugar, se deben eliminar las causas locales, como son los procesos inflamatorios y tumorales. A continuación se localizará el punto de la hemorragia, siendo en ocasiones necesario limpiar las fosas nasales si están llenas de coágulos. Se deberá también estudiar el estado del paciente para conocer la gravedad del proceso, para descubrir la existencia de una posible causa general y para realizar un tratamiento correcto. Con este fin se realizarán determinación de la tensión arterial y control circulatorio, hemograma, tiempos de coagulación, grupo sanguíneo, etc.. Las técnicas de imagen de cráneo, fosas y senos, pueden ser muy útiles para la localización.

Tratamiento

El tratamiento inicial consistirá en colocar al enfermo en reposo, con el cuerpo levantado e inclinado ligeramente hacia adelante. Se comprimen las alas nasales durante unos minutos y se aplica frío en bolsas de hielo sobre la nuca y si se puede sobre el dorso nasal. Si la hemorragia se origina por un proceso hipertensivo se disminuirá la presión arterial. Si, en cambio, la pérdida sanguínea conlleva

hipotensión se deberán administrar líquidos, expansores del plasma. En ocasiones será necesario realizar una transfusión sanguínea.

Si las medidas previas no consiguen detener la epistaxis se procederá a la aplicación de vasoconstrictores, agua oxigenada u otras sustancias procoagulantes, empleando para ello una mecha de algodón que se ubicará en el área anterior de las fosas nasales. El algodón podrá contener un anestésico local, que también servirá como preparación de otras técnicas si persiste la hemorragia.

En este último supuesto, se optará por realizar un taponamiento, maniobra que preferiblemente realizará un especialista en ORL. Existen dos tipos de taponamiento: anterior y posterior. El primero consiste en la introducción de una gasa (5 x 2 cm) a presión para comprimir el punto sangrante. Este apósito puede contener suero o agua oxigenada, pomada antibiótica o lubricante y, a veces, un anestésico tópico. En el taponamiento posterior se introduce una sonda con balón hinchable para la zona posterior. Debido a que esta última técnica suele ser muy dolorosa es aconsejable anestesiarse la mucosa nasal.

Otros procedimientos menos empleados son la electrocoagulación con pinza bipolar, la cauterización con galvanocauterio o nitrato de plata o inyecciones submucosas de vasoconstrictores. En caso de fallar todo lo citado se podrá practicar la ligadura de las arterias etmoidales, maxilar o carótida externa.

2. OBSTRUCCIONES AGUDAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS

2.1. Clínica

La clínica más común viene definida por disnea, estridor, cianosis, retracción de las fosas supraesternal y supraclavicular, disfonía, tos irritativa y, en algunas ocasiones, disfagia acompañante. La historia clínica y los antecedentes son importantes (traumatismos, infección precedente, cirugía). Para el diagnóstico se suele emplear el depresor de la lengua, la laringoscopia (tanto directa como indirecta) y, si hay tiempo, las técnicas radiológicas oportunas.

A continuación se citan los procesos más o menos frecuentes, siguiendo el orden de su localización anatómica.

2.2. Faringe

— Absceso periamigdalino: Cuadro muy doloroso, en que la cabeza se inclina al lado enfermo y se mantiene inmóvil. Existe afección del estado general y fiebre elevada. Es complicación de una amigdalitis palatina. A la exploración la

úvula se ve desplazada al lado sano y se pueden palpar ganglios en el ángulo mandibular. El tratamiento es normalmente quirúrgico (amigdalectomía o incisión de urgencia) con una cobertura antimicrobiana.

— Absceso del suelo de la boca: Como representante para este síndrome se encuentra la angina de Ludwig. Esta es una infección localizada en el espacio sublingual y submaxilar, complicación frecuente de un proceso dental. Son llamativos el trismo y la tumefacción submandibular, que aparecen con mal estado general. El tratamiento se basa en el drenaje y el empleo de betalactámicos junto a la conservación de la permeabilidad de las vías aéreas.

— Absceso retrofaríngeo: Es una afección más frecuentemente pediátrica, complicación de traumatismos y cuerpos extraños en la faringe o de osteomielitis vertebral. Son característicos el dolor a la presión vertebral y la tumefacción de la cara anterior del cuello. A la exploración se aprecia protrusión en la cara posterior de la faringe. La radiografía de la zona o el TAC muestran un ensanchamiento de ese espacio. El tratamiento es como el del caso anterior.

2.3. *Laringe*

— Parálisis bilateral del recurrente: Su causa más común es la tiroidectomía, pero hay otros procesos (traumas, enfermedades neurológicas, etc.). La voz se hace débil y disfónica, existe estridor espiratorio además de inspiratorio. Está indicada la traqueostomía de urgencia y si no se recupera la función, en ocasiones y a posteriori, técnicas quirúrgicas dilatadoras de la glotis.

— Traumas físicos o por inhalación: En los primeros, según las partes afectadas, variará la clínica. A la exploración es raro encontrar hematomas, crepitación de los fragmentos laríngeos o enfisema subcutáneo. Se tratará al paciente intentando recuperar el equilibrio de sus constantes vitales, practicándose la traqueobroncoscopia, la intubación o la traqueostomía cuando sea preciso. En los traumas por inhalación se debe colocar al paciente en un ambiente húmedo y usar corticoides si existe edema.

— Cuerpos extraños: Son más raros que los de la tráquea o los bronquios. Se extraen con endoscopio rígido cuando la tos no ha conseguido expulsarlos.

— Laringitis subglótica aguda o falso crup: Aparece en el curso de un cuadro catarral. Proceso con intensa tos, que es seca y perruna, y disnea, y que además puede presentar estridor inspiratorio, espiratorio o mixto. Para su tratamiento suele bastar con la oxigenoterapia, aunque puede requerir la traqueostomía. Como antibiótico se puede emplear la ampicilina, la amoxicilina sola o combinada con ácido clavulánico y la cefotaxima.

— Epiglotitis aguda o laringitis supraglótica: Es más frecuente en niños. La clínica suele consistir en la aparición súbita de disfagia, sialorrea y estridor. Ante un dolor importante en cuello y dificultad en tragar hay que sospechar del mismo. Están indicados los antibióticos, como en la patología previa, y la oxigenación del paciente. En ocasiones será precisa la intubación o la traqueostomía.

— Angioedema adquirido y hereditario: Tumefacción del tejido subcutáneo laxo en que pueden verse involucrados los párpados, los labios, las manos, los genitales y las mucosas. La complicación más grave es el angioedema agudo faríngeo o laríngeo, que puede ser mortal. El angioedema adquirido se trata con adrenalina al 1:1000, 0,3 ml s.c., aunque también se puede administrar adrenalina nebulizada al 1:100, y antihistamínicos por vía intravenosa. En el caso del hereditario se perfundirán 2 unidades de plasma fresco congelado, así como ácido tranexámico (500-1000 mg/8 h i.v.) hasta el cese de la clínica. Como en otros procesos, a veces hay que emplear técnicas más agresivas.

2.4. *Tráquea*

— Traumatismos: Las contusiones traqueales configuran la primera causa de estenosis aguda de la tráquea. Las heridas punzantes llegan a suponer, en ocasiones, una sintomatología muy compleja, con hemoptisis, enfisema subcutáneo, neumotórax, etc.. El primer tipo de lesiones requieren broncoscopia con respiración asistida y algunas veces traqueostomía. En cuanto a las heridas penetrantes, su tratamiento es fundamentalmente quirúrgico.

— Traqueítis: No suelen causar problema respiratorio importante a excepción de la laringotraqueobronquitis estenosante del niño menor de tres años.

— Cuerpos extraños: Lo particular de su clínica es la sensación de cuerpo extraño en las vías aéreas, que es expresada mediante el habla o gestos por el paciente adulto, pero, muchas veces, no por el niño, que es víctima frecuente de este problema. La tos y el dolor torácico pleurítico son síntomas significativos. Si hay tiempo, un estudio radiológico localizado ayudará a la realización de un mejor tratamiento.

2.5. *Tratamiento*

— Cuerpos extraños: En los pacientes con disnea grave se examinará visualmente la faringe y, si se localiza el objeto obstructor, se extraerá, si es posible, con la mano. Nunca se hará la exploración con el dedo, por poder agravar la dificultad respiratoria. El laringoscopio es un instrumento imprescindible para la búsqueda de cuerpos extraños en las porciones distales de las vías aéreas superior-

res y para la extracción de los mismos mediante pinzas. Esto se podrá hacer cuando el cuerpo extraño se halle por encima de las cuerdas y en casi todos los casos por debajo de ellas, ayudados por la presión obtenida en la espiración voluntaria, la tos o la compresión toracoabdominal. Cuando estos intentos han fallado se practicará la cricotirotomía y si el objeto se encuentra distal a su lugar de aplicación y hay peligro de muerte se empujará con una cánula hacia uno de los bronquios para dejar libre el pulmón contralateral.

En el caso de que se trate de un paciente en estado consciente se debe intentar expulsar el cuerpo extraño con la tos voluntaria, que es la que con más fuerza se puede expulsar el objeto, dejando la compresión subdiafragmática (maniobra de Heimlich), que se practica con el individuo en bipedestación rodeándole desde detrás con los brazos, para los casos en que lo anterior no es eficaz o no existe capacidad para toser. En el caso de coma se recomienda la compresión subdiafragmática con el paciente en decúbito, tal como se describe en el capítulo **Parada cardiorrespiratoria de Urgencias**. En personas embarazadas y obesas la compresión debe ser torácica, estando la maniobra de Heimlich contraindicada en lactantes y niños pequeños. En este último caso tampoco se deberá poner al niño boca abajo, ya que hay riesgo de desplazarlo a una vía principal importante. Nunca será necesario, y puede ser peligroso, dar palmadas en la espalda, pues, si el objeto puede ser desplazado mecánicamente, el paciente lo eliminará tosiendo.

Tras extraer el cuerpo extraño, en casos no urgentes en que no se haya podido y haya que posponerlo para una situación más favorable, o en otros casos (cricotirotomía), la oxigenación se deberá emplear para lograr unos datos gasométricos normales. También se deberá recuperar el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-básico mediante los procedimientos ya estudiados en otros capítulos.

— Intubación endotraqueal: Para la realización de esta técnica en situaciones urgentes la intubación orotraqueal es la más indicada. Se sedará a aquellos pacientes que estén conscientes si la situación y el tiempo lo permiten. El cuello se colocará en hiperextensión e introducirá el tubo endotraqueal, preferiblemente con manguito distal inflexible y el diámetro adecuado, salvo en niños menores de 6 años, cuando es preferible que no exista el mismo. Tras realizar la maniobra completa se acoplará al tubo un ambú, impulsando con él el aire y auscultando los pulmones para comprobar que el tubo está bien colocado.

— Traqueostomía: Es lo último a realizar, cuando han fracasado las otras mediadas (maniobras, intubación, etc.). Consiste en seccionar los primeros anillos de la tráquea para permitir la ventilación pulmonar. Existen varios tipos con mayor o menor complejidad.

La cricotiroidostomía o traqueostomía alta intercricotiroidea, es una técnica que debe conocer todo médico o personal sanitario asistencial. Solo se realizará en situaciones en que existe un riesgo vital inminente. Tras localizar la membrana cricotiroidea, inmediatamente por debajo del cartílago tiroides, se aplica, si hay tiempo, povidona yodada y anestesia local en dicha zona. Posteriormente se realiza una incisión transversal de 2 cm en la piel y la membrana cricotiroidea, agrandando ésta con un dilatador traqueal y colocando un tubo de traqueostomía, con un diámetro interior de unos 6 a 7 mm. Finalmente se retira el dilatador y aspira del interior de la tráquea. La punción cricotiroidea también se realiza sobre la membrana cricotiroidea, pero mediante un angiocatéter.

Otros tipos de traqueostomía sólo deben ser realizados por especialistas (otorrinolaringólogos, intensivistas, cirujanos). Es el caso de la traqueostomía supra-esternal, en la que se precisa diseccionar músculo y aponeurosis para penetrar a nivel del segundo o tercer anillos traqueales. Por otro lado, es preferible dejar que los especialistas realicen cualquiera de las técnicas citadas cuando la situación del paciente permite diferir algo el tiempo de su ejecución.

1. PERDIDA AGUDA DE VISION

Existen muchas enfermedades que pueden causar este problema, entre las que hemos elegido las más representativas. Nos referimos a trastornos que, por su gravedad, pueden llegar a producir amaurosis, esto es, pérdida absoluta de la visión. Casi todos son procesos indolores que, a veces, causan gran disminución de la visión sin que el paciente, por su unilateralidad, sea consciente de la misma.

1.1. *Oclusión vascular retiniana*

Se pueden obstruir tanto las arterias como las venas retinianas. La sintomatología es más notable en el primer caso, pudiendo pasar el segundo incluso inadvertido. Cuando la pérdida de visión es momentánea hablamos de amaurosis fugaz y cuando es permanente de amaurosis definitiva.

— Oclusión arterial: Las causas de obstrucción local arterial son múltiples (angioespasmo, émbolos procedentes de ateromas de la carótida o del corazón, endarteritis, etc.). En el estudio de fondo de ojo se aprecia palidez de fondo de ojo, adelgazamiento de los vasos arteriales y edema de papila que acaba atrofiándose con el tiempo.

El tratamiento debe ser muy rápido, antes de que pasen dos horas de la aparición de la clínica. En muchos casos puede resultar eficaz la siguiente pauta:

1. Disminuir la presión intraocular mediante masaje digital y la administración de 500 mg de acetazolamida por vía intravenosa.
2. Vasodilatación arterial mediante la inhalación de carbógeno (O₂ al 95 % y CO₂ al 5 %) mediante una mascarilla o la respiración en una bolsa de papel.
3. Continuar con el tratamiento, al menos durante 30 minutos y aprovechar el tiempo para que pueda contactarse con un especialista.
4. Pensar en la posibilidad de que se trate de una arteritis de la temporal y, si se confirma, administrar corticoides sistémicos (p.e. prednisona 60 a 100 mg/24 h).

— Oclusión venosa: En el fondo de ojo se pueden ver hemorragias localizadas o generalizadas, superficiales o profundas. En este caso los vasos están dilatados y son tortuosos. También se pueden apreciar focos algodanosos; éstos y las hemorragias desaparecerán en semanas. A la larga se puede producir la neoformación de vasos con el peligro de glaucoma por obstrucción del sistema de drenaje y la consiguiente ceguera, si ésta no estaba ya instaurada. El caso más grave es el de la obstrucción de la vena central de la retina.

El tratamiento debe ser realizado por un oftalmólogo, al que se remitirá cuanto antes, mediante panretinocoagulación para evitar la neoformación vascular.

1.2. Desprendimiento de retina

Patogénicamente se origina por la formación de un orificio, que permite el paso de líquido subretiniano que separa el epitelio pigmentario del resto de las capas de la retina (desprendimiento regmatógeno). Otros mecanismos más raros son el de la formación primaria de exudado por procesos inflamatorios, vasculares, etc., o el de la tracción desde el interior del ojo (hemorragias vítreas, colapso del vítreo, etc.).

La clínica es llamativa, puede comenzar con miodesopsias o moscas volantes (manchas oscuras en el campo visual), continuarse con fosfenos (manchas brillantes) y finalizar con la aparición de un velo oscuro que desemboca en la amaurosis.

Oftalmoscópicamente se pueden encontrar lesiones anatómicas (soluciones de continuidad, pliegues, etc.) y palidez de retina, con un color diferente.

El tratamiento es complicado y lo debe realizar un especialista. Si la mácula aún no se ha desprendido, ingresar en el hospital para mantener al paciente en reposo en cama y evaluación urgente por el especialista. Si se ha desprendido enviar a la consulta del oftalmólogo dentro de las primeras 24 horas.

1.3. Hemorragia vítrea

Sus causas son muy variadas (traumatismos, diabetes, etc.). Al oftalmoscopio se puede apreciar una mancha roja intensa, si la hemorragia es prerretiniana (entre retina y vítreo) y de características variables si es intravítrea. En caso de hemorragia masiva la pupila es con frecuencia de color negro. Puede complicarse con un desprendimiento retiniano y glaucoma.

Se ingresará al paciente para que siga reposo en cama y sea evaluado y tratado por un especialista.

1.4. Uveítis posterior aguda

Es la uveítis supurada, causada frecuentemente por bacterias. Puede formar parte de una panoftalmía o una endoftalmía (si no se afectan las membranas o continentes oculares). Es un proceso muy urgente, que produce normalmente la amaurosis definitiva.

El especialista intentará la conservación ocular y empleará los antimicrobianos correspondientes.

1.5. Glaucoma agudo de ángulo estrecho

Se define como la elevación aguda de la presión intraocular debida a la obstrucción de la malla trabecular por un contacto anómalo entre la raíz del iris y la periferia de la córnea. Por ello, los sujetos susceptibles deben tener una o varias malformaciones dentro de un grupo de anomalías anatómicas que lo facilitan.

El problema suele originarse en lugares oscuros en los que el iris se encuentra en midriasis, que es cuando más comprometido está el paso desde la cámara posterior a la anterior por contacto entre ese esfínter y el cristalino. Se desencadena así una clínica de dolor ocular intenso, a veces con cefaleas, náuseas, vómitos y dolor abdominal que pueden desorientar al profano, sobre todo cuando los únicos síntomas son aquellos últimos. Cuando la presión intraocular, que normalmente es de unos 15 mm de Hg, alcanza los 30 mm de Hg se produce edema corneal, que causa descenso en la agudeza visual y obnubilación de la vista con halos coloreados alrededor de la luz. El dolor se hace muy intenso al llegar a presiones entre 30 y 40 mm de Hg y aparece la clínica del ojo rojo, con blefaroespasma, fotofobia y lagrimeo. Se estudia en este capítulo porque en el caso de que la presión alcance los 80-90 mm de Hg se bloquea la circulación de la arteria central de la retina y aparece amaurosis.

El diagnóstico precisa, pues, la toma de la presión intraocular con un tonómetro.

El tratamiento debe ser rápido y muchas veces no habrá tiempo para esperar al especialista:

- Diuréticos: Acetazolamida (500 mg i.v.).
- Agentes osmóticos: Manitol (1-1,5 g/kg de peso en 30 a 45 minutos). Los pacientes sin vómitos pueden tratarse con glicerol por vía oral, a razón de 1 ml/kg de peso.
- Pilocarpina al 2 %, 1-2 gotas cada 15 minutos en 6 dosis. Ocasiona la constricción pupilar. Antes de aplicarla es conveniente hacer un fondo de ojo para su diagnóstico.

- Petidina, 50 ó 100 mg, por vía intramuscular, para el alivio del dolor.
- Iridectomía y profilaxis quirúrgica de elección en el ojo sano por el especialista.

1.6. Neuritis óptica

La inflamación del nervio óptico produce una pérdida variable de visión, aunque generalmente es más frecuente la pérdida de los campos centrales. Debe remitirse de forma urgente para ingreso a un hospital sin tratar.

2. LESIONES CORNEALES

2.1. Queratitis actínica

Es producida por la exposición corneal a radiaciones ultravioletas. El dolor surge dentro de las 6 a 12 primeras horas tras la misma.

El tratamiento consiste en administrar un colirio ciclopléjico cada 12 horas, pomada epitelizante tras la aplicación del anterior y oclusión compresiva durante 2 días. Analgésicos por vía sistémica si persiste dolor.

2.2. Erosiones corneales

Frecuentemente se producen por leves traumatismos (arañazos, lentillas). Clínicamente se aprecia enrojecimiento ocular, fotofobia, lagrimeo, blefarospasmo, dolor y/o sensación de cuerpo extraño. El tratamiento es el mismo que el del apartado anterior. La administración de corticoides tópicos está contraindicada.

2.3. Ulceras corneales

Presentan etiología infecciosa. Las lesiones consisten en defectos corneales con zonas blanquecinas mal definidas en sus bordes y fondo. Se debe remitir el paciente al oftalmólogo.

2.4. Lesiones cáusticas de la córnea

Ante este tipo de traumatismos se deberá instilar cuanto antes agua abundante a chorro. Posteriormente se ocluirá el ojo y administrará colirio antibiótico, tras lo que se enviará a su especialista.

1. ABORTO

Se entiende por aborto la interrupción del embarazo desde su iniciación hasta el fin de la vigésima semana. Su mayor frecuencia se presenta en el segundo y el tercer mes de la gestación, y disminuye a medida que ésta avanza. Entre sus posibles causas hay que destacar las alteraciones genéticas del huevo embrionario, alteraciones de la secreción de progesterona y gonadotropina coriónica y causas maternas, tanto funcionales (endometriosis decidual...) como orgánicas (útero hipoplásico).

Clínica

Las manifestaciones clínicas del aborto varían en relación con la edad de gestación en el momento de presentarse el proceso, pero siempre se encuentra: dolor, hemorragia, reblandecimiento del útero y dilatación del cuello.

Cuando el aborto es precoz (antes de las 12 semanas), la primera manifestación es la hemorragia, variando su intensidad según la madurez del concepto, después de un período de amenorrea; el útero está aumentado de tamaño, reblandecido e irritable al estímulo del tacto (aborto amenazante), más tarde las contracciones uterinas dilatan el cuello y tienden a expulsar el huevo (aborto en curso). Dentro de este último se puede hablar de aborto incipiente (todavía, aunque difícilmente, reversible) y aborto inminente (el huevo parcial o totalmente desprendido se halla en el canal cervical). Finalmente, cuando el huevo, entero o no, es expulsado, se trata de un aborto consumado.

Cuando el aborto es tardío (después de las 12 semanas), la hemorragia es posterior, coincidente con el período de alumbramiento. A la exploración se encuentra un útero aumentado de tamaño, pero en cuantía inferior a lo esperado por el período de amenorrea, debido a la retracción del útero después de la expulsión del feto. El útero está reblandecido y sangrante. El cuello está dilatado. Hay que investigar siempre si el aborto es completo o incompleto; es decir, si quedan o no restos coriales. Se llama aborto diferido a aquél en el que el embrión queda

muerto en el interior del útero sin ser expulsado espontáneamente. Si, una vez expulsado el producto de la concepción, cesó la hemorragia y el cuello se cierra, probablemente no quedan restos; en cambio, si sigue sangrando y, sobre todo, con el cuello entreabierto, es casi seguro que se trata de un aborto incompleto.

El diagnóstico de aborto se debe establecer sobre las bases de la historia obstétrica de la enferma y de las manifestaciones clínicas. En líneas generales, debe sospecharse la existencia de un aborto cuando, una vez establecido el diagnóstico de embarazo, haya hemorragia. Todo sangrado del primer trimestre debe considerarse una amenaza de aborto hasta que no se demuestre lo contrario. Pero es preciso asegurarse de que la hemorragia no procede de otro proceso (varices vulvares, pólipos cervicales, etc.). Si hay dudas respecto la existencia de aborto, debe recurrirse a la reacción biológica del embarazo. La prueba del embarazo es útil en caso de que se haya negativizado en una paciente que tenía previamente una prueba positiva, pues indica la muerte del embrión, con cese de la producción de β -HCG, si bien a partir de la duodécima semana esta prueba disminuye de valor aún con el embrión vivo. La ecografía indicará la presencia o no de la vesícula gestacional y la vitalidad fetal. En caso de aborto diferido o retenido (si menos de 8 semanas), se realizará un estudio de coagulación y determinación de las concentraciones de fibrinógeno y PDF, por la liberación de la tromboplastina que supone la lisis del embrión..

El diagnóstico diferencial de aborto debe establecerse con:

a) Mioma uterino. Sobre todo en los primeros estadios. En el mioma hay hemorragias importantes en el momento del período. Puede también recurrirse a la prueba biológica del embarazo.

b) Embarazo extrauterino. También en el período incipiente del aborto. La diferencia puede hacerse mediante tacto: en el embarazo extrauterino se aprecia un engrosamiento anexial o un hematocele pelviano.

c) Cuando el aborto está consumado y la reacción biológica de embarazo es negativa, pueden presentarse dudas sobre la existencia de una afección del endometrio (p.e. endometritis) o de restos coriales. El microlegrado puede resolver la duda.

Tratamiento

— Del aborto no consumado: Debe procurarse la continuación del embarazo. Por ello, el tratamiento es etiológico y sintomático. El tratamiento etiológico puede ser médico (antibióticos para las infecciones, hormonas para endocrinopatías, etc.) y quirúrgico (cerclaje en la insuficiencia cervical, extirpación de miomas,

etc.). El tratamiento sintomático se emplea tanto con las técnicas anteriores como en aquellos abortos de causa desconocida. Lo más importante es el reposo en cama, aparte de la administración de sedantes de la fibra uterina.

— Del aborto en curso: Puede intentarse evitar su evolución si se está en fase de aborto incipiente. Si está ya en la de aborto inminente se tratará como el aborto consumado.

— Del aborto consumado: Debe encaminarse fundamentalmente a la evacuación de los restos coriales, lo que se consigue mediante terapéutica médica y quirúrgica. En caso de la interrupción del embarazo en fases tempranas se procederá al legrado, pero si ésta ocurre en el segundo trimestre suele inducirse la expulsión fetal mediante la administración de prostaglandinas y oxitocina.

2. EMBARAZO ECTOPICO

La implantación intrauterina del producto de la concepción se da con mayor frecuencia en la trompa de Falopio (embarazo ectópico). La clínica más grave que puede originar es la del shock por rotura local y hemorragia posterior.

Clínica

A la hora de hacer la historia clínica es importante conocer si hubo signos o síntomas previos que pudieran orientar el embarazo, y si hay síntomas locales (dolor en fosas ilíacas derecha o izquierda, hemorragia vaginal) que hagan sospechar de este proceso. A la exploración a veces se hallan signos de peritonitis o se palpa alguna tumoración anexial o un abombamiento del fondo de saco de Douglas.

Diagnóstico

La determinación de β -HCG tiene un valor muy limitado, pues en el embarazo ectópico los niveles son menores que en la gestación normal y declinan rápidamente. La ecografía mostrará una masa anexial y líquido en el fondo de saco de Douglas. El uso de sondas transvaginales aumenta considerablemente la sensibilidad del método. El diagnóstico definitivo se hará mediante laparoscopia, exceptuando a los pacientes con importante desequilibrio hemodinámico y embarazo ectópico avanzado, que no deben ser sometidas a esta prueba.

Tratamiento

Es quirúrgico. Se basa sobre todo en la salpingectomía cuando el paciente se halle en las condiciones hemodinámicas apropiadas.

3. PREECLAMPSIA Y ECLAMPSIA

Las dos configuran lo que se ha llamado la toxemia del embarazo, que se define como la hipertensión, con o sin edema, proteinuria o ambas, que surge durante el tercer mes de embarazo y en una mujer previamente sana.

Clínica

En la mayoría de los casos aparece tras la vigésimocuarta semana, para desaparecer rápidamente tras el parto. La clínica de la preeclampsia consiste en el aumento brusco de peso, con tensión arterial superior a 140/90 mm de Hg y proteinuria. Ese sobrepeso se debe al acúmulo de agua en los miembros inferiores y la cara en forma de edema. Todo aumento de peso superior al kilogramo por mes se debe considerar como retención acuosa anómala. También pueden aparecer cefalea, alteraciones visuales que pueden llegar hasta la ceguera y dolores epigástricos.

La toxemia puede complicarse con necrosis hepática, alteraciones vasculares en el riñón, síndrome nefrótico y necrosis cortical bilaterales, y hemorragias petequiales o diseminadas en el tejido cerebral. Otras muchas vísceras pueden presentar edema o hemorragias (pulmones, corazón, suprarrenales, etc.). Los infartos placentarios y los hematomas retroplacentarios son frecuentes y existe una proliferación del citotrofoblasto, se cree que por isquemia.

El proceso que supone una verdadera urgencia es la crisis ecláptica; en ella se pueden observar las mismas fases que en la crisis de Gran Mal (fases tónica y clónica, y período de inconsciencia postcrítica), precedidas por un pródromos en que se acentúa la clínica preecláptica. Lo más común es la sucesión interminable de ataques, siendo bastante rara la recuperación espontánea.

Diagnóstico

En el estudio hecho por el laboratorio se puede observar: elevación en el ácido úrico de la sangre (niveles superiores a 5,5 mg/100 ml indican preeclampsia grave); incremento del valor hematocrito; disminución de la albúmina sérica; trastornos en las pruebas de coagulación, con aumento de los productos de degradación del fibrinógeno y descenso de las plaquetas; proteinuria; hemoglobinuria en algunos casos de eclampsia.

Tratamiento

En los casos más leves de preeclampsia, con el fin de prevenir el desarrollo de preeclampsia grave o eclampsia, se prescribirá reposo a la paciente, preferente-

mente en decúbito lateral para evitar la compresión venosa, y un buen control periódico de las cifras tensionales, de peso, orina, ácido úrico, aclaramiento de creatinina y balance nitrogenado, así como de las constantes vitales del feto. Si es posible se provocará el parto, si no, se prescribirá tratamiento antihipertensivo. De todas formas, aún no está claro si el tratamiento de la preeclampsia con antihipertensivos es suficiente para prevenir la eclampsia. Tampoco lo está si la administración de sedantes es beneficiosa o no en estos casos, ya que algunos autores piensan que está inicialmente contraindicado por el riesgo de producir depresión en el feto.

En las crisis eclámpicas se administrará preferentemente sulfato de magnesio, ya que es más efectivo y seguro que otros fármacos empleados en esta patología, como el diazepam, el clometiazol y la fenitoína. Se administra en una solución con 4 g al 20 %, continuando por una perfusión de 10 a 20 g a un ritmo de 1 g/h en solución glucosa al 5 %. En la eclampsia, salvo en casos muy favorables, se preferirá la cesárea.

Para el tratamiento antihipertensivo los fármacos de primera línea son la metildopa y los β -bloqueantes. Cuando éstos no son eficaces se puede optar por la administración de hidralazina, prazosín o un calcio-antagonista. No se recomienda el uso de diuréticos ni inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Cuando el parto es inminente y en casos de emergencia se administrará hidralazina a dosis de 5 a 10 mg i.v. con control tensional cada 5 minutos y repetición de la dosis a los 20 minutos hasta que la tensión diastólica baje a 90-100 mm de Hg. El nitroprusiato también se ha visto eficaz en estas situaciones.

PARTE

IV

ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SU TRATAMIENTO

1. TOMA DE MUESTRAS

1.1. Normas generales

— La toma de muestras se realizará, siempre que sea posible, antes del inicio del tratamiento antibiótico.

— Es importante evitar que la muestra se contamine con flora saprofita, mediante una descontaminación adecuada de la piel, o acceder directamente al foco de infección mediante punción, biopsia, aspiración.

— Las muestras se enviarán al laboratorio en recipientes estériles, con el mayor volumen de material posible, especialmente si se sospechan determinados microorganismos (aerobios, anaerobios, hongos, micobacterias).

— Para que el procesamiento de las muestras sea correcto es preciso especificar el tipo de muestra que se envía, así como aquellos datos clínicos que sean de interés, microorganismos que se sospechen y cultivos que se solicitan.

— El transporte al laboratorio ha de ser rápido. Si las muestras no se procesan inmediatamente, se mantendrán en nevera las muestras procedentes de heces y orina. Los hemocultivos se depositarán en una estufa a 37 °C y el resto se mantendrá a T^a ambiente.

Si existe posibilidad de desecación de la muestra (lo que favorece la destrucción bacteriana), se emplearán medios de transporte como el Stuart o Amies, que no son medios nutritivos, sino que preservan las bacterias existentes, sobre todo si son escasas, a la vez que impiden el crecimiento exagerado de otra flora bacteriana no deseada. En cualquier tipo de muestra procedente de enfermos con presumible o demostrada hepatitis vírica o infección por VIH, éstas deben ser debidamente señalizadas para prevenir la posibilidad de contagio del personal (ya que tanto el suero como todas las secreciones son infecti-

vas), se emplearán etiquetas de color amarillo o rojo con el fin de hacer más visible su procedencia.

1.2. Hemocultivos

— Desinfectar la piel con un antiséptico local, limpiar de nuevo con alcohol, dejar secar al aire, extraer de 15-20 ml de sangre por toma en adultos y 1-3 ml en niño, los cuales se inoculan en dos frascos de medio de cultivo (aerobios y anaerobios). La proporción de sangre/medio de cultivo adecuada es 1/10 (para un frasco de 100 ml, introducir 10 ml de sangre).

— Todo el procedimiento ha de realizarse con una cuidadosa asepsia y se emplearán guantes.

— Los hemocultivos se extraerán de venas distintas y siempre alejadas de vías y catéteres intravenosos.

— En aquellos pacientes en los que se sospechen enfermedades como endocarditis o brucelosis, es necesario informar al laboratorio, ya que las muestras se mantendrán en incubación durante un período de tiempo más prolongado (aproximadamente 21 días).

— La recuperación del microorganismo causante de la infección es mayor si se extraen al menos tres hemocultivos en un período de 24 horas.

— No son adecuadas las muestras procedentes de catéter, y solamente se tomarán en el caso de que se sospeche infección del mismo y no sea aconsejable su retirada. En este caso se recomiendan tomas del brazo opuesto y otras del brazo del catéter, para saber si la infección es intra o extraluminal.

1.3. Cultivo de anaerobios

Si se trata de muestras líquidas procedentes de abscesos, se debe extraer con jeringa el mayor volumen posible, pinchar un tapón de goma estéril en la aguja, evitando así el contacto con el oxígeno y la desecación, y enviar rápidamente al laboratorio. Las distintas especies tienen diferente sensibilidad al oxígeno, aunque las más frecuentes y resistentes a los antimicrobianos (*Bacteriodes del grupo fragilis*) muestran bastante resistencia. En general se mantienen mejor en los exudados purulentos que en los no purulentos porque en su composición entran numerosos elementos químicos reductores. Se conservan horas en muestras grandes, tanto líquidas (mayores de 2 ml) como tisulares, porque en ellas se dificulta la difusión del oxígeno. Tanto para éstas como para las más pequeñas se pueden

emplear sistemas de transporte en los que se genera una atmósfera anaerobia, donde las bacterias se conservan varios días.

1.4. Urocultivo

La muestra idónea es la primera micción de la mañana, ya que permite la multiplicación de las bacterias durante la noche. Es suficiente un volumen de orina de 5-10 ml.

— Después de limpiar los genitales externos, se recoge la orina desechando la primera parte de la micción. Si su procesamiento no se realiza en las 2 horas siguientes, se guardará en nevera, y en ningún caso debe superar su procesamiento las 24 horas posteriores a la toma de la muestra.

— Las tomas de muestra en recién nacidos y niños pequeños se realizará mediante inserción de bolsa estéril previa limpieza de los genitales, sin embargo presenta un problema: son frecuentes las contaminaciones, por lo que es preciso vigilar la bolsa cada 30 minutos y tan pronto como el niño haya orinado, se debe retirar la bolsa. Si en una hora no ha miccionado, se repite la operación colocando una bolsa nueva.

Para la investigación de anaerobios es necesario que la orina se obtenga por punción suprapúbica. Si se sospechan micobacterias, la orina se recoge de la forma descrita anteriormente durante tres días consecutivos (el volumen de orina será de 100-150 ml y se cogerá preferentemente la primera micción de la mañana). Si se sospechan virus u hongos el volumen de orina será superior a 20 ml y en el caso de parásitos se recogerá la orina de 24 horas.

La orina vesical (la obtenida por punción suprapúbica) se obtendrá en aquellos casos en los que exista evidencia clínica de un cuadro urinario con recuentos bajos o nulos, en neonatos, lactantes, cateterización contraindicada o dificultosa, búsqueda de anaerobios y urocultivos repetidos con dos o más bacterias.

El examen microscópico de la orina es el primer paso en el diagnóstico presuntivo de la infección del tracto urinario.

En una muestra de orina procedente del chorro medio, previa higiene, sin centrifugar y teñida con Gram, la presencia como mínimo de una bacteria/campo empleando objetivo de inmersión ($\times 100$), se correlaciona con $>10^4$ bacterias/ml de orina. Ante la sospecha de una infección urinaria es necesario un cultivo de la orina. La orina en la vejiga normalmente es estéril. Los pacientes con infección habitualmente tienen $>10^5$ bacterias/ml en orina. Sin embargo se debe recordar que 1/3

de las mujeres jóvenes con infección urinaria baja sintomática tienen $< 10^5$ bacterias/ml de orina (“síndrome uretral”: mujeres con infección del tracto urinario con inicio agudo de polaquiuria, micción imperiosa y/o disuria pero con recuento $< 10^5$ bacterias/ml de orina). Las pacientes restantes con síndrome uretral (después de excluir aquellas con bacterias en la vejiga y aquellas con infección herpética genital o vaginitis) pueden dividirse en dos grupos: a) las pacientes con piuria estéril por uretritis debida a *Chlamydia trachomatis* y menos frecuentemente *Neisseria gonorrhoeae*; b) aquellas sin piuria en las que los cultivos son negativos, cuya posible patogenia es *Ureaplasma urealyticum*, así como factores no infecciosos (traumáticos, psicológicos, alérgicos, químicos).

Para cuantificar las bacterias presentes en orina, las asas calibradas de platino con capacidad de 0.01 ml, son una forma sencilla de verter la orina en una placa de Petri con medio de cultivo enriquecido, habitualmente, agar sangre y un medio selectivo (E.M.B., Cled, MacConkey) que nos ayudará en la identificación de microorganismos significativos.

En el caso de una mujer asintomática, si dos muestras distintas de orina demuestran como mínimo 10^5 de la misma bacteria/ml esto confirma el diagnóstico de una verdadera bacteriuria. En los hombres, en los que es menos probable la contaminación, 10^4 bacterias/ml es más sugestivo de infección.

Los cultivos falsos negativos pueden deberse a empleo de agentes antimicrobianos, el jabón de la preparación cae en la orina, obstrucción total por debajo de la infección, infección por un organismo de aislamiento difícil, tuberculosis renal, orina muy diluida. Estos criterios se aplican solamente a las enterobacterias.

1.6. Tracto gastrointestinal

a) Heces

Recogida de la muestra en recipientes de boca ancha limpios, no necesariamente estériles, y cierre hermético.

Si las heces son pastosas, se recogerá con la espátula del recipiente una pequeña muestra. Se seleccionan las zonas donde haya sangre, moco o pus. No emplear para la recogida papel higiénico porque suele tener sales de bario que inhiben algunas bacterias enteropatógenas. Si la muestra no se va a procesar en el plazo de dos horas, se mantiene en refrigeración hasta su procesamiento, para evitar el sobrecrecimiento de la flora normal que puede enmascarar o destruir a los enteropatógenos. El frío puede afectar la viabilidad de *Shigella spp.*. Para el estudio de toxinas de *Clostridium difficile*, la muestra se puede mantener hasta

48 horas en refrigeración. Este tipo de muestra, preferiblemente sin medio de transporte, es indispensable para el examen en fresco, el ensayo de las toxinas de *C. difficile*, la detección por concentración de huevos o parásitos y los estudios virológicos (cultivos, inmunoelectromicroscopía, ELISA, o látex para rotavirus).

Las muestras para el coprocultivo se tomarán antes de la administración de antimicrobianos o agentes antidiarreicos. Para los estudios parasitológicos es necesario evitar el uso previo de antiácidos y laxantes oleosos. Si con la primera muestra no se detecta la presencia de enteropatógenos es necesario enviar en los días siguientes dos tomas adicionales. Para los estudios parasitológicos, se deben enviar tres muestras tomadas en diferentes días.

El hallazgo de gérmenes no habituales y patógenos es de gran interés diagnóstico (*Salmonella*, *Shigella*, bacilos tuberculosos, etc.). En cambio, para atribuir papel patógeno a los gérmenes que habitualmente se hallan en el intestino es preciso que se encuentren en grandes cantidades, con predominio absoluto sobre todas las demás especies y que sea un hallazgo constante en exámenes repetidos.

Entre los protozoos, sólo la ameba histolítica tiene valor de diagnóstico etiológico. Otras como ameba coli, lamblías, tricomonas, etc., sólo indican parasitosis, no teniendo valor para diagnosticar los agentes etiológicos de la enteropatía, salvo si se les encuentra constantemente y en cantidades muy elevadas, ya que pueden existir sin causar la menor molestia. No obstante, deben tenerse en cuenta estas parasitosis, algunas veces responsables de la enteropatía y otras veces mantenedoras de la cronicidad.

En la búsqueda de cestodos y nematodos tiene gran interés la investigación de sus huevos, si no fueron hallados los parásitos.

b) Hisopos rectales

En general no se aconsejan, se recurrirá a ellos si no se dispone de heces (neonatos, adultos debilitados). Es eficaz en el aislamiento de *Neisseria gonorrhoeae*, *Campylobacter* y *Shigella spp.* (protege de la desecación), *C. difficile*, especialmente en el hospital, *virus herpes simplex* (VHS) y en portadores anales de *S. pyogenes*. No es válido para la búsqueda de antígenos. Para la toma de muestra de las criptas anales se introduce el hisopo sobrepasando un poco el esfínter anal. Introducir en un medio de transporte (Stuart, Cary-Blair, para anaerobios en el caso de *C. difficile*), para proteger a las bacterias de la desecación y enviar al laboratorio rápidamente.

c) Muestras digestivas altas

Aspirados

Lavado gástrico (para estudio de micobacterias). Aspirado duodenal (para buscar *Giardia intestinalis*, *Strongyloides stercoralis*, *Ascaris lumbricoides*). Introducir el tubo a través de la boca hasta alcanzar el duodeno y aspirar. En el caso de *G. intestinalis*, es necesario llegar a la tercera porción del duodeno (recoger un volumen mínimo de 3 ml). La muestra se transporta en recipiente estéril de boca ancha si se procesa inmediatamente, o fijado en PVA o formalina al 5% si se demora su procesamiento.

Biopsias y tomas obtenidas por endoscopias

Si se sospecha candidiasis o infecciones por *Citomegalovirus* y *VHS* se realizará biopsia esofágica; si se sospecha *Helicobacter pylori* biopsia gástrica; en el caso de *G. intestinalis*, *Cryptosporidium* o *Microsporidium* biopsia de intestino delgado. Si se sospecha *H. pylori*, es necesario obtener varias muestras tanto de la base como de los cuadrantes del margen de la úlcera, sin olvidar la biopsia de la mucosa antral.

d) Muestras digestivas bajas

Biopsia rectal para detectar *Entamoeba histolytica*, *VHS* y *Balantidium coli*. Muestras tomadas por sigmoidoscopia para detectar *E. histolytica*, micobacterias y colitis pseudomembranosa por *C. difficile* y *Staphylococcus aureus*.

1.7. Tracto respiratorio

a) Tracto respiratorio superior

Faringo-amigdalino

Con la ayuda de un depresor lingual, tocar con la torunda en todas las partes con exudado, membranas e inflamación. Frotar las criptas tonsilares y la faringe posterior. No tocar nunca la lengua, mucosa oral o úvula. Se investigará rutinariamente: estreptococo betahemolítico del grupo A (*Streptococcus pyogenes*). En las sospechas de difteria se enviarán porciones de membrana, una torunda faríngea y una torunda nasofaríngea por vía pernasal.

Nasofaringe

Muestra indicada para la investigación de *Bordetella pertussis*. Frotis: pasar la torunda a través de la nariz suavemente hasta llegar a nasofaringe, mantener la

torunda cerca del septum y suelo de la fosa, rotar la torunda y extraerla. Es necesario un buen transporte y conservación de las muestras ante la sospecha de *B. pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Corynebacterium diphtheriae* o para la detección de portadores de *S. aureus* o *N. meningitidis*. Los microorganismos de las fosas nasales no siempre tienen que ser los mismos que se aíslan en el seno si existe sinusitis, por tanto el cultivo de los exudados nasales no sirve para el diagnóstico etiológico de la sinusitis y no puede sustituir nunca a la punción del seno. La punción-aspiración del mismo, requiere un especialista en ORL o personal especializado en la técnica.

Cavidad oral

Esta muestra se emplea normalmente para el diagnóstico de “Angina de Vincent” o de candidiasis. Técnica: después de enjuagarse la boca se frotarán o rasparán las lesiones con una espátula o una torunda y se hará una extensión sobre un porta. La toma con una segunda torunda para cultivo se realiza sólo cuando se investiga *Candida albicans*.

b) Tracto respiratorio inferior

Espuito

En las condiciones habituales de la clínica diaria no es una muestra representativa de la situación existente en el tracto respiratorio inferior por su mezcla de secreciones procedentes de todo el árbol tráqueo-bronquial y con la flora saprofita de la orofaringe. No obstante es un método fácil y rápido cuya utilidad o relación entre los resultados obtenidos y la verdadera etiología depende de su correcta obtención y la valoración adecuada de sus resultados. Enjuagar la boca con agua destilada estéril o solución salina y obtener el esputo después de una expectoración profunda, matinal (preferentemente). Si no se produce la expectoración espontánea, se puede inducir el esputo con nebulizaciones de suero fisiológico estéril (15 ml durante 10 minutos). La toma de muestra se realizará antes de instaurar tratamiento antibiótico. No es útil para anaerobios. Es necesario un esputo de calidad (más de 25 leucocitos polimorfonucleares y 10 células epiteliales/campo de 100 aumentos).

La presencia de bacterias en los esputos puede tener muy diferente valor según la cantidad en que aparezcan y la especie de que se trata. Los gérmenes habituales del árbol respiratorio sólo tendrán valor etiológico si se encuentran en grandes cantidades y con predominio absoluto de una especie sobre todas las otras. Por el contrario, especies de gran poder patógeno y que no son huéspedes habituales pueden, con sólo el hallazgo de un germen, definir la etiología del proceso,

según ocurre, por ejemplo, con el bacilo tuberculoso, etc.. La presencia de *Actinomyces*, *Aspergillus*, *Candida* y otras especies puede ser de gran valor para orientar el diagnóstico de una enfermedad del aparato respiratorio. Asimismo, el encontrar en un esputo restos de parásitos como ganchos, escólex, etc., puede darnos idea exacta sobre el origen de la afección.

Jugo gástrico

Se realiza en niños pequeños o en pacientes que no expectoran, aspiración gástrica después de un período de 8 horas de ayuno. Es válido para los microorganismos que resisten el pH gástrico como micobacterias. En los recién nacidos esta muestra se emplea para detección de *Streptococcus agalactiae* (causante de sepsis neonatal).

Aspirado traqueobronquial simple

De valor análogo al esputo por su contaminación por la flora orofaríngea. Util en el diagnóstico de anaerobios, en enfermos graves que no expectoran o en los que el esputo no es de calidad. Indicado en neumonías que responden mal al tratamiento empírico y neumonías nosocomiales. No es aconsejable en EPOC ni en enfermos hospitalizados durante mucho tiempo, porque están muy colonizados. Contraindicada en hipoxia grave y trastornos de la coagulación. Posibles complicaciones como enfisema subcutáneo o hemoptisis.

Fibrobroncoscopia

Las muestras obtenidas por esta técnica (salvo el cepillado con catéter telescópado), son muestras contaminadas en mayor o menor grado por la flora orofaríngea. Es aconsejable recoger tres esputos en días consecutivos tras la broncoscopia. Técnicas: broncoaspirado (BAS) –menor grado de contaminación que el esputo–; cepillado bronquial con catéter telescópado (CBCT) –evita la contaminación de vías altas–; lavado broncoalveolar (LAB) –indicado especialmente en procesos pulmonares intersticiales, no evita la contaminación orofaríngea–; biopsia transbronquial (BTB) –se puede complicar con neumotórax o hemorragia–.

Líquido pleural

Si en las radiografías de tórax aparece líquido en la pleura, está indicada la toracocentesis, lo que va a facilitar el diagnóstico diferencial de la patología causante, determinando si el líquido es exudado, trasudado o empiema (ver **Líquido pleural**).

Entre las causas de empiema se incluyen las siguientes: infecciones pulmonares (generalmente neumonía por aspiración y abscesos pulmonares), postoracotomía, enfermedad por propagación directa (de una fuente abdominal u orofaríngea), ruptura esofágica, diseminación hematógena. Se sospecharán bacterias anaerobias en aquellos casos en los que la neumonía sea causada por aspiración o abscesos pulmonares. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia son *Bacteroides*, *Fusobacterium nucleatum* y *Peptostreptococcus*. Las infecciones polimicrobianas (aerobios y anaerobios) son las más frecuentes. Dentro de las bacterias aerobias, actualmente no se suelen aislar neumococos ni *S. pyogenes*, *S. aureus*, mientras que los bacilos gramnegativos se asocian con frecuencia a postoracotomía y a neumonías nosocomiales. El empiema estafilocócico es frecuente en niños con neumonía por *S. aureus*.

Las indicaciones de colocación de un tubo de drenaje en los derrames para-neumónicos son las siguientes: Empiema, tinción positiva de Gram del líquido pleural, niveles de glucosa inferiores a 40 mg/dl en el líquido pleural, pH del líquido pleural < 7,0.

1.8. Líquido cefalorraquídeo

Como la meningitis suele surgir por un proceso bacteriano, se solicitarán simultáneamente hemocultivos, pudiendo ser así mismo estudiadas las posibles lesiones metastásicas cutáneas. Es necesario señalar claramente las investigaciones solicitadas (bacterias habituales, micobacterias, anaerobios, hongos o virus).

El LCR se envía de inmediato al laboratorio, ya que agentes como *S. pneumoniae*, puede lisarse rápidamente a partir de una hora tras su recogida. Nunca deberá refrigerarse porque puede afectar a la viabilidad de *N. meningitidis* y *H. influenzae*. En el LCR, no se estudian rutinariamente anaerobios. Las muestras para el estudio de virus, se envían en hielo.

1.9. Líquidos orgánicos: Peritoneal, de diálisis peritoneal, sinovial, pericárdico

Ver los apartados correspondientes **Pruebas de laboratorio y funcionales**.

2. EXAMEN EN FRESCO. TINCIONES

De esta forma podemos obtener información rápida, visualizando directamente los microorganismos que en condiciones normales tardan en crecer como mínimo 24 horas.

Es importante que el personal del laboratorio esté familiarizado con la visualización de las preparaciones, ya que muchas veces los artefactos (colorante precipitado, una mala decoloración...) pueden conducir a errores importantes.

2.1. Examen en fresco

Es importante para la visualización de hongos y parásitos en cualquier tipo de muestra (heces, exudado vaginal, escamas de piel). Procedimiento: Colocar entre porta y cubre una gota del líquido a estudiar, observar con el objetivo de 40X (400 aumentos). Es útil para el examen de *Trichomonas vaginalis* del tracto genital o parásitos intestinales.

2.2. Tinciones

a) Tinción de Gram

Realizar una extensión fina de la muestra sobre el porta, dejar secar a temperatura ambiente, y fijar posteriormente con calor. Tras ello, dejar enfriar y proceder a la tinción:

- Cristal violeta 30"
- Lavar con agua
- Lugol (mordiente) 30"
- Lavar con agua
- Decoloración (alcohol/acetona:1/1) 5-10"
- Lavar con agua
- Safranina o fuchina fenicada 30"

Observar con objetivo de 100X, en inmersión con aceite de cedro: Gramnegativos, color rosado; Grampositivos: color violeta.

Con esta tinción podemos observar si la muestra contiene cocos o bacilos y nos orienta sobre el agente etiológico que esta causando la patología. Sin embargo, el diagnóstico etiológico definitivo únicamente se consigue aislando al microorganismo.

b) Azul de metileno en heces

Tomar una porción mínima de moco, o de heces si no hay moco; no dejar que la muestra se seque. Colocar la muestra en un porta, mezclar con dos gotas de azul de metileno, colocar un cubre y esperar durante dos minutos para permitir una buena tinción del núcleo. Se observa con objetivo de 40X y si aparecen leucocitos indica: 1. Infección bacteriana que invade la pared intestinal como *E. coli* enteroinvasivo, *Shigella sp.*, *Salmonella sp.*, 2. Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, 3. Diarrea secundaria a antibióticos (*C. difficile*).

c) Tinción ácido resistente de Kinyoun

Técnica de visualización rápida de bacilos ácido-resistentes (BAR) en muestras de esputo (el resto de las muestras es preferible que sean procesadas y estudiadas por personal especializado). Hacer una extensión de la parte más purulenta del esputo.

- Dejar secar la muestra al aire y fijar con calor.
- Cubrir el portaobjetos con fuchina fenicada de Kinyoun, 3-5 min. a T.^a ambiente.
- Lavar el portaobjetos con agua corriente.
- Decolorar con alcohol clorhídrico, hasta que los lavados estén limpios y sin color.
- Aclarar con agua corriente.
- Cubrir con azul de metileno 20-30”.
- Lavar con agua y dejar secar al aire. Se observa con objetivo de inmersión (100X).

Las micobacterias aparecen como bacilos rojo brillantes ligeramente curvos y pleomórficos.

d) Tinción de Ziehl - Neelsen

Similar a la anterior, pero emplea el calor para estimular la captación del colorante fuchina - fenicada. Ambas dan resultados similares.

e) Tinta china

Se emplea para facilitar la visualización de *Cryptococcus neoformans*. Generalmente se realiza en LCR centrifugado, orina y exudados. Se mezcla el material que queremos estudiar con una gota de tinta china y se coloca un cubreobjetos. Se observa con objetivo de 40X.

3. SIEMBRA DE MUESTRAS

3.1. Medios de cultivo

Se emplean numerosos medios de cultivo no solo para aislar los distintos tipos de bacterias, sino para facilitar su identificación, en especial cuando las muestras están contaminadas con flora saprofita. Dentro de los mismos podemos citar los medios no selectivos y los selectivos.

- Medio líquido: Caldo tioglicolato
- Medio sólido: Agar sangre, agar chocolate, Cled.

3.2. *Material empleado*

- Asas de siembra que se flamean antes y después de su uso.
- Pipetas Pasteur estériles, tijeras, pinzas, si es posible estériles o, si no, se flamean antes de usar.

3.3. *Incubación de las muestras*

- Aerobia.
- Anaerobia: Se utiliza una jarra que cierra herméticamente, a la que se introduce un sobre de GASPAC en el cual añadimos agua con el fin de liberar el hidrógeno creando así una atmósfera libre de O₂. Introducir también un indicador para anaerobiosis.
- CO₂: Para facilitar el aislamiento de microorganismos carboxifílicos (Neisseria, Haemophilus). Crecen también perfectamente los microorganismos aerobios.

3.4. *Procesamiento de las muestras*

a) L.C.R. y otros líquidos

Con un recuento de leucocitos podemos distinguir la meningitis bacteriana de las que no lo son.

Centrifugamos a 2000-3000 rpm durante 10 minutos. Decantamos el sobrenadante y trabajamos con el sedimento (si las muestras son purulentas este último paso no es necesario).

Se realizan exámenes en fresco y tinción de Gram.

Sembrar: Agar sangre, agar chocolate, caldo de tioglicolato. Incubamos en estufa de CO₂.

b) Orina

Gram: Depositamos una gota de orina sin centrifugar sobre un portaobjetos limpio y teñimos. La observación de uno o más microorganismos por campo indica la presencia de > 10⁵ bacterias/ml.

Sembrar en una placa de Agar sangre (medio general) y Cled (medio diferencial para Gramnegativos), con asa calibrada de 0.01 ml.

c) Exudados

Tinción de Gram. Si es necesario diluir la muestra con suero salino. Extender sobre un porta.

Sembrar: Se incuban placas en estufa de CO₂ de agar sangre, agar chocolate, Thayer-Martin (exudados uretrales y vaginales), Tioglicolato. Si se sospechan microorganismos anaerobios por la localización del exudado, es necesario el empleo de medios como ASA, ASBA, PEA... e incubar en campana de anaerobios.

d) Material de biopsia

Frotis para tinciones, como se indica en el punto 2. Si se trata de una biopsia pulmonar, se realizan varias improntas en los distintos portas. Se secan a temperatura ambiente y se guardan para la realización de la tinción de metenamina de plata para *Pneumocystis carinii*.

En caso de biopsia gástrica para detectar *Helicobacter pylori*, se realiza un frotis para tinción de Gram. La muestra se arrastrará por las distintas placas de cultivo y finalmente se introducirá en un tubo que permite detectar rápidamente la producción de urea.

4. VIRUS Y OTROS MICROORGANISMOS DE CULTIVO DIFÍCIL

Cada vez son más frecuentes los hospitales donde pueden manejarse las muestras en las que se sospechan virus como causantes de una infección. En general, el diagnóstico se basa en los estudios serológicos. Cuando se considere indispensable este tipo de cultivo, será el microbiólogo quien facilite la información necesaria sobre el transporte, muestra idónea, y centro al que se enviará la muestra.

5. SEROLOGIA

5.1. Infección estreptocócica (grupo A)

Antígenos: Estreptolisina O, Dnasa B.

Prueba (s): Neutralización (ASO), neutralización (anti - Dnasa B).

Interpretación: Aproximadamente el 45% de los niños con faringitis y frotis faríngeos positivos para *Streptococcus* -hemolítico del grupo A, presentan eleva-

ción al cuádruple en el título de ASO y/o antiDnasa B. Un 10 % de esos niños elevarán al cuádruple los títulos para ASO, pero no para anti-Dnasa B o viceversa. Los títulos para ASO normalmente no aumentan en los casos de pioderma estreptocócico. En general títulos aumentados de ASO son cifras de 250 unidades Toood en adultos y 333 unidades en niños de edad superior a los 5 años.

5.2. *Brucelosis*

Antígenos: *Brucella abortus*.

Prueba (s): Aglutinación en porta (Rosa de Bengala), seroaglutinación.

Interpretación: Rosa de Bengala: alto valor predictivo, se realiza inicialmente con el suero sin diluir. Es positiva en el 99% de los enfermos que padecen brucelosis o que han tenido contacto previo con el agente, y su negatividad descarta prácticamente la enfermedad. Detecta los mismos anticuerpos que la seroaglutinación por lo que la correlación entre ellas es absoluta. En la seroaglutinación los títulos inferiores a 1:80, no permiten el diagnóstico de enfermedad aguda, ya que pueden indicar un simple contacto con el microorganismo; mientras que los mayores de 1:160-1:320 indican infección activa, pudiéndose demostrar una disminución significativa de los mismos entre el 4.º-5.º mes de la enfermedad. Se producen reacciones cruzadas en pacientes infectados o inmunizados con *Francisella*, *Yersinia* o *Vibrio*, dando lugar a falsos positivos.

5.3. *Fiebre Q*

Antígeno: Específico de grupo.

Prueba (s): Inmunofluorescencia indirecta (IFI).

Interpretación: Un aumento al cuádruple o un de título de anticuerpos mayor de 1:200 (IgG) y de 1:50 (IgM) frente a antígeno de fase II es indicativo de la forma aguda de la enfermedad. Para detectar la forma crónica de la fiebre Q, hay que determinar los títulos de IgG, IgM e IgA tanto frente a antígenos de fase I como de fase II. Un título de IgG mayor de 1:800 frente a antígeno de fase I es indicativo de infección crónica.

Las técnicas de ELISA tienen una sensibilidad y especificidad similares a la IFI en el diagnóstico de fiebre Q, por lo que podrían ser útiles para estudios de seroprevalencia, ya que permite la automatización de la técnica.

5.4. *Fiebre botonosa*

Antígeno: Específico de grupo.

Prueba (s): La técnica de rutina más utilizada para la detección de anticuerpos contra antígenos de la rickettsia es la IFI. La aparición de seroconversión o un aumento de cuatro veces el título de los dos sueros recogidos (el primero en el momento del cuadro febril y el segundo a las tres semanas), nos permiten hacer el diagnóstico serológico. En casos de resultados dudosos con discrepancias entre la clínica y la serología, estos deberán de confirmarse con técnicas más sensibles y específicas como el inmunoblot.

5.5. *Herpes simplex*

Las técnicas de serología pueden ser útiles para el diagnóstico de infecciones primarias por HVS (un aumento de cuatro veces o más del título en suero de fase aguda y de convalecencia). Rara vez tienen valor en las infecciones recurrentes. La medición de anticuerpos IgM para HVS en lactantes puede ser útil para el diagnóstico de una infección neonatal. Por lo general estos anticuerpos aparecen en las primeras semanas de vida en lactantes infectados y persisten durante muchos meses. La medición de anticuerpos IgM en personas más viejas no resulta útil para diferenciar las infecciones primarias de las recurrentes.

5.6. *Hepatitis A, B, C, D, E*

Ver marcadores de hepatitis más adelante.

5.7. *Legionellosis*

Antígenos: *Legionella pneumophila* y otras especies.

Prueba (s): Inmunofluorescencia (IF).

Interpretación: La elevación del título al cuádruple (1:128) indica infección reciente. Son necesarias muestras de suero en fase aguda y de convalecencia porque a menudo se requieren de 4 a 8 semanas para detectar una respuesta a anticuerpos. Un solo título de 1:256 o más en un paciente con clínica compatible es una evidencia presuntiva de infección reciente.

5.8. *Leishmania*

Prueba (s): IFI.

Interpretación: Se consideran como diagnósticos títulos mayores de 1:80. En los pacientes con SIDA se pueden considerar como positivos títulos con IFI inferiores a 1:80 siempre y cuando coincidan con una clínica compatible. La técnica de inmunoblot es más sensible que la IFI, pudiendo ser empleada para el diagnóstico

de leishmaniasis visceral, ya que sirve para obtener un diagnóstico rápido antes de la aparición de clínica, permitiendo un tratamiento rápido y precoz de la enfermedad.

5.9. *Mycoplasma*

Antígeno o hapteno: Eritrocitos O humanos.

Pruebas: Crioaglutininas (anticuerpos inespecíficos).

Interpretación: Los títulos se elevan en sólo un 50% de los casos y pueden aumentar en caso de anemia hemolítica o hepatopatías.

5.10. *Mononucleosis infecciosa*

Antígeno o hapteno: Eritrocitos de oveja.

Prueba: Aglutinación heterófila.

Interpretación: Es negativa en el 10% de los casos. En estos casos y en el diagnóstico de casos atípicos, la determinación de anticuerpos para antígeno de cápside viral (ACV) ayudan al diagnóstico.

5.11. *Rubéola*

La determinación cualitativa de anticuerpos totales o IgG específica en una muestra de suero es evidencia de inmunidad a la rubéola. Una infección aguda con el virus de la rubéola puede diagnosticarse por la demostración de IgM específica en una muestra de suero o por un aumento de cuatro veces o más del título de anticuerpos para rubéola en dos muestras de suero pareadas. Para el diagnóstico de rubéola congénita en el período neonatal, deben medirse anticuerpos en los sueros de la madre y del niño. Si se detecta IgM en el suero de un neonato, indica que se ha producido infección transplacentaria.

5.12. *Salmonelosis*

Antígenos: Antígenos O y H de *Salmonella typhi*, *S. enteritidis*, *bio ser paratyphi A-C*.

Prueba (s): Aglutinación.

Interpretación: Los títulos elevados pueden indicar una reacción cruzada debido a una infección pasada con *Salmonella* del grupo A, C o no tifoidea D o ser el resultado de una inmunización con vacuna tifoidea-paratifoidea. El tratamiento temprano con antibióticos puede impedir el aumento del título de anticuerpos. Las

aglutininas contra *Salmonella* constituyen el método diagnóstico menos exacto para la fiebre tifoidea-paratifoidea.

5.13. Sífilis

Antígeno o Hapteno: Cardioliipina.

Pruebas: No treponémicas (VDRL, RPR). Treponémicas (TPHA, FTA, MHA-Tp)

Comentarios: Si una prueba no treponémica es positiva debe ser confirmada con una prueba específica treponémica. Las pruebas no treponémicas son inespecíficas, apareciendo falsos positivos en situaciones como: viriasis agudas, enfermedades vasculares del colágeno, drogadicción intravenosa, lepra y otras. Una prueba no treponémica se considera diagnóstica, si el resultado se presenta en el marco de una clínica altamente sugestiva (p. ej. un chancro). Títulos de 1:8 o superiores son raros entre los casos falsamente positivos. Los títulos más elevados se dan en la sífilis secundaria, no siendo raros títulos de 1:256 o superiores. Las pruebas treponémicas (FTA-ABS –test de absorción de anticuerpos fluorescentes– y MHA-Tp –test de microhemaglutinación para anticuerpos anti- *Treponema pallidum*) son más sensibles y específicas que las no treponémicas, especialmente en la sífilis primaria muy precoz y en las formas tardías y deben ordenarse dichas pruebas en estos casos, aún cuando las no treponémicas sean negativas.

6. INTRADERMORREACCION DE MANTOUX

Es la prueba más importante de cribado para detectar los casos de infección por *M. tuberculosis* en la población. Consiste en detectar en el individuo la existencia de una reacción antígeno-específica (principalmente contra antígenos proteicos) tras la administración subcutánea de tuberculina. En cuanto a la dosis y el tipo de tuberculina a emplear la Conferencia de Consenso para el Control de la Tuberculosis en España recomendó emplear 2 UI de PPD (protein purified derivative) RT 23 con Tween 80, lo que equivale a 5 UI de PPD-S. 48 y 72 horas después de su administración se mide el diámetro de la induración transversal al eje longitudinal del antebrazo detectada por cuidadosa palpación.

La prueba es positiva, ha existido o existe infección, salvo en determinadas situaciones de las que después se hablará, cuando el diámetro es igual o mayor a 10 mm, considerándose dudosa entre los 6 y 10 mm. Las siguientes condiciones pueden suponer la anulación o disminución de la respuesta: infección VIH, sarampión, Hodgkin, insuficiencia renal crónica, tratamiento inmunosupresor, enfermedades crónicas debilitantes, tuberculosis miliar (50 %). Tan es así que se debe

aceptar como positivo todo aquel caso en que se aprecie cualquier grado de reacción en pacientes infectados por VIH. Aparte de estos trastornos en que puede existir anergia, la prueba puede resultar negativa en el 15 % de los pacientes con reciente enfermedad pulmonar activa. La edad también puede influir, ya que con los años disminuye la respuesta a la tuberculina, por lo que en pacientes ancianos en que se sospeche la enfermedad y se obtenga una negatividad inicial se puede repetir la prueba de 7 a 10 días después, ya que existen casos en que finalmente ha resultado positiva.

Asimismo, cuando hay elevadas sospechas de contagio (cohabitación con un enfermo) se puede considerar como positiva una reacción superior a 5 mm. En el otro extremo, en zonas con bajo riesgo de tuberculosis y elevado porcentaje de respuestas no específicas a la tuberculina, se podrá plantear la positividad de los resultados a partir de los 15 mm. Se debe considerar, por otro lado, que esta prueba no conlleva por sí una reacción positiva la segunda vez en que se practica. Pueden producirse falsos positivos en zonas con micobacterias no patógenas en el medio ambiente.

NORMAS GENERALES PARA EL EMPLEO DE LOS ANTIBIOTICOS

Un tratamiento antibiótico correcto requiere una serie de normas generales, como por ejemplo la elección del antibiótico más adecuado, su perfil farmacocinético, la localización de la enfermedad infecciosa que se trata de combatir, los problemas de toxicidad relacionados con el tratamiento, la aparición de resistencias y la posibilidad de emplear asociaciones de antibióticos. En un sentido estricto, la elección racional de un tratamiento antibiótico se ha de basar en un diagnóstico clínico y microbiológico preciso, si bien hay que tener en cuenta que en las infecciones graves con compromiso vital, es necesaria la instauración inmediata del tratamiento, antes de disponer de la necesaria información sobre la etiología del proceso. Por otro lado, un tratamiento sólo podrá ser efectivo cuando el antibiótico (o la asociación) seleccionado se administre de acuerdo con una posología óptima, teniendo en cuenta la edad del paciente y sus consideraciones generales y especiales. El empleo de dosis inadecuadas puede, no sólo hacer fracasar el tratamiento y provocar efectos tóxicos, sino también favorecer la aparición de resistencias.

1. ELECCION DEL ANTIBIOTICO

Ya nos hemos referido a la importancia de un correcto diagnóstico clínico y microbiológico. De todas formas, ciertos cuadros infecciosos apenas presentan variaciones en cuanto a su etiología y a la sensibilidad de los agentes causales a los antibióticos, por lo que en estos casos no hay inconveniente en iniciar el tratamiento antes de disponer de los resultados del laboratorio. La necesidad de instaurar un tratamiento en función de la etiología es más evidente en aquellas infecciones como pielonefritis, neumonía, etc., que pueden estar producidas por una diversidad de microorganismos de sensibilidades muy distintas. Cuando se elige el antimicrobiano adecuado para una infección, se han de tener en cuenta los siguientes factores:

1.º Debe conocerse la identidad del microorganismo infectante o debe sospecharse su identidad de acuerdo con la información clínica disponible.

2.º Es necesario disponer de la mayor información posible acerca de la sensibilidad del microorganismo infectante a los antimicrobianos.

3.º Para la elección óptima del agente antimicrobiano, han de considerarse una serie de factores que dependen del huésped, por ejemplo la edad.

Una vez realizado un correcto diagnóstico clínico y microbiológico, es necesario elegir un antibiótico que sea útil, pero a la vez con buena relación coste/eficacia, entre una lista de posibilidades que crece día a día.

El tratamiento antibiótico está indicado en las siguientes ocasiones:

a) En las infecciones bacterianas que son evidentes:

— Infecciones localizadas: Pacientes con infecciones de heridas, celulitis, neumonía, infección de las vías urinarias.

— En situaciones de urgencia, ante datos que indican la existencia de una infección: Después de una cuidadosa historia clínica, exploración física, valoración de laboratorio y, dado que las muestras tomadas para cultivo pueden necesitar de 24-48 horas para ser positivas, es necesario elegir un antibiótico que cubra los microorganismos más probablemente implicados. Una vez que se aísla el microorganismo causante, el tratamiento podrá ser cambiado por otro más específico.

b) En las infecciones bacterianas probables. Es necesario considerar algunas variables antes de instaurar el tratamiento antibiótico.

— Muchas manifestaciones clínicas que sugieren infección bacteriana son inespecíficas (fiebre, leucocitosis, escalofríos, mialgias, adenopatías, etc.) y pueden ser debidas a causas no infecciosas. La fiebre puede deberse a fármacos, enfermedades del colágeno, embolismo pulmonar, tiroiditis. Es necesario recordar que los individuos ancianos, los recién nacidos, los pacientes con uremia y los que reciben tratamiento con corticoides, pueden tener una infección importante con poca o ninguna fiebre.

— Las infecciones víricas en muchas ocasiones presentan síntomas y signos similares a una infección bacteriana, en ocasiones al principio de la infección se puede observar leucocitosis con predominio de polimorfonucleares, lo que hace más difícil distinguirlas de las infecciones bacterianas. Sin embargo, el tratamiento con antibióticos no presenta respuesta terapéutica y sí unos riesgos potenciales, como efectos secundarios y sobreinfecciones.

En general, las infecciones del tracto respiratorio superior, incluida la faringitis, suelen estar producidas por virus y son muy semejantes clínicamente a las faringitis que producen los estreptococos del grupo A (*S. pyogenes*). Sólo mediante un cultivo faríngeo o mediante una detección directa de estreptococos en el frotis (prueba de aglutinación positiva), podemos diferenciar ambos tipos de infección.

La gripe sólo necesita tratamiento antibiótico cuando se asocia a una sobreinfección bacteriana pulmonar. En una epidemia de gripe, los pacientes presentan fiebre, mialgias, dolor de garganta y tos.

— Urgencia de la situación: Si la situación no es urgente y se trata de un paciente con una enfermedad leve, por lo demás sano, no es necesaria la instauración de tratamiento inmediatamente, ya que una sola dosis de antibiótico puede alterar el cultivo de seguimiento durante varios días.

En una situación de urgencia, ante una supuesta infección y una enfermedad moderada o grave, es necesario instaurar un tratamiento empírico que cubra los microorganismos implicados con mayor frecuencia en el cuadro clínico. Previamente habremos obtenido las muestras necesarias para la realización de los cultivos oportunos para descubrir al agente causante de dicha infección. Ejemplos de pacientes que requieren un tratamiento de presunción, sin esperar al resultado de los cultivos son: aquéllos con signos de infección focal (neumonía, infección urinaria, infección de las vías biliares) que estén moderada o gravemente enfermos; pacientes ancianos, a los que se les tratará incluso si la infección es leve; pacientes sépticos; pacientes leucopénicos con fiebre; posible endocarditis aguda; meningitis bacteriana; celulitis necrotizante aguda.

2. LOCALIZACION DEL PROCESO INFECCIOSO

Tan importante como la actividad del antibiótico sobre el microorganismo causal es el perfil farmacocinético del primero, y el tipo y localización de la infección. Por ejemplo, existen agentes antimicrobianos eficaces frente a una neumonía producida por agentes sensibles al mismo, debido a su buena difusión en el tejido pulmonar, que sin embargo no son eficaces frente al mismo agente que esté causando una meningitis debido a que no atraviesan la barrera hematoencefálica.

Localización de la infección	Patógenos frecuentes	Tinción de Gram
Infección del tracto urinario	Adquirida en la comunidad: <i>Escherichia coli</i>	BGN
	Recurrente o nosocomial: <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> y <i>Proteus spp.</i>	BGN
	<i>Enterococos</i>	CGP
Flebitis por catéter iv y/o sepsis		
	– Catéter periférico	<i>Staphylococcus aureus</i> o <i>S. epidermidis</i> CGP <i>Klebsiella</i> y <i>Enterobacter spp.</i> BGN <i>Pseudomonas spp.</i>
	– Alimentación parenteral	<i>Candida spp.</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> Hongos, BGP <i>Enterococos</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , etc. BGN
	Shunt arteriovenoso	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> . CGP

Bursitis séptica	<i>S. aureus</i>	CGP
Vía biliar	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> y <i>enterococos</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> (pacientes ancianos)	BGN BGN anaerobio
Absceso intraabdominal, peritonitis, perforación intestinal	<i>E. coli</i> , <i>B. fragilis</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterococos</i>	BGN CGP
Quemaduras	1.º: <i>S. aureus</i> , <i>Streptococos</i> 2.º: Bacilos Gramnegativos, hongos	CGP BGN, Hongos
Celulitis, infecciones de tejidos blandos	<i>S. aureus</i> <i>Streptococos</i> <i>Clostridium spp.</i>	CGP CGP BGP anaerobio
Neumonía	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> , <i>Klebsiella spp.</i> Virus respiratorio sincitial (VRS)	CGP BGN V
Absceso pélvico, postaborto, postparto	<i>Streptococos anaerobios</i> <i>B. fragilis</i> <i>Clostridium spp.</i> <i>E. coli</i> <i>Enterococos</i>	CGP BGN anaerobio CGP anaerobio BGN CGP
Artritis séptica	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i> (< 6 años) <i>S. agalactiae</i> (neonatos)	CGP CBGN CGP
Osteomielitis aguda	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i> (< 6 años) <i>S. agalactiae</i> (neonatos) Microorganismos gramnegativos	CGP CBGN CGP BGN

BGN: bacilos gramnegativos; CGP: cocos grampositivos; BGP: bacilos grampositivos; CBGN: cocobacilos gramnegativos; V: virus.

3. TOXICIDAD

En los dos extremos de la escala de toxicidad habría que situar, por un lado, a los antibióticos escasamente tóxicos (como los betalactámicos) y por otro, a los que pueden resultar potencialmente muy tóxicos cuando se acumulan en el organismo, bien por sobredosificación o por insuficiencia renal o hepática (por ejemplo los aminoglucósidos). La administración de este tipo de antibióticos a prematuros, neonatos, embarazadas y pacientes con insuficiencia renal o hepática puede comportar serios riesgos si no se toman las debidas precauciones. Ciertos antibióticos como la neomicina, presentan una elevada toxicidad por vía parenteral, por lo que sólo es recomendable su administración tópica. En el caso indicado de la neomicina, su capacidad para absorberse por las heridas, supone un riesgo de efectos tóxicos, incluso cuando se utiliza por vía tópica. En determinadas circunstancias el

empleo de antibióticos de amplio espectro, como las tetraciclinas o las cefalosporinas de 3.^a generación puede ocasionar una alteración de la flora bacteriana normal, con sobrecrecimiento de determinadas especies. Si se produce una sobreinfección por bacterias multirresistentes (cepas hospitalarias de *P. aeruginosa* o *S. aureus*), el paciente puede desarrollar una septicemia. La colitis pseudomembranosa (diarrea causada por cepas de *Clostridium difficile* productoras de toxinas que pueden descubrirse en las heces), aparece tras el empleo prolongado de determinados antibióticos (clindamicina, ampicilina, cefalosporinas y aminoglucósidos).

4. VIA DE ADMINISTRACION

En principio debe darse preferencia a la vía de administración que resulte más cómoda y fácil para el paciente, pero la decisión de emplear la vía oral, parenteral o tópica vendrá finalmente impuesta por la localización de la infección, el perfil farmacocinético del antibiótico y la gravedad del proceso. La absorción por vía oral varía entre amplios límites para los distintos antibióticos: las sulfamidas y el cloranfenicol se absorben casi por completo, mientras que la absorción de la ampicilina y tetraciclinas es parcial. La ingestión de alimentos influye en la absorción del antibiótico. Por ejemplo, la clindamicina y la cloxacilina se deben administrar en ayunas, mientras que la griseofulvina se absorbe mejor con los alimentos grasos. La vía parenteral es con frecuencia la de elección en el tratamiento de infecciones graves. El empleo de infusiones de corta duración permite conseguir niveles elevados del antibiótico en el suero y en los tejidos. Los antibióticos no deben mezclarse en soluciones con otros fármacos ni con concentrados de aminoácidos, ya que existe riesgo de inactivación. La tasa de absorción que puede lograrse por vía intramuscular depende del lugar de la inyección y del flujo sanguíneo del mismo. Algunos antibióticos pueden ocasionar una intensa inflamación local cuando se administran por dicha vía. La vía tópica se emplea únicamente en infecciones superficiales de la piel. La vía intratecal es la única posible cuando es preciso administrar un antibiótico que no atraviesa la barrera hematoencefálica.

5. ASOCIACIONES

En general, una infección producida por un solo patógeno debería ser tratada en principio con un solo antimicrobiano. Las circunstancias en las que están justificadas las asociaciones son:

1. Cuando se desconoce el agente causante y es necesario cubrir un amplio espectro bacteriano.
2. En las infecciones mixtas, en las que un sólo fármaco no es activo frente a todos los agentes causantes de la misma.

3. Para prevenir el desarrollo de resistencias.
4. Para obtener un efecto sinérgico en aquellas bacterias resistentes o poco sensibles.
5. Para reducir la dosis de un antibiótico que tenga una toxicidad demostrada.

Por otra parte el posible fallo terapéutico de una asociación de antibióticos puede deberse a:

1. Dosificación insuficiente.
2. Los niveles de los antimicrobianos en el punto de la infección pueden ser muy diferentes, incluso pueden no alcanzar el foco debido a que tienen propiedades farmacológicas muy diferentes.
3. Toxicidad acumulada debido a que tengan los mismos efectos tóxicos.

En los siguientes apartados se exponen las razones por las que puede ser recomendable la utilización de más de un antibiótico.

5.1. Razones microbiológicas

Las combinaciones de antibióticos que se emplean con mayor frecuencia en distintos procesos infecciosos se citan a continuación.

En la endocarditis producida por estreptococos (especialmente *S. viridans* y *enterococos*) se combinan bencilpenicilina, ampicilina o vancomicina con un aminoglucósido, ya que por sí solos no tienen una actividad bactericida adecuada sobre dichos agentes.

En las infecciones graves o en las producidas en pacientes inmunodeprimidos causadas por *Pseudomonas aeruginosa*: se administran antibióticos como cefatazidima, imipenem, aztreonam, ureidopenicilina, ticarcilina o ciprofloxacino, asociados a un aminoglucósido. También la asociación de rifampicina con una penicilina antipseudomonas y un aminoglucósido pueden ser sinérgica en el tratamiento de dichas infecciones.

Infecciones graves, o pacientes inmunodeprimidos con infecciones causadas por *Klebsiella spp.*, (bacteriemia, neumonía necrotizante, endocarditis): la asociación de un betalactámico con un aminoglucósido suele comportarse de forma sinérgica. Existen cepas resistentes a las cefalosporinas de 3.^a generación y a aztreonam (producen betalactamasas plasmáticas de amplio espectro) pero que se mantienen sensibles a la cefoxitina.

En infecciones producidas por *Mycobacterium tuberculosis*: el tratamiento combinado inhibe o retrasa el desarrollo de resistencias e incrementa la actividad de los fármacos antituberculosos sobre las cepas poco sensibles.

En determinadas infecciones graves producidas por *Candida spp.* (meningitis, artritis, endoftalmitis cuando el agente es *C. tropicalis*): puede ser necesaria la asociación de anfotericina B con flucitosina, para poder así reducir la dosis de anfotericina que es muy tóxica. La flucitosina no se debe administrar en monoterapia ya que la incidencia de resistencias es muy elevada.

En infecciones como toxoplasmosis o paludismo: la terapia combinada de pirimetamina y una sulfamida inhiben en los agentes causantes las fases secuenciales en el metabolismo del ácido fólico. El mismo mecanismo de acción se emplea en el tratamiento con cotrimoxazol (sulfametoxazol/trimetoprim), cuya combinación es sinérgica frente a muchos microorganismos grampositivos y gramnegativos.

5.2. Razones clínicas

En infecciones asociadas a cuerpos extraños e implantes el tratamiento suele ser la retirada del implante, sin embargo, en ocasiones una combinación bactericida suele eliminar la infección.

En la endocarditis, para eliminar la infección, es necesaria una terapia combinada de antimicrobianos.

Los enfermos inmunodeprimidos, que padecen generalmente infecciones mixtas, precisan la asociación de fármacos de amplio espectro con el fin de cubrir el espectro etiológico del proceso infeccioso.

En las peritonitis, infecciones ginecológicas y abscesos pélvicos (generalmente polimicrobianas) se emplean varios agentes con el fin de cubrir todas las posibilidades etiológicas: aminoglucósido (aerobios gramnegativos), clindamicina o metronidazol (para cubrir *B. fragilis* y otros anaerobios).

Cuando se desconoce el agente que está causando una infección y existe compromiso vital del paciente se empleará un tratamiento combinado de amplio espectro que cubra todas las posibilidades etiológicas.

5.3. Normas para la asociación de antibióticos

Podemos establecer tres grupos de antimicrobianos:

1. Primariamente bactericidas y activos en fase de crecimiento y reposo (aminoglucósidos, polipéptidos).

2. Primariamente bactericidas y activos sólo en fase de crecimiento (beta-lactámicos, vancomicina, fosfomicina).

3. Primariamente bacteriostáticos (tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos).

La asociación de los antimicrobianos del grupo 1 con los del grupo 2 ó 3, presenta frecuentemente una acción sinérgica, mientras que cuando se asocian antimicrobianos bactericidas sólo en fase de crecimiento (2) con bacteriostáticos (3), se muestran en general antagonicos, aunque se han descrito excepciones frecuentes a estas normas, como es el sinergismo entre la fosfomicina y cloranfenicol frente a distintas cepas de *Salmonella* y *Shigella*.

La sinergia se puede conseguir por varios mecanismos como:

a) Bloqueo de enzimas esenciales en la vía metabólica bacteriana, como el cotrimoxazol.

b) Bloqueo de enzimas producidas por la bacteria que inactivan al antimicrobiano (p.e. amoxicilina-clavulánico).

c) Aumentando la penetración de un antimicrobiano al interior bacteriano (gentamicina) gracias a las alteraciones inducidas en la pared bacteriana por otro antibiótico (penicilina).

d) Actuando sobre proteínas fijadoras de penicilinas (PBP) diferentes.

Se puede esperar un efecto sinérgico en ciertas combinaciones, fundamentado en razones teóricas. Sin embargo, el efecto de una combinación de antimicrobianos frente a una determinada bacteria es impredecible, por lo que ante una situación clínica debemos demostrar el posible efecto resultante de la combinación frente a una cepa bacteriana en concreto. Por lo tanto no se puede generalizar que una combinación sea siempre sinérgica o antagonica sobre una especie bacteriana en particular.

CLASIFICACION DE LOS ANTIMICROBIANOS Y QUIMIOTERAPICOS

Los podemos clasificar atendiendo a:

- 1° Estructura química.
- 2° Modo de acción.
- 3° Espectro de actividad.
- 4° Efecto bacteriostático o bactericida.

La clasificación según la estructura química asocia por grupos los antibióticos de naturaleza química parecida. Es bastante similar a la clasificación según el mecanismo de acción, pero excluye algunos antibióticos que son independientes entre sí.

1. BETALACTAMICOS

1.1. *Clasificación*

Los betalactámicos se clasifican de la siguiente manera:

1. Penemas (Penicilinas):

1.1. Acil-amido penicilinas:

Naturales:

Penicilina G

Penicilina V

Penicilinas estables frente a penicilinasa estafilocócica:

Cloxacilina

Meticilina

Oxacilina

Aminopenicilinas:

Ampicilina

Amoxicilina

Bacampicilina

Asociaciones: Ampicilina-sulbactam

Amoxicilina-a.clavulánico

Carboxipenicilinas:

Carbenicilina

Ticarcilina

1.2. Acil-ureido penicilinas:

Azlocilina

Mezlocilina

Piperacilina

Asociaciones: Piperacilina-tazobactam

2. Cefemas:

2.1. Cefalosporinas:

2.1.a. De 1ª generación:

Cefalotina (im, iv)

Cefazolina (im, iv)

Cefapirina (im, iv)

Cefalexina (vo)

Cefradina (vo, im, iv)

Cefadroxilo (vo)

2.1.b. De 2ª generación:

Cefaclor (vo)

Cefamandol (im, iv)

Cefonicid (im, iv)

Cefuroxima (im, iv)

Cefuroxima-axetil (vo)

2.1.c. De 3ª generación:

Cefixima (vo)

Cefotaxima (im, iv)

Ceftibuteno (vo)

*Ceftazidima (im, iv)

Ceftizoxima (im, iv)

Ceftriaxona (im, iv)

Moxalactam (im, iv)

2.1.d. De 4ª generación:

*Cefepima (im, iv)

*Cefpiroma (im, iv)

2.2. Cefamicinas: activas frente a *B. fragilis*.

Cefoxitina (im, iv)

Cefmetazol (im, iv)

Cefminox (im, iv)

3. Carbapenems:

Imipenem

Meropenem

4. Monobactámicos:

Aztreonam

(*) Activas frente a *P. aeruginosa*.

1.2. Mecanismos de acción y actividad de los betalactámicos

Las penicilinas son la condensación de un anillo betalactámico (anillo principal) y otro de tiazolidina (anillo secundario); este compuesto fundamental es el ácido 6-amino-penicilánico, cuya estructura debe mantenerse íntegra (sin ruptura del puente C=O betalactámico) para la actuación de las penicilinas. Si dicho puente se abre por hidrólisis se obtiene un ácido bacteriológicamente inactivo, el ácido peniciloico.

Las penicilinas actúan sobre la pared celular inhibiendo la actividad transpeptidasa de las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs). Se produce una disminución de la síntesis de peptidoglicano y muerte bacteriana por efecto osmótico o digestión por liberación de enzimas autolíticas. Actúan en la fase de crecimiento celular, bactericidas, de efecto lento y su actividad se relaciona más con el tiempo de actuación que con la concentración del antibiótico.

1.3. Resistencias bacterianas

Las resistencias pueden deberse a:

1. de las PBPs (o reemplazamiento por otras nuevas) con disminución de la afinidad por el betalactámico.

2. Inactivación del betalactámico, debido a betalactamasas producidas por bacterias grampositivas (excretadas al medio extracelular), o procedentes de bacterias gramnegativas (localizadas en el espacio periplásmico). La síntesis de las betalactamasas puede estar mediada por plásmidos (estafilococos y bacterias gramnegativas) o por el cromosoma (bacterias gramnegativas). Las betalactamasas cromosómicas pueden ser a su vez: Inducibles: Sólo en presencia de un betalactámico (*Enterobacter spp*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *M. morgani* y

Providencia); potentes inductores son la cefoxitina, imipenem y cefalosporinas de 1.^a generación. Constitutivas: Se sintetizan de forma permanente (*C. freundii*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* y *Shigella spp.*).

3. Disminución de la permeabilidad por disminución de las porinas de la pared bacteriana.

4. Con el nombre de tolerancia se define una forma particular de resistencia que se caracteriza por la existencia de CMI (concentración mínima inhibitoria) dentro de los valores habituales, junto con un aumento importante de la CMB (concentración mínima bactericida), que supera unas 32 veces el valor de la CMI. Frente a estos microorganismos (principalmente grampositivos: *S. aureus* y *S. pneumoniae*) el antibiótico se comporta como bacteriostático.

1.4. Penemas (penicilinas)

a) Amoxicilina

Generalidades

Pertenece al grupo de las aminopenicilinas (penicilinas semisintéticas de amplio espectro). Difiere de la ampicilina en su mejor absorción oral, esto hace que a igual dosis los niveles alcanzados en sangre y en orina sean más elevados.

El espectro de acción es similar al de la penicilina, pero abarca además algunas enterobacterias. Frente a cocos grampositivos tiene menor actividad intrínseca que la penicilina, pero la *Listeria monocytogenes* y los *enterococos* son más sensibles a la amoxicilina que a la penicilina.

La mayoría de los *Staphylococcus* son resistentes, pero *S. saprophyticus* es sensible. Espectro similar a la penicilina para bacilos grampositivos, *Neisseria spp.* y bacterias anaerobias. *Haemophilus spp.*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* y *Shigella spp.* y *Gardnerella vaginalis* son sensibles, pero comienzan a aparecer resistencias por producción de betalactamasas. El resto de las enterobacterias, incluyendo *Proteus vulgaris*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Serratia spp.* y *Yersinia enterocolitica* son resistentes.

El ácido clavulánico se emplea combinado con amoxicilina, ya que es un inhibidor de las betalactamasas, con afinidad por PBP₂, que actúa de forma irreversible inactivándose al unirse al centro activo de las betalactamasas, con lo que protege a amoxicilina de la hidrólisis y recupera la sensibilidad a ésta de las cepas anteriormente mencionadas, así como a la mayoría de *S. aureus*, *S. epidermidis*, *N. gonorrhoeae*, *M. catarrhalis*, *Klebsiella* y *Proteus spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, algunas cepas de *Enterococcus spp.* y *Bacteriodes fragilis*.

Absorción y difusión

Es estable al pH del jugo gástrico y el alimento no interfiere en su absorción. Su absorción es rápida y completa después de su administración oral. Difunde fácilmente a la mayoría de los tejidos corporales excepto al LCR, ya que es necesario que las meninges estén inflamadas para que atraviese la barrera hematoencefálica.

Dosis y vía de administración

Adultos: 250 mg-1 g/8 h oral; 1-2 g/4-6 h i.v.. Uretritis gonocócica: 3 g en dosis única, oral. Sobreinfección de pacientes con bronquiectasias: 3 g/12 h oral durante 3-7 días. Niños: 50 mg/kg/día, oral, en tres dosis, en los casos graves puede duplicarse la dosis. Se comercializa la asociación de amoxicilina/ácido clavulánico orales (125/31.25, 250/62.5, 500/125 y 875/125 mg) y en viales (1000/100 mg). Los intervalos de administración en el adulto, cada 12 h, oral y cada 4-6 h i.v.. Niños: 40 (amoxicilina)/10 (a. clavulánico) mg/kg/día oral, en tres dosis. En caso de insuficiencia renal ajustar la dosis.

Eliminación

Amoxicilina: Renal (70%), por filtrado glomerular (FG) y secreción tubular (ST), también biliar. Amoxicilina/ácido clavulánico: Renal (40%), biliar.

Efectos secundarios

Ver **Antibióticos en Farmacología**.

b) Ampicilina

Generalidades

Penicilina semisintética de amplio espectro, (similar al de la amoxicilina). Es más activa que la amoxicilina frente a *Shigella spp.*, pero menos activa frente a *Salmonella* y *Enterococcus spp.*. La asociación de ampicilina/sulbactam (un inhibidor de las betalactamasas parecido al ácido clavulánico), es activa frente a bacterias que por producción de betalactamasas se han hecho resistentes a la ampicilina (*H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella* y *Shigella spp.*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *B. fragilis*, *Staphylococcus* y *Enterococcus spp.*). Sultamicilina es la forma oral éster de sulbactam con ampicilina

Absorción y difusión

La absorción por vía oral es irregular (40%), disminuyendo si se administra con alimentos. La ampicilina se distribuye ampliamente en todos los

compartimentos del organismo, después de la administración parenteral en forma de sal sódica alcanza concentraciones terapéuticas en el LCR, y en presencia de inflamación también en el líquido pleural, sinovial, y peritoneal. También se puede administrar ampicilina benzatina por vía intramuscular, con lo que se obtiene una absorción más lenta, permitiendo dosificaciones de 12 a 24 horas.

Dosis y vía de administración

Adulto: 500 mg-1 g/6 h oral, en casos leves (administrarla en ayunas); 1-2 g/6 h i.v., dependiendo del tipo y gravedad de la infección. Niños mayores de un mes: 50-100 mg/kg/día v.o. cada 6 horas o 100-200 mg/kg/día i.m. o i.v. cada 6 horas. En meningitis dosis de 200-400 mg/kg/día i.v. /6 h.

Eliminación

No sufre un proceso de biotransformación que altere sus propiedades antibióticas, y se excreta en su mayor parte por la orina (70%), por filtrado glomerular (FG) y secreción tubular (ST). Se excreta también por la bilis a concentraciones superiores a las séricas. En insuficiencia renal ajustar el intervalo entre las dosis dependiendo del filtrado glomerular.

La asociación ampicilina/sulbactam se presenta para formas parenterales en proporción 2:1. Adultos: 375-750 mg v.o. de sultamicilina cada 12 horas; 1 g ampicilina/0,5 g sulbactam i.v. cada 6 horas.

c) Bacampicilina

Generalidades

Ester de la ampicilina (100 mg de éster equivale a 70 mg de ampicilina). Espectro similar a ésta.

Absorción y difusión

Presenta mejor absorción oral que la ampicilina. La absorción se ve favorecida por el alimento. Los niveles séricos máximos se producen más temprano que con la ampicilina y son 1,5-2 veces mayores que los obtenidos con ésta.

Dosis y vía de administración

Adulto: 0.4-1.2 g/ 8 -12 horas v.o.. Niños: 25-50 mg/kg/día cada 12 horas v.o..

Eliminación

Renal (70%), similar a la ampicilina, FG y ST. Eliminación biliar alcanzando concentraciones superiores a las séricas.

d) Carbenicilina

Generalidades

Pertenece al grupo de las carboxipenicilinas. Actividad anti-pseudomonas; es destruida por las betalactamasas de bacterias grampositivas y gramnegativas, pero es más estable frente a las betalactamasas de *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Morganella*, y *Proteus-Providencia*. Es activa frente a cocos grampositivos y diez veces menos activa (mayor CMI) que la amoxicilina y la piperacilina frente a *Neisseria spp.* y *Listeria monocytogenes*. Actividad similar a la amoxicilina frente a *H. influenzae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Salmonella* y *Shigella spp.*. *Klebsiella spp* es resistente. Inhibe a dosis altas algunas cepas de *Enterobacter*, *Serratia* y *B. fragilis*.

Absorción y difusión

No es absorbida por boca, pero puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa. Distribución tisular similar a la ampicilina pero las concentraciones alcanzadas en el LCR no son adecuadas para *Pseudomonas*. La vía intramuscular no es adecuada para el tratamiento de infecciones tisulares por *Pseudomonas*, por no alcanzar niveles adecuados en el suero, sin embargo, sí es adecuada para las infecciones urinarias ya que los niveles en esta localización alcanzan 2-4 g/l.

Dosis y vía de administración

Adulto: 400-600 mg/kg/día iv en 4-6 dosis, (máximo de 20-40 g/día, para el tratamiento de la infección sistémica por *Pseudomonas*). Niños: la misma que para adultos.

Eliminación

Renal (90%), menor conversión a ácido peniciloico, por tanto su vida media es más prolongada y se acumula en los casos de insuficiencia renal; también eliminación biliar (concentración del 50% de la sérica). En insuficiencia renal, disminuir la dosis o/y ampliar el intervalo de administración.

e) Cloxacilina

Generalidades

Pertenece al grupo de las isoxazolil-penicilinas, que son penicilinas estables frente a la penicilinasa estafilocócica. Es pues activa frente a *S. aureus* producto-

res de betalactamasas. Las cepas meticilín-resistentes lo son también a la cloxacilina. Es poco activa frente a *Neisseria spp.* y prácticamente inactiva frente a bacilos gramnegativos y microorganismos anaerobios. Los enterococos son resistentes.

Absorción y difusión

Presenta una absorción oral del 50%. La comida retrasa su absorción. Los niveles séricos son de 0.55 mg/l a la hora de la administración oral de 0,5 g. La fijación a las proteínas es muy alta (94%).

Dosis y vía de administración

Adulto: 0,5-1 g/4-6 h v.o.; 1-3 g/4-6 h i.v. (en perfusión diluida y en un período mayor de 30 minutos). Niños: 100 mg/kg/día v.o. o i.v./6 h.

Eliminación

Es poco metabolizada (metabolismo hepático del 20%) y se elimina por el riñón (80%), con una pequeña excreción biliar.

f) Mezlocilina

Generalidades

Es una acil-ureido penicilina, de espectro similar a la piperacilina (menos activa frente a *P. aeruginosa* y más activa *in vitro* frente a *E. faecalis*). Es más activa que la carbenicilina frente a *Klebsiella spp.* y *B. fragilis*, y *H. influenzae*. Es sensible a las betalactamasas.

Absorción y difusión

Su farmacocinética difiere de la carbenicilina, ya que, como la piperacilina, presenta una cinética no lineal en relación con la dosis. Con dosis altas la vida media aumenta por saturación del metabolismo hepático, de la excreción biliar y de la reducción de la eliminación renal.

Dosis y vía de administración

Adulto: 200-300 mg/kg/día i.m. o i.v. /6-8 h. Niños: igual que para el adulto. Dosis máxima diaria: 24 g (4 g/4 h). Con los aminoglucósidos actúa de forma sinérgica.

Eliminación

Renal (55-60%) en forma activa, por FG y ST. Biliar (concentración superior a la sérica).

g) Penicilina G

Generalidades

Es una penicilina natural, activa frente a la mayoría de microorganismos grampositivos y gramnegativos.

Cocos grampositivos: *Streptococcus viridans* (grupo), *Gemella spp.* (antiguo *S. morbillorum*), *Leuconostoc spp.* (es tolerante, administrar altas dosis), *Pedio-coccus acidolactici*, *S. agalactiae* (grupo B), *S. anginosus o millerii*, *S. bovis* (grupo D), *S. pneumoniae*¹, *S. pyogenes* (grupo A). Algunas cepas de estreptococos son resistentes y otras tolerantes.

Cocos gramnegativos: *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*².

Bacilos grampositivos: *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Erysipelotrix rhusiopathiae*.

Especies anaerobias: *Actinomyces spp.*, *Clostridium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*. Otros microorganismos sensibles: *Borrelia spp.*, *Leptospira spp.*, *Pasteurella multocida*, *Treponema pallidum*, *Streptobacillus moniliformis*, *Spirillum minus*.

Se dispone de varias formulaciones, que tienen las siguientes equivalencias: Sal sódica: una unidad (UI)= 0.6 µg, penicilina benzatina: una unidad (UI)= 0.75 µg, penicilina procaína: una unidad (UI)= 1 µg.

Absorción y difusión

El jugo gástrico destruye rápidamente el antibiótico, lo que dificulta su administración oral. La administración de solución acuosa de sal sódica puede hacerse por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, e intratecal. Por vía intramuscular es eliminada rápidamente por el organismo, por ello se prefieren las formas de liberación lenta (procaína y benzatina), que forman depósitos tisulares desde los que el compuesto es absorbido durante horas (procaína) o días (benzatina). Estas dos formulaciones son exclusivamente para uso por vía intramuscular. La duplicación de la dosis de penicilina procaína no duplica la duración del efecto ni la concentración sérica; para ello es necesario administrar la dosis doble repetida en dos inyecciones en sitios diferentes.

(1) Más de un 25% de las cepas son moderadamente resistentes (CMI 0,1-2 mg/l) y deben tratarse con dosis altas de penicilina o con un antibiótico alternativo (cefalosporinas de 3ª generación o vancomicina); más de un 10% son totalmente resistentes (CMI 32 mg/l) y debe elegirse como tratamiento la vancomicina.

(2) Más de un 20% de las cepas son resistentes.

Dosis y vía de administración

Adulto: Penicilina procaína: 600.000-1.200.000 UI/ 12-24 h i.m.. Penicilina benzatina: 600.000-2.400.000 UI/ 1-3 semanas, i.m.. Sal sódica: 1-3 millones UI/ 2-6 h i.v.. Niños: Penicilina procaína: 25.000-50.000 UI/kg/día i.m. cada 12-24 h. Penicilina benzatina: 50.000 UI/kg/día en única dosis, i.m.. Penicilina sódica: 100.000-250.000 UI/kg/día i.v., cada 4 horas.

Eliminación

Renal (70%) a través de las células tubulares renales. La excreción puede bloquearse con el probenecid, que prolonga la vida media sérica. Hay que tener en cuenta que la función tubular en el recién nacido no está muy desarrollada, por lo que las dosis en estos pacientes deben modificarse. También existe eliminación biliar activa donde se alcanzan concentraciones superiores a las séricas.

h) Penicilina V (fenoximetilpenicilina)

Generalidades

Tiene un espectro de acción similar a la penicilina G, sin embargo, presenta mayores CMI que ésta para los microorganismos sensibles (menor actividad intrínseca).

Absorción y difusión

Es una penicilina estable a pH ácido, y es bien absorbida aunque se ingieran alimentos. La mayor absorción corresponde a su sal potásica. Su absorción oral es de un 60%.

Dosis y vía de administración

Adulto: 0.5-1 g/6-8 h. oral. Niños: 25-50 mg/kg/día en 3-4 dosis.

Eliminación

Renal por FG y ST activa; la biliar es escasa.

i) Piperacilina

Generalidades

Es una acil-ureido penicilina, cuya sensibilidad frente a cocos y bacilos grampositivos es similar a la ampicilina. Activa frente a *Streptococcus*, *Neisseria*

y *H. influenzae* y frente a la mayoría de las enterobacterias. Frente a *B. fragilis* es algo más activa que la amoxicilina. Actúa de forma sinérgica con los aminoglucósidos frente a *Pseudomonas*, ya que la mayoría de las cepas de *Pseudomonas* son resistentes. Las cepas tanto grampositivas como gramnegativas productoras de betalactamasas son resistentes. La cinética es dosis dependiente.

La asociación piperacilina-tazobactam (proporción 8:1), amplía el espectro de la piperacilina frente a las bacterias productoras de betalactamasas plasmídicas (*Staphylococcus spp.*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Klebsiella*, *Salmonella spp.*, *Shigella*) y cromosómicas (*M. catarrhalis*, *Klebsiella*, *Bacteroides* o *Prevotella*). La mayoría de las cepas de *P. aeruginosa* resistentes a la piperacilina lo son también a la asociación. Frente a *A. calcoaceticus* el tazobactam tiene menos actividad que el sulbactam.

Absorción y difusión

La farmacología humana de la piperacilina es similar a la mezlocilina. No se absorbe por vía oral.

Dosis y vía de administración

Adulto: No suele emplearse la vía intramuscular porque se necesitan de 3-4 inyecciones diarias; 2-4 g/ 6-8 h i.v., siendo la dosis máxima diaria de 24 g/día (4 g/4 h). Niños: similar a la dosis de adultos. En caso de insuficiencia renal, ajustar la dosis.

La dosis de piperacilina-tazobactam para adultos es de 2 g/500 mg, cada 6-8 h i.v..

Eliminación

Se elimina por el riñón de forma activa, por filtrado glomerular y secreción tubular; a nivel biliar existen concentraciones varias veces superiores a las séricas.

j) Ticarcilina

Generalidades

Penicilina semisintética, cuyo espectro antimicrobiano es similar a la carbenicilina, excepto que es unas 4 veces más activa frente a *Pseudomonas aeruginosa*, enterobacterias y *Neisseria spp.*. La asociación de ticarcilina con ácido clavulánico hace posible que sea eficaz frente a cepas de *S. aureus*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli* y *B. fragilis* productores de betalactamasas.

La asociación ticarcilina/ácido clavulánico (30:1) es activa frente a *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Shigella*, *H. influenzae* y algunas cepas de *P. aeruginosa*. Hay bacterias que producen betalactamasas tipo 1 que no son inhibidas por el ácido clavulánico. Cepas de *Pseudomonas*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, que son resistentes a la ticarcilina y producen la inducción de esta cefalosporinasa, no son sensibles a la combinación. Los enterococos son moderadamente resistentes a esta asociación (la combinación ampicilina/sulbactam es más activa frente a los enterococos). El *Staphylococcus aureus* meticilín resistente (SAMR) es resistente a la combinación.

Absorción y difusión

Similar a la carbenicilina. No se absorbe por vía oral, pero administrada por vía intramuscular o intravenosa alcanza elevados niveles séricos que difunden a los tejidos alcanzando concentraciones terapéuticas en el lugar de la infección.

Dosis y vía de administración

Adulto: 200-300 mg/kg/día i.m. o i.v. cada 6-8 horas. Niños: dosis similar a los adultos. Sus ventajas con respecto a la carbenicilina son que inhibe ciertas *Pseudomonas* dentro de los márgenes de seguridad y que es necesaria una dosis menor de fármaco para tener una misma eficacia terapéutica, con lo que se consigue menor disfunción plaquetaria e hipopotasemia.

3 g ticarcilina/100 mg ácido clavulánico cada 4-8 horas por vía intravenosa.

Eliminación

Se elimina por el riñón de forma activa ((FG y ST). Ticarcilina/ácido clavulánico penetra bien en los tejidos y se elimina por el riñón donde alcanza altas concentraciones urinarias.

1.5. Cefemas

Estructuralmente están formadas por un anillo betalactámico (principal) y otro de dihidrotiazina (secundario). Al comenzar la clasificación de los fármacos betalactámicos hemos agrupado a las cefalosporinas en generaciones, compartiendo las cefalosporinas de cada generación una serie de características farmacocinéticas y farmacológicas. Desde un punto de vista práctico, en este apartado las clasificaremos según su actividad predominante, y posteriormente hablaremos de cada una por separado, agrupándolas según la vía de administración.

Actividad predominante	Agente	Generación	Vía de administración
------------------------	--------	------------	-----------------------

Cocos grampositivos:

Cefalotina	1. ^a	i.m.-i.v.
Cefapirina	1. ^a	i.m.-i.v.
Cefazolina	1. ^o	i.m.-i.v.
Cefalexina	1. ^a	v.o.
Cefradina	1. ^a	i.m.-i.v.-v.o.

Microorganismos gramnegativos:

A) Adquiridos

en la comunidad

Cefaclor	2. ^a	v.o.
Cefprozil	2. ^a	v.o.
Cefpodoxima	3. ^a	v.o.
Cefamandol	2. ^a	i.m.-i.v.
Cefuroxima	2. ^a	i.m.-i.v.-v.o.

B) Cepas resistentes (hospitalarias)

Cefixima	3. ^a	v.o.
Ceftibuteno	3. ^a	v.o.
Cefotaxima	3. ^a	i.m.-i.v.
Ceftizoxima	3. ^a	i.m.-i.v.
Ceftriaxona	3. ^a	i.m.-i.v.

Pseudomonas aeruginosa:

Ceftazidima	3. ^a	i.m.-i.v.
Cefpiroma	4. ^a	i.m.-i.v.
Cefepima	4. ^a	i.m.-i.v.

Bacteroides fragilis:

Cefoxitina	(1)	i.m.-i.v.
Cefmetazol	(1)	i.m.-i.v.
Cefminox	(1)	i.m.-i.v.

(1) Son cefamicinas, se diferencian de las cefalosporinas porque poseen un grupo alfa-metoxi en el C₇.

La farmacodinámica del grupo de las cefemas es similar al de las penicilinas, inhiben la síntesis de la pared bacteriana, al impedir la síntesis de peptidoglicano, ya que compiten con las enzimas transpeptidasas y carboxipeptidasas, encargadas de la formación de los enlaces cruzados que forman la pared. La acción es de tipo

bactericida, y sólo se produce en las bacterias sensibles que estén en fase de crecimiento. Estas enzimas (transpeptidasas y carboxipeptidasas), que reconocen como sustratos a las penicilinas, cefalosporinas y cefamicinas, las cuales las inhiben competitivamente, son las denominadas PBPs (proteínas fijadoras de penicilinas). La actividad antibacteriana de las cefemas depende de:

1. Facilidad de acceso a la diana (PBPs), a través de la membrana externa.
2. Resistencia a las betalactamasas.
3. Afinidad de las PBPs.

CEFALOSPORINAS PARENTERALES

a) Cefalotina (1ª)

Generalidades

Es activa frente a bacterias grampositivas (no frente a estafilococos resistentes a la meticilina y enterococos) y gramnegativas. Espectro y CMI similar a la cefazolina, pero algo más activa que ésta frente a *S. aureus* productor de penicilinas y algo menos frente a *E. coli* y *K. pneumoniae*.

Absorción y difusión

No se absorbe por vía oral. La administración intramuscular es dolorosa por lo que no se emplea. La administración intravenosa proporciona un gran volumen de distribución en los tejidos y líquidos del organismo. Alcanza concentraciones clínicamente eficaces en bilis. Los niveles tisulares más eficaces corresponden al riñón, hígado y pulmones. La cefalotina activa prácticamente no llega al LCR por lo que no se recomienda en el tratamiento de las meningitis.

Dosis y vía de administración

Adulto: 1-2 g/4-6 h i.m. o i.v.. Niño: 75-150 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis.

Eliminación

La cefalotina tiene una vida media corta (30-40 minutos) y es metabolizada, además de excretada en forma activa por el riñón (FG y ST). Entre un 20-30% se excreta como su metabolito desacetilado.

b) Cefapirina (1ª)

Generalidades

Similar a la cefalotina en la farmacocinética y en el espectro de actividad. No tiene ventajas especiales cuando se compara con la cefalotina.

Absorción y difusión

Las cefalosporinas de 1.^a generación en general suministran niveles adecuados de antibiótico en los tejidos blandos, orina y líquidos pleural, pericárdico, sinovial y peritoneal. No penetran adecuadamente en el LCR.

Dosis y vía de administración

Administración im o iv: 1-2 g/4-6 h. Niños: 50-100 mg/kg/día. Ajustar la dosis en la insuficiencia renal cuando el aclaramiento de creatinina sea 10-50 ml/min.

Eliminación

Principalmente renal (60%).

c) Cefazolina (1^a)

Generalidades

Espectro similar a la cefalotina, pero es algo más activa *in vitro* frente a las enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*...) y es algo más sensible a la penicilasa estafilocócica que la cefalotina.

Absorción y difusión

Los niveles séricos alcanzados por la cefazolina después de su administración parenteral son más elevados que con la cefalotina debido a que posee un menor volumen de distribución. La vida media también es mayor (1,8 horas, comparada con los 30 minutos de la cefalotina). El intervalo usual de la dosis de cefazolina es cada 8 h, excepto en las infecciones graves inusuales (sepsis), en las que se administra cada 6 horas.

Dosis y vía de administración

Depende de la gravedad de la infección. La cefazolina es por sí misma indolora en inyección intramuscular. Adultos: 0.5-2 g/8 h i.m. o i.v. Niños: 50-100 mg/kg/día i.m. o i.v., en 3-4 dosis.

Eliminación

No resulta degradada en el hígado, y su eliminación es fundamentalmente renal (95%) por FG y ST. Una pequeña cantidad se excreta también por bilis.

d) Cefradina (1ª)

Generalidades

Su espectro de acción es muy parecido al de la cefazolina. La CMI frente a cocos grampositivos y bacilos gramnegativos es cuatro veces superior al de la cefazolina (menor actividad). Actividad modesta frente a *H. influenzae*, siendo otras cefalosporinas mucho más activas (cefuroxima, cefaclor).

Absorción y difusión

Después de una rápida absorción oral, es rápidamente excretada sin modificaciones en la orina (no se metaboliza). No administrar con las comidas. Los niveles que se obtienen en suero después de su administración oral o parenteral son muy similares, ya que posee una buena absorción.

Dosis y vía de administración

Adultos: 0.5-1 g/8 h, v.o., i.m., o i.v. Niños: 50 mg/kg/día oral cada 6 horas.

Eliminación

Renal (> 90%), sin modificaciones.

e) Cefamandol (2ª)

Generalidades

Es activo frente a cocos grampositivos (no enterococos ni SAMR). Es más activo que las cefalosporinas de 1ª generación frente a ciertos microorganismos gramnegativos: *Enterobacter spp.*, *Proteus spp. indol positivos*, *E. coli* y *Klebsiella spp.* *H. influenzae* son relativamente resistentes.

Absorción y difusión

No se absorbe por vía oral. La difusión tisular y humoral es buena. En la bilis alcanza concentraciones elevadas y en forma activa, detectándose niveles varias veces superiores a los séricos. En pacientes con colecistitis y colelitiasis no obstructiva se han llegado a detectar niveles medios de 5.000 mg/l en la vesícula biliar. Posee una vida media de 0.8-1 h.

Dosis y vía de administración

Adultos: 1-2 g/4-6 h i.m. o i.v.. Niños: 100-150 mg/kg/día en 4-6 dosis i.m. o i.v..

Eliminación

Por vía urinaria (80%). También existe eliminación biliar.

f) Cefonicid (2ª)

Generalidades

Es similar en su estructura al cefamandol. Más activo que éste frente a *H. influenzae* productor de betalactamasas, pero menos frente a cocos grampositivos. Posee una vida media más larga que el cefamandol (4.5 horas), siendo en pacientes de más de 70 años la vida media superior.

Absorción y difusión

No se absorbe por vía oral. Después de la administración de 1 g por vía intramuscular se obtienen concentraciones séricas de 60 mg/l. Debido a su larga vida media puede ser administrado cada 12 horas. Penetra bien en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales.

Dosis y vía de administración

Adulto: 1-2 g/día (en casos graves cada 12 h), i.m. o i.v.. Niños: 20-50 mg/kg/día i.m. o i.v., en una única dosis.

Eliminación

El 90% es excretada por la orina, sin modificaciones.

g) Cefuroxima (2ª)

Generalidades

Es una cefalosporina de 2ª generación de estructura y actividad similar al cefamandol.

Activa *in vitro* frente a estreptococos del grupo A y B, *S. pneumoniae* y *S. viridans*. Menos activo frente a *S. aureus* que las cefalosporinas de 1ª generación. Los enterococos, *S. aureus* meticilín-resistentes, y *L. monocytogenes* son resistentes. Relativamente activa frente a las bacterias gramnegativas productoras de betalactamasas, incluidas las producidas por el *H. influenzae* resistente a la ampicilina. No es activa frente a *Providencia*, *P. vulgaris*, *Serratia* y *Pseudomonas*.

Absorción y difusión

La vida media es mayor que la del cefamandol, 1.5 horas y puede administrarse cada 8 horas. La unión a proteínas es de un 40%. No se absorbe por vía oral (existe la cefuroxima-axetilo para su administración por esta vía). Con las meningitis inflamadas alcanza concentraciones terapéuticas en el LCR para *H. influenzae*, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*.

Dosis y vía de administración

Adultos: 0.75-3 g/8 h i.m. o i.v.. Niños: 100-150 mg/kg/día i.m. o i.v. cada 8 horas.

Eliminación

Renal, >90% por FG y ST; una pequeña cantidad se excreta por bilis. Prácticamente no se metaboliza.

h) Cefotaxima (3ª)

Generalidades

Es una cefalosporina de 3ª generación, que posee un amplio espectro antimicrobiano y es resistente a las betalactamasas, con gran actividad frente a cocos grampositivos (excepto enterococos y *L. monocytogenes*) y microorganismos gramnegativos aerobios con excepción de *Pseudomonas*. Es activa frente a bacterias anaerobias como peptococos y peptostreptococos, *Fusobacterium* y *Bacteroides spp.*, pero el *B. fragilis* es resistente. La asociación de la cefotaxima con su metabolito (desacetilcefotaxima) es activa frente a un 70% de las cepas de *B. fragilis*. Esto se debe a que el metabolito, además de ser bacteriológicamente activo, presenta sinergia con el producto original frente a muchas bacterias, debido probablemente a la gran estabilidad del metabolito frente a las betalactamasas.

Absorción y difusión

No se absorbe por vía oral. Con la administración de 1 g i.m. se obtienen concentraciones séricas máximas de 24 mg/l a los 30 minutos. Penetra muy bien en el LCR. Su vida media es de 1 hora.

Dosis y vía de administración

Adulto: 1-2 g/4-8 h i.m. o i.v.; en los casos graves se puede dar una dosis diaria total de 12 g. Niños: 100-150 mg/kg/día i.m. o i.v. en 4-6 horas. En los casos de meningitis la dosis es de 200-300 mg/kg/día i.v. cada 6 horas.

Eliminación

Por excreción renal (FG y ST) y metabolismo hepático, con formación de un metabolito, la desacetilcefotaxima, que conserva parte de la actividad antibacteriana del antibiótico original y se excreta por la orina y por la bilis.

i) Ceftazidima (3ª)

Generalidades

Es la cefalosporina más activa frente a *P. aeruginosa*. La actividad frente a otros microorganismos gramnegativos es similar a la cefotaxima; es más activa frente a *Acinetobacter spp.*, *Serratia spp.* y *P. penneri* que la cefotaxima y menos frente a *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *Clostridium spp.* y bacterias anaerobias.

Absorción y difusión

No se absorbe por vía oral. Después de la administración de 1 g i.v., se alcanzan niveles séricos de 80 mg/l. Presenta buena penetración en los tejidos. Con las meninges inflamadas se alcanzan concentraciones terapéuticas frente a la mayoría de los bacilos gramnegativos sensibles.

Dosis y vía de administración

Adultos: 1-2 g/8-12 h i.m. o i.v.. Niños: 100-150 mg/kg/día repartidos en dosis intramusculares o intravenosas cada 8 horas. La dosis máxima no debe de exceder 6 g/día.

Eliminación

Renal por filtrado glomerular, por lo que, al contrario que el resto de las cefalosporinas, sus niveles plasmáticos no aumentan al administrar probenecid, sustancia que bloquea parcialmente la secreción tubular, prolongando la vida media del resto de las cefalosporinas.

j) Ceftizoxima (3ª)

Generalidades

Espectro similar a la cefotaxima, aunque algo más activa frente a *Serratia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, y también frente a *Bacteroides spp.*.

Absorción y difusión

La concentración sérica máxima obtenida después de la inyección intramuscular única de 1 g es de 39 mg/l a los 60 minutos de la administración. Su vida

media es más prolongada (1.7 h) que la de la cefotaxima. Pueden conseguirse niveles terapéuticos para las bacterias sensibles en el LCR cuando existe inflamación meníngea.

Dosis y vía de administración

Adultos: 1-3 g/8-12 h i.m. o i.v.. Niños: 150-200 mg/kg/día i.m. o i.v. en 3 dosis.

Eliminación

No sufre prácticamente ninguna metabolización en el organismo, por lo que son excretadas en forma activa, no modificada. Eliminación renal (95%), por FG y ST.

k) Ceftriaxona (3ª)

Generalidades

Presenta el mismo espectro bacteriano que la cefotaxima, teniendo menor actividad que ésta frente a *Staphylococcus spp.* y más frente a *Neisseria spp.* y *Proteus spp.*.

Absorción y difusión

No se absorbe por vía oral. Después de la administración de 1 g en dosis única intramuscular se consiguen concentraciones séricas máximas de 76 mg/l a las 2 h de su administración. Presenta buena penetración en los tejidos; puede alcanzar como las anteriores niveles fiables frente a bacterias sensibles en el LCR. Su vida media es de 8 horas.

Dosis y vía de administración

Adultos: 1-2 g/12-24 h i.m. o i.v.. Niños: 50-100 mg/kg/día i.m. o i.v. cada 12- 24 horas. No se recomienda en los recién nacidos; en los casos de meningitis se recomiendan dosis de 100 mg/kg/día en dos dosis.

Eliminación

No se metaboliza y su eliminación es por vía renal (50%), por filtrado glomerular (FG). Biliar (30%), con tasas de eliminación superiores a los niveles sanguíneos.

Efectos secundarios

Similares al resto de las cefalosporinas. Su unión a las proteínas es de un 90%, por lo que compite con la bilirrubina en la unión con la albúmina. En el caso

de insuficiencia hepática, no se requiere disminuir la dosis, ya que en este caso la excreción urinaria del antibiótico aumenta. Lo mismo sucede en el caso de insuficiencia renal, en la que aumenta la excreción biliar.

l) Cefepima (4ª)

Generalidades

Cefalosporina de 4ª generación, estable frente a la mayoría de betalactamasas. Especies sensibles son: *S. aureus* y *S. epidermidis* (sensibles a meticilina), *Streptococcus*, *B. catharralis*, *C. diversus*, *E. coli*, *H. influenzae*, *Klebsiella*, *Proteus spp.*, *Providencia*, *P. aeruginosa*, *Serratia*. Cepas sensibles a cefepima *in vitro* y resistentes a cefotaxima y/o ceftazidima (hiperproducción de cefalosporinasas) son *C. freundii*, *E. aerogenes*, y *E. cloacae*. Especies con sensibilidad moderada o intermedia: *Acinetobacter baumannii*. Especies resistentes: *Enterococcus*, *S. Aureus* meticilín-resistentes, *Listeria*, *S. maltophilia*, *B. cepacia*, *Bacteroides spp.*, *C. difficile*.

Absorción y difusión

Tras la administración intramuscular la absorción es rápida y completa. La distribución no varía en el rango de dosificación (250 mg-2 g). La vida media de eliminación es de 2 horas. El metabolismo es mínimo.

Dosis y vía de administración

Adultos: 1-2 g/12 h, administrados por vía intramuscular o intravenosa lenta en la vía de infusión o en el líquido de infusión. Niños: no se ha demostrado su eficacia y seguridad en niños menores de 12 años.

Eliminación

Se elimina casi exclusivamente por vía renal, principalmente por FG. El 85% de la dosis administrada se recupera inalterada en orina. En caso de insuficiencia renal ajustar la dosis.

m) Cefpiroma (4ª)

Generalidades

Activa frente a cocos grampositivos (mayor actividad que la cefazolina frente a *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*). Actividad similar a la cefotaxima frente a *E. coli*, *P. mirabilis* y *K. pneumoniae* y menor para el resto de las entero-

bacterias, pero más activa frente a las bacterias productoras de betalactamasas cromosómicas inducibles. Menos activa frente a *P. aeruginosa* que ceftazidima. Son resistentes: *S. aureus* meticilín-resistentes, *E. faecium*, *Listeria* y *B. fragilis*.

Absorción y difusión

Similar a cefepima. Metabolismo mínimo.

Dosis y vía de administración

Adultos: 1-2 g/12 h i.m. o i.v..

Eliminación

Renal, por filtrado glomerular (80%).

CEFALOSPORINAS ORALES

a) Cefalexina (1ª)

Generalidades

Es una cefalosporina de uso oral, que tiene la misma actividad que las cefalosporinas de 1ª generación, pero es menos activa frente a los estafilococos productores de penicilinas.

Absorción y difusión

Tiene una rápida y buena absorción digestiva, con una biodisponibilidad del 90-95%. La absorción no es interferida por el alimento. Alcanza niveles sanguíneos máximos de 18 mg/l con 0.5 g por vía oral.

Dosis y vía de administración

Adultos: 0.5-1 g/ 6-8 h oral; 1-2 g/ 6-8 h iv.. Niños: 25-50 mg/kg/día cada 6 horas.

Eliminación

Renal por FG y ST (> 90%); ligera eliminación biliar.

b) Cefaclor (2ª)

Generalidades

Cefalosporina de 2ª generación parecida al cefamandol, pero ligeramente menos activa que él. Sin embargo, es más activa frente a bacterias gramnegativas

como *H. influenzae*, *E. coli* y *P. mirabilis* (si bien las cepas de *H. influenzae* productoras de betalactamasas son resistentes).

Absorción y difusión

Absorción digestiva buena, pero lenta, con una biodisponibilidad del 50%. No administrar con alimentos.

Dosis y vía de administración

Adultos: 0.5-1 g/6-8 h v.o.. Niños: 40 mg/kg/día cada 8 horas.

Eliminación

Renal (70%), por FG y ST. Eliminación biliar mínima.

c) Cefradina (1ª)

Generalidades

Espectro similar a la cefazolina y la cefalexina, aunque presenta mayores CMI que ambas tanto para bacterias grampositivas como para gramnegativas.

Absorción y difusión

Se absorbe bien por vía digestiva, con una biodisponibilidad de un 90%. No se debe administrar con las comidas. La vida media es de 50 minutos y su unión a las proteínas de un 10%.

Dosis y vía de administración

Adultos: 0.5-1 g/ 6-8 h oral. Niños: 50 mg/ kg/día v.o. cada 6 horas.

Eliminación

En más del 90% por vía urinaria (FG y ST).

d) Cefuroxima-axetilo (2ª)

Generalidades

Es el acetil-éster de cefuroxima; profármaco oral de la cefuroxima, a la cual debe su acción antibacteriana. Su espectro de acción es similar al cefamandol. Los efectos son similares a los de la cefuroxima, pero con una mayor frecuencia de alteraciones gastrointestinales y diarrea.

Absorción y difusión

Administrada por vía oral es hidrolizada en la mucosa intestinal, liberando cefuroxima. La biodisponibilidad varía entre un 30-50% y aumenta con la ingestión de alimentos. La unión a las proteínas es de un 40%; posee una vida media de 1.4 horas y alcanza un pico sérico de 4 mg/l después de administrar 250 mg por vía oral.

Dosis y vía de administración

Adultos: 250-500 mg/8-12 h. Niños: 40 mg/kg/día oral en 2-3 dosis.

Eliminación

No se metaboliza y se elimina por el riñón por FG y ST.

e) Cefixima (3ª)

Generalidades

Es la primera cefalosporina de 3ª generación oral; presenta un espectro de acción similar al de la ceftriaxona frente a los bacilos gramnegativos, pero menos activa frente a *Streptococcus spp.* y *Staphylococcus*. No presenta actividad frente a *P. aeruginosa* ni *Acinetobacter spp.*

Absorción y difusión

Presenta una buena y rápida absorción digestiva, con una biodisponibilidad del 50%. La absorción no disminuye con los alimentos. Después de la administración de 400 mg por vía oral se alcanzan niveles séricos máximos de 4-5.5 mg/l en unas 4 horas. La unión a las proteínas séricas es de un 60%.

Dosis y vía de administración

Adultos: 200-400 mg/12-24 h v.o.. Niños: 8 mg/kg/día v.o. en 1-2 dosis.

Eliminación

Se recupera menos del 20% de la dosis oral en la orina al cabo de 24 horas. Posee una eliminación biliar donde se consiguen concentraciones superiores a las séricas.

f) Ceftibuteno (3ª)

Generalidades

Es una cefalosporina de 3ª generación oral, con mayor actividad frente a las enterobacterias que la cefpodoxima y la cefixima, pero algo menos activa que

ambas frente a *H. influenzae*, *B. catarrhalis* (incluyendo betalactamasas positivas), y *Neisseria spp.*. No es activo frente a enterococos y estafilococos, ni frente a *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* y anaerobios.

Absorción y difusión

Se absorbe por vía oral, alcanzando un pico sérico de 10.9 mg/l después de administrar 200 mg por vía oral. La unión a las proteínas es de un 70% y su vida media de 2.5 horas.

Dosis y vía de administración

Adulto: 200-400 mg/12-24 h v.o.. Niños: 9 mg/kg/día en 2 dosis.

Eliminación

Renal.

g) Cefpodoxima-proxetil (3ª)

Generalidades

Cefalosporina de 3ª generación. Es activa frente a la mayoría de las enterobacterias, a *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *Neisseria* y *Streptococcus spp.*. No es activa frente a *S. aureus*, *Listeria* y *Enterococcus spp.*, *P. aeruginosa*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *Acinetobacter spp.* y *Bacteriodes fragilis*.

Absorción y difusión

El éster de la cefpodoxima es hidrolizado rápidamente a su compuesto, la cefpodoxima, cuando se administra por vía oral. La absorción se incrementa con la toma de alimentos. La biodisponibilidad es del 50%. Si se administra una dosis equivalente a 200 mg de cefpodoxima se alcanza un pico plasmático de 2.1 mg/l a las 2.9 horas. La vida media es de 2.2 horas. Difunde bien al parénquima pulmonar, mucosa bronquial, líquido pleural, amígdalas y líquido intersticial.

Dosis y vía de administración

Adultos: 200-400 mg/12 h oral. Después de su administración oral es absorbida en el intestino e hidrolizada rápidamente por esterasas intestinales en cefpodoxima.

Eliminación

El 80% se elimina por la orina sin cambios.

CEFAMICINAS

Se diferencian de las cefalosporinas en que poseen un grupo alfa-metoxi en el carbono C₇.

a) Cefmetazol

Generalidades

Se comporta como las cefalosporinas de 2ª generación. Posee un espectro similar a la cefoxitina, aunque una actividad algo superior a ésta frente a las enterobacterias y *S. aureus*, pero menor frente a *Bacteriodes*.

Absorción y difusión

No se absorbe por vía oral, obteniéndose un pico sérico de 180 mg/l después de administrar 1 g i.v.. Posee una vida media de 1.3 horas. La fijación a las proteínas es del 85%.

Dosis y vía de administración

Adulto: 1-2 g/8-12 h i.m. o i.v. Niños: 25-100 mg/kg/día en dos dosis i.m. o i.v..

Eliminación

No sufre prácticamente ninguna metabolización en el organismo por lo que es excretada de forma activa no modificada por el riñón (80%), mediante FG y ST. Presenta una tasa de eliminación biliar superior a la sérica.

b) Cefoxitina

Generalidades

Pertenece al grupo de las cefamicinas, de comportamiento similar a las cefalosporinas de 2ª generación. Posee menor actividad que las de 1ª generación frente a los cocos grampositivos (mayor CMI). El *S. faecalis* y la *L. monocitogenes*, son resistentes. Cocos y bacilos anaerobios son sensibles incluyendo *Clostridium*, *Actinomyces* y *Bacteriodes*, siendo el 80% de los del grupo fragilis sensibles. Es un potente inductor de betalactamasas cromosómicas.

Absorción y difusión

No se absorbe por vía oral. Se obtiene un pico sérico de 24 mg/l después de la administración de 1 g i.m.. Posee una vida media de 1 hora con una unión a las proteínas del 70%.

Dosis y vía de administración

Adulto: 1-2 g/4-8 h i.m. o i.v.. Niños: 80-100 mg/kg/día i.m. o i.v. en 4-6 dosis.

Eliminación

Renal el 85%, por FG y ST. Biliar, alcanzando concentraciones superiores a las séricas. La cefoxitina sufre un proceso de metabolización que es variable de unos individuos a otros y siempre escaso (<1%), por el cual se produce un metabolito hepático, que es bacteriológicamente inactivo, llamado descarbomoiil-cefoxitina detectable en la orina.

c) Cefminox

Generalidades

Actividad similar a la cefoxitina, cefmetazol, cefotaxima, cefoperazona e imipenem. A diferencia de muchas cefalosporinas, tiene mayor actividad anaeróbica que los anteriores frente a *Bacteroides* del grupo fragilis, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, y *Clostridium spp.*, incluyendo *C. difficile* (CMI 4 mg/l). Indicada en infecciones mixtas con participación de bacterias anaerobias y como tratamiento o profilaxis en cirugía sucia del aparato digestivo.

Absorción y difusión

La administración intravenosa de 2 g da lugar a concentraciones séricas de 120 mg/l. Su unión a las proteínas es de un 60%, y se distribuye ampliamente por los tejidos. La vida media es de 2.5 horas. Esta aumenta con la insuficiencia renal por lo que es necesario ajustar la dosis al grado de insuficiencia.

Dosis y vía de administración

Adultos: 0.5-4 g/día. En infecciones graves hasta 8 g/día

Eliminación

Por filtración glomerular, inalterada en un 85% a las 12 horas.

1.6. Carbapenems

a) Imipenem

Generalidades

Es un antibiótico semisintético de estructura betalactámica carbapenémica, con actividad primariamente bactericida, de amplio espectro, que como las ante-

riores actúa sobre las bacterias sensibles inhibiendo la pared celular y precisa para ejercer su acción que éstas se encuentren en la fase de crecimiento. Químicamente se caracteriza por la sustitución del átomo de azufre que contienen en su anillo principal la mayoría de los antibióticos betalactámicos, por un grupo metilo $-CH_3$, lo cual aumenta la reactividad del imipenem con las proteínas de la pared celular y por lo tanto le confiere un efecto bactericida más potente. Este antibiótico sufre un proceso de metabolización e inactivación por la deshidropeptidasa I renal, que se encuentra en el borde en cepillo del túbulo renal. Para evitar su degradación se comercializa asociado a la cilastatina, que es un inhibidor competitivo de esta enzima, que carece de actividad bacteriana intrínseca y no afecta al imipenem. Es enormemente resistente a las betalactamasas, tanto si son cromosómicas como codificadas por plásmidos, pero también es un potente inductor de ellas. La excelente actividad antibacteriana del imipenem se debe principalmente a tres causas: 1) La ausencia de barrera a su permeabilidad dado que el tamaño de la molécula consigue penetrar rápidamente en la membrana bacteriana. 2) La elevada afinidad por las PBPS 2 y 3, produciendo una rápida muerte y lisis del microorganismo. 3) Su gran estabilidad a las betalactamasas.

El espectro antimicrobiano incluye:

— Grampositivos aerobios: Comportamiento similar a las cefalosporinas de 1ª generación. *Streptococcus* spp. (incluyendo *S. pneumoniae* resistente a la penicilina, *S. faecalis* —no *S. faecium*—), *Staphylococcus* spp. (excepto los *S. aureus* metilicilín-resistente), *Listeria monocytogenes*, *Bacillus* y *Nocardia* spp.. *Corinebacterium* spp. es resistente.

— Gramnegativos aerobios: Actividad similar a las cefalosporinas de 3ª generación (pero menos activo que éstas frente a *H. influenzae* y *Proteus* spp.). Enterobacterias, *H. influenzae*, *Neisseria* spp., *Campylobacter* spp., *Brucella mellitensis*, *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* (puede hacerse resistente al imipenem durante el tratamiento, consecuencia de alteraciones en la permeabilidad de la pared bacteriana y/o la producción de carbapenemasas). Son resistentes: *Flavobacterium*, *Stenotrophomonas*, algunas cepas de *Aeromonas* spp. y algunas de *P. cepacia*.

— Anaerobios: Presenta CMI similares a las del metronidazol. *Peptococcus* spp., *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Actinomyces* spp..

Absorción y difusión

No se absorbe por vía oral debido a su inestabilidad frente al jugo gástrico por lo cual se administra por vía intravenosa o intramuscular. La biodisponibili-

dad por esta última es del 60%. Se comercializa asociado a cilastatina en proporción 1:1. El metabolismo extrarrenal es mínimo. No es destruido en la circulación y se distribuye ampliamente en los distintos compartimentos del organismo. Se metaboliza en el riñón donde es destruido por la deshidropeptidasa I. El imipenem atraviesa la barrera hematoencefálica, consiguiendo niveles más elevados cuando las meninges están inflamadas y alcanzando concentraciones de 1-5 mg/l. La fijación a las proteínas es de un 20%. Con una dosis de 0.5 g i.v. se alcanza un pico sérico de 40 mg/l.

Dosis y vía de administración

Adultos: 0.5-1 g/6-8 h i.v.. En los casos de infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa* se pueden administrar hasta 2 g/8 h. Niños: 60-100 mg/kg/día en dosis cada 6 horas.

Eliminación

En presencia de la cilastatina la recuperación del imipenem en la orina es de un 70%, con un 25% de recuperación de sus metabolitos. En ausencia de la cilastatina los metabolitos del imipenem son nefrotóxicos. La eliminación fecal del antibiótico es <1%.

1.7. Monobactámicos

a) Aztreonam

Generalidades

El aztreonam es un betalactámico monocíclico, en el cual existe un grupo sulfato unido al nitrógeno en la posición 1, una cadena lateral acíclica (núcleo aminotiazólico y un grupo iminocarboxipropilo) en la posición 3 y un grupo metilo en la posición 4. Tiene una actividad bactericida, con un espectro limitado a las bacterias gramnegativas, ya que no se une a las proteínas fijadoras de penicilina de las bacterias grampositivas ni de anaerobios. El aztreonam se fija a las PBP-3 en las enterobacterias, *Pseudomonas*, y otros microorganismos gramnegativos aerobios, ocasionando su filamentación, ruptura y lisis. Posee un alto grado de estabilidad frente a las betalactamasas (tanto cromosómicas como plasmídicas) elaboradas por las bacterias gramnegativas, pero es hidrolizado por algunas cepas de *K. oxytoca* y *P. cepacia* y por enzimas que hidrolizan a la cefotaxima codificadas por plásmidos. Tiene escasa o nula capacidad de inducción de betalactamasas cromosómicas en los bacilos gramnegativos (al contrario de lo que sucedía con la cefoxitina, cefotaxima y ceftazidima).

Espectro de acción: Bacterias gramnegativas aerobias: Enterobacterias (excepto algunas cepas de *P. cepacia*, *S. maltophilia*, *Flavobacterium spp.*, *Acinetobacter spp.*; *C. freundii*), *Haemophilus* y *Neisseria spp.*, incluidos los productores de betalactamasas, *Yersinia spp.* y *Aeromonas spp.*.

Aztreonam presenta bajo poder antigénico. No existe hipersensibilidad cruzada con penicilinas ni cefalosporinas. Puede utilizarse de forma segura y efectiva asociado a clindamicina, eritromicina, metronidazol, penicilinas y vancomicina. Asociado con aminoglucósidos presentan sinergismo frente a bacilos gramnegativos incluidas cepas resistentes.

Absorción y difusión

No se absorbe por vía oral, pero si se administra por vía intramuscular su absorción es rápida y completa, con una elevada biodisponibilidad. Después de la administración de 1 g i.v. se obtiene un pico sérico de 100 mg/l. La distribución por los tejidos y líquidos orgánicos es buena encontrándose niveles terapéuticos en el tejido adiposo, huesos, vesícula biliar, hígado, pulmones etc.; son significativos sus niveles en el tejido y líquido prostático. Su unión a las proteínas es de un 60%. Vida media de 1.5-2 horas, siendo independiente de la dosis administrada.

Dosis y vía de administración

Adultos 1-2 g/8-12 h i.m. o i.v., pudiendo en infecciones graves administrarse hasta 2g/6 h i.v.. Niños: 100-150 mg/kg/día i.m. o i.v. en dosis cada 6-8 horas.

Eliminación

El aztreonam es metabolizado escasamente, originando un metabolito bacteriológicamente inactivo. La eliminación es vía renal tanto por FG como por ST (70%); también existe eliminación biliar con concentraciones inferiores a las séricas.

2. AMINOGLUCOSIDOS Y AMINOCICLITOLES

Son antibióticos naturales o semisintéticos, de estructura heterocíclica, primariamente bactericidas (excepto la espectinomicina), que actúan sobre las bacterias sensibles, inhibiendo la síntesis proteica, por lo que necesitan para ejercer su acción que las bacterias se encuentren en fase de crecimiento.

Esta familia se define por la presencia de dos o más aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un anillo aminociclitol.

Los podemos dividir en:

Aminoglucósidos

Amikacina	Neomicina
Estreptomina	Netilmicina
Gentamicina	Paromomicina
Kanamicina	Tobramicina

Aminociclitolos

Espectinomina

La espectinomina se incluye como miembro de la familia pero no posee aminoazúcares ni uniones glucosídicas.

2.1. Mecanismo de acción

Los aminoglucósidos (AG) penetran en la bacteria y se unen a las subunidades 30S y 50S de los ribosomas, inhibiendo la síntesis proteica (el sitio de unión varía de unos AG a otros). También inducen a falsas lecturas del código genético, causando la producción de proteínas no funcionantes. El proceso de transporte del AG al interior celular requiere energía. Este transporte depende del potencial eléctrico, por tanto situaciones que disminuyan dicho transporte, como la anaerobiosis, un medio ácido o hiperosmolar o rico en calcio o magnesio dificultan la penetración del aminoglucósido al interior de la bacteria. Su efecto bactericida es rápido y dependiente de la dosis.

2.2. Farmacocinética

La farmacocinética: es similar en todos los AG.

a) Absorción

La absorción por vía oral es escasa o nula. Por vía parenteral, completa y rápida. Se alcanzan niveles plasmáticos máximos a los 30-90 minutos. Si se administra por vía intravenosa en infusión, aproximadamente en 30 minutos, los niveles plasmáticos alcanzados son similares a los alcanzados vía intramuscular. Por vía tópica es también escasa o nula, excepto en pacientes con quemaduras o epidermolisis y heridas abiertas.

b) Distribución

En el espacio intersticial difunden bien. Alcanzan escasas concentraciones en los tejidos debido a que por su tamaño y carga polieciónica atraviesan pobremente las membranas biológicas que carecen de mecanismo de transporte, a excepción de los túbulos proximales renales que poseen un mecanismo de

transporte particular y pueden concentrar aminoglucósidos hasta niveles muy superiores a los encontrados en plasma o en líquido intersticial. Los aminoglucósidos alcanzan niveles muy pobres en las secreciones bronquiales (no superan el 20% de los plasmáticos), llegan con cierta facilidad al líquido sinovial, penetran con dificultad en el líquido prostático. No se encuentran en saliva. Las concentraciones alcanzadas en bilis son ligeramente inferiores a las plasmáticas, sin embargo las concentraciones urinarias son 25-100 veces superiores a las plasmáticas después de una hora de administración y permanecen por encima de los niveles terapéuticos durante varios días, incluso después de una sola dosis.

c) Metabolismo

Los aminoglucósidos no son metabolizados por el ser humano.

d) Excreción

Se excretan en su totalidad, sin modificaciones y casi exclusivamente por los riñones. Los aminoglucósidos son filtrados por el glomérulo, una pequeña porción del total filtrado es reabsorbido sólo por las células de los túbulos proximales (toxicidad). Menos de 1% de una dosis administrada por vía parenteral aparece en heces y nada en saliva.

2.3. Mecanismos de resistencia

Las resistencias bacterianas a estos antibióticos pueden ser: cromosómicas y extracromosómicas.

Los AG poseen toxicidad selectiva para las células bacterianas; las células eucariotas no tienen capacidad para transportar los AG y no existe interacción de estos con los ribosomas del citosol eucariótico. Las resistencias se deben a tres mecanismos:

1. Resistencia ribosomal: Se deben a mutaciones al azar, que originan cambios en las proteínas ribosómicas donde se va a fijar el AG (dejan de ser los “mol-des” donde se encaja el antibiótico). Un ejemplo lo tenemos en la resistencia a la estreptomycin debido a una proteína aberrante, S_{12} , de la subunidad 30S del ribosoma.

2. Alteraciones de la permeabilidad-transporte: Los defectos genéticos asociados con un transporte insuficiente se pueden localizar en cualquiera de las múltiples proteínas que participan en el transporte de electrones o en la actividad de la ATPasa (adenosina trifosfatasa) de la bacteria. Es poco frecuente.

3. Síntesis de enzimas inactivadoras: Es el mecanismo de resistencia más común, el antibiótico se conjuga con uno de los tres grupos siguientes: acetilo, adenilo y fosforilo, lo cual inactiva al AG. La resistencia se debe a que la bacteria contiene plásmidos extracromosómicos que codifican la síntesis de estas enzimas modificantes. Estos plásmidos pueden infectar a otras bacterias gramnegativas, incluso de diferentes especies y además puede ser introducida simultáneamente en la bacteria información para mecanismos de resistencia múltiples frente a otra clase de antibióticos.

Por ejemplo, la enzima que acetila al AG en la posición 6', inactiva la amikacina, kanamicina, neomicina, netilmicina y tobramicina, pero no la estreptomina ni la gentamicina. La enzima que fosforila a los AG en la posición 3', inactiva sólo la neomicina y kanamicina. La existencia de isoenzimas, que actúan sobre la misma posición pero tienen especificidad con respecto al sustrato, explica el gran número de posibilidades de resistencia cruzada frente a múltiples AG.

Desde el punto de vista clínico: 1. No se puede predecir el mecanismo enzimático de resistencia en un paciente dado. 2. Para determinar la sensibilidad y resistencia de un determinado AG nos debemos basar en la CMI y CMB. 3. No es útil dejar de utilizar un AG determinado, con el fin de que disminuyan las resistencias hacia él, ya que el empleo continuo de otros AG que son inactivados por la misma enzima, pueden ser suficiente para que aparezcan enzimas capaces de inactivar al agente reservado.

2.4. Combinación con otros antibióticos

Los AG muestran sinergia con: los betalactámicos, fosfomicina, ácido pipemídico, los macrólidos y las rifamicinas.

En caso de endocarditis por *S. viridans* o *S. faecalis*, se recomienda asociar una penicilina a un AG, siempre que la bacteria causal sea sensible.

En los casos de infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa* se aconseja la asociación de carbenicilina con un AG activo frente a este germen (gentamicina, tobramicina o amikacina).

2.5. Incompatibilidades

Estreptomina con fosfomicina.

Kanamicina con anfotericina B, cefalotina, cefazolina, difenilhidantoína, gluconato cálcico, fenobarbital, metilicina...

Gentamicina con ampicilina, anfotericina B, carbenicilina, cefalotina, cefazolina, heparina, meticilina, oxacilina, penicilina G, fosfomicina...

2.6. Aminoglucósidos

a) Amikacina

Generalidades

Es un AG semisintético derivado de la kanamicina. Se utiliza en el tratamiento de infecciones causadas por bacilos gramnegativos. Su menor potencia intrínseca respecto a la gentamicina, tobramicina o netilmicina, se compensa con una mayor dosificación y una menor toxicidad. Es activa frente a *M. tuberculosis* y frente a micobacterias atípicas del grupo de *M. fortuitum-chelonae*. Son resistentes: *M. avium*, *M. kansasii* y *M. intracelulare*. Algunas cepas de *Nocardia spp.* son sensibles (especialmente si se asocia con una sulfonamida). Su ventaja respecto a otros AG reside en su perfil de resistencia, ya que muchas enzimas que inactivan a la gentamicina, netilmicina y tobramicina no inactivan a la amikacina, por ello es más conveniente para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos resistentes a otros AG, y para infecciones nosocomiales, por haber más probabilidad de encontrar bacterias resistentes.

Absorción y difusión

En general los AG se consideran no absorbibles. Su absorción es rápida tras su administración intramuscular. Se obtiene un pico sérico después de administrar 0.5 g i.m. o i.v. de 23-25 mg/l. Su vida media es de 2-3 h, disminuyendo en pacientes con fiebre alta, jóvenes drogadictos, grandes quemados y en pacientes con fibrosis quística. La unión a las proteínas es de 5-30%.

Dosis y vía de administración

Adulto: 15 mg/kg/día cada 12 horas i.m. o i.v.. Niños: 15-20 mg/kg/día i.m. o i.v. en 2-3 dosis.

Eliminación

No se metaboliza, y si se administra por vía parenteral se elimina por el riñón de forma activa por FG (>90%).

b) Estreptomicina

Generalidades

Es activa frente a *M. tuberculosis* y *M. bovis* y menos sensible frente a micobacterias atípicas. *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis* y *Brucella spp.*, también

son sensibles. Se puede asociar con la penicilina (sinergismo) para el tratamiento de infecciones debidas a enterococos. Si se presenta resistencia de alto nivel frente a la estreptomycinina (CMI > 2000), se emplea la gentamicina como tratamiento alternativo.

Es el AG más ototóxico (toxicidad vestibular) y el menos nefrotóxico.

Absorción y difusión

La absorción digestiva es escasa o nula. Se administra vía intramuscular o intravenosa; la difusión a los tejidos es diversa, alcanzando buenos niveles en el pulmón a diferencia de los otros AG.

Dosis y vía de administración

Adulto: 0.5-1 g/12-24 h i.m. o i.v.. Niños: 20-40 mg/kg/día i.m. cada 12 horas.

Eliminación

Tiene un escaso metabolismo y se elimina por vía renal (40-90%), por FG.

c) Gentamicina

Generalidades

Es activa frente a *S. aureus* y bacilos gramnegativos. Es el AG más activo frente a *Serratia spp.* y el mejor AG para combinar (sinergismo) con los betalactámicos o la vancomicina en el tratamiento de infecciones por estreptococos o enterococos. La gentamicina se expende en forma de sulfato para uso parenteral o tópico.

Es más nefrotóxica que la tobramicina y posiblemente que la amikacina y netilmicina.

Absorción y difusión

No se absorbe por vía oral, tampoco por vía tópica, salvo que se administre sobre una zona inflamada o desnuda. La vida media es de 2 horas aproximadamente.

Dosis y vía de administración

Adultos: 3-5 mg/kg/día i.m. o i.v. cada 8-12 horas. Niños: 3-5 mg/kg/día i.m. o i.v. en 2-3 dosis.

Eliminación

La mayoría (>70%), se elimina a través del riñón por FG en forma activa.

d) Kanamicina

Generalidades

Entre las bacterias sensibles *in vitro* se incluyen: bacilos gramnegativos (*E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Vibrio spp.*, *P. cepacia*). No es activa frente a *P. aeruginosa*. *M. tuberculosis* puede ser sensible.

Es más ototóxica que la estreptomycinina y menos que la neomicina.

Absorción y difusión

Similar al resto de los aminoglucósidos.

Dosis y vía de administración

Dosis en el adulto 15 mg/kg/día i.m. o i.v. en dos dosis; 3-4 g/día v.o.. Dosis en niños 15-30 mg/kg/día i.m. o i.v. en tres dosis. La administración intravenosa debe realizarse durante 30 minutos por lo menos.

Eliminación

La eliminación del antibiótico es por vía renal (84-94%). Otras vías accesorias pueden ser bilis, leche y saliva.

e) Neomicina

Generalidades

Es activa frente a enterobacterias. Por su excesiva nefrotoxicidad y ototoxicidad no se administra por vía parenteral.

Absorción y difusión

Es un antibiótico que no se absorbe por vía oral (únicamente si la mucosa está inflamada, se absorbe un 3%). En administración tópica la absorción es < 5%. El sulfato de neomicina se encuentra solo o en combinación con otros agentes en numerosas formulaciones oftalmológicas, óticas y dermatológicas para aplicación tópica.

Dosis y vía de administración

Adulto: 1 g/6 h v.o.. Niños: 50-100 mg/kg/día v.o. cada 6-8 horas.

Eliminación

El 100% de la dosis absorbida se excreta por riñón. La eliminación biliar es muy baja y la práctica totalidad del fármaco administrado por vía oral se recupera en heces.

f) Netilmicina

Generalidades

Posee un espectro de acción similar a la gentamicina. Es eficaz frente a cepas de *S. aureus* resistentes a gentamicina y tobramicina, y activo contra algunos bacilos gramnegativos (menor actividad que tobramicina frente a *P. aeruginosa*). Es posible que sea menos nefrotóxica que el resto de aminoglucósidos.

Absorción y difusión

No se absorbe por vía tópica, excepto si se aplica sobre una zona inflamada. Tampoco por vía oral.

Dosis y vía de administración

Adulto: 4-6 mg/kg/día i.m. o i.v. en dos dosis. Niños: 3-7 mg/kg/día i.m. o i.v. en 2-3 dosis.

Eliminación

La mayoría de la dosis administrada se elimina por riñón por FG (95%).

g) Paromomicina

Generalidades

Es un AG obtenido de la fermentación de *Streptomyces rimosus*, que en la clínica se utiliza como sulfato. La actividad antibacteriana es similar a la neomicina, pero difiere en que es activa frente a determinados protozoos: *Entamoeba histolytica* (amebicida intraluminal), *Balantidium coli* y frente a helmintos cestodos. Puede emplearse como tratamiento para eliminar la *Tenia saginata*, *T. solium*, *D. latum*, pero rara vez se utiliza para este propósito.

El empleo por vía parenteral está contraindicado ya que presenta ototoxicidad y nefrotoxicidad.

Absorción y difusión

Presenta una escasa absorción por vía oral.

Dosis y vía de administración

Se emplea por vía oral para el tratamiento de la amebiasis intestinal leve o moderada. Tanto para el adulto como para el niño es de 25-35 mg/kg/día en tres dosis.

Eliminación

Cuando se administra por vía parenteral la eliminación es por vía renal.

h) Tobramicina

Generalidades

Se expende como sulfato para su administración parenteral o tópica. Desde el punto de vista clínico no existen evidencias de superioridad comparada con gentamicina, amikacina o netilmicina. Tiene mayor actividad *in vitro* que la gentamicina frente a *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.*; frente a *Serratia spp.*, algo menor que la gentamicina, pero en la clínica no se reflejan estas diferencias. En general las cepas resistentes a la gentamicina lo son también a la tobramicina.

Absorción y difusión

Tiene una absorción excelente si se administra por vía intramuscular, alcanzando niveles séricos máximos a los 60 minutos de su administración. Con la administración de 2 mg/kg i.v. se alcanza un pico sérico de 8-10 mg/l. Posee una vida media de 2-2.5 horas que disminuye si los pacientes son jóvenes, drogadictos, grandes quemados o con fibrosis quística.

Dosis y vía de administración

Adultos: 4-6 mg/kg/día en dosis cada 8-12 horas. Niños: 3-5 mg/kg/día i.m. o i.v. cada 8 horas.

Eliminación

Por vía renal sin metabolizar mediante FG (90%). Posee una escasa eliminación biliar.

2.7. Aminociclítolos

a) Espectinomicina

Generalidades

Se clasifica como aminociclitol, ya que no posee ni un aminoazúcar ni una unión glucosídica. El espectro de acción es similar a la estreptomycin y la kanamicina. Presenta actividad frente a gonococos (incluidos los productores de beta-lactamasa) y *Ureaplasma urealyticum*. Son resistentes: *Chlamydia trachomatis* y treponemas. Se utiliza para el tratamiento de la gonococia no complicada, pero no para la faríngea, ya que no difunde a la saliva.

Difiere del resto de los AG en que no presenta ni ototoxicidad ni nefrotoxicidad y con las dosis habituales no tiene casi efectos secundarios, aunque en ocasiones pueden presentarse náuseas, vómitos, escalofríos, fiebre.

Absorción y difusión

La absorción digestiva es prácticamente nula. Tras la inyección intramuscular se absorbe rápida y completamente. Con la administración de 2 g i.m. se obtiene un pico sérico de 100 mg/l. Vida media 1.5 horas.

Dosis y vía de administración

Adulto: 2-4 g/día i.m.. Se administran 2 g i.m. en única dosis para el tratamiento de la infección gonocócica no complicada. Niños: 30-40 mg/kg/día en una única dosis.

Eliminación

No se metaboliza y es rápidamente eliminada por la orina (90%) sin alteraciones.

3. ANFENICOL

3.1. Principios activos

a) Cloranfenicol

Generalidades

Debido a que el empleo de cloranfenicol puede causar una anemia aplásica y mortal, sólo se debe usar cuando esté claramente indicado. El mecanismo de acción de dicho fármaco es inhibir la síntesis proteica uniéndose de forma reversible a la subunidad 50S ribosomal. Se comporta como bacteriostático frente a *S. aureus* y enterobacterias y como bactericida contra los patógenos meníngeos corrientes (*H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*). Es activo tanto frente a bacterias grampositivas como gramnegativas, incluyendo microorganismos anaerobios, *Chlamydia*, *Mycoplasma* y *Rickettsia*. Algunas cepas de *H. influenzae*,

así como *S. pneumoniae* y *Salmonella* son resistentes. No se cita como fármaco de primera elección contra ningún patógeno corriente.

Absorción y difusión

Es rápidamente absorbido por vía oral. Penetra bien en los tejidos orgánicos, incluso en el LCR y en el tracto biliar no obstruido. El 50% de los niveles séricos aparecen en el LCR, tanto en las meninges inflamadas como en las no inflamadas. Su metabolismo e inactivación se realiza en el hígado, y se elimina de forma activa por los riñones.

Dosis y vía de administración

Adultos: 50-100 mg/kg/día (no sobrepasar los 4.8g/día), oral o i.v., cada 6 h.
Niños: 50-75 mg/kg/día, v.o. o i.v., cada 6 h (la dosis puede aumentarse a 100 mg/kg/día en caso de meningitis).

Eliminación

Se elimina por orina en forma activa.

b) Tianfenicol

Generalidades

Derivado del cloranfenicol. Espectro de actividad similar a éste frente a *Neisseria*, *Streptococcus*, *H. influenzae*, y microorganismos anaerobios, pero menos activo frente a enterobacterias. *Leptospira* y *C. burnetii* suelen ser resistentes.

Absorción y difusión

Se absorbe por vía oral. Su elevada difusión, junto con una escasa inactivación en el organismo, permiten alcanzar elevadas concentraciones antibacterianas tanto en la sangre como en los tejidos, sobre todo a nivel de las vías de excreción (orina, bilis, heces).

Dosis y vía de administración

Adultos: 0.5-1 g/8 h v.o., i.m. o i.v.. Niños: 25-50 mg/kg/día.

Eliminación

Se excreta por orina en forma activa, recuperándose el 50-100% de la dosis a lo largo de 8 horas.

4. GLICOPEPTIDOS

4.1. Principios activos

a) Vancomicina

Generalidades

Los glicopéptidos son antibióticos naturales, con actividad primariamente bactericida, de corto espectro, que actúan sobre las bacterias sensibles inhibiendo la síntesis del mucopéptido de la pared celular en un nivel anterior al de los beta-lactámicos. Produce alteración de la permeabilidad de la membrana citoplasmática, siendo necesario que las bacterias se encuentren en fase de crecimiento y también inhibe la síntesis de RNA. La rareza de la aparición de bacterias resistentes a la vancomicina, es debida quizás a sus varios mecanismos de acción. El espectro de actividad abarca bacterias grampositivas aerobias y anaerobias, especialmente *S. aureus* y *S. epidermidis* resistentes a la meticilina y las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina. Entre las cepas resistentes tenemos: *Clostridium*, *Corynebacterium*, *Listeria* y algunas cepas de enterococos. En cuanto a las resistencias, hay que citar los gramnegativos, ya que no posee capacidad para atravesar su pared bacteriana. Se han descrito enterococos resistentes a vancomicina (*E. faecium*, *E. casseliflavus* y *E. gallinarum*), pero sensibles a la teicoplanina.

La vancomicina debe manejarse con cuidado o contraindicarse en insuficiencia renal, sordera, deshidratación, embarazo, lactancia, historia previa de sensibilización al antibiótico y empleo simultáneo con otros fármacos potencialmente oto o nefrotóxicos (aminoglucósidos, polimixinas, cefaloridina, anfotericina B, diuréticos).

Absorción y difusión

La vancomicina es un antibiótico escasamente absorbible por el tracto gastrointestinal (3% aproximadamente). La inyección intramuscular es muy dolorosa y necrosante, por lo que la única forma útil de administración sistémica es la intravenosa. Se distribuye ampliamente en los tejidos y fluidos corporales y difunde bien a las cavidades serosas, líquido peritoneal, pericárdico y sinovial. La vancomicina no atraviesa la barrera hematoencefálica en ausencia de inflamación. Difunde a través de la barrera placentaria, encontrándose niveles en la sangre fetal. La vida media de la vancomicina es de 4-6 horas (aumenta en los pacientes con insuficiencia renal).

Dosis y vía de administración

Adulto: 30-50 mg/kg/día (2 g/día), cada 12 horas i.v., disueltos en 100-250 ml de suero fisiológico o glucosado. La perfusión será lenta e intermitente, al menos en una hora. Administración intratecal: se recomiendan dosis de 10-20

mg/día. Niños: 40 mg/kg/día cada 8-12 horas, en meningitis 60 mg/kg/día. También se considera a la vancomicina, administrada por vía oral, como alternativa para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa por *C. difficile*. Las dosis para esta indicación son de 125 mg/6 h en adultos y 10-50 mg/kg/día en 4 dosis en niños, ambos casos durante 7 a 10 días.

Eliminación

El metabolismo de la vancomicina es hepático, excretándose por vía urinaria (por FG), en su mayoría en forma activa. Otras vías de eliminación son la bilis, las heces y la leche.

b) Teicoplanina

Generalidades

Antibiótico químicamente semejante a la vancomicina, pero con diferencias importantes, que dan lugar a las propiedades físicas y químicas propias de este antibiótico. Se emplea en el tratamiento de infecciones por grampositivos.

Absorción y difusión

No se absorbe por vía oral. Después de la administración intravenosa o intramuscular, se distribuye ampliamente por los tejidos. Su larga vida media de eliminación (150 horas) permite su administración una vez al día.

Dosis y vía de administración

Adultos: Infecciones leves: Inicialmente 400 mg (6 mg/kg)/día i.v., en los días siguientes 200 mg (3 mg/kg) i.v. o i.m.. En infecciones graves (endocarditis, sepsis, osteomielitis, artritis): 400 mg/12 h i.v., durante 4 días y en días posteriores 400 mg/día i.m. o i.v..

Eliminación

Renal (80%).

5. LINCOSAMINAS

5.1. Principios activos

a) Clindamicina

Generalidades

Es un derivado de la lincomicina. La actividad antibacteriana es superponible para ambos, pero la lincomicina tiene menos disponibilidad y es menos activa

por lo que no ofrece ninguna ventaja sobre la clindamicina. El mecanismo de acción y el desarrollo de resistencias es similar al descrito para los macrólidos. Es activa frente a grampositivos con CMI <0.5 mg/l; la actividad es similar a la de los macrólidos. Puede haber resistencias cruzadas entre ambos. Los *S. aureus* meticilin-resistentes, también lo son a la clindamicina. Los enterococos son resistentes. No suele ser útil contra gramnegativos aerobios. Es muy eficaz en infecciones producidas por anaerobios grampositivos y gramnegativos incluyendo *B. fragilis* (un 5% de cepas son resistentes) y *C. perfringens*; un 10% de *Peptostreptococcus* son resistentes, así como *Clostridium* no perfringens y *Fusobacterium varium*. Es activa frente a los protozoos siguientes: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *Toxoplasma gondii* y *Babesia*.

Absorción y difusión

Es bien absorbida en el tracto gastrointestinal, y la ingestión de alimentos no disminuye su absorción. Penetra bien en bilis, hueso y líquido pleural, mientras que la concentración que alcanza en el LCR es baja, incluso con inflamación meníngea. Atraviesa la placenta. La actividad antibacteriana persiste en heces durante varios días después de la suspensión del tratamiento parenteral, suprimiendo durante dos semanas el crecimiento de microorganismos sensibles en el colon.

Dosis y vías de administración

Vías de administración oral o parenteral. Adultos: 150-450 mg/6-8 h v.o.. Por vía parenteral (i.v.) se administrará en perfusión durante 30-45 minutos. En niños las dosis serán de 25-40 mg/kg/día v.o., i.m. o i.v. cada 6-8 horas.

Eliminación

La clindamicina se metaboliza principalmente en el hígado, por lo que en una insuficiencia hepática su vida media aumenta. Algunos de sus metabolitos son incluso más activos que la clindamicina (por ejemplo la N-demetil-clindamicina). La eliminación es por vía renal y biliar, alcanzando concentraciones superiores a las plasmáticas.

6. MACROLIDOS

6.1. Clasificación

14 átomos: Eritromicina, Roxitromicina, Claritromicina.

15 átomos: Azitromicina.

16 átomos: Espiramicina, Josamicina, Diacetil-midecamicina.

6.2. *Mecanismo de acción*

Se unen a la subunidad 50S de los ribosomas inhibiendo la síntesis proteica. Los macrólidos con mayor número de átomos actúan en una fase previa a la que bloquean los de menor número de átomos. Dependiendo de su concentración en el medio, del microorganismo sobre el que actúe, de la cantidad de población bacteriana y de la fase de crecimiento, pueden comportarse como bacteriostáticos o bactericidas. Tienen efecto postantibiótico. Suelen ser más activos a pH alcalino.

6.3. *Espectro de actividad*

Los macrólidos clásicos (eritromicina, espiramicina, josamicina...) son antibióticos de medio espectro, éste es similar para todos ellos. Son activos frente a cocos y bacilos grampositivos, así como a cocos y algunos bacilos gramnegativos (*Haemophilus*, *Bordetella*, *Pasteurella*, *Brucella*). También son activos frente a espiroquetas, algunos protozoos y algunas especies de *Rickettsia*, así como frente a *Chlamydia*, *Actinomyces*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Ureaplasma* (no frente a *M. hominis*). La espiramicina es activa frente a *Toxoplasma gondii*.

Los nuevos macrólidos derivados de la eritromicina (roxitromicina, claritromicina) o de la midecamicina, poseen un espectro similar al macrólido del que derivan, pero tienen diferentes actividades intrínsecas.

6.4. *Mecanismos de resistencia*

La resistencia de las enterobacterias a los macrólidos se debe a un defecto de permeabilidad que impide al antibiótico el paso a través de la pared bacteriana: resistencia intrínseca. La resistencia adquirida suele estar mediada por plásmidos que codifican una enzima capaz de modificar el RNA ribosomal, lo que provoca una disminución de la afinidad de la bacteria por el antibiótico. La resistencia puede ser inducible (sólo se produce en presencia del antibiótico), o constitutiva (cruzada para todos los macrólidos y la clindamicina).

6.5. *Principios activos*

a) **Claritromicina**

Generalidades

El espectro de actividad es similar al de la eritromicina. Actividad frente a grampositivos, *Moraxella catharralis*, *Helicobacter pylori*, *Legionella* y *Chlamydia*, con menor actividad frente *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae* y *Propionibacterium acnes*, así como una excelente actividad frente a *Mycoplasma pneumoniae*, *C. jejuni* y *Bordetella pertussis*. Uno de sus metabolitos (14-OH-claritromicina), es

menos activa que la sustancia original frente a la mayoría de los microorganismos excepto frente a *H. influenzae*. No es activa frente a *M. tuberculosis* pero sí frente a *M. avium*, *M. chelonae*, *M. marinum*, *M. kansasii*, así como a *M. leprae* y *Toxoplasma*.

Absorción y difusión

El fármaco se absorbe rápidamente. La administración con las comidas no afecta a la biodisponibilidad global del fármaco. Se distribuye adecuadamente en todos los tejidos (excepto en el SNC), alcanzando concentraciones tisulares varias veces superiores a los niveles plasmáticos; las concentraciones más elevadas se encuentran en pulmón e hígado. La unión a las proteínas es aproximadamente un 70%.

Dosis y vía de administración

Adultos: 250-500 mg/12 h v.o.. Niños: 7,5 mg/kg/12 h v.o. (hasta un máximo de 500 mg/12 h).

Eliminación

El metabolismo es fundamentalmente hepático, y en el hombre se ha encontrado que su principal metabolito hepático (14-hidroxi-claritromicina) tiene también actividad antibacteriana. La actividad sobre el *H. influenzae* es el doble que la del fármaco original. Después de administrar una dosis única de 250 mg, aproximadamente un 38 % de la dosis se excreta por vía urinaria, un 40% es eliminado por heces y un 18% se excreta por orina sin modificaciones.

b) Eritromicina

Generalidades

Es activa frente bacterias grampositivas, aunque un porcentaje elevado de enterococos y *S. epidermidis* son resistentes, así como un 20% de *Clostridium*. Activa frente a gramnegativos: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria*, *Gardnerella vaginalis*, *Legionella* y *Moraxella catarrhalis*. También son sensibles *M. pneumoniae*, *Chlamydia* y algunas cepas de micobacterias (*M. kansasii* y algunas cepas del complejo fortuitum-chelonae). No es activa frente a bacteroides del grupo fragilis, *E. corrodens*, *P. multocida* y *M. hominis*.

Es uno de los antibióticos menos tóxicos.

Absorción y difusión

La eritromicina base es un antibiótico que es inactivado por el ácido gástrico, por lo que para evitarlo se preparan formas con cubierta entérica y sales o ésteres que son estables en medio ácido.

Dosis y vía de administración

Adultos: 1-2 g/día cada 6-8 horas vía oral (etil-succinato de eritromicina) o intravenosa (lactobionato), dosis que podemos aumentar hasta 4 g o más al día, según la gravedad de la infección. Niños: 30-50 mg/kg/día, v.o. o i.v. repartidos en 3-4 tomas. En caso de infecciones graves la dosis puede duplicarse. En las infecciones por *S. pyogenes* debe administrarse al menos durante 10 días.

Eliminación

Cuando la función hepática es normal, la eritromicina se concentra en el hígado y se excreta por la bilis. Después de la administración oral, se recupera en la orina menos del 5%.

c) Espiramicina

Generalidades

Presenta un espectro de actividad similar a la eritromicina. Es especialmente eficaz en las infecciones producidas por grampositivos, así como activa frente a *Toxoplasma* (se emplea en el tratamiento de mujeres embarazadas que sufren dicha infección), *P. carinii* y *Cryptosporidium*.

Presenta mejor tolerancia digestiva que la eritromicina, siendo raras las reacciones alérgicas.

Dosis y vía de administración

Adultos: 1-2 g/12 h v.o.. Niños: 50-100 mg/kg/día v.o. cada 6-8 horas. En el tratamiento de la toxoplasmosis sólo se emplea espiramicina cuando no hay afectación del SNC, utilizando en tal caso dosis de 2-4 g al día en adultos, y de 100 mg/kg/día en niños, sin sobrepasar los 3-4 g al día.

Eliminación

Presenta un metabolismo hepático con una eliminación renal del 10% y biliar.

d) Diacetil-midecamicina

Generalidades

Espectro de actividad similar al de la eritromicina, pero algo menos activa frente a cocos grampositivos. Activa frente a gramnegativos: *B. pertussis*, *H.*

influenzae, *N. gonorrhoeae*, *Chlamydia spp.* y *Legionella pneumophila*, así como frente a productores de betalactamasas. Acción sobre *Ureaplasma* y sus formas bacterianas carentes de pared, como *M. pneumoniae* y formas L. No presenta reacciones cruzadas con otros macrólidos y en ocasiones es activa frente a microorganismos resistentes a la eritromicina.

Presenta mejor tolerancia digestiva que la eritromicina y, a diferencia de ésta, no interfiere en el metabolismo de la teofilina.

Absorción y difusión

Se absorbe muy bien por vía oral, los alimentos no interfieren en su absorción y se obtienen niveles plasmáticos elevados en 30 minutos. Su unión a las proteínas es débil y se distribuye rápidamente incluso en forma de metabolitos activos, en líquidos biológicos y tejidos donde las concentraciones son superiores a las séricas. El metabolismo es hepático.

Dosis y vía de administración

Adultos: 600-900 mg v.o. 2 ó 3 veces al día. Niños: 40 mg/kg/día v.o. cada 8-12 horas. No se deben superar los 1800 mg/día.

Eliminación

Renal y biliar.

e) Roxitromicina

Generalidades

Es de 2-4 veces menos activa *in vitro* que la eritromicina frente a la mayoría de los microorganismos con la excepción de *Legionella pneumophila*, frente a la que muestra una actividad superior a la de la eritromicina y la josamicina. El espectro de actividad es muy similar al de la eritromicina. Roxitromicina presenta un excelente efecto postantibiótico (supresión postantibiótica del crecimiento) sobre estafilococos, estreptococos y *H. influenzae*; entra con mayor rapidez que eritromicina en los macrófagos y leucocitos, alcanzando concentraciones más elevadas en los lisosomas de estas células. La buena penetración en los macrófagos alveolares, peritoneales y en los PMN, hace posible su uso frente a patógenos que sobreviven dentro de estas células (*Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*). Cepas habitualmente sensibles: *Streptococcus*, *Neisseria*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia spp.*. Cepas con sensibilidad variable: *H. influenzae*, *B. fragilis*, *V. cholerae*, *S. aureus* y *S. epidermidis*. Cepas resistentes: Enterobacterias y *Pseudomo-*

nas. Tiene cierta actividad frente a *Toxoplasma*, *Cryptosporidium* y algunas cepas de *M. avium*.

Presenta mejor tolerancia digestiva que la eritromicina pero en ocasiones pueden producirse náuseas, vómitos, diarreas. Puede producir un aumento transitorio de las transaminasas, pero es excepcional que produzcan hepatitis.

Absorción y difusión

Se administra por vía oral, siendo su absorción rápida. Es más estable en medio ácido. El pico sérico se obtiene aproximadamente a las 2.5 horas después de tomar 150 mg en ayunas. La vida media de eliminación es de 10 horas. La concentración en el citoplasma de los fagocitos es superior a la sérica. El metabolismo es hepático, formando metabolitos menos activos.

Dosis y vía de administración

Adultos: 150 mg/12 h v.o., preferentemente antes de las comidas. Niños: 5 mg/kg/día, en dos dosis.

Eliminación

Es fundamentalmente fecal (concentración biliar superior a la sérica). Renal (10%).

7. NITROFURANOS

7.1. Principios activos

a) Nitrofurantoína

Generalidades

Son antisépticos urinarios, se concentran en la orina, pero no alcanzan niveles adecuados en el suero. Es útil solamente en las infecciones del tracto urinario inferior. El mecanismo de acción es inhibir enzimas bacterianas, impidiendo la síntesis proteica. Es activa contra la gran mayoría de *E. coli*, y una minoría de *Enterobacter* y/o *Klebsiella*. Las *Pseudomonas* y la mayoría de los *Proteus* son resistentes.

Absorción y difusión

Se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, pero no se logran niveles terapéuticos adecuados en el suero y tejidos, mientras que sí se consiguen concentraciones urinarias apropiadas para los patógenos sensibles. En la orina alcalina, el efecto antimicrobiano de la nitrofurantoína se reduce, por lo que la orina no se debe alcalinizar.

Dosis y vía de administración

Adultos: 50-100 mg/6 h v.o.. La administración con las comidas retrasa su absorción, así como la administración con algunos antiácidos. Niños: 5-7 mg/kg/día v.o. cada 6 horas; no administrar en recién nacidos.

Eliminación

Se elimina por riñón, en forma activa.

8. NITROIMIDAZOLES

8.1. Principios activos

a) Metronidazol

Generalidades

El metronidazol ejerce su acción sobre los microorganismos actuando sobre el DNA de los mismos a través de sus productos intermedios. Es bactericida y su efecto no depende del tamaño del inóculo ni de la fase de crecimiento de la población bacteriana. No es activo frente a cocos grampositivos y enterobacterias aunque hay datos de modelos animales que sugieren que puede ser activo contra *E. coli* y algunas cepas de *Klebsiella* y especies de *Proteus*. *Gardnerella vaginalis* es sensible al metronidazol. Es muy activo frente a microorganismos anaerobios: *B. fragilis* y otras especies de *Bacteroides*, especies de *Clostridium* (entre ellas *C. perfringens*), especies de *Fusobacterium* y de *Peptococcus* y *Pectostreptococcus*, aunque quizás tenga una actividad algo menor frente a cocos grampositivos anaerobios. *P. acnes*, la mayoría de *Mobiluncus*, *Actinomyces* y *Arachnia* son resistentes. Protozoos como *E. histolytica*, *G. lamblia* y *T. vaginalis* son sensibles al metronidazol.

Absorción y difusión

Los preparados por vía oral se absorben bien en el tubo digestivo y los niveles no se ven influidos por los alimentos. La administración intravenosa proporciona excelentes niveles séricos. El fármaco penetra bien en los líquidos orgánicos, entre ellos el vaginal, pleural y LCR (cuando existe inflamación meníngea), y la leche materna. Puede atravesar la placenta. Se alcanzan niveles terapéuticos en hueso, abscesos cerebrales, tejidos pélvicos y absceso hepático. Su metabolismo es hepático, siendo alguno de sus metabolitos (hidroximetronidazol) más activo que el propio metronidazol frente a bacterias como *G. vaginalis*.

Dosis y vía de administración

Adultos: 250-750 mg/8-12 h, v.o. o i.v.. Niños: 15-35 mg/kg/día v.o. o i.v. en tres dosis. La administración por vía rectal en dosis única se emplea en profilaxis

de la infección quirúrgica en apendicectomía. Existen comprimidos vaginales (dosis: 500 mg/día).

Eliminación

Renal (la mitad como metronidazol y el resto como metabolitos), biliar y fecal.

Precauciones

No administrar en la misma solución con ampicilina, cefalotina y cefamandol. Evitar el empleo de dosis altas durante períodos prolongados si se dispone de otra alternativa, ya que se pueden producir convulsiones, ataxia y encefalopatía.

b) Ornidazol

Generalidades

Espectro y actividad parecidas al metronidazol. Activa frente a bacterias anaerobias y protozoos como amebas, tricomonas y giardias (ver metronidazol).

Absorción y difusión

El principio activo penetra de forma excelente en el LCR, líquidos corporales y en los tejidos. El metabolismo es hepático (95%).

Dosis y vía de administración

Adultos: 0,5-2 g/día en dosis única, v.o. o i.v.. Niños: 25-40 mg/kg/día v.o. o i.v., en única dosis. Las ampollas que se administran en perfusión intravenosa deben ser diluidas previamente por lo menos en 100 ml de glucosa al 5% o ClNa al 0,9%.

Eliminación

Renal (63%) y heces (22%), la mayor parte en forma de metabolitos. El 4% de la dosis administrada se elimina en forma inalterada por la orina.

c) Tinidazol

Generalidades

El mecanismo de acción contra las bacterias anaerobias y protozoos es debido a la penetración del fármaco dentro de la célula del microorganismo, causando la

lesión en las cadenas del DNA o por inhibición de su síntesis. El espectro de actividad es similar al metronidazol, aunque su metabolito hidroxitinidazol es más activo que el tinidazol y que el metabolito hidroximetronidazol frente a *G. vaginalis*.

Los efectos adversos son similares a los descritos para el metronidazol y ornidazol.

Absorción y difusión

Después de la administración del fármaco, éste se distribuye en los tejidos corporales en concentraciones clínicamente eficaces y atraviesa la barrera hematoencefálica.

Dosis y vía de administración

Adultos: 0,5-2g/día, en única dosis v.o. o i.v.. Niños: 50-60 mg/kg/día en dosis única. *G. lamblia* y *T. vaginalis*: dosis única de 2 g. Vaginitis inespecífica: 2 g/día durante 2 días. Amebiasis: 2 g/día durante 3 o más días. En infecciones por anaerobios. 1 g/día durante varios días.

Eliminación

El fármaco se excreta principalmente por orina y en menor cantidad por heces, en proporción 5/1. La recuperación urinaria del tinidazol no modificado es alrededor de un 25 % del fármaco, mientras que los metabolitos suman un 12 % aproximadamente.

9. POLIPEPTIDOS

9.1. Principios activos

a) Bacitracina

Generalidades

El mecanismo de acción sobre las bacterias es interferir en la síntesis de la pared bacteriana y alterar la membrana citoplasmática y la síntesis de RNA. Es activa frente a cocos grampositivos y gramnegativos, excepto frente a estreptococos del grupo B. Los bacilos gramnegativos son resistentes y el *C. difficile* presenta una sensibilidad variable.

Dosis y vía de administración

Es bien tolerada por vía tópica (suele combinarse con polimixina B y/o con neomicina). No se debe de administrar por vía intravenosa o intramuscular, ya que

es muy nefrotóxico. Por vía oral tiene un sabor amargo, por lo que ha de administrarse en cápsulas (0,5 g/6 h).

b) Colistina

Generalidades

Interacciona con los lípidos de la pared bacteriana y de la membrana citoplasmática. Actúa incluso sobre la población bacteriana en reposo, presentando una actividad bactericida rápida.

Absorción y difusión

Difunde mal a los tejidos (no penetra en LCR, ni difunde a las serosas) y se une a los componentes lipídicos de las células y exudados. Esto explica la menor eficacia *in vivo* respecto a la teóricamente esperada. *In vitro* es activa exclusivamente frente a bacilos gramnegativos aerobios incluyendo enterobacterias (excepto *Serratia* y *Proteus*), *Pseudomonas* y *H. influenzae*. La aparición de resistencias durante el tratamiento es rara.

Dosis y vía de administración

Adulto: 2,5-5 mg/kg/día v.o. y 1,5-2,5 mg/kg/día i.v. o i.m. cada 8-12 horas. Niños: 2 mg/kg/día en 3 ó 4 dosis (no administrar en menores de 2 meses, por riesgo de absorción).

Eliminación

Renal por FG (80%).

c) Polimixina B

Generalidades

Su espectro de actividad es similar al de la colistina. Es activa frente a *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Haemophilus*, *Klebsiella* y *Aerobacter spp.*, y otros microorganismos gramnegativos.

Dosis y vía de administración

Se administra por vía tópica en concentración al 1% (no se absorbe). La administración por vía intramuscular o intravenosa presenta una gran toxicidad. Suele combinarse con otros antibióticos como neomicina y bacitracina.

10. QUINOLONAS

10.1. Clasificación

1ª generación

Acido nalidíxico
Acido oxolínico
Acido pipemídico
Cinoxacino
Rosoxacino

2ª generación

Ciprofloxacino	Norfloxacino
Enoxacino	Ofloxacino
Grepafloxacino	Pefloxacino
Levofloxacino	Trovafloracino

10.2. Mecanismo de acción

Actúan bloqueando la actividad de la DNA-girasa de la bacteria. La acción bactericida está en relación directa con la concentración del antibiótico en el medio. Son activas frente a las bacterias en fase de crecimiento estacionario. Tiene efecto postantibiótico. La combinación de ciprofloxacino con una penicilina antipseudomonas es sinérgica frente a alrededor del 20-50% de las cepas de *P. aeruginosa*. No sucede así con la asociación de ciprofloxacino con un aminoglucósido.

10.3. Espectro de actividad

Ver ciprofloxacino.

10.4. Mecanismo de resistencia

Se debe a mutaciones cromosómicas; las mutantes presentan una DNA-girasa con menor afinidad por las quinolonas. Puede producirse también una impermeabilidad, por modificación de los polisacáridos de la pared bacteriana, lo que hace las porinas alteradas no permitan la entrada del compuesto al interior de la bacteria.

10.5. Principios activos

a) Ciprofloxacino

Generalidades

El espectro de actividad incluye:

Microorganismos sensibles: La mayoría de las enterobacterias (salvo algunas cepas de *Providencia*, *Serratia* y *E. coli*), *Neisseria*, *Haemophilus*, *Brucella*, *Bordetella*, *Chryseobacterium*, *Bartonella*, *Legionella* y *Corynebacterium*. Son sensibles también *P. aeruginosa* y *S. aureus*, aunque algunas cepas pueden ser resis-

tentes. Sensibilidad intermedia: *Streptococcus*, *Listeria*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Rickettsia*, *G. vaginalis*, *M. tuberculosis* y *M. fortuitum*.

Resistentes: Microorganismos anaerobios, *Campylobacter* (más del 70% en España), *S. maltophilia*, *B. cepacia*, *Ureaplasma*, *M. kansasii*, *M. chelonae*, *M. avium-intracellulare* y *Treponema*.

Absorción y difusión

Se absorbe bien por vía oral, pero los antiácidos empleados simultáneamente disminuyen su absorción. Las concentraciones séricas pico o máximas se alcanzan al cabo de 1-2 horas después de ingerir el fármaco en ayunas y a las 2 horas cuando se ingieren tras una comida. Las concentraciones urinarias son altas y pueden ser 100 veces superiores a las séricas. Tras la infusión intravenosa de ciprofloxacino, se alcanza una concentración de 1 mg/l por cada 100 mg infundidos. Penetra bien en los tejidos, entre ellos esputos, bilis, saliva, huesos, humor acuoso y próstata. Puede penetrar en SNC si existe inflamación meníngea. Su vida media permite una dosificación cada 12 horas.

Dosis y vía de administración

Adulto: 250-750 mg/12 h v.o., 200-400 mg/8-12 h i.v. en infecciones graves. Niños: 20-30 mg/kg/día v.o. cada 12 horas (no administrarlo a menores de 18 años si existe otra alternativa).

Eliminación

La excreción es principalmente renal por FG y ST, en forma de metabolitos, biliar (15%) y fecal (se elimina por la mucosa intestinal).

b) Norfloxacin

Generalidades

Espectro similar al ciprofloxacino, pero con una CMI 2-4 veces superior que éste frente a enterobacterias y *Neisseria*. Menos activo frente a cocos grampositivos (sólo resulta eficaz a la concentración alcanzada en la orina).

A diferencia de ciprofloxacino, no interfiere con el metabolismo de las xantinas (teofilina, cafeína).

Absorción y difusión

Si se ingiere con el estómago vacío, las dosis orales se absorben bien, alcanzando niveles séricos pico de 1.5-2 mg/l. Los niveles urinarios terapéuticos se

mantienen durante 12-24 horas, con una concentración superior a 100 mg/l en la orina durante más de 8 horas, tras una dosis oral de 400 mg. El hígado es el lugar principal de su metabolismo.

Dosis y vía de administración

Adultos: 400 mg/12 h v.o.. No se recomienda su administración en niños.

Eliminación

Renal por FG y ST, biliar y fecal.

c) Ofloxacino

Generalidades

Presenta el mismo espectro de actividad que el ciprofloxacino, incluyendo grampositivos y gramnegativos, tanto aerobios como anaerobios, como *S. aureus* (resistentes o sensibles a meticilina), *S. epidermidis*, *Streptococcus spp.*, enterobacterias y *Pseudomonas*. Es el más activo frente a *Ureaplasma urealiticum*. Es activo también frente a *M. leprae*.

Absorción y difusión

La absorción por vía oral es rápida y prácticamente completa. El alimento no interfiere en su absorción, pero sí se retarda si se administra con una comida rica en grasa. Difunde muy bien a los tejidos y líquidos orgánicos, alcanzándose niveles similares o superiores al plasma en esputo, pulmón, senos paranasales, líquido articular y líquido prostático. Atraviesa la barrera hematoencefálica cuando las meninges están inflamadas. La vida media es de 7 horas y la unión a las proteínas de un 25% aproximadamente. El metabolismo es hepático, y su principal metabolito se excreta por vía biliar.

Dosis y vía de administración

Adultos: 200-400 mg/12 h, v.o. o i.v.. En los niños no se recomienda su administración.

Eliminación

Se excreta por vía renal (FG y ST) y fecal. La excreción urinaria es la principal, y en la orina se recupera aproximadamente un 95% de la sustancia activa. Biliar (3%).

d) Pefloxacino

Generalidades

La actividad sobre los microorganismos sensibles es similar al norfloxacino. Es el que presenta mayor vida media de todo el grupo.

Absorción y difusión

Similar al resto del grupo. Después de la administración oral la absorción es rápida y casi total. Difunde bien en tejidos y fluidos orgánicos, incluyendo pulmón y LCR. Su metabolismo es hepático.

Dosis y vía de administración

Adultos: 400 mg/12 ó 24 h v.o. o 400 mg/12 h i.v., administrado con suero glucosado. Niños: No se recomienda.

Eliminación

Renal, en forma de metabolitos y biliar.

11. RIFAMICINAS (ANSAMICINAS)

11.1. Principios activos

a) Rifampicina

Generalidades

Es un antibiótico de amplio espectro. Es activa frente a bacterias grampositivas, incluyendo estafilococos resistentes a meticilina y neumococos resistentes a la penicilina; activa frente a algunas micobacterias, especialmente *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, y muchas estirpes de *M. kansasii* y frente a algunas bacterias gramnegativas como *Brucella spp.*, *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis*.

Absorción y difusión

Se administra por vía oral y se absorbe bien en el tracto gastrointestinal en ayunas. La administración con las comidas o con antiácidos puede retrasar su absorción. La distribución del fármaco es buena alcanzando niveles adecuados en los líquidos orgánicos (suero, orina, saliva, pleura, LCR). La unión con las proteínas es de un 75%. El metabolismo es hepático por desacetilación, siendo su metabolito igualmente activo.

Dosis y vía de administración

La administración puede ser por vía oral o intravenosa. Adultos: Tuberculosis: Debe administrarse siempre asociado a otros fármacos antituberculosos, recomendándose la dosis diaria de 10 mg/kg de peso v.o. o i.v., en una sola toma (aproximadamente 600 mg/día si >50 kg, y 450 mg/día si <50 kg). Portadores de meningococos: Se recomiendan 600 mg/12 h durante dos días consecutivos. En otras infecciones producidas por microorganismos sensibles, 400-600 mg/día. En casos graves puede aumentarse la dosis a 900-1200 mg/12 h. Niños: 10-20 mg/kg/día v.o. en una dosis (no sobrepasar los 600 mg/día). En la quimioprofilaxis de *N. meningitidis* se recomienda una dosis de 10 mg/kg/12 h, durante 2 días.

Eliminación

Se produce principalmente por la bilis y en menor proporción por la orina.

12. SULFAMIDAS Y TRIMETOPRIMA

12.1. Clasificación

Todos los compuestos de este grupo derivan de la para-aminobenceno sulfonamida, cuya estructura es similar al ácido para-aminobenzoico (PABA), un factor requerido por las bacterias para la síntesis del ácido fólico. Se pueden clasificar según se trate de un fármaco para uso tópico o sistémico mediante absorción gastrointestinal:

1. De uso tópico en piel y mucosas:

Sulfacetamida.

Sulfadiazina argéntica.

2. Absorbibles por vía oral:

Eliminación muy rápida: (vida media <4 h)	Sulfisoxazol Sulfacarbamida Sulfatiourea
--	--

Eliminación rápida: (vida media 6-7 h)	Sulfatiazol Sulfapiridina
---	------------------------------

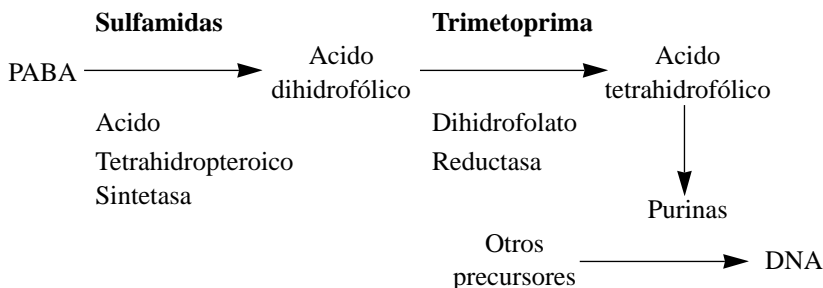
Eliminación lenta: (vida media 11-18 h)	Sulfametoxazol Sulfadiazina
--	--------------------------------

Sulfamidas retardadas: (vida media 24-60 h)	Sulfapirina
--	-------------

Sulfamidas ultrarretardadas: (vida media >60 h)	Sulfadoxina
--	-------------

No puede dejar de mencionarse a la salazopirina o sulfasalazina, compuesto empleado para la colitis ulcerosa, que, aunque se absorbe parcialmente en el intestino delgado, pasa en su mayor parte al colon, donde es desdoblado en sulfapiridina y 5-aminosalicílico (5-ASA), tras lo que produce la absorción de la primera.

12.2. Mecanismo de acción



Sulfamidas: Son bacteriostáticas, inhiben el crecimiento bacteriano por bloqueo competitivo de la síntesis del PABA, precursor del ácido fólico.

Trimetoprima: Actúa en la misma vía metabólica de la síntesis de precursores de nucleótidos, pero a un nivel posterior, inhibiendo la enzima dihidrofolato reductasa, responsable de la conversión de dihidrofolato en tetrahidrofolato.

12.3. Espectro de actividad

Sulfamidas: Son activas frente a organismos grampositivos, incluyendo algunas cepas de *S. pyogenes* (no de enterococos) y gramnegativos (*Neisseria spp.*, *H. influenzae* y enterobacterias), *Actinomyces*, *Nocardia*, *Chlamydia*, *Toxoplasma*, *Plasmodium*. Algunas cepas de *Neisseria spp.*, *Shigella spp.* y *E. coli* son resistentes.

Trimetoprima: Es activa frente a microorganismos grampositivos: estreptococos, *S. epidermidis*, *S. aureus* (incluyendo los resistentes a la meticilina), *Listeria spp.*, etc.; gramnegativos: enterobacterias (algunas cepas de *E. coli* son resistentes), *Vibrio*, *Aeromonas*, etc.; protozoos: *Plasmodium*, *Pneumocystis carinii*. No es activo frente a: microorganismos anaerobios, *Neisseria spp.*, *Eikenella corrodens*, *Moraxella spp.*, *Treponema pallidum* y *Campylobacter spp.*. Su actividad antibacteriana es superior a las sulfonamidas (unas 20 veces).

12.4. Mecanismo de resistencia

Sulfamidas: Las resistencias pueden ser tanto de origen cromosómico como por transmisión de plásmidos, que determinan una sobreproducción de PABA, una

disminución de la permeabilidad de la pared bacteriana para las sulfamidas y/o una alteración en la enzima “diana”, que muestra menor afinidad por la sulfamida.

Trimetoprima: El mecanismo de resistencia más frecuente está mediado por plásmidos, que codifican la producción de dihidrofolato reductasa con una menor afinidad por la trimetoprima. Otro mecanismo menos frecuente de resistencia es la disminución de la permeabilidad de la membrana bacteriana externa (*Pseudomonas aeruginosa*) o a la sobreproducción de dihidrofolato reductasa.

12.5. Principios activos

a) Cotrimoxazol

Generalidades

Es la asociación de trimetoprima con sulfametoxazol en proporción 1/5, (80 mg/400 mg).

Debido a su asociación, se produce un bloqueo secuencial en la síntesis de ácido fólico, con lo que el efecto que se produce es bactericida. No tiene efecto postantibiótico frente a bacilos gramnegativos.

Su espectro de actividad es algo superior a la suma de los dos componentes y es la sensibilidad a la trimetoprima la que predice la sensibilidad a la combinación.

Su combinación se emplea en el tratamiento de infecciones urinarias recurrentes o crónicas causadas por microorganismos sensibles, pielonefritis y cistitis agudas, prostatitis bacterianas, orquitis y epididimitis, así como en infecciones urinarias no complicadas en mujeres (dosis única).

Reduce las exacerbaciones agudas en pacientes con bronquitis crónica. Tratamiento de sinusitis y otitis media. Eliminación del estado de portador crónico en los pacientes con *Salmonella*. Eficaz en el tratamiento y prevención de las neumonías por *P. carinii* en los pacientes con SIDA. Terapia profiláctica en los pacientes neutropénicos.

Absorción y difusión

El sulfametoxazol se absorbe entre un 80-90% por vía oral, al igual que la trimetoprima. Los niveles séricos que se alcanzan tras la administración de 100 g de trimetoprima aparecen en 1-4 horas y se aproximan a 1 mg/l. La coadministración de sulfametoxazol no afecta a la velocidad de absorción ni a los niveles séricos de trimetoprima. La distribución de la trimetoprima por los tejidos es amplia, apareciendo en el riñón, pulmón y esputo en concentraciones más elevadas que en el plasma, así como en la próstata.

Dosis y vía de administración

Administración oral. Adultos y niños mayores de 12 años: 160/800 mg/12 h v.o.. En niños de 2 meses a 12 años: 6 /30 mg/kg /día en dos dosis. En neumonía por *P. carinii*, la dosis recomendada es 20 /100 mg/kg/24 h, en dosis cada 6 horas durante 14 días.

Eliminación

El 60-80% de la trimetoprima se excreta en la orina de las 24 horas siguientes, el resto como metabolitos urinarios inactivos. A diferencia del sulfametoxazol, la velocidad de excreción de la trimetoprima aumenta con la acidificación de la orina.

Precauciones

En pacientes con SIDA que reciban altas dosis de dicha asociación para combatir *P. carinii*, se deberá suspender el tratamiento si aparecen erupciones, fiebre, neutropenia, trombocitopenia y niveles elevados de enzimas hepáticas.

13. TETRACICLINAS

13.1. Clasificación

Desde el punto de vista práctico las podemos clasificar en:

Tetraciclinas de vida media corta: Tetraciclina, oxitetraciclina, y clortetraciclina.

Tetraciclinas de vida intermedia: Demeclociclina.

Tetraciclinas de vida media larga: Doxyciclina y minociclina.

13.2. Mecanismo de acción

Actúan sobre los microorganismos inhibiendo la síntesis proteica, uniéndose a la subunidad 30S del ribosoma. Su actividad es primariamente bacteriostática, si bien a concentraciones altas puede tener efecto bactericida.

13.3. Mecanismos de resistencia

El mecanismo responsable de las resistencias a las tetraciclinas es la disminución o pérdida de la permeabilidad, que está mediada por plásmidos. La resistencia suele ser cruzada para todas las tetraciclinas.

13.4. Espectro de actividad

In vitro minociclina y doxiciclina son las más activas. Son activas frente a grampositivos, aunque muchas cepas de estafilococos y estreptococos, incluso neumococos son resistentes. Las *Pseudomonas* y enterobacterias son resistentes. Activas frente a *Brucella*, *Calymatobacterium granulomatis* (granuloma inguinal), *V. cholerae* y *V. vulnificus*.

Los gonococos y neumococos resistentes a la penicilina suelen serlo también a las tetraciclinas. Son activas frente a la mayoría de anaerobios, aunque un 50% de las cepas de *B. fragilis* son resistentes. Espiroquetas (*Treponema*, *Leptospira* y *Borrelia*), rickettsias y algunas micobacterias (*M. marinum*, *M. fortuitum*), tienen como tratamiento de elección las tetraciclinas.

13.5. Principios activos

a) Clortetraciclina

Generalidades

Ver tetraciclinas (espectro).

Absorción y difusión

La administración por vía oral permite una buena absorción de la misma. La absorción está en función de su liposolubilidad, su solubilidad en medio alcalino, la combinación con iones divalentes (Ca^{++} , Mg^{++}) de la dieta formando quelatos no absorbibles y la dosis (cuanto mayor es la dosis, menor es la proporción absorbida de la misma). Por lo tanto, está absolutamente contraindicado hacer coincidir la administración oral de tetraciclinas con las comidas, principalmente con alimentos ricos en Ca^{++} (leche y derivados).

En general la difusión tisular y humoral es buena, tanto en el compartimento extra como intracelular y difunde bien a todas las cavidades. El metabolismo es hepático, en forma de sustancias inactivas.

Dosis y vía de administración

Adultos: 1-2 g/día v.o. o i.v., cada 6-12 horas. Niños: No se recomienda.

Eliminación

En general, las tetraciclinas se eliminan por la orina de forma activa, por FG; otras vías de excreción son la biliar y fecal. La clortetraciclina, sin embargo, tiene una eliminación preferentemente biliar y secundariamente fecal.

b) Doxiciclina

Generalidades

Espectro similar al resto de las tetraciclinas, pero con una actividad intrínseca superior frente a la mayoría de microorganismos. Se emplea en el tratamiento de *P. falciparum* junto con quinina en casos de resistencia a cloroquina.

Dosis y vía de administración

No se recomienda en niños menores de 8 años, en los mayores de esta edad y con menos de 45 kg de peso la dosis es de 2-4 mg/kg/día. Adultos: 100 mg/12-24 h v.o. o i.v..

Eliminación

Renal, por FG, y biliar (concentraciones superiores a las séricas).

14. MEDICAMENTOS ACTUALES FRENTE A MICOBACTERIAS

14.1. De primera línea

a) Isoniacida

Inhibe la síntesis de los ácidos micólico y/o nucleicos. Acción bactericida. Es activa frente a *M. tuberculosis* (resistencia primaria en nuestro medio 5%). Las micobacterias atípicas que suelen ser sensibles son *M. kansasii* y *M. xenopi*.

Dosis: Adultos: 5 mg/kg hasta 300 mg v.o. una vez al día. Niños: 10 mg/kg/día (máximo 300 mg). En caso de meningitis o enfermedad miliar, se pueden emplear dosis más altas (hasta 600 mg/día).

El empleo profiláctico de piridoxina (10 mg/día) con isoniácida se reserva para pacientes predispuestos a la toxicidad neurológica por gestación, diabetes, uremia, alcoholismo, malnutrición o antecedentes de convulsión previa.

b) Rifampicina

Acción bactericida. Es activa frente a *M. tuberculosis* (muy eficaz frente a bacilos extracelulares de crecimiento rápido). La sensibilidad de otras micobacterias es variable: *M. kansasii* y *M. marinum* son sensibles. *M. fortuitum-chelonae* es resistente.

Dosis: Adultos: 10 mg/kg/día (máximo 600 mg), v.o. o i.v. en dosis única y en ayunas. Niños: 10-20 mg/kg/día oral en una dosis (máximo 600 mg).

b) Etambutol

Impide la incorporación de los ácidos micólicos a la pared bacteriana. Interfiere con la síntesis de RNA. Bacteriostático para bacilos extracelulares en fase de multiplicación y menos para los intracelulares. Activo frente a *M. tuberculosis*, *M. bovis* y *M. africanum*, sin embargo *M. avium-complex* y otras micobacterias atípicas presentan una sensibilidad variable.

Dosis: Adulto: 15-25 mg/kg/día (máximo 2,5 g/día), en una dosis oral. Niños: 15-25 mg/kg/día en una dosis.

c) Estreptomicina

Es activa frente a *M. tuberculosis* y *M. bovis*.

Dosis: 15 mg/kg/día i.m. en dosis única. Niños: 20-30 mg/kg/día i.m. en dos dosis.

d) Pirazinamida

Bactericida. Activa únicamente frente a *M. tuberculosis* intracelulares de crecimiento lento y *M. tuberculosis* en zonas pericavitarias con inflamación activa.

Dosis: Adulto: 15-30 mg/kg/día v.o. (máximo 2 g/día) en una dosis. Niños: igual que en adultos.

14.2. Fármacos de segunda línea

Son más difíciles de usar y/o menos eficaces que los de 1ª línea.

a) Ácido para-aminosalicílico (PAS)

Inhibe la síntesis de folatos. Bacteriostático para *M. tuberculosis*, activo frente a bacterias de crecimiento extracelular.

Dosis: Adultos: 10-12 g/día v.o. (200 mg/kg/día) en 3-4 dosis. Niños: 200-300 mg/kg/día v.o. o i.v. en 3 dosis.

b) Amikacina

Ver **aminoglucósidos**.

c) Capreomicina

Bacteriostático o bactericida (en medio neutro extracelular). Eficaz contra cepas resistentes a la mayoría de tuberculostáticos. Resistencia cruzada con viomicina y aminoglucósidos.

Dosis: Adulto: 15 mg/kg/día i.m. (máximo 1 g/día) en una dosis. Niños: 20 mg/kg/día i.m. (máximo 1g/día) en una dosis.

d) Cicloserina

Bactericida. Inhibe la síntesis de la pared bacteriana. Eficaz contra *M. tuberculosis*, incluso las cepas resistentes a isoniácida.

Dosis: Adultos: 250-500 mg/12 h v.o.. Niños: 10-20 mg/kg/día v.o., en dos dosis (máximo 1g).

Se recomienda administrar simultáneamente 100 mg de piridoxina diarios.

e) Fluoroquinolonas

Ofloxacino y ciprofloxacino son activos frente a *M. tuberculosis* y *M. fortuitum*.

f) Clofacimina

Se comporta como bactericida débil frente a *M. leprae*. Se une al DNA de las micobacterias, e inhibe la mayoría de las cepas *M. avium-complex* a dosis altas.

Dosis: Adulto: 50-100 mg v.o. una vez al día. Se emplea en combinaciones con otros fármacos (300 mg/mes).

g) Dapsona

Interfiere en la síntesis de los folatos. Efecto bactericida débil. Es activa frente a *M. leprae* (también frente a *Plasmodium* y *P. carinii*).

Dosis: Adulto: 50-100 mg/día v.o. (mejor absorción a pH ácido). Se puede administrar por vía intramuscular, pero la inyección es dolorosa y puede abscesificarse.

h) Etionamida

Acción similar a la isoniácida. Bactericida. *M. tuberculosis* es sensible, así como algunas cepas de *M. ulcerans* y *M. leprae*. Fármaco eficaz frente a bacilos resistentes a otros tuberculostáticos, pero presenta reacción cruzada con la tiacetazona.

Dosis: Adultos: 250-500 mg v.o., dos veces al día. Niños: 20 mg/kg/día v.o. cada 8 horas.

i) Tiacetazona

Bacteriostático. Activa frente a *M. tuberculosis*, *M. leprae* y puede ser sensible el *M. africanum*.

Dosis: Adulto: 2,5 mg/kg/día v.o., en dosis única diaria (máximo 150 mg/día). Niños: 2-3 mg/kg v.o., una vez al día.

j) Viomicina

Bactericida. Inhibe la síntesis proteica. Actividad frente a *M. tuberculosis* extracelular. Resistencia cruzada con capreomicina.

Dosis: Adultos: 1 g/12 h, dos veces a la semana. Niños: 30-50 mg/kg/día i.m. en 2-3 dosis.

1. BACTERIAS

1.1. Aerobias

a) Cocos grampositivos

* *Enterococcus spp.* (Estreptococos del grupo D)

Causan infecciones urinarias, endocarditis bacteriana aguda y subaguda, sepsis, infección neonatal e intraabdominal y meningitis. Los episodios de bacteriemia o infección urinaria suelen observarse en los pacientes que son tratados con cefalosporinas. Ningún antibiótico es bactericida frente a los enterococos.

Tratamiento

***E. faecalis*:** Amoxicilina, ampicilina o penicilina G. En caso de meningitis, endocarditis o infecciones graves, ampicilina 12 g o penicilina G 20-30 millones UI/día asociados con gentamicina (si la CMI <2000 mg/l). Si las cepas son productoras de betalactamasas, el tratamiento se realizará administrando vancomicina, teicoplanina, amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina/sulbactam, imipenem o piperacilina/tazobactam. En las endocarditis infecciosas cuya CMI de gentamicina es superior a 2000 mg/l, se realizará la sensibilidad a la estreptomycinina y se empleará si la CMI <2000 mg/l. En caso de cistitis se puede emplear ciprofloxacino, cotrimoxazol o nitrofurantoína.

***E. faecium*:** Teicoplanina o vancomicina asociadas a gentamicina o estreptomycinina (si la CMI es <2000 mg/l).

* *Gemella morbillorum*

Antes denominado *Streptococcus morbillorum*. Causa sepsis y endocarditis.

Tratamiento

Penicilina G. Alternativa: Vancomicina, macrólidos.

* ***Leuconostoc spp.***

Causa bacteriemias en pacientes tratados con vancomicina o portadores de catéteres, especialmente neonatos e inmunodeprimidos. En general es resistente a la vancomicina y cefalosporinas de 1ª y 2ª generación.

Tratamiento

Penicilina G o ampicilina. Alternativa: Cefalosporina 1ª generación, macrólidos, clindamicina, gentamicina, imipenem o cloranfenicol.

* ***Pediococcus acidilactaci***

Bacteriemia, sepsis, neumonía en pacientes inmunodeprimidos. Es resistente a vancomicina y puede confundirse con el *Leuconostoc*.

Tratamiento

Penicilina G o ampicilina. Alternativa: Aminoglucósido o imipenem.

* ***Staphylococcus aureus***

Causante de infecciones en partes blandas y piel, neumonía, sepsis, osteomielitis, artritis, enfermedades por producción de toxinas (síndrome de la piel escaldada, síndrome del shock tóxico, gastroenteritis). La neumonía y la gastroenteritis son enfermedades de declaración obligatoria.

Tratamiento

Cloxacilina o penicilina G (si no es productor de penicilinas). Alternativas: si son sensibles a meticilina: amoxicilina/ácido clavulánico, sulfamoxicilina. La vancomicina, teicoplanina o cotrimoxazol son de elección en caso de resistencia a la meticilina; las cefalosporinas de 1ª y 2ª generación no se emplearán si existe resistencia a la meticilina. Si la infección está causada por un absceso: desbridamiento. Infección de prótesis: retirada de la prótesis. Endocarditis o bacteriemia: Asociar un aminoglucósido al betalactámico o a la vancomicina, durante la primera semana de tratamiento.

* ***Staphylococcus epidermidis***

Causante de infecciones en portadores de catéteres y prótesis, sepsis en inmunodeprimidos, endocarditis, infección de heridas quirúrgicas.

Tratamiento

Vancomicina o teicoplanina. Cloxacilina o, en su lugar, cefalosporinas de 1ª o 2ª generaciones si es meticilín-sensible. En caso de infección grave puede

asociarse al betalactámico o a la vancomicina un aminoglucósido. Si la causa de la infección es un catéter o material protésico es necesaria su retirada para controlar la infección. Para el tratamiento de la endocarditis infecciosa precoz sobre válvula protésica se debe asociar gentamicina con o sin rifampicina a la vancomicina.

* ***Staphylococcus saprophyticus***

Infecciones urinarias, bacteriemia.

Tratamiento

Cotrimoxazol. Alternativa: Amoxicilina, cefalosporinas de 1ª generación o un aminoglucósido. Sólo se emplean fluoroquinolonas para el tratamiento de la cistitis.

* ***Streptococcus agalactiae* (grupo B)**

En neonatos causa meningitis y sepsis. Infecciones urinarias en embarazadas. Sepsis en inmunodeprimidos.

Tratamiento

Penicilina G o ampicilina. Alternativa: Vancomicina, cefalosporinas de 1ª o 2ª generación o un macrólido.

* ***Streptococcus del grupo viridans***

Se incluyen los del grupo *S. mutans*, grupo del *S. salivarius*, grupo del *S. sanguis*, grupo “*S. milleri*”, *S. bovis*....

Causan bacteriemia, endocarditis, neumonía, caries, abscesos del SNC y otras localizaciones, sepsis graves en pacientes neutropénicos. *S. bovis* causa infecciones en pacientes con neoplasia de colon y otras lesiones colónicas.

Tratamiento

Penicilina G. Alternativa: Macrólidos, cefalosporinas de 1ª o 2ª generación, clindamicina o vancomicina.

* ***Streptococcus pneumoniae***

Infecciones en esplenectomizados, neumonía, peritonitis espontánea, meningitis, sepsis, otitis, sinusitis, bronquitis.

Tratamiento

Penicilina G (no administrar en meningitis), cefalosporina de 3ª generación en caso de meningitis. Alternativa: Vancomicina, teicoplanina, imipenem.

En pacientes con SIDA, déficit del complemento, hipogammaglobulinemia y esplenectomizados, la infección por dicho microorganismo puede ser recurrente. Cepa con sensibilidad intermedia a penicilina G (CMI 0,1-1 mg/l): administrar dosis altas de este antibiótico. Cepa resistente a penicilina G (CMI >2 mg/l): Cefotaxima, pero mejor administrar vancomicina o meropenem. En el tratamiento de meningitis: Si la CMI frente a cefotaxima <1 mg/l: dosis altas de cefotaxima (200-300 mg/kg/día), si CMI > 2 mg/l: dosis altas de vancomicina (1 g/8-12 h administrado lentamente) asociada a rifampicina o cefalosporina de 3ª generación (la asociación de cefalosporinas de 3ª generación y vancomicina puede ser sinérgica en estos casos). Alternativa en resistencia a cefotaxima: meropenem.

*** *Streptococcus pyogenes* (grupo A)**

Infecciones de partes blandas (impétigo, celulitis, erisipela), amigdalitis, escarlatina, otitis, sinusitis, neumonía, sepsis. Complicaciones inmunológicas tardías (fiebre reumática, eritema nodoso, glomerulonefritis aguda). La escarlatina y la fiebre reumática son enfermedades de declaración obligatoria.

Tratamiento

Penicilina G (se mantiene universalmente sensible) y en su defecto amoxicilina. En caso de alergia, eritromicina. En infecciones graves: Clindamicina. Alternativa: Macrólido, cefalosporinas de 1ª o 2ª generación, clindamicina.

*** *Streptococcus* grupo G (*S. canis*, *S. disgalactiae*) y C (*S. equi*, *S. equisimilis*)**

Sepsis, endocarditis, faringitis, infección de partes blandas, neumonía, artritis, infecciones en tracto genital femenino.

Tratamiento

Penicilina G. 2ª elección: Macrólido, cefalosporinas de 1ª y 2ª generación, vancomicina. En caso de endocarditis bacteriana se puede asociar un aminoglucósido al betalactámico, no un macrólido.

b) Cocos gramnegativos

* *Kingella kingae*

Cocobacilo gramnegativo. Pertenece al grupo HACEK y forma parte de la flora normal de la orofaringe. Bacteriemia en niños, endocarditis, artritis, osteítis.

Tratamiento

Penicilina G + aminoglucósido.

* *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*

Neumonía, agudización de bronquitis crónica, otitis, sinusitis, conjuntivitis neonatal.

Tratamiento

Amoxicilina/ácido clavulánico. Alternativa: Cefalosporinas de 2ª o 3ª generación, macrólido (azitromicina). El 80% de las cepas son productoras de betalactamasas. Es resistente a la trimetoprima.

* *Neisseria gonorrhoeae*

Causante de infecciones urogenitales: EIP, cervicitis; perihepatitis (S. Fitz-Hugh Curtis), faringitis, artritis, sinovitis, exantema, *ophthalmia neonatorum*.

Tratamiento

Ceftriaxona 250 mg (dosis única) eficaz frente a *Neisseria gonorrhoeae* productora de penicilinasa, faríngea, uretral, cervical o anorrectal. Alternativa: espectinomina, 2 g dosis única (no es eficaz en la gonococia faríngea, debe reservarse para aquellos casos que no respondan a la ceftriaxona o para los enfermos alérgicos a los betalactámicos). En bacteriemia y artritis: ceftriaxona 1 g/día, i.m. o i.v., durante 7-10 días, pudiendo sustituirse ésta al 2º o 3º día por cefixima o ciprofloxacino, vía oral hasta completar los 10 días de tratamiento. En caso de meningitis o endocarditis: Si la cepa es sensible pueden tratarse con penicilina G 12 M UI/día o con ceftriaxona 2 g/ día i.v., 10 días en el primer caso y 4 semanas en el segundo.

* *Neisseria meningitidis*

Causante de meningitis, neumonía, sepsis.

Tratamiento

Penicilina G sódica, 300.000 UI/kg/día i.v., cada 4 horas, no sobrepasando los 24 M UI/día. Alternativa: Si se sospecha resistencia a la penicilina, administrar cefalosporinas de 3ª generación. En caso de meningitis el tratamiento no erradica el estado de portador, por ello, deben emplearse minociclina, rifampicina o ciprofloxacino. Es una enfermedad de declaración obligatoria.

c) Bacilos grampositivos

*** *Bacillus anthracis***

Agente etiológico del carbunco (manifestaciones cutáneas en el 90% de los casos). Neumonía.

Tratamiento

Penicilina G sódica, asociada o no a estreptomicina durante 7-10 días. Alternativa: Eritromicina, doxiciclina.

*** *Bacillus spp. (B. subtilis, B. cereus)***

Meningitis, bacteriemia en pacientes con catéter intravenoso o en ADVP, endocarditis, gastroenteritis enterotóxica (*B. cereus*).

Tratamiento

Vancomicina con o sin aminoglucósido. Alternativa: Imipenem, ciprofloxacino, clindamicina. Infección de catéter: retirada del mismo. Gastroenteritis (enfermedad de declaración obligatoria): tratamiento sintomático.

*** *Corynebacterium diphtheriae***

Causa infecciones de vías respiratorias altas. Debido a la producción de toxina puede producir infección cutánea y complicaciones cardíacas y neurológicas. Endocarditis (cepas no toxigénicas).

Tratamiento

Antitoxina diftérica 20.000-100.000 UI. En niños: 2.000-5.000 UI/kg. Eritromicina oral 500 mg/6 h, 14 días. Enfermedad de declaración obligatoria.

*** *Corynebacterium (C. urealiticum)***

Causa bacteriuria, infección urinaria (cistitis crónica por depósito de fosfato amónico- magnésico). Resistente a betalactámicos, aminoglucósidos y macrólidos.

Tratamiento

Vancomicina.

* ***Corynebacterium minutissimum***

Agente causante del eritrasma. Sepsis.

Tratamiento

Macrólido, para el eritrasma; vancomicina para infecciones sistémicas. Alternativa: doxiciclina o rifampicina.

* ***Corynebacterium spp.***

Causante de endocarditis, casi siempre en válvula protésica, neumonía, artritis.

Tratamiento

Endocarditis: Vancomicina + aminoglucósido. Alternativa: Penicilina G, tetraciclina, aminoglucósido. Casi siempre es necesaria la retirada de la prótesis y pueden ser resistentes a múltiples antibióticos.

* ***Erysipelothrix rhusiopathiae***

Causa el erisipeloide en manipuladores de carnes y pescados; ocasionalmente puede producir endocarditis o bacteriemia.

Tratamiento

Penicilina G durante 10 días; en caso de endocarditis son necesarios períodos más prolongados. Alternativa: Cefalosporinas. Es resistente a aminoglucósidos, vancomicina y teicoplanina.

* ***Listeria monocytogenes***

Provoca infecciones en los recién nacidos (meningitis, sepsis neonatal) debido a infección intrauterina, ancianos e inmunodeprimidos.

Tratamiento

Ampicilina o penicilina G asociada a un aminoglucósido, durante dos semanas; si el individuo está inmunodeprimido el tratamiento se prolonga a tres semanas o más. Alternativa: Cotrimoxazol, vancomicina, cloranfenicol.

* ***Rhodococcus equi***

Causa neumonía necrotizante crónica con derrame pleural en pacientes inmunodeprimidos (SIDA, tratamiento con corticoides etc.). Resistente a penicilinas y cefalosporinas.

Tratamiento

Eritromicina con o sin rifampicina durante varias semanas. Alternativa: doxiciclina, azitromicina.

d) Bacilos gramnegativos

Enterobacterias:

* ***Citrobacter freundii***

Infecciones nosocomiales (urinaria, pulmonar), infección de herida quirúrgica, bacteriemias asociadas a catéteres.

Tratamiento

Imipenem o ciprofloxacino y si la infección es grave se recomienda asociar un aminoglucósido. Producen betalactamasas cromosómicas inducibles, por tanto, el tratamiento con cefalosporinas de 3ª generación o aztreonam puede seleccionar cepas resistentes a todos los betalactámicos, incluidos los inhibidores de las betalactamasas, excepto el imipenem.

* ***Enterobacter spp. (E. aerogenes, E. cloacae).***

Tratamiento

Similar al *Citrobacter spp.*. Es causante también de infecciones nosocomiales como el *Citrobacter spp.* y meningitis neonatal.

* ***Escherichia coli***

Es el causante del 80% de las infecciones urinarias. Meningitis neonatal. Gastroenteritis aguda. Sepsis...

Tratamiento

Cefalosporinas de 2ª o 3ª generación, piperacilina-tazobactam. Alternativa: Amoxicilina asociada al ácido clavulánico, aminoglucósido. Dependiendo de la patología que produzca el tratamiento varía: Infecciones urinarias: Suelen ser efi-

caces la amoxicilina asociada o no al ácido clavulánico o el cotrimoxazol. En el caso de gastroenteritis aguda la reposición hidroelectrolítica suele ser suficiente. En casos más graves (sepsis, endocarditis), la asociación de un betalactámico con un aminoglucósido suele comportarse de forma sinérgica.

* ***Hafnia alvei***

Causa infecciones urinarias, sepsis, en general infecciones nosocomiales.

Tratamiento

Cefalosporinas de 3ª generación, aztreonam. Alternativa: ciprofloxacino, imipenem. En infecciones graves se recomienda asociar un aminoglucósido.

* ***Kingella kingae***

Forma parte de la flora normal de la orofaringe; pertenece al grupo HACEK. Causa bacteriemia en niños, endocarditis, artritis.

Tratamiento

Penicilina G junto a un aminoglucósido. Alternativa: cefalosporinas de 3ª generación o aztreonam asociados a un aminoglucósido.

* ***Klebsiella spp.***

Causante de neumonías apendicitis, meningitis, pielonefritis, sepsis.

Tratamiento

Cefalosporinas de 3ª generación o aztreonam. En infecciones graves la asociación de un betalactámico a un aminoglucósido suele comportarse de forma sinérgica. Existen cepas resistentes a las cefalosporinas de 3ª generación y al aztreonam, las cuales mantienen la sensibilidad a la cefoxitina. El tratamiento de la rinitis crónica atrófica, cuyo agente causante es la *Klebsiella ozonae* es la ampiciлина, siendo necesario confirmar la sensibilidad a la misma con un antibiograma.

* ***Kluyvera spp.***

Es un patógeno oportunista, causante de infecciones en pacientes inmunocomprometidos, infecciones en tejidos blandos y bacteriemia.

Tratamiento

Aminoglucósidos, cefalosporinas de 3ª generación.

* ***Morganella morganii***

En general es causante de infecciones nosocomiales.

Tratamiento

Cefalosporinas de 3ª generación o aztreonam (aunque pueden existir variantes resistentes a estos antibióticos). Imipenem, ciprofloxacino. En infecciones graves es aconsejable asociar un aminoglucósido.

* ***Proteus spp. (P. vulgaris, P. mirabilis)***

Causan infecciones urinarias, infecciones nosocomiales, sepsis. *Proteus spp.* produce ureasa, alcaliniza la orina y da lugar a la formación de cálculos.

Tratamiento

Amoxicilina/ácido clavulánico o una quinolona de 2ª generación; otras alternativas son cefalosporinas de 2ª o 3ª generación, aztreonam, imipenem o un aminoglucósido. En las infecciones urinarias el tratamiento se mantendrá un mínimo de 10-14 días. Algunas cepas de *Proteus spp.* son resistentes a muchos betalactámicos (*P. penneri*).

* ***Providencia spp.***

Produce infecciones nosocomiales (infecciones de heridas, urinarias, sepsis).

Tratamiento

Imipenem, ciprofloxacino, cefalosporinas de 4ª generación (cefepima). En situaciones graves se aconseja asociar un aminoglucósido.

* ***Salmonella spp.***

Incluye *Salmonella enteritidis* y *S. typhimurium*. Causan gastroenteritis aguda.

Tratamiento

Consiste en la mayoría de los casos en reposición hidroelectrolítica, no siendo necesario el empleo de antibióticos. En casos de gastroenteritis graves los antibióticos que se administran son quinolonas de 2ª generación. Los pacientes con alteraciones en la inmunidad celular o alteraciones (aumento) en el pH gástrico, son susceptibles de sepsis o bacteriemias. Estos pacientes requieren un tratamiento prolongado de uno o dos meses.

* ***Salmonella typhi*, *S. paratyphi***

Son causa de la fiebre tifoidea y las fiebres paratíficas, respectivamente. Pueden existir portadores asintomáticos.

Tratamiento

Ciprofloxacino (v.o. o i.v.) o ceftriaxona (i.v. o i.m.), 1-2 g/día durante 14 días. Alternativa: amoxicilina, 1 g/6 h v.o., ampicilina, cloranfenicol, cotrimoxazol. Enfermedad de declaración obligatoria. El tratamiento en los portadores crónicos será con ciprofloxacino de 4-6 semanas.

* ***Serratia spp.***

Causa infecciones nosocomiales: bacteriemias asociadas a catéter, sepsis, infecciones urinarias. En ADVP: endocarditis y bacteriemia.

Tratamiento

Ciprofloxacino, imipenem; de 2ª elección: cefalosporinas de 3ª o 4ª generación, aztreonam. El tratamiento con estos antibióticos puede seleccionar cepas resistentes a todos los betalactámicos, incluidos los resistentes a las betalactamasas, excepto el imipenem. En casos graves, asociar un aminoglucósido.

* ***Shigella spp.***

Disentería bacilar, gastroenteritis aguda. Enfermedad de declaración obligatoria.

Tratamiento

Mantener el aporte hidroelectrolítico. Fluoroquinolonas durante 1-3 días. Alternativa: Cotrimoxazol, ampicilina (*S. dysenteriae*, a menudo es resistente a ellos por producir betalactamasa), ceftriaxona.

* ***Yersinia pestis***

Peste bubónica y neumonía. Enfermedad de declaración obligatoria. Aislar al paciente hasta que los cultivos sean negativos.

Tratamiento

Estreptomicina 30 mg/kg/día i.m., durante 10 días; gentamicina. Alternativa: Doxiciclina, cloranfenicol.

* ***Yersinia spp.***

Gastroenteritis, adenitis mesentérica, bacteriemia (más frecuente en pacientes inmunodeprimidos o con enfermedad por depósitos de hierro), amigdalitis purulenta. La poliartritis reactiva y el eritema nodoso son dos signos que pueden aparecer durante el primer mes después del episodio de infección aguda.

Tratamiento

Bacteriemia: aminoglucósido o fluoroquinolona. Alternativa: ceftriaxona, cotrimoxazol o cefalosporinas de 3ª generación. Existen cepas con resistencia parcial al cotrimoxazol, por tanto en infecciones sistémicas se recomienda un aminoglucósido.

No enterobacterias:

* ***Acinetobacter spp.* (*A. baumannii*, *A. calcoaceticus*)**

Causa patogenicidad ocasional en pacientes con enfermedad subyacente grave.

Tratamiento

Imipenem (existen cepas de *A. baumannii* resistentes); también son eficaces: fluoroquinolonas, piperacilina/tazobactam, ampicilina/sulbactam. La infección local asociada a un catéter suele solucionarse con la retirada del mismo. En infección sistémica o grave se recomienda asociar amikacina o tobramicina al antibiótico elegido.

****Actinobacillus spp.* (*A. actinomycetemcomitans*)**

Pertenece al grupo HACEK (*Haemophilus spp.*, *Actinobacillus spp.*, *Cardiobacterium spp.*, *Eikenella corrodens*, *Kingella spp.*), microorganismos que necesitan una atmósfera de incubación rica en CO₂ y son causantes de endocarditis con frecuentes embolias sépticas. Causa granulomas, abscesos, sepsis (rara).

Tratamiento

Ampicilina o penicilina G asociada a un aminoglucósido. Alternativa: Cefalosporinas de 3ª generación, ciprofloxacino o cotrimoxazol.

* ***Aeromonas spp.***

Causa enterocolitis en pacientes con SIDA, sepsis con posible miositis necrotizante en pacientes inmunodeprimidos, infección de úlceras y heridas

expuestas a agua contaminada, neumonía aspirativa en sujetos que han estado a punto de ahogarse.

Tratamiento

Cefalosporinas de 3ª generación con o sin aminoglucósido. Alternativa: Imipenem, aztreonam o fluoroquinolona. En caso de enteritis es importante la reposición hidroelectrolítica.

* *Agrobacterium radiobacter*

Es causante de sepsis o bacteriemia asociada a catéteres, endocarditis en válvula protésica.

Tratamiento

Cotrimoxazol. De 2ª elección: ciprofloxacino o cloranfenicol.

* *Alcaligenes xylosoxidans*

Sepsis, bacteriemia (contaminación de líquidos intravenosos), infecciones localizadas.

Tratamiento

Piperacilina/tazobactam. Alternativa: Carbapenem, ceftazidima, fluoroquinolona.

* *Bartonella bacilliformis*

Bartonelosis: Fiebre de Oroya (infección sistémica con fiebre y hemólisis), verruga peruana (forma cutánea).

Tratamiento

Penicilina G. Alternativa: Cloranfenicol, tetraciclina, estreptomicina.

* *Bergeyella zoohelcum*

Antigua *Weeksellia zoohelcum*. Infecta las heridas por mordedura de animales.

Tratamiento

Cefalosporinas de 3ª generación. Alternativa: Ciprofloxacino, cotrimoxazol.

* ***Bordetella spp.***

B. pertussis: causa la tosferina (enfermedad de declaración obligatoria).

Tratamiento

Es necesario el aislamiento del paciente, administrar eritromicina 40-50 mg/kg/día durante 14 días; también pueden administrarse macrólidos, cotrimoxazol o amoxicilina.

Bordetella bronchiseptica: causa neumonías y traqueobronquitis.

Tratamiento

No es sensible a los macrólidos por lo que se hará con betalactámicos antipseudomónicos o un aminoglucósido, doxiciclina o cloranfenicol.

* ***Brucella spp.***

Brucelosis (fiebre de Malta). Enfermedad de declaración obligatoria.

Tratamiento

Doxiciclina 100 mg/12 h, 6 semanas, asociada a estreptomicina 1 g/día i.m. durante las tres primeras semanas. Alternativa: Doxiciclina (100 mg/12 h) asociada a rifampicina (600-900 mg) durante 6 semanas. Niños <8 años: Rifampicina + cotrimoxazol (6 semanas). Embarazadas: Rifampicina + cotrimoxazol (1°-2° trimestre).

* ***Burkholderia mallei***

Causa una infección cutánea con adenitis, neumonía o sepsis llamada muermo.

Tratamiento

Doxiciclina o cloranfenicol asociados a estreptomicina. En ocasiones es necesario el drenaje quirúrgico de los abscesos. Alternativa: Sulfadiazina.

* ***Burkholderia pseudomallei***

Causa abscesos viscerales, melioidosis o muermo espúreo.

Tratamiento

Cotrimoxazol asociado a ceftazidima o imipenem (en caso de infección grave) durante varios meses.

* ***Burkholderia cepacia***

Colonizan tráquea y bronquios en pacientes con fibrosis quística, fiebre y bacteriemia.

Tratamiento

Ceftazidima, meropenem, piperacilina/tazobactam. En general la sensibilidad a los antimicrobianos es difícil de predecir.

* ***Campylobacter fetus***

Raramente causa gastroenteritis. Causa enfermedad inflamatoria pélvica, bacteriemia y sepsis.

Tratamiento

La mayoría de las cepas son resistentes a las cefalosporinas y al cotrimoxazol; se administra imipenem o ampicilina junto con un aminoglucósido durante cuatro semanas.

* ***Campylobacter spp. (C. jejuni, C. coli)***

Gastroenteritis y colitis. Bacteriemia.

Tratamiento

En caso de gastroenteritis son muy importantes las medidas sintomáticas; administrar un macrólido. Alternativa: Quinolonas de 2ª generación (existe un 30% de cepas resistentes), aminoglucósidos, amoxicilina/ácido clavulánico.

* ***Cardiobacterium hominis***

Pertenece al grupo HACEK (*Haemophilus spp.*, *Actinobacillus spp.*, *Cardiobacterium spp.*, *Eikenella corrodens*, *Kingella spp.*), microorganismos que necesitan una atmósfera de incubación rica en CO₂ y causantes de endocarditis sobre válvula protésica.

Tratamiento

Penicilina G o ampicilina asociados a un aminoglucósido. Alternativa: Cefalosporinas asociadas a aminoglucósido.

* ***Chromobacterium violaceum***

Produce abscesos y sepsis, en especial en neutropénicos.

Tratamiento

Doxiciclina o fluoroquinolona. Alternativa: Cotrimoxazol o cloranfenicol.

* ***Eikenella corrodens***

Forma parte de la flora normal de la cavidad oral. Pertenecce al grupo HACEK (*Haemophilus spp.*, *Actinobacillus spp.*, *Cardiobacterium spp.*, *Eikenella corrodens*, *Kingella spp.*), microorganismos que necesitan una atmósfera de incubación rica en CO₂ y causantes de endocarditis. Produce infecciones por mordedura humana, infección cutánea en ADVP (adictos a drogas por vía parenteral) y endocarditis. Presente en infecciones polimicrobianas.

Tratamiento

Penicilina G, amoxicilina/ácido clavulánico. En general es resistente a metronidazol, clindamicina, cloxacilina y cefalosporinas de 1ª generación.

* ***Flavimonas oryzae***

Bacteriemia polimicrobiana en pacientes portadores de catéter. Peritonitis.

Tratamiento

Betalactámico antipseudomonas. Alternativa: Aminoglucósido, ciprofloxacino.

* ***Francisella tularensis***

Tularemia (lesiones papulo-ulcerosas en piel junto con adenopatía regional).

Tratamiento

Estreptomicina 15-20 mg/kg/día i.m. durante 14 días. También se pueden administrar gentamicina y tetraciclinas. Son necesarias medidas de aislamiento.

* ***Gardnerella vaginalis***

Forma parte de la flora vaginal normal de un elevado número de mujeres. Causa endometritis postparto, infección urinaria en embarazadas y vaginosis bacteriana. En un examen en fresco se observa: 1/ secreción vaginal homogénea fluida; 2/ pH vaginal superior a 5; 3/ presencia de “células clue” (células escamosas que están tan cubiertas por bacterias que sus límites no se ven con claridad); 4/ prueba del olfato positiva.

Tratamiento

De elección metronidazol, a pesar de que la *G. vaginalis* es relativamente resistente *in vitro* o clindamicina (tópicos). Alternativa: Ampicilina, amoxicilina, amoxicilina/clavulánico, vancomicina o clindamicina.

* ***Haemophilus ducreyi***

Causante del chancroide o chancro blando (úlceras genitales con adenopatías inguinales).

Tratamiento

Ceftriaxona en una dosis única de 250 mg i.m., azitromicina (1 g/dosis única).

* ***Haemophilus influenzae***

En los niños causa epiglotitis, meningitis, celulitis o artritis, que suelen estar producidas por cepas capsuladas (*H. influenzae* tipo B, que es resistente a la ampicilina) y con frecuencia hay bacteriemia. Las cepas sin capsular aparecen en otitis, neumonías, reagudizaciones de bronquitis crónica, y se observan con mayor frecuencia en el adulto.

Tratamiento

Amoxicilina/clavulánico o cefalosporinas de 3ª-4ª generación (en caso de enfermedad sistémica grave o meningitis). Alternativa: Sultamicilina, cloranfenicol, azitromicina (en infección localizada sin riesgo de bacteriemia).

* ***Haemophilus spp.***

Forma parte del grupo HACEK. Causa infecciones del tracto respiratorio superior, reagudización de bronquitis crónica, endocarditis, meningitis.

Tratamiento

Ampicilina (en caso de endocarditis o sepsis se asociará un aminoglucósido). Alternativa: Cefalosporinas de 3ª generación o carbapenem.

* ***Helicobacter pylori***

Es el agente etiológico de la gastritis crónica atrófica y el úlcus duodenal o gástrico. Bacteriemia, celulitis.

Tratamiento

Amoxicilina (1 g/12 h), metronidazol (500 mg/12 h) o claritromicina (500 mg/12 h); dos de los tres asociados a omeprazol (20 mg/12 h) durante 10 días.

* ***Legionella spp.***

Causa neumonía (enfermedad de los legionarios); síndrome gripal (fiebre de Pontiac). Enfermedad de declaración obligatoria.

Tratamiento

Eritromicina oral, 14 días, o azitromicina, 3 días, en las formas leves. En neumonías cavitadas: eritromicina + rifampicina (i.v.), ofloxacino.

* ***Pasteurella spp.***

Produce infección de las heridas por mordedura de animales, peritonitis espontánea en pacientes con cirrosis hepática, e infección respiratoria en pacientes ancianos con bronquitis crónica.

Tratamiento

Penicilina G sódica durante 14 días (2 millones UI/4 h i.v.), amoxicilina /clavulánico. Alternativa: Doxiciclina, sulfamida.

* ***Plesiomonas shigelloides***

Ubicuo en el agua dulce y en el suelo. Causante de gastroenteritis, bacteriemias en pacientes inmunodeprimidos.

Tratamiento

Quinolonas de 2ª generación. Alternativa: Cotrimoxazol, cefalosporinas de 3ª generación, imipenem.

* ***Pseudomonas aeruginosa***

Infecciones urinarias, quemaduras, sepsis, otitis externa y otitis externa maligna, infecciones respiratorias en pacientes con fibrosis quística. En general causante de infecciones nosocomiales, especialmente en pacientes neutropénicos, quemados y ADVP.

Tratamiento

Ciprofloxacino es el tratamiento de elección en la infección de vías urinarias. En infecciones graves se administrará ceftazidima asociada a un aminoglucósido.

cósido (la tobramicina es el aminoglucósido con mayor actividad intrínseca frente a *P. aeruginosa*).

* ***Shewanella putrefaciens***

Antes llamada *P. putrefaciens*. Causante de infecciones cutáneas, celulitis, bacteriemia, neumonía en prematuros.

Tratamiento

Similar al resto de *Pseudomonas* (aminoglucósido + piperacilina). Resistente a cefalosporinas de 1ª y 2ª generación y frecuentemente a imipenem.

* ***Stenotrophomonas maltophilia***

Antes se denominaba *Xantomonas maltophilia*. Causante de bacteriemia, neumonía, sepsis. Puede causar endocarditis secundarias a colonizaciones de catéteres intravenosos en pacientes inmunodeprimidos que reciban tratamiento antibiótico, a contaminaciones de líquidos intravenosos.

Tratamiento

Cotrimoxazol. Son resistentes a imipenem y aztreonam. Alternativa: Ceftazidima, ofloxacino, piperacilina/tazobactam.

* ***Spirillum minus***

Causante del Sodoku (fiebre recurrente por mordedura de rata en Asia).

Tratamiento

Penicilina G procaína, doxiciclina o estreptomicina.

* ***Streptobacillus moniliformis***

Endocarditis. Fiebre recurrente por mordedura de rata: fiebre de Haverhill.

Tratamiento

Penicilina G procaína 600.000 UI/12 h i.m., 10-14 días. Doxiciclina o estreptomicina.

* ***Vibrio cholerae***

Causante del cólera.

Tratamiento

Doxiciclina, 100 mg/12 h durante 3 días. Es muy importante el aporte hidroelectrolítico. Es necesario el aislamiento entérico hasta que los coprocultivos sean negativos.

* ***Vibrio spp.***

Causante de gastroenteritis, infecciones de heridas y sepsis.

Tratamiento

Doxiciclina. Alternativa: Ciprofloxacino, aminoglucósido o cefalosporina de 3ª generación.

1. 2. Anaerobias

a) Cocos grampositivos

* ***Peptococcus niger***

Forma parte de la flora normal de las mucosas. Participa en infecciones abdominales, pélvicas, pulmonares y de cavidad oral.

Tratamiento

Penicilina G. Alternativa: Clindamicina, cefamicina, carbapenem o vancomicina. Si existe absceso es necesario su drenaje quirúrgico.

* ***Peptostreptococcus spp.***

Similar al *P. niger* en sus formas clínicas y en el tratamiento. Un 10% de las cepas son resistentes a penicilina.

b) Cocos gramnegativos

* ***Vellonella***

Causante de sinusitis, abscesos subcutáneos, endocarditis, sepsis, infecciones polimicrobianas en la cavidad oral.

Tratamiento

Clindamicina o metronidazol. Alternativa: Cloranfenicol, penicilina G.

c) Bacilos grampositivos

* *Eubacterium lentum*, *E. nodatum*

Forma parte de la flora normal de las mucosas. Participa en infecciones mixtas polimicrobianas (abscesos e infecciones de heridas en distintas localizaciones). Endometritis en mujeres con DIU, artritis en pacientes con lesiones en la mucosa del colon.

Tratamiento

Penicilina G o cefamicina, clindamicina, imipenem o metronidazol.

* *Clostridium spp.*

***C. botulinum*:** Botulismo (toxina preformada): disfunción bulbar, parálisis simétrica de las extremidades, debilidad de músculos respiratorios, midriasis, diplopia, sequedad de boca.

Tratamiento

Antitoxina A,B,E (trivalente equina), tras realizar la prueba de sensibilidad al suero equino, un vial intravenoso y un vial intramuscular. Enfermedad de declaración obligatoria.

***C. difficile*:** Causante de la colitis pseudomembranosa.

Tratamiento

Retirar el antibiótico causante de la colitis, administrar metronidazol 250 mg/6 h v.o.. Alternativa: Vancomicina 125 mg/6 h (7-10 días) o bacitracina vía oral.

***C. perfringens*:** Causante de gastroenteritis tóxica, por ingesta de carne precocinada; en este caso es importante el tratamiento sintomático. Evitar la deshidratación. Puede ser causa junto con flora mixta de abscesos tuboováricos y pélvicos, infecciones de vías biliares y colecistitis enfisematosa.

Tratamiento

Penicilina G asociada o no a clindamicina.

***C. tetani*:** Agente causal del tétanos, enfermedad de declaración obligatoria.

Tratamiento

Gammaglobulina antitetánica 500-3000 UI i.m. (dosis única). Penicilina G. Alternativa: Metronidazol, doxiciclina. Si existe herida, desbridar.

* ***Propionobacterium spp. (P. acnes y otras formas)***

Forma parte de la flora normal de piel y mucosas. Poco patógeno. Causa el acné e infecciones en prótesis, sepsis y meningitis.

Tratamiento

Tetraciclinas o un macrólido. Es sensible a todos los betalactámicos y resistente a los nitroimidazoles.

d) Bacilos gramnegativos

* ***Bacteroides spp.***

Grupo fragilis: *B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. vulgatus*, *B. thetaio-taiomicon*, *B. caccae*, *B. uniformis*, *B. melaninogenicus*.

Otros bacteroides: *B. capillosus*, *B. gracilis*, *B. urealyticus*.

Causan infecciones intraabdominales, pélvicas, abscesos cerebrales, infección de piel y partes blandas, con menor frecuencia infecciones cervicofaciales.

Tratamiento

Metronidazol. Alternativa: Clindamicina, imipenem, una cefamicina, amoxicilina o ticarcilina asociada al ácido clavulánico (recordar que un 20% de bacteroides del grupo fragilis son resistentes a las cefamicinas y a la clindamicina).

* ***Fusobacterium. (F. nucleatum, F. necrophorum, F. mortiferum, otras especies)***

Forman parte de la flora de las mucosas oral intestinal y genital. Causa infección cervicofacial y pleuropulmonar (abscesos en general polimicrobianos). Infecciones de heridas quirúrgicas o por mordedura.

Tratamiento

Penicilina G, clindamicina o metronidazol.

* ***Leptotrichia***

Forma parte de la flora orofaríngea normal. Afecta a pacientes inmunodeprimidos (especialmente neutropénicos), causando bacteriemia y sepsis.

Tratamiento

Penicilina G.

*** *Porphyromonas* (*P. asacharolitica*, *P. gingivalis*, *P. endodontalis*)**

Infecciones por mordedura humana, cervicofacial, pulmonar y peritoneal.

Tratamiento

Clindamicina o metronidazol.

*** *Prevotella***

Causan infecciones cervicofaciales, pulmonares y peritoneales, así como infecciones de heridas quirúrgicas y por mordedura humana.

Tratamiento

Clindamicina o metronidazol.

1. 3. *Espiroquetas*

Son bacilos gramnegativos aerobios o microaerófilos. No crecen en los medios de cultivo habituales. Se observan con el microscopio de campo oscuro. El diagnóstico se establece por pruebas serológicas.

Género	Especie	Infección	Tratamiento
<i>Borrelia</i>	<i>B. burgdorferi</i>	Enfermedad de Lyme	Doxiciclina/ Eritromicina
	<i>B. recurrentis</i>	Fiebre recurrente	Doxiciclina/ Eritromicina
	<i>B. hispanica</i>	Fiebre recurrente	Doxiciclina/ Eritromicina
<i>Leptospira</i>	<i>L. interrogans</i>	Leptospirosis: — anictérica — Síndrome de Weil	Penicilina G/ Doxiciclina
<i>Treponema</i>	<i>T. pallidum</i>	Precoz: primaria, secundaria, latente	Penicilina G benzatina 2.4 millones UI i.m.
		Menos de 1 año	en dosis única/Doxiciclina.
		Más de 1 año	Penicilina G benzatina
		(latente, de duración indeterminada, cardiovascular, benigna tardía)	2,4 millones UI i.m., semanal (tres semanas)/ Doxiciclina
		Neurosífilis	Penicilina G/ Doxiciclina
		Infección VIH (SIDA)	Penicilina G
		Sífilis congénita	Penicilina G sódica

1.4. *Micobacterias*

*** *Mycobacterium avium complex (M. avium y M. intracelulare)***

Infección diseminada en pacientes con SIDA. Fiebre e invasión sistémica.

Tratamiento

Claritromicina más etambutol, asociados a ciprofloxacino o amikacina.

*** *Mycobacterium bovis***

Se transmite por ingestión de leche contaminada; causa adenopatías cervicales, afectación pulmonar, sepsis.

Tratamiento

Isoniacida más rifampicina más etambutol o estreptomina.

*** *Mycobacterium fortuitum-chelonae***

Infección de piel y partes blandas (herida quirúrgica, material protésico), adenopatías, infección sistémica.

Tratamiento

Amikacina más cefoxitina y ciprofloxacino (4 semanas), seguido de fluoroquinolona más macrólido, oral (3 meses).

*** *Mycobacterium kansasii***

Similar a tuberculosis: afectación pulmonar y extrapulmonar. Afectación generalizada en pacientes con SIDA.

Tratamiento

Isoniacida con rifampicina y etambutol.

*** *Mycobacterium leprae***

Causante de la lepra en sus distintas formas clínicas.

Tratamiento

Dapsona y rifampicina.

*** *Mycobacterium marinum***

Pápulas y úlceras cutáneas.

Tratamiento

Minociclina o doxiciclina.

* *Mycobacterium scrofulaceum*

Linfadenitis en niños.

Tratamiento

La extirpación de los ganglios suele ser curativa. En formas graves: Isoniacida y rifampicina durante un año, además de amikacina durante 3 meses.

* *Mycobacterium tuberculosis*

Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar.

Tratamiento

Es aconsejable la asociación de tres fármacos: Isoniacida, rifampicina y pirazinamida, para evitar la monoterapia e impedir la aparición de resistencias. Si existe posibilidad de que la cepa sea resistente a uno de estos fármacos añadir un cuarto fármaco (etambutol o estreptomycin).

* *Mycobacterium ulcerans*

Úlceras crónicas en extremidades.

Tratamiento

Extirpación quirúrgica e injerto de piel. Antibióticos: Etambutol con amikacina y cotrimoxazol.

1. 5. Actinomicetos

Género	Especie	Infección	Tratamiento
<i>Actinomadura</i>	<i>A. madurae</i>	Actinomicosis	Sulfato de estreptomycin con dapsona
	<i>A. Pelletieri</i>		
<i>Actinomyces</i>	<i>A. israelii</i>	Actinomicosis cervicofacial	Penicilina G/ Eritromycin
	<i>A. odontolyticus</i>		
<i>Nocardia</i>	<i>N. asteroides</i>	Nocardiosis, celulitis	Sulfadiazina, SMZ/TMP
	<i>N. brasiliensis</i>		

<i>Rhodococcus</i>	<i>R. equi</i>	Neumonía necrosante	Eritromicina con/sin rifampicina
	<i>R. luteus</i>	Infección de catéter	Eliminación del cuerpo extraño, antibiótico
	<i>R. erythropolis</i>	Lentes intraoculares	(según sensibilidad)

1. 6. *Rickettsia* y *Chlamydia*

Rickettsia: Cocobacilos pleomórficos gramnegativos, que aparecen en parejas o en cadenas. Son parásitos intracelulares con gran permeabilidad a los metabolitos de la célula huésped. La infección es transmitida por artrópodos vectores en los que vive el parásito en las células intestinales y en la saliva y desde donde se transmite al hombre por picadura o por abrasiones en la piel, a partir de la heces que se depositan junto a la picadura.

Chlamydia: Bacterias gramnegativas con pared celular. Son parásitos intracelulares obligados. Crecen en los cultivos celulares pero no en los frascos de hemocultivos.

Género	Especie	Infección	Tratamiento
<i>Rickettsia</i>	<i>R. conorii</i>	Fiebre botonosa mediterránea	Doxiciclina/Josamicina
	<i>R. prowazekii</i>	Tifus exantemático epidémico	Doxiciclina/Cloranfenicol
	<i>R. rickettsii</i> ,	Fiebres maculosas	Doxiciclina/Cloranfenicol
	<i>R. australis</i>	(fiebre con exantema)	
	<i>R. sibirica</i> ,		
	<i>R. akari</i>		
	<i>R. typhi</i>	Tifus murino (tifus exantemático endémico)	Doxiciclina/Cloranfenicol
<i>Rochalimaea</i>	<i>R. quintana</i>	Fiebre de las trincheras Angiomatosis bacilar	Doxiciclina/Cloranfenicol
<i>Coxiella</i>	<i>C. burnetii</i>	Fiebre Q	Doxiciclina/Cloranfenicol
<i>Bartonella</i>	<i>B. bacilliformis</i>	Bartonelosis: infección sistémica (fiebre de Oroya) forma cutánea (verruca peruana)	Penicilina G/Tetraciclina
<i>Chlamydia</i>	<i>C. psittaci</i>	Psitacosis, neumonitis, ornitosis	Doxiciclina/Macrólido
	<i>C. trachomatis</i>	Infección ocular (tracoma, conjuntivitis de inclusión). Linfogranuloma venéreo, uretritis, proctitis, cervicitis, salpingitis.	Doxiciclina: uretritis: 7 días; resto: 2-3 semanas
	<i>C. pneumoniae</i>	Faringoamigdalitis, neumonía	Doxiciclina, 10-14 días

1. 7. *Mycoplasma*

Bacterias gramnegativas aerobias que carecen de pared celular, por lo que son muy pleomórficas. Varían desde formas cocoides a filamentosas o estrelladas, de pequeño tamaño. Su hábitat es muy amplio; pueden multiplicarse en plantas, insectos y mamíferos. Crecen en medios especiales. No crecen en frascos de hemocultivo. Los mencionados a continuación producen patología en el hombre.

Género	Especie	Infección	Tratamiento
<i>Mycoplasma</i>	<i>M. hominis</i>	EIP, fiebre postparto, infección urinaria	Doxiciclina/Clindamicina
	<i>M. pneumoniae</i>	Neumonía atípica primaria, miringitis	Doxiciclina/Macrólido
<i>Ureaplasma</i>	<i>U. urealyticum</i>	Uretritis, prostatitis, cervicitis, endometritis	Macrólido/Doxiciclina

***M. hominis*:** Puede formar parte de la flora normal de la vagina. Es resistente a la eritromicina.

***M. pneumoniae*:** Puede producir complicaciones sistémicas de naturaleza autoinmune.

***U. urealyticum*:** Un 10% son resistentes a las tetraciclinas.

2. HONGOS

Son organismos eucariotas y su estructura celular consta de pared celular, membrana celular y citoplasma. Algunos producen una cápsula polisacárida. Se presentan en dos formas básicas: levaduras y hongos filamentosos. Las levaduras aparecen como células aisladas esféricas y se reproducen por gemación (reproducción asexual), originándose al final una estructura denominada pseudohifa. Los hongos filamentosos se reproducen por esporas y cuando se encuentran en un sustrato apropiado se desarrollan dando filamentos ramificados (cada filamento se denomina hifa). Las hifas en la mayoría de los hongos imperfectos están tabicadas. Algunos hongos, sin embargo, no presentan tabiques en sus hifas, son los cigomicetos. Algunos hongos filamentosos crecen y se reproducen como levaduras en tejidos humanos o en medios enriquecidos a 37°C. Este fenómeno se denomina dimorfismo. Ejemplos: *Histoplasma capsulatum*, *Blastomices dermatitidis*, *Sporothrix schenckii*. La presentación de una u otra forma estará en función de la temperatura y de los nutrientes del medio en que se encuentra.

2.1. Clasificación

a) Cigomicetos (o ficomicetos)

Es un grupo heterogéneo de hongos micelares no tabicados, ubicuos y habitualmente saprofitos. Pertenecen a la clase *Zigomicetes*, orden *Mucorales* y *Entomophthorales*, géneros *Rhizopus*, *Absidia*, *Mucor* y *Rhizomucor*. También se han descrito otras especies que producen enfermedad con menor frecuencia como *Saksenaea vasiformis*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Apophysomices elegans* y *Syncephalastrum*.

Tienen poca capacidad de producir enfermedad en el hombre, salvo cuando existen causas predisponentes, entre las cuales destaca la acidosis metabólica como la más frecuente. Otros factores son el tratamiento con esteroides y antimicrobianos, pacientes inmunodeprimidos (aunque es una rareza en el SIDA y poco frecuente en pacientes trasplantados de médula ósea) y enfermedades crónicas debilitantes. Recientemente se han descrito la relación entre zigomicosis por *Rhizopus microsporus* y *Cunninghamella spp.* con pacientes tratados con desferoxamina (quelante del Fe). Por lo general son enfermedades de curso clínico y evolución fulminantes en las que la forma clínica depende de la puerta de entrada de la infección.

Diagnóstico

Es indispensable el estudio histológico del tejido afectado (micelios anchos no tabicados invadiendo la luz vascular y produciendo isquemia y necrosis). Además es necesario el cultivo para el aislamiento del hongo y su identificación.

Tratamiento

Incluye el de la enfermedad de base, tratamiento quirúrgico con una amplia exéresis de la zona afectada y un antifúngico como la anfotericina B intravenosa.

Género	Especie	Infección	Tratamiento
<i>Absidia</i>	<i>A. corymbifera</i>	Mucormicosis	Anfotericina B
<i>Basidiobolus</i>	<i>B. haptosporus</i>	Entomoftromicosis (cigomicosis subcutánea crónica)	Solución saturada de yodo o anfotericina B (i.v.)
<i>Conidiobolus</i>	<i>C. coronatus</i>	Entomoftromicosis (rinoficomicosis)	Anfotericina B (formas graves) Yoduro potásico (formas leves)
	<i>C. incongruus</i>	Un caso de meningitis	
<i>Cunninghamella</i>	<i>C. bertholletiae</i>	Mucormicosis	Anfotericina B

Género	Especie	Infección	Tratamiento
<i>Mucor</i>	<i>M. ramosissimus</i>	Mucormicosis; igual que en las infecciones por <i>Rhizopus</i>	Anfotericina B
	<i>M. roxianus</i>		
	<i>M. circinelloides</i>		
<i>Rhizopus</i>	<i>R. arrhizus</i>	Mucormicosis	Anfotericina B
	<i>R. oryzae</i>		

b) Ascomicetos

Presentan hifas septadas; provocan lesiones cutáneas y endocarditis (muy poco frecuentes).

Diagnóstico

***Pseudallescheria*:** Hongo filamentoso (moho), no pigmentado, monomorfo, de hifas septadas. Agregados del hongo (gránulos), que drenan por los trayectos fistulosos. Demostración de los gránulos en los tejidos y posterior aislamiento en cultivo.

***Saccharomyces*:** Levadura. Hallazgo del hongo en muestras clínicas y aislamiento en cultivo.

Género	Especie	Infección	Tratamiento
<i>Pseudallescheria</i>	<i>P. boydii</i>	Micetoma, infecciones pulmonares (abscesos pulmonares y neumonía necrotizante), abscesos cerebrales, otras localizaciones	Micetoma: Ketoconazol Pulmonar: Miconazol
<i>Saccharomyces</i>	<i>S. cerevisiae</i>	Lesiones cutáneas, endocarditis, infección diseminada en SIDA y neutropénicos	Anfotericina B i.v.
<i>Piedraia</i>	<i>P. hortae</i>	Piedra negra - tricomosis - (nódulos en la vaina de pelos del vello, barba y bigote)	Afeitado de la zona

c) Basidiomicetos

Hongos filamentosos (moho) no pigmentados de hifas septadas.

Diagnóstico

Hallar el hongo de muestras clínicas y aislarlo en cultivo.

Género	Especie	Infección	Tratamiento
<i>Schizophyllum</i>	<i>S. commune</i>	Onicomycosis, úlcera, del paladar meningitis, infecciones pulmonares	Onicomycosis: pasta de urea al 40% p exéresis de la uña Invasivo: Anfotericina B

d) Deuteromicetos

e) Blastomicetos (hongos imperfectos)

Género	Especie	Infección	Tratamiento
<i>Candida</i>	<i>C. albicans</i> ,	Candidiasis oral, vaginal y	Imidazol tópico
	<i>C. tropicalis</i> ,	esofágica leve	
	<i>C. guilliermondi</i> ,	Esofagitis moderada-grave	Ketoconazol
	<i>C. krusei</i> ,	Candidiasis mucocutánea crónica	Ketoconazol
	<i>C. parapsilosis</i> ,	Peritonitis en diálisis peritoneal	Anfotericina B
	<i>C. lusitanae</i>	Fungemia aislada	Retirada del catéter
		Candidiasis sistémica	Anfotericina B
<i>Cryptococcus</i>	<i>C. neoformans</i>	Criptococosis, meningitis linfocitaria	Anfotericina B + 5- flucitosina
		Infiltrado pulmonar nodular	
		único/ múltiple	
		Sepsis fulminante con fungemia (SIDA)	
		Formas diseminadas	
		(meninge, pulmón, piel)	
<i>Malassezia</i>	<i>M. furfur</i>	Pitiriasis versicolor	Sulfuro selenio
		Infección sistémica en neonatos que	Retirar infusión y
		reciben infusiones endovenosas	
		de lípidos	y el catéter
<i>Rhodotorula</i>	<i>R. rubra</i>	Endocarditis, fungemia si catéter,	Anfotericina B
	<i>R. minuta</i>	peritonitis en diálisis peritoneal	
<i>Trichosporon</i>	<i>T. beigeli</i>	Piedra blanca, infección sistémica.	Piedra: Tópico
	<i>T. capitatum</i>	Endocarditis sobre válvula protésica	Profunda: Miconazol, fluconazol, itraconazol

f) Hifomicetos no dematiáceos

g) Dermatofitos

Género	Especie	Infección	Tratamiento
<i>Microsporum</i>	<i>M. audouinii</i>	Tiñas, dermatofitosis:	Imidazol o Terbinafina
	<i>M. canis</i>	– localizadas no inflamatorias	
	<i>M. gypseum</i>	– extensas y/o inflamatorias	
<i>Trichophyton</i>	<i>T. schoenleinii</i>	Tiña fávica	Imidazol o Terbinafina
	<i>T. mentagrophytes</i>		
	<i>T. rubrum</i>	Tiñas, dermatofitosis	Terbinafina o Itraconazol
	<i>T. tonsurans</i>		

h) Hongos dimórficos

Género	Especie	Infección	Tratamiento
<i>Aspergillus</i>	<i>A. fumigatus</i> <i>A. niger</i> <i>A. flavus</i>	Aspergilosis broncopulmonar diseminada, aspergiloma aspergi- loma pulmonar, aspergilosis broncopulmonar alérgica, alveolitis alérgica extrínseca, otitis del CAE, endocarditis, meningitis.	Anfotericina B
<i>Blastomyces</i>	<i>B. dermatitidis</i>	Blastomicosis norteamericana	Anfotericina B, Itraconazol
<i>Coccidioides</i>	<i>C. immitis</i>	Coccidioidomicosis	Fluconazol (meningitis)
<i>Epidermophyton</i>	<i>E. floccosum</i>	Dermatofitosis: — localizadas no inflamatorias — extensas y/o inflamatorias — onicomicosis	Imidazol o Terbinafina Terbinafina o Itraconazol Terbinafina o Itraconazol
<i>Fusarium</i>	<i>F. solani</i> <i>F. moniliforme</i>	Piel, tejido subcutáneo, uñas y córnea, endoftalmítis, formas diseminadas (en neutropénicos y quemados).	Anfotericina B y Flucitosina
<i>Geotrichum</i>	<i>G. candidum</i>	Geotricosis (pulmonar, cutánea, etc.)	Anfotericina B
<i>Histoplasma</i>	<i>H. capsulatum</i>	Histoplasmosis americana	Anfotericina B, Itraconazol
<i>Paecilomyces</i>	Varias especies	Endoftalmítis tras implante de lentes intraoculares, queratitis, celu- litis orbitaria, infección subcutánea (neutropénicos o trasplantados).	Anfotericina B y Flucitosina
<i>Paracoccidioides</i>	<i>P. brasiliensis</i>	Paracoccidioidomicosis	Itraconazol, Anfotericina B
<i>Penicillium</i>	Varias especies	Infecciones en inmunodeprimidos endocarditis sobre válvula protésica.	Anfotericina B y Flucitosina
<i>Scopulariopsis</i>	<i>S. brevicaulis</i>	Onicomicosis y formas localmente invasivas (otitis externa) y diseminadas (neutropénicos).	Anfotericina B
<i>Sporotrix</i>	<i>S. schenckii</i>	Esporotricosis	Itraconazol, Anfotericina B

i) Hifomicetos dematiáceos

Hongos filamentosos (mohos), pigmentados (dematiáceos). Levaduras, pseudohifas, o hifas pigmentadas septadas *in vivo*. Hifas a 30° C en cultivo.

Diagnóstico

Hallazgo de hifas dematiáceas en muestras clínicas y aislamiento en cultivo.

Género	Especie	Infección	Tratamiento
<i>Alternaria</i>	<i>A. alternata</i>	Micosis cutánea, subcutánea, sistémica (sinusitis, osteomielitis en inmunodeprimidos)	Anfotericina B i.v.
	Otras		Miconazol i.v.
<i>Aureobasium</i>	<i>A. pululans</i>	Micosis cutáneas en inmunodeprimidos. Peritonitis en pacientes sometidos a diálisis peritoneal	Probar anfotericina B
<i>Cladosporium</i>	<i>C. carrionii</i>	Cromoblastomycosis = cromomicosis lesiones crónicas nodulares, papilomatosis hiperqueratóticas o aplanadas).	Flucitosina con/sin tiabendazol/itraconazol
<i>Curvularia</i>	<i>C. geniculata</i>	Feohifomicosis (nódulos subcutáneos	Anfotericina B i.v.
	<i>C. lunata</i>	que evolucionan a abscesos) sistémica: sinusitis, neumonía, osteomielitis, endocarditis, peritonitis en diálisis peritoneal.	
<i>Madurella</i>	<i>M. micetomatis</i>	Micetoma (formación de fistulas que drenan gránulos)	Ketoconazol/ cirugía
	<i>M. grisea</i>		
<i>Phialophora</i>	<i>P. verrucosa</i>	Cromoblastomycosis = cromomicosis (lesiones cutáneas-subcutáneas crónicas nodulares papilomatosis hiperqueratóticas o aplanadas). Feohifomicosis subcutánea (nódulos subcutáneos que evolucionan a abscesos) y sistémica	Flucitosina con/sin tiabendazol/itraconazol
			Anfotericina B

3. PROTOZOOS

Son animales unicelulares eucariotas, que se presentan aislados o en colonias. Generalmente son de vida libre, pero algunos son parásitos y se han adaptado a una existencia especial dentro del huésped. Presentan una gran variedad de tamaños y formas.

3.1. Clasificación

Los protozoarios parásitos presentan por lo general una marcada especificidad por los animales que infectan y se usa la variación de huéspedes como una característica para su clasificación. Esta establece cuatro grupos: a) ciliados: *Balantidium coli*; b) coccidios; c) esporozoarios: *Plasmodium*, *Toxoplasma*; d) mastigóforos o flagelados: *Tripanosoma*, *Trichomonas* y e) sarcodinas o rizópodos: *Entamoeba coli*.

a) Ciliados

Género	Especie	Infección	Tratamiento
<i>Balantidium</i>	<i>B. coli</i>	Balantidiasis (difteria, colitis)	Tetraciclinas

b) Coccidios

Género	Especie	Infección	Tratamiento
<i>Cryptosporidium</i>		Gastroenteritis aguda/crónica, en pacientes con SIDA	Espiramicina
<i>Microsporidium</i>	<i>Encephalocytosom hellem</i>	Afectación ocular (queratopatía)	Ensayar itraconazol
	<i>Enterocytozom bienusi</i>	Diareta crónica en pacientes con SIDA	Cotrimoxazol Metronidazol

c) Esporozoos

Género	Especie	Infección	Tratamiento
<i>Babesia</i>	<i>B. divergens</i>	Babesiosis (fiebre, anemia, fallo renal)	Clindamicina +
	<i>B. microtis</i>	(afecta a pacientes esplenectomizados)	Sulfato de quinina
<i>Isospora</i>	<i>I. belli</i>	Isosporidiasis (diareta, malabsorción, eosinofilia), especialmente en SIDA	TMP/SMZ
	<i>I. hominis</i>		
<i>Plasmodium</i>	<i>P. falciparum</i>	Anemia, fiebre, paludismo cerebral	Cloroquina/ Mefloquina
	<i>P. malariae</i>	Fiebre, S. nefrótico en la infancia	Cloroquina
	<i>P. ovale</i>	Paludismo	Cloroquina/ Primaquina
	<i>P. vivax</i>	Paludismo	Mefloquina/ Primaquina
<i>Pneumocystis</i>	<i>P. carinii</i>	Neumonía, rara infección extrapulmonar (en SIDA con profilaxis con pentamidina inhalada)	TMP/SMZ
<i>Toxoplasma</i>	<i>T. gondii</i>	Toxoplasmosis. Toxoplasmosis congénita. S. mononucleósico o afectación ocular en inmunodeprimidos, afectación SNC, hígado, pulmón o diseminado, en SIDA	Sulfadiazina (*) Espiramicina
<i>Sarcocystis</i>	<i>S. bovi hominis</i>	Parasita el tejido muscular de los bóvidos, ocasionalmente al hombre (miositis, diareta)	No existe, puede ensayarse furazolidona

(*) Toxoplasmosis aguda: No suele requerir tratamiento. Afectación ocular: Corticoides, tratar los síntomas y tratamiento específico. Gestante con toxoplasmosis aguda y toxoplasmosis congénita: Espiramicina. En pacientes con SIDA: Tratamiento de mantenimiento para evitar recidivas (Sulfadiazina + Pirimetamina). Se recomiendan suplementos de ácido fólico.

d) Flagelados

Género	Especie	Infección	Tratamiento
<i>Giardia</i>	<i>G. lamblia</i>	Diarrea, malabsorción especialmente en inmunodeprimidos (SIDA, déficit de IgA)	Metronidazol
<i>Leishmania</i>	<i>L. aethiopica</i>	Leishmaniasis cutánea (pápula ulcerada)	Glucantime/Pentamidina
	<i>L. braziliensis</i>	Leishmaniasis mucocutánea	Glucantime/Pentamidina
	<i>L. donovani</i>	Leishmaniasis visceral ("Kala-azar": fiebre, hiperesplenismo), frecuentes en pacientes con SIDA.	Glucantime
	<i>L. mayor</i>	Leishmaniasis cutánea. "Botón de oriente" (pápula ulcerada con exudado seroso)	Estibogluconato sódico
	<i>L. mexicana</i>	Leishmaniasis mucocutánea	Estibogluconato sódico
<i>Trichomonas</i>	<i>T. hominis</i>	Tricomoniasis intestinal (asintomática)	No requiere
	<i>T. vaginalis</i>	Tricomoniasis vaginal (vaginitis)	Metronidazol/Clotrimazol

e) Rizópodos

Género	Especie	Infección	Tratamiento
<i>Acantamoeba</i>	<i>A. castellani</i>	Encefalitis granulomatosa en inmunodeprimidos	Encefalitis: no eficaz
	<i>A. culbertsoni</i>	Queratitis secundaria a traumatismo corneal	Desbridamiento/miconazol
	<i>A. polyphaga</i>		
<i>Dientamoeba</i>	<i>D. fragilis</i>	Asintomática. Diarrea, dolor abdominal	Paromomicina/Iodoquinol
<i>Entamoeba</i>	<i>E. histolytica</i>	Amebiasis (diarrea, disentería, absceso hepático)	Metronidazol + Paromomicina/drenaje
<i>Naegleria</i>	<i>N. fowleri</i>	Meningoencefalitis (meningitis purulenta, hemorragias corticales)	No tratamiento eficaz (anfotericina/miconazol)

4. PARASITOS

4.1. Helmintos

a) Platelminintos

Trematodos

Género	Especie	Infección	Tratamiento
<i>Clonorchis</i>	<i>C. sinensis</i>	Distomatosis hepática	Praziquantel
<i>Dicrocoelium</i>	<i>D. dentriticum</i>	Distomatosis hepática (asintom/cólico biliar)	Praziquantel
<i>Fasciolopsis</i>	<i>F. buski</i>	Distomatosis intestinal (duodenitis, ulcus, diarrea)	Praziquantel
<i>Fasciola</i>	<i>F. hepatica</i>	Distomatosis hepática (fasciolasis)	Bithionol
	<i>F. gigantica</i>	Distomatosis hepática (fasciolasis)	
<i>Heterophyes</i>	<i>H. heterophyes</i>	Metagonimiasis	Praziquantel
<i>Metagonimus</i>	<i>M. yokogawai</i>	Metagonimiasis (asintomática, dispepsia, diarrea)	Praziquantel
<i>Opisthorchis</i>	<i>O. felineus</i>	Opistorquiasis (distomatosis hepática)	Praziquantel
	<i>O. viverrini</i>		
<i>Paragonimus</i>	<i>P. westermani</i>	Paragonimiasis (distomatosis pulmonar)	Praziquantel
<i>Schistosoma</i>	<i>S. haematobius</i>	Esquistosomiasis urinaria (hematuria terminal)	Praziquantel
	<i>S. intercalatum</i>	Esquistosomiasis colónica	Praziquantel
	<i>S. japonicum</i>	Esquistosomiasis colónica, hepatosplénica y del SNC	Praziquantel
	<i>S. mansoni</i>	Esquistosomiasis colónica, hepatosplénica y del SNC	Praziquantel

Cestodos

Género	Especie	Infección	Tratamiento
<i>Diphilobothrium</i>	<i>D. latum</i>	Difilobotriasis (anemia)	Niclosamida
<i>Dyphylidium</i>	<i>D. caninum</i>	Molestias gastrointestinales	Niclosamida
<i>Echinococcus</i>	<i>E. granulosus</i>	Hidatidosis (quistes en hígado, pulmón)	Albendazol/cirugía
	<i>E. multilocularis</i>	Hidatidosis (quistes en hígado, pulmón)	Cirugía/Albendazol
<i>Hymenolepis</i>	<i>H. nana</i>	Himenolepiasis (dispepsia, diarrea)	Praziquantel/niclosamida
	<i>H. diminuta</i>	Himenolepiasis (dispepsia, diarrea)	Praziquantel/niclosamida
<i>Multiceps</i>	<i>M. multiceps</i>	Afectación del SNC	Cirugía/ praziquantel
<i>Taenia</i>	<i>T. saginata</i>	Teniasis (origen bovino)	Niclosamida/praziquantel
	<i>T. solium</i>	Teniasis (origen porcino), cisticercosis	Praziquantel/Albendazol
<i>Spirometra</i>	<i>S. spargana</i>	Reacción inflamatoria y edema localizado	Cirugía

b) Nematodos

Género	Especie	Infección	Tratamiento
<i>Ancylostoma</i>	<i>A. braziliense</i>	Larva migrans cutánea (dermatitis, prurito)	Mebendazol
	<i>A. duodenale</i>	Anquilostomiasis (dispepsia, anemia, diarrea)	Albendazol
<i>Angiostrongylus</i>	<i>A. cantonensis</i>	Angiostrongiloidiasis (meningitis eosinófila)	Mebendazol
	<i>A. costaricensis</i>	Angiostrongiloidiasis (tumor abdominal)	Tiabendazol
<i>Anisakis</i> (larva)		Pseudotumor inflamatorio intestinal, dolor	Extracción del parásito
<i>Ascaris</i>	<i>A. lumbricoides</i>	Ascariasis (dolor abdominal, infiltrado pulmonar eosinófilo)	Mebendazol
<i>Brugia</i>	<i>B. malally</i>	Filariasis linfática (linfangitis, linfedema)	Dietilcarbamacina
<i>Capillaria</i>	<i>C. hepática</i>	Hepatitis eosinofílica	Tartrato de pirantel + prednisona
	<i>C. philippinensis</i>	Malabsorción intestinal, diarrea	Mebendazol
<i>Dirofilaria</i>	<i>D. immitis</i>	Filariasis (nódulos pulmonares, infarto pulmonar)	Cirugía
<i>Dracunculus</i>	<i>D. medinensis</i>	Vesícula dérmica que se ulcera y por la que aparece el vermes	Extraer por enrollamiento+metronidazol
<i>Enterobius</i>	<i>E. vermicularis</i>	Oxiuriasis (prurito anal)	Mebendazol
<i>Gnathostoma</i>	<i>G. spinigerum</i>	Gnatostomiasis (edema eritemato-pruriginoso y transitorio, eosinofilia)	Cirugía (extracción del parásito)
<i>Loa</i>	<i>L. loa</i>	Loasis (filariasis, edema migratorio transitorio)	Dietilcarbamacina
<i>Mansonella</i>	<i>M. ozzardi</i>	Mansonirosis (prurito, dermatitis, eosinofilia)	Dietilcarbamacina
<i>Necator</i>	<i>N. americanus</i>	Anquilostomiasis (dispepsia, diarrea, anemia)	Mebendazol
<i>Oncocerca</i>	<i>O. volvulus</i>	Oncocercosis, dermatitis, elefantiasis escrotal	Ivermectina
<i>Strongyloides</i>	<i>S. stercoralis</i>	Afección pulmonar (tos, broncoespasmo, infiltrados), epigastralgia, diarrea	Tiabendazol
<i>Toxocara</i> (larva)	<i>T. canis</i>	Toxocariasis (larva <i>migrans</i> visceral)	Tiabendazol
	<i>T. cati</i>		
<i>Trichinella</i>	<i>T. spiralis</i>	Triquinosis (edema palpebral, mialgias, fiebre, eosinofilia)	Mebendazol
<i>Trichostrongylus</i>	<i>T. orientalis</i>	Trichostrongiloidiasis (dispepsia, anemia)	Tiabendazol
<i>Trichuris</i>	<i>T. trichura</i>	Trichuriasis (asintomática, dolor abdominal prolapso rectal en la infancia)	Mebendazol
<i>Wuchereria</i>	<i>W. bancrofti</i>	filariasis (linfadenitis, linfedema, hidrocele)	Dietilcarbamacina

5. SARNA, NIGUAS Y OTROS ECTOPARASITOS

Género	Infección	Tratamiento
<i>Cordylobia anthropophaga</i>	Miasis (maculopápulas, forunculosis)	Oclusión del orificio con pomada de vaselina y extracción por presión
<i>Dermatobia hominis</i>	Miasis (maculopápulas, forunculosis)	Oclusión del orificio con pomada de vaselina y extracción por presión
<i>Tunga penetrans</i> (pulgas)	Irritación local con dolor y prurito	Extracción del parásito
<i>Pediculus humanus</i>	Pediculosis en cabeza y cuerpo, dermatitis	Hexacloruro de gammabenceno al 1%
<i>Phthirus pubis</i>	Pediculosis del pubis y dermatitis anogenital	Hexacloruro de gammabenceno al 1%
<i>Sarcoptes scabiei</i>	Sarna, dermatitis, prurito	Benzoato de benzoilo al 25%

SINDROMES INFECCIOSOS Y AGENTES CAUSANTES DE LOS MISMOS

A continuación incluimos una lista de síndromes por orden alfabético, y los agentes patógenos asociados a cada uno.

1. ABSCESO CEREBRAL

1.1. Etiología

a) Extensión por contigüidad

Absceso generalmente único y de etiología polimicrobiana.

Origen

- Sinusal: Estreptococos del grupo viridans (*S. milleri* y otros) y/o microorganismos anaerobios (*B. fragilis*, *Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.*).
- Dental: Igual que foco sinusal y/o *Actinomyces spp.*.
- Otico: Igual que foco sinusal y/o enterobacterias (*Proteus spp.*).
- Meningitis: *Citrobacter*, *Listeria*.
- Traumatismo o neurocirugía: *S. aureus* y/o enterobacterias y/o *Pseudomonas aeruginosa*.

b) Propagación hematógena

Abscesos múltiples y de etiología monomicrobiana.

Origen

- Pulmonar: Igual que foco sinusal. *Nocardia*. *Criptococcus spp.*.
- Endocarditis bacteriana: *S. aureus*, Estreptococos.

— Bacteriemia con o sin foco aparente: *S. aureus*. Enterobacterias. Estreptococos del grupo *viridans*. *Listeria*.

— Inmunodepresión: *Nocardia spp.*, *T. gondii*, *Listeria*, Hongos (*Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Candida*), *M. tuberculosis*. Enterobacterias.

1.2. Claves para el diagnóstico

Cefalea, fiebre, disminución del nivel de conciencia, focalidad, náuseas y vómitos, convulsiones, signos meníngeos y edema de papila. La punción lumbar está contraindicada porque tiene poco rendimiento diagnóstico y no está exenta de riesgo (enclavamiento).

1.3. Tratamiento

Absceso de origen sinusal, dental o pulmonar: Penicilina G sódica 20-30 millones UI/día en 6 dosis más metronidazol 30 mg/kg/día en 3 dosis.

Absceso causado por endocarditis, traumatismo o neurocirugía: Cloxacilina 12 g/día en 6 dosis i.v. más cefotaxima 2 g/4 horas i.v..

Absceso de origen ótico o criptogénico: Cefalosporinas de 3ª generación con metronidazol.

Si existe edema cerebral: Dexametasona (recordar que los corticoides pueden reducir el paso del antibiótico al interior del absceso).

El tratamiento debe mantenerse al menos 6 semanas con controles por TAC periódicos.

2. ABSCESOS INTRAABDOMINALES Y PERITONITIS

2.1. Etiología

a) Peritonitis primaria

Niños: *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, Enterobacterias, *M. tuberculosis*.

Adultos: a) Con ascitis: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *S. pneumoniae*, enterococos.

b) Sin ascitis previa: *M. tuberculosis*, *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*.

c) Diálisis peritoneal: *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*, los más frecuentes; Enterobacterias y *Pseudomonas*; *Streptococcus spp.* y enterococos.

b) Peritonitis secundaria

Puede producirse por perforación o inflamación de víscera hueca, isquemia intestinal, apendicitis, diverticulitis, colecistitis, ruptura de abscesos viscerales, abscesos de hígado y bazo, etc..

A. gastrointestinal: Flora mixta aerobia y anaerobia endógena, enterobacterias, enterococos, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*....

Hígado: Absceso amebiano, *Candida spp.* (en pacientes neutropénicos), micobacterias (en VIH).

Bazo: *S. aureus* es el agente más frecuente, *Candida spp.* (en pacientes neutropénicos).

Pacientes con peritonitis mal localizada, persistente y en situación de fallo multiorgánico tras cirugía abdominal: *S. epidermidis*, *Candida spp.*, *P. aeruginosa*...

2.2. Claves diagnósticas

En los cirróticos y en los pacientes en diálisis peritoneal: infección del líquido ascítico, leucocitosis con predominio de polimorfonucleares. Si se sospecha absceso amebiano (antecedente epidemiológico): serología positiva en el 95% de los casos.

En la peritonitis primaria realizar cultivo del líquido ascítico y tinción de Gram; al cultivar unos 10 ml en frascos de hemocultivos aumenta el porcentaje de cultivos positivos. En la peritonitis secundaria y en los abscesos: Gram (refleja el carácter mixto de la infección) y cultivo del exudado o pus del absceso.

2.3. Tratamiento

Peritonitis primaria: Cefalosporina de 3ª generación. Peritonitis en diálisis peritoneal: Vancomicina + gentamicina intraperitoneal. Peritonitis secundaria y abscesos intraabdominales: Clindamicina o metronidazol asociado a un aminoglucósido, cefalosporina de 3ª generación o aztreonam. Los abscesos además de tratamiento antibiótico necesitan drenaje quirúrgico de la colección. El tratamiento de elección en los abscesos esplénicos es la esplenectomía y en los pancreáticos el drenaje quirúrgico percutáneo dirigido por ecografía o TAC. Los abscesos amebianos sólo se drenarán quirúrgicamente si evolucionan mal con tratamiento antibiótico (metronidazol), si son de elevado tamaño y existe riesgo de ruptura inminente, o si se localizan en el lóbulo izquierdo (por riesgo de fistulizar a pericardio).

3. ADENTIS INFECCIOSA

3.1. Etiología

LOCALIZACION	INFECCION/MICROORGANISMO
Cervicales:	Faringoamigdalitis (<i>S. pyogenes</i> , adenovirus, VEB). Infección dental (flora anaerobia oral). Tuberculosis (<i>M. tuberculosis</i> en el adulto; en niños < 8a: <i>M. avium-intracellulare</i> , <i>M. scrofulaceum</i>) Rubeola (adenopatías suboccipitales). Toxoplasmosis. Infección por CMV. Infección inespecífica del cuero cabelludo. Enfermedad de Kawasaki.
Periféricas: inguinales axilares, epitocleares	Infecciones de piel y tejidos blandos (<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. zoster</i>). Infecciones por picaduras o mordeduras de animales (fiebre botonosa, peste, tularemia...). Enfermedades venéreas (sífilis primaria, chancroide, linfogranuloma venéreo, herpes genital).
Generalizadas: Infecciosas	Bacterias: Brucelosis, tularemia. Hongos: Histoplasmosis. Protozoos: Toxoplasmosis. Virus: Mononucleosis, sarampión, CMV, VIH.
No infecciosas:	Linfoma, leucemia linfocítica crónica, artritis reumatoide, LES, sarcoidosis, hipertiroidismo.

3.2. Claves diagnósticas

Podemos sospechar el agente etiológico dependiendo de la localización, edad del paciente, ocupación, lugar de residencia, duración del proceso (en general la mayoría de las infecciones producen tumefacción aguda de los ganglios afectados, pero las infecciones micóticas o micobacterianas, la enfermedad por arañazo de gato y las patologías neoplásicas suelen ser procesos relativamente crónicos), dolor (infecciones agudas con dolor o sensibilidad: brucelosis, tularemia, herpes genital, chancroide; sensibilidad menor en el LGV; inusual en los ganglios afectados de sífilis, linfoma u otras enfermedades malignas), traumatismo,

existencia de lesión o secreción genital, antecedentes sexuales, abuso de drogas. Examinar si el ganglio es uni/bilateral, su consistencia. Además de realizar pruebas serológicas y cultivos en medios específicos de las infecciones sospechadas puede practicarse punción y aspiración del ganglio.

3.3. Tratamiento

La elección del tratamiento se realizará de acuerdo con la posible puerta de entrada. Si no se conoce la puerta de entrada y no se sospecha infección venérea, se puede administrar amoxicilina/ac. clavulánico, cloxacilina, cefalosporina oral de 1ª generación o clindamicina (activos frente a *S. aureus*, *S. pyogenes*). El tratamiento precoz de la infección puede evitar la supuración, pero, una vez que existe supuración, es necesario el drenaje del pus.

4. AMIGDALITIS Y EPIGLOTITIS

4.1. Etiología

a) Amigdalitis

- a) Bacterias: Estreptococo betahemolítico del grupo A (EBHGA).
- b) Virus: *Adenovirus*, *Herpes simplex*, Epstein Barr.

b) Epiglotitis

El *Haemophilus influenzae* del tipo B, es la causa más frecuente en la mayoría de los casos. Excepcionalmente puede deberse a *S. pneumoniae*, EBHGA, infección vírica....

4.2. Claves diagnósticas

a) Amigdalitis

Clínica, leucocitosis, cultivo de frotis faríngeo en agar-sangre con bacitracina para identificar EBHGA, serología de mononucleosis.

b) Epiglotitis

Clínica: comienzo súbito, fiebre, disfagia y estridor; leucocitosis, hemocultivos.

4.3. Tratamiento

a) Amigdalitis

El comienzo del tratamiento antibiótico sin conocer el agente causante está indicado cuando la amigdalitis se acompaña de fiebre, exudado o adenopatías cer-

vicales; en pacientes inmunodeprimidos o con antecedentes de fiebre reumática y en amigdalitis en el curso de un brote epidémico de infección por EBHGA se prescribirá penicilina G o amoxicilina. En niños menores de tres años y alérgicos a la penicilina, un macrólido. Si la infección es recurrente (persistencia del microorganismo en la garganta) por EBHGA: amoxicilina/ac. clavulánico.

b) Epiglotitis

Dada la gravedad del cuadro es necesaria intubación endotraqueal para asegurar la ventilación.

En casos graves cefalosporina de 3ª generación o aztreonam vía parenteral; en casos menos graves: amoxicilina/ac. clavulánico, cefixima.

5. ARTRITIS REACTIVA

5.1. Etiología

La artritis reactiva incluye el síndrome de Reiter.

Cuando el síndrome sigue a una gastroenteritis, los agentes etiológicos más frecuentes son: *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium* y *S. enteritidis*, *Yersinia enterocolitica* serotipos 3 y 9, *Campylobacter jejuni*. En los pacientes con SIDA podemos encontrar *M. avium-intracelulare*.

Cuando la artritis sigue a una uretritis, el agente que con más frecuencia está implicado es *Chlamydia trachomatis*, siendo más infrecuentes *Ureaplasma urealyticum* y *Neisseria gonorrhoeae*.

5.2. Claves diagnósticas

Tríada: Uretritis-conjuntivitis-artritis, leucocitosis, VSG aumentada, HLA-B27 positivo en la mayoría de los casos, factor reumatoide (FR) negativo. Rx. Cultivo y serología. Líquido articular: inespecífico con predominio de PMN (polimorfonucleares).

5.3. Tratamiento empírico

AINÉ (fenilbutazona, indometacina). Si no hay respuesta consultar con un reumatólogo.

6. ARTRITIS SEPTICA Y BURSITIS INFECCIOSAS

6.1. Etiología

Niños menores de 1 año:

S. aureus, BGN, *Streptococcus* grupo B.

Niños menores de 5 años:

Aguda: *H. influenzae*, *S. aureus*; *Streptococcus*, BGN (*Salmonella spp.*).

Crónica: *M. avium-intracellulare*.

Pacientes de 5 a 60 años:

Aguda: *Neisseria spp.*. En los adultos la *N. gonorrhoeae* es el agente más frecuente de la artritis séptica.

Crónica: *Brucella spp.*, *M. tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi* (Enfermedad de Lyme: eritema crónico migratorio, afectación del SNC, alteraciones cardíacas y artritis crónica).

Pacientes mayores de 60 años, inmunodeprimidos, ADVP, pacientes con prótesis articular:

Aguda: *S. aureus*, BGN, *S. epidermidis*.

Crónica: *Nocardia spp.*, *Mycobacterium spp.*, *Candida spp.*.

6.2. Claves diagnósticas

Líquido sinovial

Aspecto:	Bacteriana	Tuberculosa	Hongos
Color	Purulento	Purulento	Purulento
Transparencia	Turbio	Turbio	Turbio
Viscosidad	Disminuida	Disminuida	Disminuida
Microscopía:			
Leucocitos	50.000-300.000	2.000-100.000	2.000-100.000
% PMN	> 90%	50%	50%
Cristales	NO	NO	NO
Bioquímica:			
Glucosa sérica (%)	< 50%	50-75%	50-75%
Complemento	normal /disminuido	normal /disminuido	normal/disminuido
Microbiología:			
Tinción	cocos/bacilos Gram +/-	BAAR	examen en fresco
Cultivo	TSA, agar-sangre tioglicolato Thayer- Martin	medio Lowenstein	medio de Sabouraud

La artritis séptica es generalmente monoarticular.

Se realizará estudio bioquímico y cultivo del líquido articular (en los medios indicados según la sospecha). En los pacientes en los que se sospeche infección gonocócica (promiscuidad sexual, antecedentes de infección venérea, pacientes con poliartralgias migratorias tenosinovitis y/o lesiones cutáneas concomitantes) se realizará cultivo en medio de Thayer-Martin de muestras procedentes de frotis uretral, cervical, rectal y faríngeo.

Se realizarán pruebas serológicas cuando se sospeche *Salmonella*, *Brucella* o *Borrelia spp.*

6.3. Tratamiento

Cocos gramnegativos o sospecha de infección gonocócica: Ceftriaxona 1 g/24 h i.m. o i.v.. Cocos grampositivos: Cloxacilina. Bacilos gramnegativos: Cefalosporina de 3ª generación, aztreonam, imipenem o ciprofloxacino.

Si no hay foco aparente de infección: Niños <5 años: Cloxacilina asociada a una cefalosporina de 3ª generación. Adultos <60 años: Ceftriaxona. Adultos >60 años, inmunodeprimidos, pacientes con prótesis articular o ADVP: Cloxacilina + aminoglucósido. En pacientes alérgicos a betalactámicos o con riesgo de toxicidad a aminoglucósidos se puede administrar ciprofloxacino. En todos los casos el tratamiento debe mantenerse al menos 15 días.

7. CELULITIS, INFECCIONES NECROTIZANTES Y ABSCESOS CUTÁNEOS

7.1. Etiología

a) Celulitis

S. aureus, *S. pyogenes*: Son los que con más frecuencia causan celulitis.

H. influenzae: Niños menores de 3 años.

Erysipelotrix: Manipuladores de carne y de pescado.

Aeromonas hydrophila: Heridas en agua dulce.

Vibrio spp.: Heridas en agua salada.

Flora polimicrobiana (*S. aureus*, *Streptococcus spp.*, flora anaerobia oral - *Prevotella spp.*, cocos anaerobios, *Fusobacterium spp.* - y *Eikenella corrodens*): Heridas por mordedura humana.

Pasteurella multocida, además de flora polimicrobiana: Herida por mordedura de animales.

Enterobacterias: Diabéticos, ancianos encamados, enfermos con edemas en extremidades inferiores.

Enterobacterias y flora fecal anaerobia: En infecciones del pie diabético, úlceras varicosas y de decúbito, abscesos perirrectales.

b) Infecciones necrotizantes

Monomicrobiana: *Clostridium spp.*, *S. pyogenes*, *V. vulnificus*, zigomicetos (en pacientes inmunodeprimidos o grandes quemados).

Polimicrobiana: *S. aureus*, microorganismos anaerobios de la flora fecal y enterobacterias.

c) Abscesos cutáneos

- Forúnculo, orzuelo, bursitis: *S. aureus*.
- Hidrosadenitis, quiste sebáceo infectado: flora anaerobia oral y/o *S. aureus*.
- Absceso perirrectal: flora fecal anaerobia y *S. aureus*.
- Paroniquia, panadizo: *S. aureus*, bacterias orales anaerobias.
- Foliculitis: *S. aureus*, *Candida spp.*, *P. aeruginosa*, *Malassezia*.

7.2. Claves diagnósticas

Celulitis: bordes de la lesión mal delimitados, que se extienden localmente, inflamación, calor, eritema, edema, dolor. Cultivo aerobios, anaerobios. Gram del aspirado. En los casos de infección necrotizante: celulitis crepitante, fascitis necrotizante, gangrena de Fournier.

7.3. Tratamiento

Celulitis no complicada (adultos): Cloxacilina, cefalosporina oral o amoxicilina/clavulánico. En pacientes alérgicos a betalactámicos: Clindamicina.

Celulitis en menores de 3 años: Amoxicilina/clavulánico o cefalosporina de 3ª generación.

Celulitis necrotizante: Desbridamiento quirúrgico junto con tratamiento antibiótico: Clindamicina con aminoglucósido; cefalosporina de 2ª generación, ami-

noglucósido y metronidazol. En caso de sospecha de gangrena gaseosa: penicilina G sódica (4 millones de UI/4 horas i.v.).

Infección de herida por mordedura: Amoxicilina/clavulánico.

Infección de herida expuesta al agua: Doxiciclina o cefalosporina de 3ª generación.

Absceso cutáneo: Drenaje.

Pie diabético: Ciprofloxacino asociado a clindamicina o metronidazol vía oral.

8. CERVICITIS

8.1. Etiología

Neisseria gonorrhoeae, virus del herpes simple y *Chlamydia trachomatis* (cervicitis no gonocócica ni herpética).

8.2. Claves diagnósticas

Exudación genital mucopurulenta y erosiones cervicales “hipertróficas”, contactos sexuales con varones con uretritis no gonocócica o con conjuntivitis de inclusión, madres de niños con neumonía por *Chlamydia* o con conjuntivitis de inclusión.

Examen de la secreción cervical: Examen en fresco: presencia de más de 10 PMN por campo de 1000 aumentos. Tinción de Gram: Diplococos intraleucocitarios. Citología: Células gigantes multinucleadas. Cultivar las muestras en medio de Thayer Martin y cultivos para virus del herpes y *Chlamydia*.

8.3. Tratamiento

Tratamiento empírico: Ceftriaxona 250 mg i.m. (dosis única), seguida de doxiciclina 100 mg/12 h durante 7 días. En las pacientes embarazadas la doxiciclina debe sustituirse por eritromicina.

9. COLANGITIS Y COLECISTITIS

9.1. Etiología

1. Enterobacterias: *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*.
2. Enterococos y estreptococos alfa hemolítico.
3. Anaerobios (Estos forman parte generalmente de una infección mixta): *Clostridium spp.*, cocos grampositivos, *Bacteroides spp.* (sobre todo *B. fragilis*).

4. *Pseudomonas aeruginosa*: Generalmente en pacientes hospitalizados a los que se les ha realizado una endoscopia biliar.

9.2. Clínica

Dolor en hipocondrio derecho, que puede irradiarse a epigastrio o región interescapular, fiebre, náuseas y vómitos. La ictericia es más característica de la colangitis. A la exploración es característico de la colecistitis el signo de Murphy: dolor que se exacerba en la inspiración profunda al palpar en la región subcostal derecha.

9.3. Diagnóstico

Aparecerá leucocitosis.

Colecistitis: Elevación mínima de bilirrubina, AST, amilasa y fosfatasa alcalina.

Colangitis: Colestasis franca (Bilirrubina > 4 mg/dl , fosfatasa alcalina elevada).

Hemocultivos y cultivo de bilis obtenida en el acto quirúrgico.

La confirmación del diagnóstico se hace por ecografía abdominal.

9.4. Tratamiento

Se puede optar por tratamiento médico consistente en sueroterapia, analgesia (útil la meperidina, por ser el único derivado opiáceo que no produce espasmo del esfínter de Oddi) y antibioterapia intravenosa.

En colecistitis en las que el paciente presenta afectación leve del estado general, no tiene factores de riesgo y una edad inferior a 60 años: Amoxicilina/ac clavulánico i.v. o ampicilina más un aminoglucósido i.v..

En colecistitis en las que el paciente presente factores de riesgo (edad >70, diabetes, inmunodepresión), afectación del estado general, colecistitis enfisematosa o colangitis, asociar una ureidopenicilina junto a un aminoglucósido, piperacilina/ticarcilina o imipenem (puede producirse colonización enterocócica). El tratamiento quirúrgico es urgente si existe deterioro clínico, colecistitis enfisematosa, perforación o sospecha de empiema o absceso perivesicular.

Colangitis: cirugía urgente o drenaje mediante colangiografía retrógrada endoscópica (paciente con alto riesgo quirúrgico).

10. ENDOCARDITIS INFECCIOSA

10.1. Etiología

a) Válvula nativa

Población general: *Streptococcus spp.* (*S. viridans* - especialmente *S. sanguis*, *S. mutans*, *S. minor* -, enterococos, *S. bovis*), *S. aureus*.

Agentes menos frecuentes: Grupo HACEK (*Haemophilus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*).

Drogadictos: *S. aureus*. Menos frecuentes: Bacilos gramnegativos, *S. epidermidis* y hongos. Estos se observan en pacientes inmunodeprimidos y en aquellos con catéteres venosos. En ADVP suele ser *Candida spp.*; en cirugía predomina *Aspergillus*.

b) Válvula protésica

Precoz (durante el recambio valvular): *S. epidermidis*. Menos frecuente: *S. aureus*, BGN.

Tardía (después de los 6 meses siguientes al recambio valvular): Similar a la válvula nativa.

10.2. Claves diagnósticas

Endocarditis infecciosa: Los parámetros hematológicos muchas veces son anormales, pero ninguno es diagnóstico. La velocidad de sedimentación está casi siempre elevada (90%). El hemocultivo es la prueba de laboratorio más importante a realizar. La bacteriemia habitualmente es continua y de bajo grado (80% de los casos tienen menos de 100 ufc/ml de sangre). Cuando existe bacteriemia, los primeros dos hemocultivos detectan el agente etiológico en más de 90% de las veces.

Válvula protésica: El diagnóstico se basa en un alto índice de sospecha. En un paciente con válvula protésica, fiebre e incluso algunos hemocultivos positivos para *S. epidermidis*, debemos esforzarnos por detectar la disfunción valvular. Por eso debemos incluir: ECG seriados, ecocardiografía bidimensional, y, si es necesario, angiografía. También podemos examinar múltiples muestras sanguíneas en un intento de diferenciar la contaminación de la infección.

Hemocultivos: Se obtendrán como mínimo tres grupos de hemocultivos en la primeras 24 horas, inyectándose al menos 10 ml de sangre en TSB (caldo de triplicasa soja) o caldo de tioglicolato. Se mantendrán los cultivos al menos durante 3 semanas. Si los hemocultivos son negativos hay que practicar pruebas serológicas para *Brucella spp.* y *C. burnetii*, *Chlamydia* y *Legionella spp.*

10.3. Tratamiento empírico

Válvula nativa:

Aguda, menos de 1 mes: Cloxacilina + ampicilina + gentamicina.

Subaguda, más de 1 mes: Ampicilina + gentamicina.

Drogadictos: Cloxacilina con gentamicina

Válvula protésica:

Precoz: Vancomicina y gentamicina con o sin rifampicina.

Tardía: La misma pauta que la recomendada en **válvula nativa**.

Una vez que se aísla el microorganismo, si es *S. viridans* (*S. bovis* - CMI frente a penicilina < 0,1 mg/l-), cambiar el tratamiento por penicilina G sódica 10-20 millones UI/día i.v. + gentamicina 1 mg/kg (no pasar de 80 mg) i.m. o i.v. cada 8 horas, durante 2-4 semanas Alternativa: Ceftriaxona 2 g i.m. o i.v. cada 24 horas, durante 4 semanas consigue un 99 % de curaciones; esta pauta permite las 2 últimas semanas, reemplazarla por amoxicilina oral. *S. bovis*: Excluir la afectación del colon. Si el causante es un enterococo o estreptococo con CMI frente a penicilina >0,5 mg/l, se hará tratamiento con ampicilina 12-18 g i.v. y un amino-glucósido durante 4-6 semanas. En España un porcentaje elevado de *S. viridans* es resistente a la penicilina; en este caso, la ceftriaxona y la vancomicina serían de elección.

Se debe considerar el recambio valvular en las siguientes situaciones: Insuficiencia cardiaca por regurgitación valvular, embolismos recidivantes y presencia en la ecografía de vegetaciones, etiología fúngica y disfunción de la prótesis.

11. ENDOFTALMITIS

11.1. Etiología

a) Bacterianas

Exógena:

Postcirugía (cataratas), inicio agudo: *S. aureus*, *Pseudomonas spp.*.

Crónica, bajo grado: *Propionibacterium acnes*.

Tras realización de vesículas filtrantes en glaucoma: Estreptococos, *H. influenzae*.

Post-herida penetrante: *Bacillus spp.*.

Endógena:

Sospecha de siembra hematógena: *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *S. aureus*, *E. coli*.

ADVP: *Bacillus cereus*.

b) Micóticas

Antibioterapia de amplio espectro, esteroides, catéteres intravenosos: *Candida spp.* (inmunodeprimidos y granulocitopénicos y ADVP), *Aspergillus spp.*

c) Víricas

Herpes simplex, *Varicella-zoster*.

Citomegalovirus: En pacientes VIH+ (SIDA), con CD4 <100.

11.2. Claves diagnósticas

El examen oftalmológico revela un vítreo velado y una capa de color blanco amarillento en la zona macular que suele estar elevada. Punción aspirativa del humor vítreo, el frotis conjuntival tiene poco valor. En caso de que se sospeche infección endógena, hemocultivos.

11.3. Tratamiento

En caso de infección aguda por microorganismos como *S. aureus*, *Pseudomonas* o *Bacillus* el ojo puede destruirse en 24 horas, siendo necesario instaurar tratamiento empírico de inmediato. Administrar antibióticos vía intravítrea (gentamicina, cefazolina), esteroides (sistémicos e intravítreos) y antibioterapia sistémica (vancomicina + cefalosporinas de 3ª generación o penicilina antipseudomonas).

Infección fúngica: Anfotericina B intravítrea junto a anfotericina B y fluorocitosina i.v..

Virus: *Citomegalovirus*: Ganciclovir, foscarnet.

La infección grave puede requerir vitrectomía. La administración precoz de corticoides puede reducir la inflamación y evitar la aparición de cicatrices previniendo la pérdida de la agudeza visual.

12. ENDOMETRITIS

12.1. Etiología

a) Infección primaria: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*.

b) Infección secundaria a parto, cesárea, aborto, colocación de DIU o a histerosalpingografía: Infecciones polimicrobianas por enterobacterias, estreptococos del grupo B, enterococos, anaerobios (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*).

12.2. Claves diagnósticas

El diagnóstico de endometritis se basa en la presencia de fiebre, dolor uterino y síntomas y signos inespecíficos como malestar, dolor abdominal, escalofríos y taquicardia. Sin embargo, muchas pacientes febriles con bacteriemia por estreptococos del grupo A o B no presentan signos localizados. En todas las pacientes debe realizarse un cultivo endometrial, en el cual la identificación de un patógeno específico como *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* o estreptococos de los grupos A o B ayudará a guiar la terapia antibiótica. La tinción Gram del frotis uterino puede ser útil para decidir el tratamiento empírico. Entre el 10-20 % de las pacientes con infección uterina puerperal tiene bacteriemia, por lo tanto hay que obtener cultivos de sangre en todas las pacientes .

12.3. Tratamiento

La mayoría de las infecciones uterinas son polimicrobianas (aerobios, anaerobios). Por lo tanto, el espectro antibiótico debe ser amplio, incluso en el caso de que se aísla una sola especie del torrente sanguíneo.

Tratamiento empírico: Clindamicina o metronidazol con gentamicina, una cefalosporina que cubra flora anaerobia (cefotixina) o imipenem.

Si la fiebre persiste a pesar del tratamiento, descartar la existencia de mionecrosis, tromboflebitis pélvica séptica o formación de absceso.

13. ENFERMEDAD INFLAMATORIA PELVICA

Se engloban bajo este título las infecciones que afectan a la trompa, al ovario y al tejido celular pelviano periuterino.

13.1. Etiología

Infección primaria (vía ascendente): *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, flora anaerobia (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*), *Actinomyces israelii*.

Infección recurrente, infección secundaria por presencia de un DIU o instrumentación uterina (maniobra invasiva): Flora mixta aerobia (enterobacterias) y anaerobia (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*).

En las infecciones puerperales se hallan, en primer lugar, las bacterias anaerobias, otras habituales son *E. coli* y demás enterobacterias, estreptococo β -hemolítico del grupo A y estafilococos.

13.2. Clínica

Aunque se origina como complicación de una infección de las porciones bajas de los sistemas reproductor y urinario, la clínica de este proceso es muchas veces inaparente o inexistente. Este síndrome presenta dolor localizado en hipogastrio o ambas fosas ilíacas, y fiebre como principal clínica. Existe una gama muy variada de posibles trastornos acompañantes: disuria, polaquiuria, metrorragias, leucorrea, náuseas, vómitos, anorexia, astenia, etc.. Tanto la palpación en abdomen inferior, como el tacto vaginal resultan muy dolorosos. Se pueden encontrar alteraciones en los genitales externos (leucorrea, bartolinitis, etc.) que ayudan a identificar el proceso. Con el tacto vaginoabdominal se pueden delimitar las masas inflamatorias de las trompas y los ovarios de ambos lados.

Son complicaciones graves la rotura de un absceso tuboovárico (provoca peritonitis) y el shock endotóxico (puede originar, además del trastorno circulatorio del shock, coagulación intravascular diseminada y embolia pulmonar).

13.3. Diagnóstico

Si nos basamos exclusivamente en los datos clínicos, el diagnóstico de EIP es impreciso, pero es probable en presencia de dolor abdominal directo, dolor a la movilidad del cuello y dolor de los anejos (los tres a la vez) y uno o más de los siguientes: fiebre (igual o superior a 38 °C), recuento leucocitario superior a 10,000/mm³, material purulento en la culdocentesis, absceso pélvico o complejo pélvico inflamatorio en la exploración bimanual o en la ecografía, evidencia de cervicitis gonocócica o por *Chlamydia* (tinción de Gram: diplococos intracelulares gramnegativos, confirmación de infección por *Chlamydia* mediante pruebas de detección de antígenos, secreción endocervical purulenta con 10 glóbulos blancos o más por campo en un frotis teñido con Gram).

Realizar cultivo cervical (*C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*) anal y faríngeo (*N. gonorrhoeae*), culdocentesis, cultivo de biopsia endometrial y cultivo de material obtenido por laparoscopia.

La ecografía abdominal sirve para diagnosticar los abscesos tuboováricos y pélvicos. La ecografía intravaginal puede detectar a nivel tubárico un incremento del diámetro tubárico, un acúmulo de fluido o un engrosamiento de la pared. La laparoscopia es la prueba con mayor especificidad, aunque puede ser normal en presencia de infección en el endosálpinx y/o el endometrio.

El diagnóstico diferencial se debe hacer con embarazo ectópico, apendicitis aguda, quiste de ovario (roto o hemorrágico), endometriosis y torsión de estructuras de los anejos.

13.4. Tratamiento

Las medidas generales serán reposo, analgésicos, control del equilibrio hidroeléctrico, aspiración nasogástrica en caso de flegmón paralítico, retirada de DIU y asesoramiento anticonceptivo, legrado en caso de salpingitis postaborto, etc..

La antibiótoterapia de régimen ambulatorio consiste en la administración de ceftriaxona 250 mg i.m., dosis única, seguida de doxiciclina 100 mg/12 h durante 10-14 días.

Terapia hospitalaria: Utilizar uno de los dos regímenes siguientes: a) cefoxitina 1-2 g/6 h (o cefalosporina de 3ª generación, o amoxicilina-clavulánico) más doxiciclina 100 mg/12 h i.v. o v.o., durante 4 días. b) clindamicina 900 mg/8 h i.v. más un aminoglucósido, al menos durante 4 días para continuar con doxiciclina 100 mg/12 h v.o. o clindamicina 450 mg/8 h, hasta completar 10-14 días.

La intervención quirúrgica raramente será necesaria en caso de salpingitis, salvo si existen complicaciones.

En el shock endotóxico, ante el fracaso del tratamiento médico, se practicará exéresis del útero y los anexos.

Si existe rotura de absceso tuboovárico se deberá realizar drenaje del vertido peritoneal, así como extirpación del útero y los anexos cuando ello sea posible.

14. ERITEMA NODOSO

Las lesiones se caracterizan por nódulos dolorosos y eritematosos de tamaño variable (de menos de un centímetro de diámetro a varios centímetros). Habitualmente múltiples y localizados en la porción anterior de las piernas, pero pueden ser solitarios y aparecer en la parte superior del cuerpo. Normalmente no supuran, pero rara vez pueden hacerlo. Las lesiones cicatrizan en días o algunas semanas sin dejar marca. Los agentes etiológicos se mencionan a continuación.

14.1. Etiología

Entre los agentes infecciosos relacionados con esta patología se hallan: *M. tuberculosis*, *S. pyogenes*, *Y. enterocolitica*, *M. leprae* (curso con la presencia del microorganismo en la lesión) y las micosis profundas.

Entre las causas no infecciosas se encuentran: Sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico (LES), linfoma, leucemia, enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn, colitis ulcerosa), embarazo y fármacos, como sulfamidas, anticonceptivos, ácido acetilsalicílico, penicilina.

14.2. Claves diagnósticas

El diagnóstico se establece por la apariencia de las lesiones. En caso de duda la biopsia confirma el diagnóstico.

Serología para *Y. enterocolítica*, *Chlamydia*, *Leptospira* y sífilis. Mantoux.

El diagnóstico diferencial de los nódulos dolorosos en las piernas se puede establecer con: Síndrome de Sweet, tromboflebitis superficial, neoplasia de páncreas (por tromboflebitis migrans), vasculitis nodular, etc..

14.3. Tratamiento

Reposo y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Puede estar indicado un tratamiento corto con corticoides

15. FIEBRE

La fiebre se la manifestación general más común de la respuesta inflamatoria y un síntoma clásico de las enfermedades infecciosas. Algunas causas de fiebre persistente de origen desconocido con duración mayor de 3 semanas incluyen:

Infecciones: Considerar especialmente la tuberculosis, afecciones de vías biliares y el hígado, endocarditis infecciosa, absceso y afecciones de las vías urinarias.

Neoplasias: Especialmente las que afectan a riñón, pulmón, tiroides, hígado, páncreas, linfomas, leucemia, mieloma.

Enfermedades por hipersensibilidad: Anéftis visceral, lupus eritematoso sistémico (LES), poliarteritis nodosa, esclerodermia, dermatomiositis, fiebre reumática, artritis reumatoide.

Enfermedades granulomatosas: Enteritis regional, hepatitis granulomatosa.

Alteraciones neurológicas o endocrinas: Lesiones del tronco encefálico y tálamo, encefalitis, hipertiroidismo.

Fiebre fingida: Simulación.

Otras causas: Sarcoidosis, tromboflebitis, venenos, medicamentos.

15.1. Fiebre y granulomas hepáticos

El granuloma se desarrolla en respuesta a un estímulo inmunológico producido por microorganismos intracelulares o por la presencia de un cuerpo extraño.

Agentes de etiología infecciosa:

- Bacterias: *M. tuberculosis*, *M. leprae*, *Brucella spp.*, *C. burnetii* (otros agentes son micobacterias atípicas, sobre todo en pacientes con SIDA).
- Virus, hongos, y parásitos: *Histoplasma capsulatum*. Otros: CMV, en pacientes con SIDA, VEB, *Cryptococcus neoformans*...

Otras enfermedades de naturaleza no infecciosa que los causan son: Sarcoidosis, linfomas, carcinomas, cirrosis biliar primaria, enfermedad inflamatoria intestinal, arteritis de la temporal.

a) Diagnóstico

Hemocultivos, biopsia hepática y tinciones de Ziehl, auramina, PAS, metenamina. Pruebas serológicas: brucelosis, tularemia, fiebre Q, mononucleosis infecciosa, CMV...

b) Tratamiento

Si después de un mes se desconoce la etiología y la fiebre persiste, administrar tratamiento antituberculoso con asociación de isoniacida, etambutol y rifampicina. Si después de dos meses de tratamiento el paciente no mejora, sustituir el tratamiento por corticoides (tuberculosis y sarcoidosis son las responsables de más del 50% de los casos de hepatitis granulomatosa).

15.2. Fiebre en pacientes drogadictos por vía parenteral activos

Los agentes más frecuentes suelen ser: *S. aureus* (el más frecuente), *S. epidermidis*, *Bacillus spp.*, bacilos gramnegativos (*P. aeruginosa* en adictos a pentazocina), hongos (*Candida spp.* en los adictos a la heroína que emplean el limón para disolverla) y virus. Ver si existe focalidad (endocarditis, artritis) o el paciente es VIH positivo.

a) Diagnóstico

Es necesario extraer hemocultivos, no simultáneos, tinción de Gram y cultivo de cualquier foco metastásico. Realizar pruebas serológicas para diagnóstico de hepatitis y serología de VIH.

b) Tratamiento empírico

Si la fiebre es de menos de 24 horas de duración y no hay gravedad, conducta expectante. Si es de más de 24 horas y con criterios de gravedad, asociar cloxacilina y gentamicina y añadir un antibiótico antipseudomonas (ceftazidima, piperacilina, aztreonam) si el paciente se inyecta pentazocina. Si los hemocultivos son negativos, no existe focalidad y la fiebre desaparece retirar el tratamiento en tres días.

15.3. - Fiebre de larga evolución sin causa aparente

a) Etiología

En la etiología consideraremos aquellos agentes que pueden ocasionar fiebre de más de 15 días de duración, intermitente o continua, sin foco aparente, y en un paciente inmunológicamente normal.

Infecciones sistémicas

Bacterias: *Brucella spp.*, *Coxiella burnetii*, *Salmonella spp.*, *M. tuberculosis*, *Chlamydia spp.*, espiroquetas, *Listeria spp.*, rickettsias...

Hongos: *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*.

Protozoos: *Leishmania*, *Plasmodium*, *Toxoplasma gondii*, *Babesia spp.*

Virus: CMV, VIH, VEB, virus de la hepatitis.

Infección localizada

Endocarditis, abscesos de localización profunda (viscerales - hígado: amebiano; bazo; páncreas; intraperitoneales; pélvicos; y retroperitoneales), colangitis...

b) Diagnóstico

Es importante una historia clínica cuidadosa para descubrir la existencia de algún viaje, exposición a la tuberculosis o animales, uso de medicamentos, ambiente del trabajo, aficiones, factores de riesgo de VIH, origen geográfico y otros hábitos.

Pueden resultar especialmente difíciles de diagnosticar la tuberculosis y rara vez la endocarditis.

Si existe bacteriemia es necesario la extracción de tres hemocultivos seriados teniendo en cuenta que determinados microorganismos necesitan varios días para crecer (*Brucella spp.*) o pueden tener requerimientos nutricionales especiales.

En aquellos pacientes que tengan fiebre de larga evolución con hemocultivos negativos pero antecedentes de enfermedad cardíaca (reumática o congénita), se debe considerar el diagnóstico de endocarditis con hemocultivo negativo.

Realizar pruebas serológicas para brucelosis, fiebre Q, enfermedad de Lyme, CMV, VIH, VEB, toxoplasmosis, etc..

c) Tratamiento

El tratamiento empírico con antibióticos sólo se considerará si el paciente es anciano y sufre un deterioro grave del estado general. Si la sospecha es muy alta debe considerarse tratamiento antituberculoso empírico con isoniacida, pirazinamida, etambutol y rifampicina.

15.4. Fiebre en paciente con infección por HIV

Se define la fiebre de origen desconocido (FOD) asociada a VIH como la presencia de un cuadro clínico que se caracteriza por fiebre, sin focalidad clínica, infecciosa, ni radiológica, superior a 38 °C, en pacientes con serología confirmada para VIH y con duración de más de 3 semanas, en pacientes en régimen ambulatorio o más de una semana en pacientes hospitalizados, y en los que no exista un diagnóstico después de tres días de estudio apropiado, que incluya al menos dos días de incubación de muestras para cultivos microbiológicos.

a) Etiología

En general la tuberculosis y la leishmaniasis son las principales causantes de FOD en estos pacientes. Otros agentes pueden ser *S. aureus* (especialmente en los drogadictos activos), *Salmonella spp.*, *P. carinii*, *T. gondii*, *C. neoformans*.

b) Diagnóstico

La mayoría de los pacientes presentan unas cifras de leucocitos $CD4 < 0,1$ células x $10^9/l$, siendo muy frecuente en ellos la pérdida de peso, la sudoración y los síntomas respiratorios, por lo que estos datos no resultan de mucha utilidad. La esplenomegalia aislada o la hepatomegalia importante sin presencia de adenopatías deben sugerirnos leishmaniasis visceral. Realizar Rx de tórax; en las tuberculosis diseminadas un elevado número de pacientes presenta un patrón intersticial miliar y pueden aparecer durante el ingreso adenopatías mediastínicas en los pacientes con tuberculosis ganglionar o generalizada. El PPD y la serología por inmunofluorescencia indirecta (IFI), a pesar de su baja sensibilidad, son obligadas por la sencillez de su realización y su alta especificidad. En ocasiones para obtener el diagnóstico

etiológico es necesaria la obtención de muestras de biopsias. En algunos estudios la PAAF o la biopsia ganglionar permiten el diagnóstico de aquellos pacientes con sospecha de tuberculosis cuando existen adenopatías periféricas mediastínicas o abdominales. La biopsia hepática está indicada en los casos en los que se sospeche infección por micobacterias o leishmaniasis, principalmente si se presentan alteraciones bioquímicas como colestasis disociada y no se puede obtener el diagnóstico por otros métodos. Es posible también que la fiebre esté producida por medicamentos como rifampicina, sulfamidas o por neoplasias, linfoma, sarcoma de Kaposi.

c) Tratamiento

Si la fiebre es superior a 38 °C y de larga evolución (48-72 horas), considerar el ingreso hospitalario e iniciar un tratamiento con ciprofloxacino o ceftriaxona. Si a pesar de todo la fiebre persiste y el diagnóstico se retrasa se puede instaurar un tratamiento empírico con tuberculostáticos. Es recomendable emplearlos en la última etapa del estudio del paciente, ya que las frecuentes reacciones adversas y resistencias primarias que presentan frente a estos fármacos no justifican su empleo en estadios más tempranos.

15.5. Fiebre en el paciente granulocitopénico

Hasta que se demuestre otra cosa, la fiebre en un paciente leucopénico implica una infección y el tratamiento debe iniciarse antes de que se disponga del resultado de los cultivos. Las causas de fiebre con cultivo negativo incluyen: enfermedad subyacente, fiebre por fármacos, hepatitis vírica, insuficiencia adrenal, enfermedad de injerto contra huésped, transfusión de leucocitos y embolias pulmonares.

a) Etiología

Bacterias: *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, estreptococos...

Hongos: *Candida spp.* (sobre todo en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico durante varios días).

Menos frecuentes: *Herpes simplex*, CMV.

b) Diagnóstico

Realizar una historia detallada, informarse sobre la cirugía previa, terapia reciente con citostáticos, radiación, tratamiento con fármacos (especialmente corticoides) y episodios previos de infección.

Ante la existencia de fiebre superior a 38 °C en varios momentos junto con granulocitopenia ($<500/\text{mm}^3$ o inferiores), se recomienda el comienzo de trata-

miento empírico. El riesgo bacteriano es mayor si el recuento es inferior a 100/mm³, la granulocitopenia prolongada predispone a la infección. En estos pacientes es necesario realizar: Rx de tórax, cultivo de orina (incluso si el análisis es favorable), hemocultivos (se harán dos o tres cultivos a intervalos de 15 minutos), examen y cultivo de cualquier exudado.

c) Tratamiento empírico

Aminoglucósido (amikacina) con cefalosporina antipseudomonas (ceftazidima, cefpiroma, cefepima). Si la fiebre persiste a los 5-7 días realizar nuevas exploraciones y si no se establece el diagnóstico añadir teicoplanina o vancomicina. El tratamiento se mantendrá mientras persista la neutropenia (<500 granulocitos/ml) hasta tres semanas. Si desaparece la fiebre y se recupera la neutropenia retirar el tratamiento pasada una semana.

16. GASTROENTERITIS AGUDA

16.1. Etiología

Agente infeccioso

Bacterias invasivas

- Salmonella tiphy*
- Salmonella spp.*
- Shigella spp.*
- Escherichia coli invasivo*
- Yersinia enterocolitica*
- Vibrio parahaemolyticus*
- Staphylococcus aureus*
- Campylobacter jejuni*
- Plesiomonas shigelloides*

Leucocitos en heces

- 95% momonucleares
- 75% PMN
- 84% PMN
- 85% PMN
- Sí
- Sí
- No indicado
- Sí
- Sí

Estado de portador

- Salmonella spp.* Ninguno

Bacterias enterotoxigénicas

- E. coli* Ninguno
- Vibrio cholerae* Ninguno
- Bacillus cereus* Ninguno
- Clostridium perfringens* Ninguno
- Clostridium botulinum* (toxina preformada) Ninguno
- S. aureus* (toxina preformada) Ninguno
- Aeromonas hydrophila* No indicado

Virus

Intestino delgado proximal (diarrea acuosa)

Parvovirus (Norwalk)
Rotavirus
Calicivirus
Astrovirus
Coxsackie

Intestino delgado distal y colon (diarrea inflamatoria)

CMV
VHS
Más frecuentes en pacientes
inmunodeprimidos

Parásitos

Giardia lamblia
Entamoeba histolytica
Cryptosporidium

16.2. Clasificación. Clínica. Tratamiento específico

A la hora de evaluar estos pacientes se deberán considerar los síntomas predominantes, el período medio de incubación, la duración de la enfermedad y la existencia de fiebre. También es importante investigar si existe alguna epidemia de vómitos o diarrea entre las personas o animales del entorno del paciente y si son importantes los aspectos geográficos, viajes o alimentos ingeridos.

a) Vírica

Más de 1/3 de ellas son producidas por el virus Norwalk. Suele durar de 1 a 3 días.

b) Bacteriana

Puede producirse diarrea por distintos mecanismos:

1. Por invasión directa del colon: *Shigella* (transmisión fecal oral. Incubación de 24-48 horas. Tto: ampicilina o trimetoprim-sulfometoxazol), *Salmonella* (transmisión por alimentos y agua. Incubación: 24-72 horas. Tto: sólo se administran antibióticos si hemocultivo positivo o inmunodepresión), *Campylobacter* (transmisión por agua y leche. Incubación: 2-6 días. Tto: no precisa o eritromicina), *Vibrio parahemolyticus* (por ingesta de pescado crudo. Incubación: 6-48 horas. Tto: no precisa).

2. Por elaboración de toxinas que causan daño directo a la mucosa (citotoxinas): *Clostridium difficile* (Por antibioterapia. Transmisión fecal-oral. Tto: metronidazol o vancomicina), *Escherichia coli* (por alimentos y agua. Incubación:

24-72 horas. Tto: trimetoprim-sulfametoxazol, salicilato de bismuto, tetraciclina, quinolonas, loperamida).

3. Por elaboración de toxinas que producen aumento de la secreción intestinal (enterotoxinas): Cólera (Incubación: 24-48 horas. Tto: tetraciclina, cotrimoxazol, ampicilina), *Staphylococcus aureus* (Por alimentos en mal estado. Incubación: 2-6 horas. Tto: no precisa), *Aeromonas*.

c) Por protozoos

Entamoeba, *Giardia*, *Cryptosporidium*.

16.3. Situaciones especiales

Mención especial merece la diarrea en pacientes con SIDA, pudiendo ser causada por infección de gérmenes oportunistas como *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Cryptosporidium*, *Isospora* y *Cytomegalovirus*, sarcoma de Kaposi, linfoma, lúes, herpes, amebiasis, giardiasis, salmonelosis.

La causa más frecuente de diarrea del viajero es la infección por *E. coli* enterotoxigénica (responsable del 50-75% de los casos).

16.4. Diagnóstico

Análisis de las heces

La tinción de Gram es de utilidad en los casos en los que la diarrea esté producida por *Campylobacter spp.* (bacilo gramnegativo, pequeño, con aspecto de “alas de gaviota”) o en enterocolitis por *S. aureus* (cocos grampositivos junto con leucocitos).

Los leucocitos en heces aparecen en la infecciones bacterianas que invaden la pared intestinal (*E. coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*), colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn y aproximadamente en el 50% de los casos de la diarrea secundaria a antibióticos (*C. difficile*). En la sospecha de gastroenteritis viral la ausencia de leucocitos apoya el diagnóstico, tampoco aparecen leucocitos en la diarrea por parásitos, en la diarrea bacteriana por endotoxinas y en los portadores crónicos de *Salmonella*. Los leucocitos se observan al microscopio en examen en fresco de las heces si el personal de laboratorio tiene experiencia, o pueden teñirse con azul de metileno si el personal no es muy experto.

Las preparaciones en fresco de las heces con suero salino o con yodo permiten examinar la existencia de trofozoitos, quistes, huevos y algunas larvas de hel-

mintos. En nuestro medio lo más frecuente es la observación de quistes de *Giardia lamblia*.

El método de la cinta de celo (test de Graham) es la prueba de elección para las infestaciones por *Enterobius vermicularis* y consiste en presionar con la cinta de celofán por el lado adhesivo sobre las diversas zonas del periné del niño con prurito.

Colonoscopia

Está indicado realizar colonoscopia en aquellos pacientes con diarrea sanguinolenta o que no han mejorado en el plazo de 10 días.

16.5. Tratamiento empírico

La reposición hidroelectrolítica oral con líquido isoosmótico (que contenga en gramos por litro: ClNa: 3,5, bicarbonato: 2,5, ClK: 1,5, y glucosa: 20) es suficiente en la mayoría de los casos. La reposición intravenosa está indicada cuando la sintomatología se prolonga o en casos de deshidratación grave (niños, ancianos).

En los casos en los que la diarrea sea secundaria al empleo de antibióticos (*C. difficile*) se administrará vancomicina o metronidazol.

En los casos en los que exista fiebre, en pacientes ancianos, inmunodeprimidos, o con patología vascular, pueden administrarse quinolonas de 2ª generación.

17. HEPATITIS VIRALES

Los avances en el conocimiento de los virus que causan hepatitis, así como los métodos para su diagnóstico y prevención han sido espectaculares. Aunque algunas hepatitis son infecciones relativamente benignas y autolimitadas, existe una proporción variable de casos que pueden evolucionar hacia formas crónicas y con el paso del tiempo pueden desembocar en una cirrosis hepática o en un carcinoma hepatocelular.

Virus que pueden causar hepatitis: CMV, VEB, *Herpes* virus, virus de la fiebre amarilla, virus de la hepatitis: A, B, C, delta (VHD que por su carácter defectivo necesita la presencia del VHB para infectar) y virus E. Se especula con la existencia de un hipotético virus F, pero no existen evidencias claras de su existencia. Recientemente se ha identificado el virus G, pero su capacidad lesiva hepática es muy dudosa.

17.1. Principales características de los virus de la hepatitis

	Virus A	Virus B	Virus C	Virus D	Virus E
Familia	Picornavirus	Hepadnavirus	Flavivirus	Deltavirus	Calicivirus (?)
Tamaño	27 nm	42 nm	30-60 nm	40 nm	34 nm
Genoma	RNA cadena sencilla	DNA doble cadena	RNA cadena sencilla	RNA cadena sencilla	RNA cadena sencilla
Marcadores					
Acido nucleico	RNA-VHA	DNA-VHB	RNA-VHC	RNA-VHD	RNA-VHE
Antígenos	—	HBs Ag HBe Ag HBc Ag	—	HDAg	—
Anticuerpos	Anti-VHA (total, IgM)	Anti-HBs Anti-HBe Anti-HBc (total, IgM)	Anti-VHC	Anti-VHD	Anti-VHE (total, IgM)

17.2. Virus A (VHA)

a) Patogenia

Vía de transmisión : Contacto orofecal.

Reservorio de la infección: Únicamente personas con infección aguda que eliminan el virus en las heces durante el período de incubación y hasta aproximadamente 15 días después de la aparición de la sintomatología.

b) Historia natural

La infección por VHA puede asociarse con hepatitis icterica y anictérica, en los niños es más leve que en los adultos y la mayoría de las veces subclínica. Los síntomas son más aparentes con la edad. El curso de la enfermedad es benigno. Una complicación poco frecuente es la hepatitis fulminante y es discutible que excepcionalmente se produzcan recidivas o se cronifique. Tampoco se relaciona con cirrosis ni carcinoma hepatocelular.

Período de incubación: 15-45 (media 28) días.

Comienzo brusco, con síntomas específicos (alteración hepática) e inespecíficos (fiebre, malestar...).

Existe necrosis hepatocelular, que se manifiesta por un aumento de las enzimas hepáticas, siendo posterior al aclaramiento del virus de la circulación y su eliminación por las heces.

Los anticuerpos se detectan en el suero antes de que las transaminasas alcancen su pico, durante los primeros días de la enfermedad, de forma que los prime-

ros son de tipo IgM, que llegan a sus niveles máximos a los 8-10 días. Dichos niveles van declinando y se hacen indetectables a los 6 meses de haber comenzado los síntomas. Los anticuerpos IgG aparecen un poco después, pero van incrementándose hasta alcanzar un pico a los 6-12 meses, manteniéndose posiblemente toda la vida.

c) Diagnóstico

Diagnóstico serológico de la hepatitis viral A

	Reciente	Pasada	Ausente
Anti-VHA-IgM	+	—	—
Anti-VHA-IgG	+/-	+	—

Diagnóstico indirecto

Técnica: Enzimoinmunoanálisis. Detecta anticuerpos IgM o IgG.

Anticuerpos IgM: Su presencia indica la existencia de una hepatitis viral aguda A con o sin ictericia. Aparecen antes de que se eleven las transaminasas (de 3-7 semanas después de la inoculación oral) y van declinando hasta desaparecer en 3-6 meses aproximadamente. Aunque persistan más de 3 meses no indican evolución a cronicidad.

Anticuerpos IgG: Aparecen a los 8-10 días del comienzo de los síntomas clínicos, su valor máximo lo alcanzan a las pocas semanas y disminuyen hasta alcanzar un valor bajo que dura toda la vida. Su presencia indica enfermedad actual si van asociados a IgM y/o cuadruplicación en el título de anticuerpos IgG o de anticuerpos totales (IgM + IgG) en dos muestras obtenidas en un intervalo de 15 días, o enfermedad antigua, si no hay presencia de IgM, y el título de IgG o de anticuerpos totales se mantiene estable en el tiempo.

d) Tratamiento

Sintomático

17.3. Virus B (VHB)

a) Patogenia

Vía de transmisión: Los principales mecanismos de propagación del virus son la vía hemática, el semen, las secreciones vaginales y la saliva, o la inoculación parenteral a través de heridas y cortes con objetos contaminados. La transmisión intraútero y perinatal es un mecanismo muy importante de diseminación. La

hepatitis B es de distribución universal y su transmisión continuada en la comunidad se garantiza por los portadores del virus (personas HBs Ag positivas). Los brotes epidémicos son raros y se producen sólo en poblaciones cerradas. En la actualidad la yatrogenia, la drogadicción y el cambio en las costumbres sexuales son los factores que más han contribuido a la difusión del virus.

b) Diagnóstico

Pocos días después de la infección aparecen en sangre una serie de marcadores: HBsAg, HBeAg, DNA-VHB y actividad DNA polimerasa. Es importante detectar anticuerpos IgM contra el antígeno del core (IgM anti-HBc), que se manifiestan poco después del HBsAg y persisten detectables entre 3-12 meses. Su presencia es un marcador de infección aguda y en algunos casos en los que se produce negativización precoz del HBsAg son el único marcador de infección reciente. Si la evolución es favorable, el HBeAg y el DNA-VHB se hacen indetectables antes de que las manifestaciones clínicas de la hepatitis desaparezcan. La negativización de HBeAg y la aparición de los anti-HBe es un signo de evolución a la curación. Si persiste HBeAg semanas después del inicio de la hepatitis sugiere evolución a la cronicidad. Tras desaparecer el HBsAg, después de un período ventana de varias semanas, se pueden detectar anticuerpos contra HBsAg (Anti-HBs), lo cual indica la resolución de la infección y la existencia de inmunidad permanente contra VHB. En aproximadamente un 10% de los pacientes, la infección se cronifica, lo que se demuestra por la persistencia durante un periodo superior a 6 meses de marcadores (HBsAg, HBeAg y DNA-VHB) junto con las alteraciones bioquímicas características.

c) Tratamiento

La infección crónica por VHB (HBs-Ag positivo) se puede presentar en una fase evolutiva completamente distinta en cada individuo, por lo que el tratamiento debe supeditarse al estadio en que se encuentra cada paciente. El tratamiento con interferón alfa a dosis de 5-10 millones de UI, por vía subcutánea, tres veces por semana durante 3-6 meses, puede ser de utilidad para estos pacientes. Existe respuesta completa o curación cuando se negativiza el DNA del VHB y se acompaña de la desaparición del HBsAg. En estos casos se suele detectar más tarde la presencia de anti-HBs. Técnicas de detección sensibles como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), permiten detectar DNA del VHB en el suero de pacientes con respuesta incompleta (normalización de las transaminasas, con desaparición del HBe Ag y el DNA-VHB, pero positividad del HBsAg), indicando que quedan viriones en el hígado o en los tejidos extra-hepáticos.

17.4. Virus C (VHC)

a) Patogenia

Vía de transmisión

El VHC ha sido hasta hace unos años la principal causa de hepatitis pos-transfusional. Si se analizan los principales antecedentes de los pacientes son la transfusión de hemoderivados y la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP), pero también existen pacientes en los que no es posible establecer el mecanismo de la infección. La transmisión sexual se ha demostrado que es poco eficiente. La transmisión vertical se produce preferentemente en hijos de madres con niveles elevados de viremia, y si la madre está infectada además por el VIH aumenta el riesgo de transmisión vertical.

b) Diagnóstico

El virus circulante se puede detectar a 1-2 semanas del inicio de la infección. Los anticuerpos contra las proteínas del virus aparecen más tarde. Las técnicas serológicas de 2ª y 3ª generación han reducido el período ventana y han mejorado la sensibilidad y la especificidad de su detección. En el 60% de los casos evoluciona a la cronicidad y debido a su escasa sintomatología en la fase aguda (80% asintomáticas), el diagnóstico se suele establecer en la fase crónica. En la mayoría de los casos, es suficiente con la aplicación de un test (ELISA) de segunda o tercera generación, que incorpora antígenos recombinantes de proteínas estructurales y no estructurales; sólo en algunos casos especiales será necesaria la aplicación de test de confirmación (RIBA, PCR).

c) Tratamiento

La dosis estándar inicial en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C puede establecerse en 3 millones de UI de interferón alfa, por vía subcutánea, 3 veces por semana durante un mínimo de 6 meses.

Se considera respuesta la normalización de las transaminasas al final del tratamiento. Sin embargo lo realmente valorable es la respuesta sostenida, es decir, normalización persistente de las transaminasas durante un tiempo mínimo de 6 meses tras la finalización del tratamiento (aproximadamente el 25% de los casos). La causa de que los pacientes recaigan tras la suspensión del tratamiento es debido a que el virus persiste en el suero, hígado o en las células del sistema mononuclear periférico.

17.5. *Virus D (VHD)*

a) **Patogenia**

Vía de transmisión: El principal reservorio de VHD son los pacientes afectados de una hepatitis crónica delta. El mecanismo de transmisión es el mismo que el del VHB, aunque su distribución geográfica no es la misma. En las zonas endémicas como el Sur de Italia y países balcánicos, la difusión es preferentemente intrafamiliar y en los países con baja endemicidad la infección está restringida a drogadictos.

b) **Diagnóstico**

La infección se puede producir en dos situaciones: coinfección (de forma simultánea con el VHB), sobreinfección (en pacientes portadores del HBsAg).

Coinfección: Serológicamente se manifiesta por la suma de los cambios debidos de una hepatitis B, más los que se producen en una hepatitis delta (breve período en el que se detectan Ag delta en la sangre y la producción de anticuerpos IgG e IgM contra el VHD).

Sobreinfección: Además de los marcadores propios de VHD llama la atención una disminución de los marcadores de replicación del VHB debido a la inhibición que ejerce sobre él el VHD (puede incluso desaparecer de forma transitoria el HBsAg). Hay gran tendencia a la cronificación.

c) **Tratamiento**

Tratamiento sintomático. Como alternativa el interferón, que, aunque capaz de inhibir la actividad replicativa del VHD y producir un descenso de las transaminasas, no ofrece resultados satisfactorios.

17.6. *Virus E (VHE)*

a) **Patogenia**

Vía de transmisión: La hepatitis E es una hepatitis viral de transmisión preferentemente entérica. Habitualmente se manifiesta en brotes epidémicos de transmisión hídrica en zonas de África, Asia central, México e India. En esta hepatitis llama la atención la elevada mortalidad, sobre todo en las mujeres embarazadas (20%) y particularmente durante el tercer trimestre, lo cual se ha relacionado con una elevada incidencia de coagulación intravascular diseminada (CID). La proporción de casos secundarios familiares es muy inferior a los que aparecen en las epidemias de hepatitis A. En los países desarrollados la enfermedad es rara y los

casos esporádicos generalmente se presentan en relación con viajes a zonas endémicas.

b) Historia natural

Se sabe que el virus está presente en las heces de los pacientes infectados y que el principal mecanismo de propagación es la vía orofecal. En un estudio realizado en la India, los factores epidémicos asociados con la enfermedad fueron por el orden que se indica: consumo de agua contaminada, contacto con otro caso y antecedente de viaje a otra zona del país o de haber recibido alguna transfusión. El período de incubación de la enfermedad es de 2-9 semanas (media 45 días). Habitualmente se presenta como una hepatitis aguda, autolimitada y benigna similar a la hepatitis A, con una clínica de ictericia junto a fiebre, malestar general, astenia y molestias abdominales. Hepatomegalia a la exploración con transaminasas moderadamente elevadas. El período de convalecencia es aproximadamente de dos meses, al final del cual desaparecen los síntomas y la clínica se normaliza. El virus comienza a eliminarse por las heces al final del período de incubación, pero el nivel de excreción es muy bajo, lo que origina el fracaso de las técnicas de detección antigénica. Por ello son las técnicas de amplificación génica por transcripción inversa seguida de una reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) las principales técnicas empleadas para el seguimiento del virus en el organismo. Para detectar anticuerpos frente al VHE se emplean distintas técnicas como enzimo-inmunoanálisis e immunoblot con antígenos recombinantes codificados por diferentes segmentos genómicos de varios virus aislados en Birmania y Méjico.

c) Diagnóstico

En la actualidad se dispone de una técnica de enzimo-inmunoanálisis con proteínas recombinantes del VHE, que permite la identificación de marcadores serológicos de la infección por el virus. Los resultados de los estudios sobre la infección por el VHE se deben considerar con reserva, ya que probablemente la sensibilidad y especificidad de las técnicas que se emplean son todavía limitadas, conociéndose relativamente poco el significado de los anticuerpos detectados. En la actualidad se puede decir que la distribución del VHE es universal, aunque en ciertas zonas circula más que en otras.

d) Tratamiento

No existe en estos momentos un tratamiento específico, ni tampoco una vacuna para prevenirla. El uso de gammaglobulinas totales o específicas no parece ser eficaz en la prevención de personas expuestas.

18. MENINGITIS

18.1. Etiología

a) Aguda

	Bacterias	Virus
< 2 meses	<i>E. coli</i> <i>S. agalactiae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Enterococos</i>	<i>Herpes simplex</i> (II)
2 meses - 10 años	<i>H. influenzae</i> (< 5 años) <i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. tuberculosis</i>	Virus de la parotiditis <i>Enterovirus</i> Virus de la rubéola
> 10 años - adultos	<i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>Brucella spp.</i>	Virus de la parotiditis <i>Enterovirus</i> Virus de la rubéola <i>Herpesvirus</i> VIH
Ancianos o inmunodeprimidos	<i>S. pneumoniae</i> Bacilos gramnegativos <i>L. monocytogenes</i> <i>M. tuberculosis</i>	
Traumatismo y/o nosocomial	Bacilos gramnegativos <i>Staphylococcus spp.</i>	

b) Crónica

	Bacterias	Virus/parásitos	Hongos
Frecuentes:	<i>M. tuberculosis</i> <i>Brucella spp.</i> <i>Borrelia burgdorferi</i>	VIH	<i>Cryptococcus</i> <i>Histoplasma</i> <i>Coccidioides</i>
Raros:	Micobacterias atípicas <i>Nocardia</i> <i>Actinomyces</i>	CMV <i>Toxoplasma</i> Cisticercosis	<i>Blastomyces</i> <i>Candida</i>

c) Recurrente

El diagnóstico diferencial debe incluir procesos no infecciosos como sarcoidosis, migraña, rotura intermitente de un quiste dermoide o un tumor intracraneal, enfermedad de Behçet.

18.2. Factores de riesgo

a) Fractura ósea que comunica el espacio subaracnoideo con los senos paranasales, oído medio o nasofaringe.

b) Hipogammaglobulinemia, esplenectomía, anemia de células falciformes. Microorganismos: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, bacilos gramnegativos, *S. aureus*.

c) Espacio subaracnoideo que comunica con la piel debido a fístula, mielomeningocele, quiste dermoide. Microorganismos: bacilos gramnegativos, *S. epidermidis*, *P. acnes*.

d) Déficit del complemento (C9-C11). Microorganismo: *N. meningitidis*.

18.3. Claves diagnósticas

a) Meningitis aguda

Realizar punción lumbar (no si hay hipertensión intracraneal).

	No tratada	Decapitada
Leucocitos	>1000 (predominio PMN)	> 1000 (Predominio PMN)
Glucosa	Descenso (< 50% de plasma)	Descenso (< 50% de plasma)
Proteínas	Aumento (> 80 mg/dl)	Aumento (variable)
Gram	+ (80%)	+ (60%)
Cultivo	+ (> 90%)	+ (65%)

Según el grupo de edad varía el agente causante más frecuente. Examen bioquímico, microscópico (Gram, tinta china o un examen directo si se sospechan amebas) y cultivo del LCR. Técnicas de detección rápida de antígenos bacterianos para *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, *H. influenzae* tipo B, *N. meningitidis* y *Cryptococcus*. Pruebas serológicas: VIH, látex para criptococo (en suero), brucelosis, leptospirosis, sífilis.

b) Meningitis crónica

El diagnóstico diferencial de meningitis crónica debe incluir procesos no infecciosos como neoplasia con diseminación meníngea (linfoma, leucemia) o

enfermedades de posible origen inmunológico (lupus eritematoso, sarcoidosis, vasculitis).

Análisis bioquímico, cultivo del LCR para bacterias, micobacterias (Lowenstein) y hongos (Sabouraud). Es necesario mantener la incubación durante 4-6 semanas. Pruebas serológicas para enfermedad de Lyme, brucelosis, sífilis, VIH, criptococosis, cisticercosis, histoplasmosis...

c) Meningitis tuberculosa

Sospecharla si el cuadro clínico es de más de una semana de evolución, antecedentes de tuberculosis, existencia de inmunodepresión o SIDA.

Glucosa: Baja (< 30 mg/dl).

Leucocitos: Predominio de mononucleares.

Bioquímica: Aumento de la adenosindesaminasa 2 (ADA 2).

d) Meningitis recurrente

Exploraciones encaminadas a detectar la pérdida de LCR, determinar la presencia de glucosa en la secreción nasal. Estudios de complemento.

18.4. Tratamiento

a) Meningitis aguda

Instaurar tratamiento empírico si el comienzo ha sido agudo (< 24 horas), si existen factores de riesgo, si la tinción o la detección de antígenos ha sido positiva, si la bioquímica sugiere meningitis bacteriana. Si la tinción es positiva el tratamiento se elige de acuerdo con sus resultados. Si todo es negativo administrar una cefalosporina de 3ª generación (cefotaxima) + ampicilina en menores de 2 meses, ancianos o inmunodeprimidos; si hay antecedentes de herida craneal, meningitis nosocomial o drenaje asociar a la vancomicina una cefalosporina (cefatazidima) o meropenem. Pueden administrarse corticoides si existe edema, ya que mejoran el pronóstico.

Si el agente etiológico es *N. meningitidis*, es necesario administrar profilaxis a los contactos íntimos del paciente (familia, guardería, compañeros de habitación), que recibirán ceftriaxona (250 mg adulto y 125 mg niños) en dosis única o rifampicina (600 mg /12 h v.o. adultos y 10 mg/kg/12 h v.o. niños) durante 2 días.

La vacuna (polisacáridos de los serogrupos A y C) se administrará en dosis única de 0,5 ml s.c. en caso de brote epidémico local, defectos del com-

plemento, asplenia, déficit de factores del complemento, y en viajeros de menos de 35 años que visitan áreas endémicas. No protege frente al serogrupo B. Protección del 90%.

b) Meningitis crónica

Si se sospecha meningitis tuberculosa: tratamiento inmediato con rifampicina, isoniácida y pirazinamida, al menos durante 6 semanas, lo que se debe ampliar a 6 meses con rifampicina e isoniácida si acaba confirmándose. Si fracasa este tratamiento, se han descartado brucelosis y enfermedad de Lyme, y en caso de mala evolución, administrar anfotericina B (mantenerla 8-12 semanas hasta completar una dosis total de 2 g).

c) Meningitis recurrente

Vancomicina asociada a ceftazidima o meropenem. Es conveniente realizar antibiograma del agente causante de las recurrencias, para administrar el antibiótico más adecuado. Si el agente causante es *S. pneumoniae* se hará profilaxis con penicilina G procaína (600.000-1.200.000 UI/día i.m.). En España hay un gran número de cepas resistentes a la penicilina, por lo que en vez de penicilina podría emplearse ceftriaxona junto con la vacuna antineumocócica .

19. NEUMONIA

Caracterizadas por infección del parénquima pulmonar. Puede ser producida por bacterias, micoplasmas, clamidias, rickettsias, virus, hongos y parásitos.

19.1. Etiología

a) Edad pediátrica

- | | |
|-------------------|--|
| — Neonatos: | — <i>S. agalactiae</i> |
| | — <i>E. coli</i> |
| — Niños < 5 años: | — <i>S. pneumoniae</i> |
| | — <i>H. influenzae</i> tipo B |
| | — <i>C. trachomatis</i> |
| | — <i>S. aureus</i> |
| | — Virus: Virus sincitial respiratorio (VRS), adenovirus, parainfluenza |
| — Niños > 5 años: | — <i>S. pneumoniae</i> |
| | — <i>M. pneumoniae</i> |

b) Adulto sano

Los más frecuentes son *S. pneumoniae*, *H. Influenzae*, *Mycoplasma*.

Menos frecuentes: *Legionella* y *Chlamydia spp.*, *S. pyogenes*, *N. meningitidis*, *S. viridans*.

c) Paciente con enfermedad de base

— Bronquitis crónica o colonización faríngea por BGN (en pacientes diabéticos, alcoholismo crónico, ancianos):

- *pneumoniae*
- *H. influenzae*
- *B. catarrhalis*
- BGN : *Klebsiella spp.*, *E. coli*
- *S. aureus*

— Antecedentes de aspiración: neumonía por anaerobios (*Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*).

— SIDA:

- *S. pneumoniae*
- *H. influenzae*
- *P. aeruginosa*
- *R. equi*
- *P. carinii*

19.2. Clínica

Tradicionalmente se han clasificado las neumonías en típicas y atípicas, según su modo de presentación.

La neumonía típica se caracteriza por inicio súbito de fiebre, tos con esputo purulento herrumbroso y dolor torácico de características pleuríticas. A la exploración, aparecen signos de consolidación pulmonar (crepitantes, aumento de las transmisiones vocales, matidez a la percusión). Suele estar producido por bacterias, con mayor frecuencia *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.

La neumonía atípica se caracteriza por inicio gradual, tos no productiva y síntomas generales (mialgias, cefalea, síntomas gastrointestinales). A la exploración únicamente aparecen crepitantes, y, sin embargo, en la radiografía sí aparecen infiltrados pulmonares. Puede ser producida por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y *Chlamidia pneumoniae* (en conjunto producen el 10-20% de

los casos de neumonías extrahospitalarias), así como *Pneumocystis carinii* en los pacientes con infección por VIH.

19.3. Diagnóstico

Análítica general: Hemograma, fórmula leucocitaria (leucocitosis, neutrofilia y/o desviación izquierda sugieren infección bacteriana, excepto en recién nacidos), VSG, y, según la gravedad de la clínica, una gasometría. Los estudios microbiológicos incluirán: Muestra de esputo para tinción de Gram, que es significativa si se observan en una muestra válida, 10 ó más bacterias por campo con morfología sospechosa de neumococo (cocos grampositivos en cadena). El aislamiento del agente causante (p.e. *S. pneumoniae*) en cultivo permite realizar un antibiograma (sensibilidad del microorganismo a los distintos antimicrobianos). Pruebas serológicas de detección de antígeno (aglutinación del látex) para *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* en suero y otros líquidos, y VRS en frotis faríngeo.

La radiografía de tórax confirmará el diagnóstico de neumonía. La neumonía neumocócica suele presentar el aspecto de consolidación lobar. Las neumonías estafilocócicas suelen ser bilaterales, y con cavitaciones. *Klebsiella* origina consolidación de un lóbulo superior con abombamiento de la cisura hacia abajo. *Pneumocystis carinii* da un patrón intersticial bilateral.

Hasta en 30-50% de los neumonías extrahospitalarias aparecen derrames pleurales, siendo aconsejable realizar una toracocentesis diagnóstica en los pacientes en que este derrame es importante o no evolucionan correctamente con el tratamiento. En estos casos se practicarán hemocultivo y cultivo del líquido pleural.

19.4. Tratamiento

Medidas generales: corregir la hipoxemia administrando oxigenoterapia (ventilación mecánica si $PO_2 < 60$ mm. Hg y FIO del 40%, acidosis respiratoria con ventilación paradójica). Controlar el estado de hidratación. La fiebre es el mejor parámetro de respuesta al tratamiento, por lo que administrar paracetamol o ácido acetil-salicílico sólo si es alta o la taquicardia compromete la función cardíaca.

a) Edad pediátrica

Hasta que se aísle el agente causante se administrará tratamiento empírico: En niños de 1 mes - 5 años: amoxicilina-clavulánico o cefalosporinas de 3ª generación. En niños de 1-3 meses sin fiebre pero con infiltrados en Rx se puede administrar un macrólido. En los niños menores de 2 años que requieran el ingreso hospitalario, el agente etiológico más probable es el VRS. En los mayores de 5 años:

amoxicilina + macrólido durante 10-14 días. Un 10-12% de *S. pneumoniae* son resistentes a los macrólidos de 14-15 átomos, por lo que no se aconseja emplearlos como tratamiento único.

b) Adulto

El tratamiento inicial de la neumonía suele ser empírico, si bien la tinción de Gram puede orientarlo. El tratamiento empírico debe cubrir siempre el neumococo, por ser el germen más frecuente.

— Neumonía extrahospitalaria en pacientes sin enfermedades subyacentes, menores de 60 años: La etiología más frecuente es *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, y *Chlamydia pneumoniae*. Tto: eritromicina (500 mg/ 6 h), claritromicina (250 mg /12 h), roxitromicina (150 mg/12 h) o azitromicina.

— Neumonía extrahospitalaria con enfermedades subyacentes o en pacientes mayores de 60 años: La etiología son los mismos gérmenes que en el anterior caso además de los gramnegativos y *S. aureus*. Indicados cefalosporina de 2ª generación, trimetoprim-sulfametoxazol o amoxicilina-clavulánico, asociados a eritromicina si se sospecha legionelosis.

— Neumonía extrahospitalaria en pacientes que precisan hospitalización: Pueden ser de etiología polimicrobiana. Son criterios de hospitalización: edad superior a 65 años, inmunosupresión, alcoholismo, enfermedad crónicas (diabetes mellitus, EPOC, insuficiencia renal, etc:), hipoxemia, frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones/minuto o tensión arterial sistólica <90 mmHG. Tto: cefalosporina de segunda o tercera generación, o amoxicilina-clavulánico asociados a eritromicina si se sospecha legionelosis.

— Neumonía extrahospitalaria con características de gravedad: Macrólido asociado a cefalosporina de tercera generación con actividad antipseudomona (ceftazidima) y un aminoglucósido.

— Neumonía intrahospitalaria: Suele ser producida por gérmenes gramnegativos, incluida la pseudomona, y menos frecuentemente, por el estafilococo. Tto: cefalosporina de tercera generación con actividad antipseudomona asociado a un aminoglucósido.

Con el tratamiento, la fiebre suele desaparecer en los tres primeros días, pudiendo persistir los infiltrados radiológicos bastante más tiempo.

Dado que el neumococo continúa siendo el patógeno bacteriano más frecuente en todos los estudios de neumonía, se recomienda la administración de vacuna antineumocócica en los pacientes de riesgo.

— Neumonía aspirativa: Penicilina G o clindamicina. Si el paciente está hospitalizado, hay que ampliar cobertura para cubrir bacilos gramnegativos y *S. aureus*.

— El estado del paciente requiere ingreso en UCI cuando la frecuencia respiratoria > 30/min; PO₂ < 60 mm. Hg con FIO₂ del 21%; hipotensión, insuficiencia renal o disminución del nivel de conciencia; afectación bilateral o progresiva en los dos primeros días del tratamiento. Tratamiento: Cefalosporina de 3ª o 4ª generación más ofloxacino oral o intravenoso o eritromicina.

20. ORINA: CISTITIS, PIELONEFRITIS, PROSTATITIS

20.1. Etiología

— Infección urinaria no complicada: *E. coli* (80%), otros BGN (*P. mirabilis*, *Klebsiella spp.*) y *S. saprofiticus*.

— En pacientes sometidos a instrumentación uretral o que han recibido antibióticos, aumenta la frecuencia de infección por BGN (distintos a *E. coli*), cepas multirresistentes, enterococos, *S. aureus* y *S. epidermidis*.

— En embarazadas y recién nacidos: *S. agalactiae*.

— En pacientes con sonda uretral permanente, especialmente si son diabéticos o reciben tratamiento con antibióticos o con corticoides: *Candida spp.*.

20.2. Claves diagnósticas

Cistitis: Esterasa leucocitaria positiva, examen del sedimento urinario (piuria), detección de nitratos en orina (especificidad de más del 90%). Urocultivo: en caso de infección recurrente o factores de riesgo.

Pielonefritis aguda: Esterasa leucocitaria, sedimento urinario (detectan piuria). Tinción de Gram de una muestra de orina sin centrifugar; urocultivo inicial y a las 72 horas, aislamiento del microorganismo y antibiograma.

Prostatitis: Si es crónica: Examen microscópico directo de la secreción prostática obtenida por masaje transrectal. Cultivos cuantitativos de orina: a) al comienzo de la micción (microorganismos de uretra y/o vejiga); b) del chorro medio (microorganismos de la vejiga); c) de la secreción prostática obtenida por masaje transrectal o muestra de semen (microorganismos procedentes de próstata); d) orina obtenida inmediatamente después del masaje (microorganismos de la próstata y/o vejiga). Ecografía prostática transrectal si se sospecha prostatitis aguda con absceso prostático.

20.3. Tratamiento

Cistitis: En pacientes sin riesgo de colonización bacteriana renal: fluoroquinolona o betalactámico (amoxicilina-clavulánico, cefalosporina de 1ª o 2ª genera-

ción) oral durante tres días. No está indicado urocultivo de control. En pacientes con riesgo de colonización renal o mujeres que usen diafragma: fluoroquinolona o betalactámico, oral durante 10 días. Practicar urocultivo de control a las 2-3 semanas.

Pielonefritis aguda: Si no hay enfermedad de base ni afectación importante del estado general tratamiento domiciliario: cefalosporina oral (cefixima, ceftibuteno) o intramuscular (cefonicid, ceftriaxona) junto con un aminoglucósido intramuscular en dosis única diaria durante 10-14 días. Ingreso hospitalario si el paciente presenta una enfermedad de base, o mal estado general o se trata de una mujer joven embarazada. A) Sin riesgo de infección por microorganismos multiresistentes y estabilidad hemodinámica: cefalosporina de 3ª generación, aztreonam o un aminoglucósido i.m. o i.v. en dosis única diaria. B) Si existe riesgo de infección por microorganismos multiresistentes y/o inestabilidad hemodinámica: cefalosporina antipseudomonas o aztreonam, asociados a ampicilina, monoterapia con imipenem o piperacilina-tazobactam.

Prostatitis: Aguda: Cefalosporina de 3ª generación, aztreonam o un aminoglucósido, asociados a rifampicina (si en el gram se observan cocos positivos). En infecciones secundarias al empleo de sonda vesical administrar un antibiótico antipseudomonas: Aztreonam, ceftazidima, cefepima más ampicilina o monoterapia con piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem. Pasado el período crítico: Tratamiento por vía oral dependiendo del microorganismo aislado y su antibiograma. Trimetoprim, fluoroquinolonas, rifampicina y macrólidos son los que mejor difunden a la secreción prostática. El tratamiento se mantendrá al menos un mes, para evitar la cronificación.

Crónica: El tratamiento depende del microorganismo aislado. Si se administra una fluoroquinolona el tratamiento se mantendrá al menos 4 semanas, y si se opta por el cotrimoxazol, durante 3 meses. Si el tratamiento fracasa, se mantendrá por un tiempo más prolongado o se tratará de evitar el paso de bacterias a la orina (tratamiento supresor), administrando cotrimoxazol, una fluoroquinolona o bien nitrofurantoína.

Tanto en la prostatitis aguda como en la crónica se recomiendan urocultivos de control al menos a los 15 días y al mes de haber finalizado el tratamiento.

21. INFECCIONES OROFACIALES

21.1. Clasificación y etiología

Dentro de las infecciones inespecíficas de la cavidad oral más relevantes se pueden clasificar en tres apartados:

- a) Caries dental y sus complicaciones.
- b) Infecciones periodontales y periimplantarias
- c) Otros trastornos.

a) Caries dental y sus complicaciones

La caries consiste en la desintegración y disolución patológicas del esmalte y de la dentina dental. El principal agente patógeno de este trastorno es el *Streptococcus mutans*, que produce ácido láctico, en el proceso de síntesis de polisacáridos extracelulares a partir de mono y disacáridos. Mientras que aquél interviene en la desmineralización del diente, los polisacáridos conforman la placa dental y favorecen la proliferación bacteriana y su adhesión a la superficie dental. Otras bacterias que pueden participar en la inducción de caries del esmalte son *A. viscosus* y *Lactobacillus spp.*. Aquéllas que pueden inducir la caries radicular, aparte de *S. mutans* y *A. Vicosus* son *S. sanguis*, *Capnocytophaga spp.* y más raramente lactobacilos. Finalmente, *S. viridans* junto a *S. mutans* están implicados en la caries de la dentina.

La pulpitis aparece fundamentalmente como complicación de una caries. Otras causas son los traumatismos, los defectos anatómicos, las intervenciones quirúrgicas, y otras infecciones (osteomielitis, abscesos periapicales, etc.). Como la pulpa esta rodeada por dentina, una reacción inflamatoria suele conllevar la necrosis. Los gérmenes especialmente patógenos son: *S. aureus*, estreptococos (grupo *milleri* y *oralis*), *Peptostreptococcus spp.*, *Actinomyces spp.*, *Eubacterium spp.*, *Capnocytophaga spp.*, *Campylobacter spp.*, *E. corrodens*, *Porphyromonas spp.* y *Prevotella spp.*.

Como complicaciones de la pulpitis citar el absceso periapical (cuyos principales patógenos son *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Peptoestreptococcus spp.*, y *S. viridans*), la periodontitis apical, las alteraciones óseas (osteomielitis, osteítis, periostitis, absceso subperióstico) y la celulitis-fascitis, cuyos gérmenes más frecuentes son los citados para la pulpitis. Se debe señalar que las enfermedades infecciosas en fase precoz. con infiltración tisular, pero sin formación de abscesos, se suelen conocer como celulitis. De todas formas, estos procesos pueden también presentarse tras un traumatismo dental o por la localización periapical de microorganismos.

b) Infecciones periodontales y postimplantarias

Comprendería las infecciones que afectan a los tejidos que rodean y sostienen el diente: encía, hueso alveolar, ligamento periodontal y cemento.

La gingivitis es la inflamación de la encía. Aparte de los signos clásicos de inflamación se aprecia hemorragia tras traumatismos mínimos. La principal causa es la higiene insuficiente. En la gingivitis por placa bacteriana los gérmenes más representativos que se asocian a la infección son *Streptococcus spp.*, *Actinomyces spp.* y *Fusobacterium spp.*.

La periodontitis consiste en la progresión de la gingivitis hasta el punto en que se inicia la pérdida de hueso de soporte. Es la primera causa de caída de dientes en el adulto. Existen tres grupos principales: Periodontitis de aparición temprana (localizada o generalizada), periodontitis del adulto y periodontitis necrotizante (PUNA).

La periodontitis localizada de aparición temprana tiene como principal patógeno el *A. actinomycetemcomitans*. Los gérmenes que más frecuentemente causan la periodontitis generalizada juvenil y la del adulto son *P. gingivalis* y *P. intermedia*. Citar también junto a las dos anteriores a *B. forsythus* para la forma del adulto, así como *T. denticola* para las formas rápidamente progresivas. Para la PUNA hay que mencionar a los treponemas orales y a *P. intermedia*. Esta con *Fusobacterium spp.*, *A. actinomycetemcomitans*, etc., son los principales causantes de la PUNA asociada a la infección por VIH.

La acumulación de placa puede originar inflamación marginal alrededor de los implantes, al igual que ocurre alrededor de los dientes. Esta periimplantitis suele asociarse a *F. nucleatum*, *P. intermedia*, *P. melaninogenica*, etc..

Los abscesos periodontales son complicación de las alteraciones antes citadas y, por lo tanto, contienen los gérmenes que las producen.

c) Otros trastornos

Entre los agentes infecciosos que se relacionan con la estomatitis destacan: estreptococos, gonococos, fusospiroquetas, *C. albicans*, *C. diphtheriae*, *T. pallidum*, *M. tuberculosis* y los virus herpes simple, *Coxsackie*, sarampión y mononucleosis infecciosa. Destaca por su elevada prevalencia estos últimos años, el muguet, causado por *C. albicans*, y que es frecuente en niños y en pacientes inmunodeprimidos. La glositis se asocia a los mismos gérmenes antes mencionados.

Finalmente, dentro de las infecciones de las glándulas salivales (sialadenitis), destacar la parotiditis, que aparte de poder ser vírica (virus de las paperas, citomegalovirus, etc.), puede también tener una etiología bacteriana, fundamentalmente por *S. aureus*.

21.2. *Tratamiento*

Consiste en la realización de técnicas quirúrgicas o/y la antibioterapia. Por lo general ésta estará, entre otras cosas, indicada cuando exista fiebre séptica o haya signos de septicemia. No lo estará, en cambio, en algunos procesos dentales como la caries. De hecho, el tratamiento de ésta, las pulpitis, los abscesos periapicales, la gingivitis y la periodontitis se basa en medidas locales como la extirpación de un diente o el relleno del canal canalicular.

Aunque los antibióticos *a priori* por sí solos no pueden resolver la enfermedad periodontal, son eficaces en casos de periodontitis juvenil localizada en sus primeras fases. Por lo demás, se puede considerar su empleo en los trastornos periodontales cuando a pesar de un adecuado tratamiento local e higiene personal no se consigue parar la progresión de la enfermedad. Debido a que es imposible suprimir la flora microbiana oral, lo que se persigue en este caso es cambiarla por otra compatible con la salud. Así pues, en el caso de las periodontitis que requieren tratamiento antibiótico, la combinación de amoxicilina-clavulánico con metronidazol es la de primera elección, pudiendo prescribir clindamicina o tetraciclinas si no se pueden administrar los anteriores. La antibioterapia es estrictamente necesaria en la gingivitis ulceronecrótica aguda (GUNA), en la que se considera de primera elección el metronidazol a dosis de 250 mg/8 h durante 10 días. Otros antibióticos con buenos resultados son las penicilinas y la clindamicina.

En algunas ocasiones, como en la celulitis, se podrá intentar hacer sólo tratamiento antibiótico. En aquel caso concreto se valorará la situación uno o dos días después del inicio de su administración, planteándose la cirugía según los hallazgos y la presencia o no de un absceso. Los abscesos y todos los procesos con diseminación rápida de la infección deberán ser intervenidos, con abertura y drenaje de la zona infectada. En este caso, el tratamiento combinado con antibióticos antes de la cirugía puede mejorar el estado del paciente, acortar la duración de la infección y reducir el riesgo de bacteriemia,

Se tomarán muestras para cultivo y antibiograma cuando se drena un absceso en las infecciones graves y con diseminación rápida, si existen sospechas de compromiso en las defensas del paciente, así como en la infección postoperatoria, las infecciones respiratorias o recidivantes, o cuando se sospecha de determinadas infecciones específicas como actinomicosis y tuberculosis. Si se inicia el tratamiento sin estos resultados, se podrá cambiar posteriormente de fármaco según los resultados del antibiograma.

Aunque la penicilina se ha utilizado tradicionalmente para la terapia de las infecciones odontogénicas, el aumento de las resistencias a los β -lactámicos (sobre

todo con *Staphylococcus*) hace que se desaconseje actualmente su prescripción. De hecho, se ha notificado una proporción de resistencias a la penicilina en hasta el 45 % de los microorganismos aislados. Existe, en cambio, baja tasa de resistencias de estos gérmenes con otros antibióticos. Actualmente, la terapia antimicrobiana de primera elección de la infección odontogénica consiste en la administración de amoxicilina/ac. clavulánico, aunque algunos autores sólo recomiendan el empleo de esta combinación en las formas clínicas más intensas, utilizando amoxicilina o ampicilina en las infecciones odontógenas agudas con sintomatología más solapada.

Como alternativa a los anteriores se podría administrar, metronidazol, clindamicina o macrólidos. Metronidazol es muy eficaz frente a los anaerobios, pero no frente a los aerobios más prevalentes de la patología periapical (estafilococos y estreptococos). La combinación de éste con espiramicina es de gran eficacia, aunque menor que la de amoxicilina/ac. clavulánico en algunos procesos. La clindamicina es un antibiótico efectivo contra los anaerobios y la mayoría de los aerobios participantes en las infecciones odontogénicas. Sin embargo, no es eficaz contra ciertos bacilos gramnegativos como *E. corrodens* y especies *Capnocytophaga*, que pueden participar también en las infecciones odontogénicas. Con respecto a los macrólidos y las tetraciclinas (doxiciclina incluida), en recientes trabajos se han descrito tasas cada vez más elevadas de resistencias. Por último, el ciprofloxacino, aún siendo altamente eficaz contra gérmenes aerobios, es ineficaz frente a los anaerobios.

En el caso de osteomielitis aguda se podrá utilizar exclusivamente la antibioterapia, requiriéndose sólo la incisión y drenaje quirúrgicos cuando se formen abscesos. En la crónica se deberán realizar tanto cirugía como tratamiento con antibióticos. En muchos casos será necesaria la intervención quirúrgica para que desaparezca o no recidive la infección. Aunque el tratamiento de las osteomielitis debe basarse en los resultados del cultivo y del antibiograma, muchas veces se deberá elegir un antibiótico a ciegas. Como esta infección es una enfermedad polimicrobiana, en que la mayoría de los gérmenes son sensibles a la penicilina, se recomienda el uso de penicilina G (2 millones de unidades endovenosas cada 4-6 horas durante 2-3 días), seguido, si los resultados son favorables, de penicilina V (500 mg/4 h durante 14-28 días). Ante el hallazgo de abundantes grampositivos es aconsejable asociar a la anterior una penicilina antiestafilocócica (oxacilina, cloxacilina). Un fármaco de segunda elección, si existe resistencia o alergia a la penicilina, es la clindamicina. También se han propuesto cefazolina, eritromicina, metronidazol, ticarcilina, amoxicilina/ac. clavulánico, carbapenems, vancomicina y fluoroquinolonas (ciprofloxacino).

22. OSTEOMIELITIS

22.1. Etiología

a) Diseminación hematógica

Se afectan los huesos largos.

— Niños < 1 año: *S. aureus*, *S. agalactiae*, *E. coli*.

— Niños de 1-10 años: *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*.

— Niños > 10 años: *S. aureus*, *Streptococcus spp.*, *H. influenzae*.

— Adultos, incluyendo adictos por vía parenteral (En ADVP puede afectarse cualquier hueso: clavícula, vértebras, costillas): *S. aureus*, ocasionalmente BGN y estreptococos.

— Osteomielitis en pacientes con anemia de células falciformes: *Salmonella spp.*, *S. aureus*, coliformes.

b) Infección a partir de un foco séptico contiguo

— Fractura abierta o cirugía: los huesos afectados serán los largos.

— Úlcera de decúbito: Sacro y fémur.

— Infección dental, sinusitis: Huesos de la cara.

— Insuficiencia vascular (diabetes, arterioesclerosis): Huesos del pie.

Etiología: *S. aureus*, *S. epidermidis*, BGN, microorganismos anaerobios.

— Herida punzante en la planta del pie: Etiología: *P. aeruginosa*.

— En las osteomielitis secundarias a mordedura animal debe sospecharse infección por *Pasteurella multocida*.

22.2. Claves diagnósticas

La identificación del microorganismo se hará mediante hemocultivos, tinciones y cultivo del material obtenido por aspiración o biopsia del hueso; Rx del hueso afectado (engrosamiento y/o elevación del periostio).

22.3. Tratamiento

Cirugía, tanto en la osteomielitis aguda como en la crónica. Aspiración del material purulento, desbridamiento y extirpación del material necrosado y de los sequestratos óseos.

En niños menores de 5 años, inmunodeprimidos o pacientes con anemia de células falciformes, hasta conocer la etiología: cloxacilina i.v. (150-200 mg/kg/4 h) junto a cefalosporinas de 3ª generación (cefotaxima, 2 g/8 h i.v.); el tratamiento se mantendrá durante 21 días.

Osteomielitis hematógena: cloxacilina asociada o no a un aminoglucósido. La duración será de 4-6 semanas, los primeros 15 días por vía parenteral y, posteriormente, por vía oral, si es posible. Alternativas a la cloxacilina son vancomicina, clindamicina y cefazolina.

En las secundarias a insuficiencia vascular o úlceras de decúbito: ciprofloxacino asociado a metronidazol (250-500 mg/8 h) o clindamicina (300 mg/8 h).

En la osteomielitis secundaria a fractura abierta o por infección de la prótesis: cloxacilina más cefotaxima.

23. OTITIS MEDIA Y SINUSITIS AGUDA

23.1. Etiología

	Aguda	Crónica
Frecuentes:	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	
Menos frecuentes:	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i> BGN <i>M. catarrhalis</i>	Bacterias anaerobias BGN (<i>Proteus spp.</i>) Hongos: (<i>Aspergillus spp.</i> , <i>Mucor</i>)

Los bacilos gramnegativos son responsables de la otitis en el recién nacido y la sinusitis en pacientes con fibrosis quística (*P. aeruginosa*), intubación nasal o con sonda nasogástrica. Los hongos en pacientes sanos pueden causar sinusitis crónica y en pacientes inmunodeprimidos formas agudas.

23.2. Claves diagnósticas

a) Otitis media

— Aguda en niños: Incidencia en invierno, dolor, síntomas respiratorios, fiebre en ocasiones. Exploraciones: Impedancia acústica, otoscopia, timpanometría.

— Aguda en el adulto: Dolor, hipoacusia, síntomas respiratorias. Exploraciones similares a los niños y timpanocentesis si es necesario.

— Crónica: Adenoides en niños, otitis media recurrente o de larga evolución. Exploraciones: Timpanocentesis y cultivo.

b) Sinusitis

— Aguda: Clínica. Antecedentes previos de resfriado o gripe, anomalías anatómicas, caries y extracciones dentarias. Exploración: Transiluminación; Rx, (senos opacificados); punción-aspiración y cultivo en niños y adultos resistentes al tratamiento.

— Crónica: Antecedentes de sinusitis agudas previas; Rx (normal o engrosamiento de la mucosa).

23.3. Tratamiento

En la otitis media aguda: amoxicilina/ac. clavulánico (500-125 mg/8 h), ampicilina-sulbactam (750 mg/12 h) o cefuroxima-axetil (500 mg/12 h). En alérgicos a la penicilina administrar azitromicina (500 mg/día), que tienen buena actividad frente a neumococo y frente a *H. influenzae*. Si existen factores de riesgo que se asocien a *S. pneumoniae* resistente a penicilina o fracaso terapéutico que haga sospechar de su presencia, puede ser aconsejable el empleo de amoxicilina (60-70 mg/kg de peso), ya que alcanza en el exudado del oído medio concentraciones superiores a la CMI de los neumococos con resistencia intermedia y es posible que con dosis más altas llegue a concentraciones semejantes a la CMI de neumococos con alta resistencia. El tratamiento en general se mantendrá durante 10-14 días.

Otitis media crónica: Si la infección no es grave se administrarán por vía oral y durante 3 semanas: amoxicilina/ac. clavulánico, ampicilina/sulbactám, ciprofloxacino asociado a clindamicina o metronidazol.

24. VAGINITIS

24.1. Etiología

Trichomonas spp., *Candida spp.* e infección mixta (vaginosis bacteriana) con participación de *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Mycoplasma hominis*.

24.2. Claves diagnósticas

Examen en fresco del flujo vaginal (leucocitos polimorfonucleares, *Trichomonas*), pH. Tinción de Giemsa (*Trichomonas*). Tinción de Gram (vaginitis inespecíficas, *Candida*). Examen con KOH.

Vaginitis candidiásica: Prurito, exudado espeso y blanquecino (pH < 4.5). Vaginitis por *Trichomonas*: Exudado copioso y espumoso (pH 5-7). Vaginosis bacteriana: Exudado mal oliente (pH 5).

24.3. Tratamiento

Infección por *Candida*: Descartar diabetes, embarazo, inmunosupresión, corticoterapia, antibioterapia o tratamiento con anticonceptivos. Ketoconazol o clotrimazol (óvulos vaginales). Si hay recurrencias es aconsejable el tratamiento de la pareja. Infección por *Trichomonas*: Metronidazol (no administrar durante el embarazo), amoxicilina/ac. clavulánico. Tratamiento de la pareja. Vaginosis bacteriana: Metronidazol 2 g v.o. en dosis única o bien 250 mg/8 h durante 7 días. Ornidazol o tinidazol también son un tratamiento válido. No está indicado tratar a la pareja salvo que exista balanitis.

25. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

25.1. Clasificación de la infección por el VIH criterios de definición del SIDA para adultos y adolescentes (1993)

Cifras de linfocitos CD4	Categorías clínicas		
	A	B	C (SIDA)
1. > 500 (> 29%)	A1	B1	C1
2. 200 - 499 (14 - 28%)	A2	B2	C2
3. <199 (SIDA) (< 14%)	A3	B3	C3

Las categorías C1, C2, C3, A3 y B3 se consideran pacientes afectados de SIDA.

a) Categoría A

Infección primaria, pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatías generalizadas persistentes (LGP).

b) Categoría B

Pacientes que hayan presentado o presenten las siguientes enfermedades:

- Angiomatosis bacilar
- “Muguet” (candidiasis oral)
- Candidiasis vulvovaginal persistente o que responde mal al tratamiento
- Displasia cervical - moderada/grave - o carcinoma *in situ*
- Fiebre > 38,5 °C o diarrea de más de un mes de evolución
- Leucoplasia oral vellosa
- Herpes zoster*
- Púrpura trombocitopénica idiopática

Listeriosis
Enfermedad inflamatoria pélvica, sobre todo si se complica con absceso tuboovárico
Neuropatía periférica

c) Categoría C

Se aplica a los pacientes que presenten o hayan presentado alguna de las siguientes complicaciones:

Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar
Candidiasis esofágica
Carcinoma invasivo de cérvix*
Coccidioidomicosis diseminada
Criptococosis extrapulmonar
Criptosporidiosis con diarrea de más de un mes
Infección por CMV en órganos que no sean hígado, bazo o ganglios linfáticos en un paciente de más de un mes de edad
Retinitis por CMV
Encefalopatía por VIH
Infección por virus *Herpes simplex* (VHS) que ocasione úlcera mucocutánea de más de un mes de evolución o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración en niños mayores de un mes
Histoplasmosis diseminada
Isosporidiasis crónica
Sarcoma de Kaposi
Linfoma de Burkitt
Linfoma inmunoblástico
Linfoma cerebral primario
Infección por *M. avium-complex* o *M. kansasii* diseminada o extrapulmonar
Tuberculosis pulmonar*
Tuberculosis extrapulmonar o diseminada
Infección extrapulmonar o diseminada por otras micobacterias
Neumonía por *P. carinii*
Neumonía recurrente *
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes de *S. typhi*

(*) Aceptadas por la OMS para Europa.

25.2. Infecciones oportunistas asociadas y su profilaxis

Agente	Clínica	Profilaxis	Comentario
<i>C. albicans</i>	Muguet Esofagitis	Nistatina o miconazol, tópico Anfotericina B/ imidazólicos orales	De por vida, intermitente
<i>Citomegalovirus</i>	Retinitis Enteritis Esofagitis	Ganciclovir o foscarnet	Toxicidad medular (ganciclovir)
<i>C. neoformans</i>	Meningitis, afectación pulmonar diseminada	Fluconazol	Tratamiento de por vida
<i>Criptosporidium</i>	Diarrea grave y prolongada	Ninguno con eficacia de- mostrada Evitar exposición	Transmisión fecal - oral
<i>Herpes simplex</i>	Afectación cutánea grave; diseminación	Aciclovir en periodos prolongados	Foscarnet si aparecen resistencias
<i>Isospora belli</i>	Diarrea grave	Cotrimoxazol	Tratamiento de por vida
<i>Pneumocystis carinii</i>	Neumonía intersticial, raro diseminación	Cotrimoxazol	Si se asocia dapsona protección cruzada para toxoplasmosis
<i>Salmonella spp.</i>	Septicemia, diarrea	Ciprofloxacino	
<i>Toxoplasma gondii</i>	Encefalitis, lesión intracerebral ocupante de espacio	Pirimetamina + sulfadiacina	Añadir ácido fólico al tratamiento
<i>Mycobacterium avium-complex</i>	Infección diseminada, afectación médula ósea pulmones, ganglios	Rifabutina	Probable protección frente tuberculosis
<i>M. tuberculosis</i>	Pulmonar; diseminada	Isoniacida	Durante un año, si PPD + o contacto con paciente bacilífero

25.3. Tratamiento de los pacientes VIH en situaciones especiales

a) Infección aguda

Es el estadio inicial, alto grado de replicación viral, viremia y diseminación a órganos linfoides.

Muchas veces es asintomática o se manifiesta como un síndrome mononucleósico.

Es recomendable evaluar el tratamiento con zidovudina (250 mg/12 h) en estos pacientes, la duración del tratamiento será al menos de 6 meses.

b) Embarazo

El riesgo de transmisión maternofetal de la infección por VIH está influido por múltiples factores (carga viral, características del virus, presencia o ausencia de anticuerpos neutralizantes de la madre, características del parto y duración del mismo) y es de un 25% aproximadamente. La mayor transmisión del VIH sucede en la última fase del embarazo y parto, aunque existe posibilidad de transmisión de la infección en cualquier momento del embarazo. Existen una serie de recomendaciones dadas por expertos del Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos sobre el tratamiento con zidovudina (AZT), para disminuir la transmisión maternofetal, que se pueden resumirse como sigue:

1. Embarazadas con linfocitos CD4 $>200/\text{mm}^3$, entre 13-34 semanas de embarazo, sin historia de uso extenso de antirretrovirales (> 6 meses): AZT 100 mg v.o., 5 veces al día. Valorar el riesgo-beneficio, ya que se desconocen las consecuencias a largo plazo de dicho tratamiento, aunque es esperable una disminución del riesgo de transmisión.

2. Embarazadas de más de 34 semanas de embarazo, sin historia de uso extenso de antirretrovirales: AZT 100 mg v.o., 5 veces al día, informando de que el tratamiento puede ser menos eficaz por haberse iniciado el tratamiento tardíamente.

3. Embarazadas con linfocitos CD4 $<200/\text{mm}^3$, (en situación similar al punto 1): Debería recomendarse AZT por la propia salud de la embarazada y deberían ser recomendados el tratamiento intraparto (AZT 2 mg/kg de peso i.v., a pasar en 1 hora, seguido de 1 mg/kg/h i.v., hasta que se corte el cordón umbilical) y neonatal (AZT en jarabe: 2 mg/kg, cada 6 h, durante 6 semanas, comenzando a las 8-12 horas del nacimiento) mientras no se disponga de más información. No obstante, se debe discutir el riesgo-beneficio con la paciente.

4. Embarazadas con historia de uso extenso de antirretrovirales (> 6 meses): Las recomendaciones no están basadas en la evidencia científica. Es prudente suspender el tratamiento antirretroviral en el primer trimestre del embarazo, individualizando posteriormente la actitud que se haya de seguir.

5. Embarazadas que conocen que están infectadas por el VIH durante el parto: Ofrecer a la paciente la posibilidad de tratamiento con AZT, si la situación clínica lo permite, intraparto y en el período neonatal, discutiendo con la paciente los beneficios y riesgos potenciales.

6. Niños nacidos de madres infectadas que no han recibido tratamiento intraparto con AZT: El médico debería ofrecer la posibilidad de tratamiento con AZT postparto, si la situación clínica lo permite y si el tratamiento con AZT puede iniciarse dentro de las primeras 24 horas desde el nacimiento, discutiendo el riesgo-beneficio con la madre. Si no se puede iniciar en las primeras 24 horas y la madre no ha recibido tratamiento intraparto, no existen datos a favor de recomendar el tratamiento para el niño.

c) Postexposición (exposición accidental)

De los estudios publicados sobre el tema, se deduce que el riesgo de adquisición de la infección por el VIH es del 0,2% tras la exposición parenteral, siendo el riesgo inferior tras la exposición mucocutánea. En la literatura publicada los factores que se han visto asociados a seroconversión son: exposición profunda, dispositivo contaminado por sangre del paciente, procedimientos que implican una aguja colocada directamente en una vena o en una arteria, enfermedad terminal del paciente fuente y falta de uso de AZT. Se ha visto además que hay más riesgo con sangre y líquido cefalorraquídeo, cuanto mayor es el volumen de fluido inyectado y si no se emplean guantes para protegerse.

Las conclusiones finales que pueden extraerse de lo hasta ahora estudiado son las siguientes:

1. No está definitivamente demostrada la eficacia del AZT en la profilaxis de la infección por VIH tras exposiciones accidentales.
2. Los estudios realizados en animales son contradictorios.
3. Todavía se desconocen los efectos secundarios a largo plazo. Estos son frecuentes (50-75%), obligando a suspender la medicación en un 20-30% de los casos.
4. Existen trabajadores sanitarios que han sufrido seroconversión a pesar de haber recibido profilaxis con AZT, lo que indica que la protección no es total.

Por lo tanto la decisión de tomar o no AZT después de una exposición accidental, debe ser una decisión del trabajador accidentado, previa información y valoración del tipo de accidente

Si el trabajador decide finalmente tomar AZT se recomienda iniciar el tratamiento lo más precozmente posible, con 200 mg/4 h, durante tres días, seguidos de 200 mg/4 h 5 veces al día (eliminando la dosis nocturna) durante 25 días más (total, 4 semanas) y realizar controles clínico-analíticos cada 2 semanas.

BIBLIOGRAFIA

1. Reynolds JEF. *Martindale. The Extra Pharmacopoeia*. 31ª Edición. Londres. The Royal Pharmacopoeia, 1996.
2. Urbano A, Caedellach F, Estruch R, Grau JM. *Datos esenciales en Medicina*. Barcelona. Farmacognosis, S.L., 1996.
3. Hernández M. Curvas y tablas de crecimiento. Bilbao. Fundación F. Orbe-gozo, 1988.
4. Trías R. Valoración y evaluación del anciano. En *El envejecimiento. Un enfoque multidisciplinario*. (Ed. Crespo D). Barcelona. JR Prous, S.A., 1997.
5. Taylor WJ, Diers Caviness MH. *A text book for the clinical application of therapeutic drug monitoring*. Irving. Abbott Laboratories, 1986.
6. Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, Prats G. *Guía de terapéutica anti-microbiana*. 8ª Edición. Barcelona. Masson, S.A., 1998.
7. Govantes J, Lorenzo P, Martín JJ, Martín J. *Manual Normon*. 6ª Edición. Madrid. Laboratorios Normon, S.A., 1990.
8. Sanford JP, Gilbert DN, Sande MA. *Guía de terapéutica antimicrobiana*. Madrid. Días de Santos, S.A., 1995.
9. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 4ª Edición. Baltimore. Williams & Wilkins, 1994.
10. Hansten PD, Horn JR, Koda-Kimble MA, Young LY. *Drug interactions & updates quarterly*. Vancouver. Applied Therapeutics, Inc., 1993.
11. Pelta R, Vivas R. *Reacciones adversas medicamentosas*. Madrid. Días de Santos, S.A., 1992.
12. Bascones A, Manso FJ. Aspectos diagnósticos y terapéuticos en las infecciones orofaciales. *Av. Odontoestomatol*. 1996; 12: 9-22.
13. Viccellio P. *Handbook of Medical Toxicology*. Boston. Little, Brown and Company, 1993.
14. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 13ª Edición. McGraw-Hill, Inc., 1994.
15. Azanza JR. *Guía práctica de la Farmacología del Sistema Nervioso Central*. 1ª Edición. Azanza J.R., 1997.
16. Velasco A, Lorenzo P, Serrano JS, Andrés-Trelles F. *Velázquez. Farmacología*. 16ª Edición. Madrid. Interamericana. McGraw-Hill, 1993.

17. Tatro DS. Interaction Facts. Edición 1999. St. Louis. Facts and Comparisons, 1998.
18. Información de medicamentos para el profesional sanitario. USP DI 1994. 14ª Edición. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1995.
19. Drug Facts and Comparisons. Edición 1999. St. Louis. Facts and Comparisons, 1998.
20. Gil López-Oliva A, García Mateos M, Portolés Pérez A, Vargas Castrillón E. Uso de fármacos en situaciones especiales. En *Guía Terapéutica para residentes. Hospital Clínico San Carlos*. (Ed. Estrada V, Portolés A). Madrid. Asercomi, S. L., 1996.

INDICE ANALITICO

Abdomen agudo, 735-736

Abejas, 668

Abetalipoproteinemia, 92, 136

Aborto, 783-785

clasificación, 783-784

Abrillantadores, 640

Abscesos

amebianos, 923

cerebrales, 921-922

etiología, 921

cutáneos, 928-930

etiología, 929

del suelo de la boca, 775

intraabdominales, 922-923

etiología, 922-923

pancreáticos, 742

pélvicos, 812, 815

periamigdalinos, 774-775

periapicales, 962, 964

periodontales, 963

perirrectales, 182

piosálpinx, 182

prostáticos, 182, 960

retrofaríngeos, 775

toma de muestra, 792

tuboováricos, 936-937

Absidia corymbifera, 910

Absorción intestinal, 279-283

Acantamoeba, 916

Acantocitos, 92

Accidente

cerebrovascular, 752-756

diagnóstico diferencial, 754

intravascular transitorio, 753

Acción dinámico específica, 196

Acebutolol, 388

empleo en el embarazo, 473

Aceite de cedro, 800

Aceites

y cremas, 651

minerales, 683

Acenocumarol, 428

Acetato, de

dinitro-butil-fenilo, 685

fenilmercurio, 687

trifenilestaño, 686

Acetazolamida, 132

empleo en el embarazo, 545

en glaucoma, 781

reacciones adversas, 541-543, 545

Acetilcolinesterasa específica, 109

Acetoheximida, 566

Acetona, 72, 623

Acetonitrilo, 652

Acíbar, 639

Aciclovir

empleo en el embarazo, 535

intoxicación, 538

reacciones adversas, 530-535

Acidemia isovalérica, 68

Acido

acético, 623

acetilsalicílico ver aspirina

acetoacético, 72, 105-106, 134, 693

hidratasa, 134

urinario, 75

5-aminosalicílico, 874

ascórbico, ver vitamina C

bórico, 623-624, 651

bromhídrico, 629

carbónico, 268

cianhídrico, 624-625, 683

cítrico, 177

clavulánico

amoxicilina, 820

reacciones adversas, 411

clorhídrico, 343, 347

clorosulfónico, 334

crómico, 629, 652
 débil, 335
 diclorofenoxiacético, 686
 dihidrofólico, 874
 etacrínico
 empleo en el embarazo, 545-546
 reacciones adversas, 542-543, 545
 fénico, 626-627
 fenoxiacético ver plaguicidas fito-hormonales
 fibrico, derivados del, 568-573
 efectos adversos, 568-571
 fluorhídrico, 347, 660
 fólico, 142, 636
 efectos adversos, 615
 interacciones, 616
 folínico, 635-636
 efectos adversos, 615
 fórmico, 635, 663
 fosfórico, 629, 689
 fuerte, 629-631
 β-hidroxibutírico, 105-106
 5-hidroxiindolacético, 85
 homogentésico, 68, 84
 homovalínico, 85
 iboténico, 702
 indolacético, 85
 láctico, 105, 627, 629
 lisérgico, 627
 margárico, 188
 micólico, 878
 mirístico, 140
 nalidíxico
 interacciones, 420
 reacciones adversas, 408
 nicotínico, 611-613
 nítrico, 627, 629, 692
 oxálico, 627-628, 656
 pantoténico, 143
 empleo en el embarazo, 616
 para-amidofenol-sulfónico, 640
 para-aminobenzoico, 873-874
 para-aminosalicílico, 879
 pírico, 628
 pipemídico, 424
 pirúvico, 105
 retinoico, 141, 611
 sulfhídrico, 628-629
 sulfosalicílico, 70
 sulfúrico, 629
 sulfuroso, 629
 tetrahidrofólico, 874
 tetrahidropteroico sintetasa, 874
 ticarcilina, 828
 tióctico, 704
 tranexámico, 776
 tribrómico, 629
 tricloroacético, 629
 úrico
 líquido sinovial, 160
 sérico, 125-127
 urinario, 68, 76, 81
 valproico, 150
 interacciones, 454-455, 458
 intoxicación, 461
 reacciones adversas, 448-451
 vanilmandélico, 85, 243-244
α-1 ácido glucoproteína, 119
Ácidos
 bilíares, 130
 grasos libres, 140
 urinarios, 85
Acidosis tubular renal, 132
 distal, 278
 proximal, 278
 tipo I ver distal
Acil-amido penicilinas, 817-818
Acil-ureido penicilinas, 818
Acinetobacter
 baumannii, 894
 calcoaceticus, 894
Aclaramiento renal, 275-277
 de creatinina, 78, 276, 277
 de inulina, 276
 de urea, 277
Acné, 904
Aconita, 631-632
Aconitina, 631-632
Acrilato etílico, 632
Acrivastina, 485
Acrodermatitis enteropática, 136
Acrodinia, 672
Acroleína, 664
Acromatopsia, 699
Acromegalia, 230, 232
ACTH, 231-232
 efectos adversos, 576, 578
 empleo en el embarazo, 578
Actinobacillus actinomycetemcomitans, 894, 963
Actinomicetos, 907-908
Actinomicosis, 907
Actividad de
 protrombina, 272
 renina plasmática, 242
Actividades
 básicas, 306-308
 instrumentales, 309
Actynomices israelii, 907
Adelfa, 632-633
Adenitis
 infecciosa, 924-925
 mesentérica, 894
Adenohipófisis, 229
Adenoma
 pituitario, 233
 tiroideo tóxico, 245
Adenosina, 720
 empleo en el embarazo, 395
 interacciones, 400
 reacciones adversas, 388, 394

- Adenosín-deaminasa**
 inmunodeficiencias, 286, 287
 líquido ascítico, 170
 líquido cefalorraquídeo, 155
 líquido pleural, 164
 plasmática, 108
- Adhesivos**, 662, 665
- Administración de fármacos, recomendaciones**, 351-374
 sonda nasogástrica, 368-370
 vía intraósea, 347
 vía oral, 351-361
 vía parenteral, 361-368
- Adonis**, 633
- Adrenalina**, 243-245
 anafilaxia, 724
 asma bronquial, 734
 parada cardiorrespiratoria, 723
 urinaria, 85
- Aerobios**, 883-902
 cocos
 gramnegativos, 887-888
 grampositivos, 883-886
 bacilos gramnegativos, 890-902
- Aeromonas**, 894
- Afasia**, 755
 de Broca, 755
 de Wernicke, 755
 global, 755
- Agammaglobulinemia**, 288
 congénita, 122
- Agar**
 chocolate, 802-803
 sangre, 794, 802-803
- Agnesia del cuerpo calloso**, 425
- Agente tensoactivo pulmonar**, 175
- Agentes alquilantes**, 495-496
- Agitación**, 350
 por tóxicos, 328
- Agranulocitosis**, 96
 antiinflamatorios no esteroideos, 376
- Agrobacterium radiobacter**, 895
- Agua**
 libre, 762
 oxigenada, 651
 salada, 336
- Aguarrás**, 656
- Aguja de Jamshidi**, 191
- Ajmalina**, 388
- Alanín-amino-transferasa**, 113-114
- Albendazol**, 917-918
- Albúmina**
 líquido cefalorraquídeo, 154
 plasmática, 117-119
 urinaria, 70
- Albuterol**, 730
- Alcaligenes xylosoxidans**, 895
- Alcalinización de la orina**, 343
- Alcalis fuertes**, 633-634
- Alcaloides de la vinca**, 496-497
- Alcalosis**
 metabólica, 79
 respiratoria, 731
- Alcanfor**, 626, 634, 651
- Alcaptonuria**, 84
- Alcohol**, 108
 alílico, 634-635
 amílico, 635
 etílico
 determinación, 151
 empleo en el embarazo, 548
 intoxicación, 558-559
 como antídoto, 340, 636
 concentraciones, 333
 isopropilo, 651
 magnesio, 134
 metílico, 634-636
 sólido, 674
- Aldolasa plasmática**, 108-109
- Aldosterona**, 241-243
- Alergenos**, 733
- Alfa-fetoproteína**, 143, 274
 líquido amniótico, 173
- Alfa-lipoproteínas**, 136
- Alfanatil-tiourea**, 697
- Alfentanilo**, 603
- Algoritmo de Karch y Lasagna**, 315
- Alimentos**, 636-638
- Alkil etoxilatos**, 653
- Alkil fosfatos**, 683, 689
- Alkil-aril**, 653
- Almejas**, 637
- Almorta**, 637-639
- Aloes**, 639, 656
- Alopecia por tóxicos**, 327
- Alopurinol**
 empleo en el embarazo, 463-464
 interacciones, 464
 intoxicación, 464
 reacciones adversas, 461-463
- Alprazolam**
 empleo en el embarazo, 561
 reacciones adversas, 559
- Alquitrán**, 680
- Alteraciones**
 de la serie roja, 91-95
 hidroelectrolíticas, 349
 leucocitarias, 95-98
 plaquetarias, 98
 por tóxicos, 328
 visuales, 324
- Alternaria alternata**, 914
- Aluminio**, 195
 fluoruro, 687
 óxido de, 633
 sales, 651
- Alveolitis alérgica extrínseca**, 913
- Amanitas**, 702
- Amanitoxina**, 702, 704
- Amantadina**

- empleo en el embarazo, 514
- interacciones, 514
- intoxicación, 515
- reacciones adversas, 511-513
- Amaurosis**, 779-782
- Ambú**, 722, 777
- Amebiasis**, 916
- Amigdalectomía**, 775
- Amigdalitis**, 925-926
 - palatina, 774
 - pulvécea, 894
- Amikacina**, 150
 - empleo en el embarazo, 415-416
 - farmacocinética, 850
 - generalidades, 850
 - micobacterias, 879
 - posología, 850
 - reacciones adversas, 406, 412
- Amilasa**
 - intestinal, 279
 - líquido ascítico, 170
 - líquido pleural, 164
 - pancreatitis aguda, 741
 - plasmática, 109
- Amilasuria**, 81
- Amiloidosis**, 192
 - renal, 71
- Amiloride**
 - reacciones adversas, 542-545
 - empleo en el embarazo, 546
- Aminoácidos plasmáticos**, 124-125
- Aminoaciduria**, 76, 83-84
 - hiperdibásica, 83
 - secundaria, 127
- Amniocentesis**, 173
- Aminofilina**
 - empleo en el embarazo, 618-619
 - interacciones, 619
- Aminoglucósidos**, 134, 846-859
 - clasificación, 847
 - combinación con otros antimicrobianos, 849
 - empleo en el embarazo, 415-416
 - estructura, 846
 - farmacocinética, 847-848
 - incompatibilidades, 849
 - interacciones, 419-423
 - mecanismo de acción, 847
 - mecanismos de resistencia, 848-849
 - reacciones adversas, 406-407, 409-410, 412-414
- Aminoglutetimida interacciones**, 500
- Aminopenicilinas**, 820
- Aminopterina**, 499
- 5-Aminosalicilato**, 739
- Amiodarona**, 388
 - empleo en el embarazo, 396-397
 - fibrilación auricular, 720
 - interacciones, 397-400
 - intoxicación, 405
 - reacciones adversas, 390-392, 394
- Amitriptilina**, 150
 - empleo en el embarazo, 437-438
 - interacciones, 440-442
- Amlodipino**, 472
- Amobarbital**, 149
 - empleo en el embarazo, 562
- Amoníaco**, 127, 633
 - intoxicación, 639
 - picaduras, 668
- Amónico, cloruro**, 343
- Amonios cuaternarios**, 651, 654
- Amoniuria**, 80
- Amoxapina**
 - empleo en el embarazo, 437-438
 - interacciones, 440
 - intoxicación, 442
- Amoxicilina**
 - empleo en el embarazo, 417
 - farmacocinética, 821
 - generalidades, 820
 - posología, 821
 - reacciones adversas, 407, 413
- AMP cíclico**, 130
 - urinario, 251
- Ampicilina**
 - empleo en el embarazo, 417
 - farmacocinética, 821-822
 - generalidades, 821
 - interacciones, 421
 - posología, 822
 - reacciones adversas, 407, 411, 413
- Amsacrina**, 497
- Anabolizantes**
 - interacciones, 582-583
 - intoxicación, 583
- Anaerobios**, 902-905
 - bacilos
 - gramnegativos, 904-905
 - grampositivos, 903-904
 - cocos
 - gramnegativos, 902
 - grampositivos, 902
 - cultivo, 792-793
 - uocultivo, 793
- Anafilaxia**, 407, 724
- Analgésicos**, 375-387
 - Efectos adversos, 375-377
 - factores, 375
 - en embarazo, 377-379
 - interacciones, 379-382
 - intoxicaciones, 382-387
- Análisis hematológico clínico**, 87-104
- Anamiria coccus**, 682
- Ancylostoma**
 - braziliensi*, 918
 - duodenale*, 918
- Andrógenos**, 240-241
- Androsterona**, 82
- Anemia**, 91-94
 - aplástica

- por benceno, 681
- por IECAs, 471
- de células falciformes, 73, 92, 128
- ferropénica, 123
- perniciosa, 93, 290
- Anencefalia**, 119, 143, 173-174, 258
- Aneurisma**
 - de aorta, 725-727
 - abdominal, 736
 - ventricular, 717
- Anfenicoles**, 855-857
- Anfetaminas**, 149
 - empleo en el embarazo, 549
 - intoxicación, 554-555
- Anfotericina B**, 815
 - empleo en el embarazo, 490
 - indicaciones, 910-914
 - intoxicación, 492
 - reacciones adversas, 488-490
- Angéñtis necrotizante**, 407
- Angina de**
 - Ludwig, 775
 - pecho, 713-715
 - inestable, 715
 - de Prinzmetal, 713
 - Vincent, 797
- Angiodisplasia**, 743
- Angioedema**, 407, 776
- Angiografía**
 - mesentérica, 741
 - celíaca, 741
- Angiomatosis bacilar**, 908, 969
- Angioplastia transluminal coronaria**, 716
- Angiostrongylus*, 918
- Anhídrido**
 - arsenioso, 642, 684
 - carbónico, 639-640
 - nítrico, 640
 - nitroso, 640
 - sufuroso, 640
- Anilina**, 640, 676, 683
- Anillos de Cabot**, 93
- Anion gap**, 270, 678, 748
- Anisakis**, 918
- Anomalia de**
 - May-Hegglin, 97
 - Pelger-Huet, 97
 - Undritz, 97
- Anquilostomiasis**, 918
- Ansamicinas**, 872-873
- Ansiofíticos**, 559-564
- Antabús por metronidazol**, 507
- Antagonistas**
 - 5-HT3
 - empleo en el embarazo, 446
 - interacciones, 446-447
 - reacciones adversas, 444-445
 - de los receptores α -adrenérgicos, 473
 - intoxicación, 481
 - del calcio
 - angor, 714
 - empleo en el embarazo, 472-473
 - intoxicación, 480-481
 - reacciones adversas, 466-470
- Antazolina**, 486
- Antiácidos**, 525-526
- Antiarrítmicos**, 387-406
 - clasificación, 388
 - del grupo IA
 - empleo en el embarazo, 395-396
 - intoxicación, 403
 - reacciones adversas, 388-394
 - del grupo IB
 - empleo en el embarazo, 396
 - intoxicación, 404
 - reacciones adversas, 389-394
 - del grupo IC
 - empleo en el embarazo, 396
 - intoxicación, 404-405
 - reacciones adversas, 389, 391-393, 395
 - del grupo II
 - empleo en el embarazo, 396
 - intoxicación, 405
 - reacciones adversas, 389-395
 - del grupo III
 - empleo en el embarazo, 396-397
 - intoxicación, 405
 - reacciones adversas, 390-395
 - del grupo IV
 - reacciones adversas, 390-392, 394
 - empleo en el embarazo, 397
 - intoxicación, 405-406
 - reacciones adversas, 388-395
- Antibióticos**, 406-425
 - antracilínicos, 496
 - asociaciones, 813-816 sinergismo, 816
 - bactericidas, 815-816
 - bacteriostáticos, 816
 - elección, 809-811
 - empleo en el embarazo, 415-419
 - interacciones, 419-424
 - intoxicación, 424-425
 - normas generales de empleo, 809-816
 - reacciones adversas, 406-415
 - toxicidad, 812-813
 - tratamiento de presunción, 811
 - vía de administración, 813
 - vía intratecal, 813
- Anticoagulante lúpico**, 103
- Anticoagulantes**, 345, 425-430
 - efectos adversos, 425-426
 - empleo en el embarazo, 426
 - interacciones, 426-429
 - intoxicación, 429-430
- Anticolinérgicos**, 515-516
- Anticonceptivos**, 134, 730
 - empleo en el embarazo, 431
 - interacciones, 431-432
 - intoxicación, 432
 - reacciones adversas, 430-431

Anticongelantes, 635, 659

Anticuerpos

- anticardiolipina, 103-104
- anticélulas parietales, 290
- anticentrómero, 290
- antifactor intrínseco, 290
- antifosfolípido, 103-104
- antimicrosomales, 249, 274
- antimiocardio, 717
- antimitocondriales, 274, 290
- antimúsculo liso, 274
- antinucleares, 161, 165, 273, 290
- antiproteína de membrana hepatocitaria, 274
- antitiroglobulinas, 249
- estimulantes del tiroides, 249
- inhibidores de la TSH, 249

Antidepresivos, 433-444

- empleo en el embarazo, 437-438
- interacciones, 438-442
- intoxicaciones, 442-444
- reacciones adversas, 433-437
- tríclicos
 - alteraciones electrocardiográficas, 331
 - interacciones, 438-441
 - intoxicación, 347, 442-443
 - reacciones adversas, 433-435

Antídotos, 339-342

Antieméticos, 232, 444-447

- empleo en el embarazo, 446
- interacciones, 446-447
- intoxicación, 447
- reacciones adversas, 444-446

Antiepilepticos, 447-461

- empleo en el embarazo, 452-454
- interacciones, 454-459
- intoxicación, 459-461
- reacciones adversas, 447-451

Antígeno

- carcinoembrionario, 145-146
- de cápside viral, 806
- polipeptídico tisular, 147
- prostático específico, 146

Antigotosos, 461-466

- efectos adversos, 461-463
- empleo en el embarazo, 463-464
- intoxicación, 464-466

Antihipertensivos, 466-484

- efectos adversos, 466-472
- empleo en el embarazo, 472-475
- intoxicación, 480-484

Antihistamínicos

- H₁, 484-488
 - efectos adversos, 484-485
 - empleo en el embarazo, 486-487
 - interacciones, 487
 - intoxicación, 487-488
- H₂
 - intoxicación, 529-530
 - reacciones adversas, 525-527

Antiinflamatorios no esteroideos, 375-387

Efectos adversos, 375-377

- factores, 375
- en embarazo, 377-379
- interacciones, 379-382
- intoxicaciones, 382-387

Antimetabolitos, 495

Antimicóticos, 488-492

- empleo en el embarazo, 490-491
- interacciones, 491-492
- intoxicación, 492
- reacciones adversas, 488-490

Antimicrobianos, 817-881

Antimigrañosos, 492-494

- empleo en el embarazo, 493
- interacciones, 493
- intoxicación, 494
- reacciones adversas, 492-493

Antimonio, 339, 642

Antimuscarínicos

- intoxicación, 515-516
- reacciones adversas, 511-514

Antineoplásicos, 495-501

- efectos adversos, 495-498
- empleo en el embarazo, 498-499
- interacciones, 499-500
- intoxicación, 501

Antioxidantes, 646

Antipalúdicos, 502-507

Antiparasitarios, 502-511

- empleo en el embarazo, 507-509
- interacciones, 509
- intoxicación, 510-511
- reacciones adversas, 502-507

Antiparkinsonianos, 511-516

- empleo en el embarazo, 514
- interacciones, 514-515
- intoxicaciones, 515-516
- reacciones adversas, 511-514

Antiséptico, 672

Antitoxina trivalente equina, 903

α -1 antitripsina, 119, 183

Antituberculosos, 517-525

- empleo en el embarazo, 520-521
- interacciones, 521-523
- intoxicaciones, 523-525
- reacciones adversas, 517-520

Antiulcerosos, 525-530

- empleo en el embarazo, 527-528
- interacciones, 528-529
- intoxicaciones, 529-530
- reacciones adversas, 525-527

Antivirales, 530-538

- empleo en el embarazo, 535-536
- interacciones, 536-538
- intoxicaciones, 538
- reacciones adversas, 530-535

Antocianinas, 68

Antroquinonas, 68

Antu, 697

Aortografía, 726

Aparato respiratorio, 263-270
Apendicitis aguda, 736-739
Apo-A-I, 137
Apo-B, 137
Apomorfin, 336
Apophysomices elegans, 910
Aprindina, 388
Aprocarb, 684
Arácnidos, 641-642
Area de Kiesselbach, 773
Aril-esterasas pancreáticas, 281
Arilfosfatos, 689
Arritmias, 719-721
 infarto miocárdico, 717
 intoxicaciones, 349
Arsenicales, 642, 683-684
Arsénico, 339, 642-644
Arsenioso, anhídrido, 642, 684
Arsenitos, 684
Arsina, 643
Artemisia, 699
Arterias
 carótida externa, 774
 celíacas, 740
 cerebral
 anterior oclusión, 755
 media oclusión, 755
 coronarias, 715
 esfenopalatina, 773
 etmoidales, 773, 774
 maxilar, 774
 meníngea media, 769
 mesentéricas, 740
Arteritis
 infecciosa, 753
 temporal, 779, 939
Artritis
 reactiva, 926
 reumatoide, 165, 290
 séptica, 926-928
 etiología, 926-927
 diagnóstico diferencial, 927
Asbesto, 166
Ascaridiasis, 918
Ascaridol, 696
Ascaris lumbricoides, 918
Ascitis
 pancreática, 169
 peritonitis, 922
 quilosa, 170
Ascomicetos, 911
Asma bronquial, 733-734
ASO, 803
Asparaginasa
 empleo en el embarazo, 498
 reacciones adversas, 496-497
Aspartato-amino-transferasa, 113-114
Aspergillus
 esputo, 798
 flavus, 913
 fumigatus, 913
 niger, 913
Aspergiloma, 913
Aspergilosis, 913
 alérgica, 289
Aspid, 700
Aspiración, 336-337
Aspirado
 duodenal, 796
 traqueobronquial, 798
Aspirina
 accidente intravascular transitorio, 753-754
 angor, 714
 anticoagulantes orales, 379
 asma bronquial, 733
 en el embarazo, 377-378
 infarto miocárdico, 716
 pericarditis aguda, 725
 reacciones de hipersensibilidad, 376-377
Astemizol, 485
Asterixis, 747, 751-752
Ataxia, 755
 cerebelosa, 752
 por tóxicos, 328
Atenolol
 angor, 714
 empleo en el embarazo, 473
Atrofia ósea aguda, 131
Atropa belladonna, 644
Atropina, 339, 349
 empleo en el embarazo, 395
 infarto miocárdico, 716-717
 interacciones, 400
 parada cardiorrespiratoria, 723
 reacciones adversas, 388, 390, 392, 394
Aureobasium pululans, 914
Azatidina, 486
Azatioprina
 efectos adversos, 583-584
 empleo en el embarazo, 584-585
 enfermedad inflamatoria intestinal, 739
 interacciones, 585
Azitromicina, 406
Azoospermia, 254
Aztreonam
 farmacocinética, 846
 generalidades, 845-846
 posología, 846
Azufre, 684
Azul de metileno, 339, 511, 676
 tinción de heces, 800-801
Babesia, 915
Bacampicilina
 empleo en el embarazo, 417
 farmacocinética, 822-823
 generalidades, 822-823
 posología, 822
Bacillus
 anthracis, 888

- cereus*, 888
- subtilis*, 124, 888
- Bacilo de Calmette-Guerin**, 293, 294
- Bacilos**
 - ácido-resistentes, 801
 - gramnegativos
 - aerobios, 890-902
 - anaerobios, 904-905
 - grampositivos
 - aerobios, 888-890
 - anaerobios, 903-904
- Bacitracina**
 - generalidades, 867
 - posología, 867-868
 - reacciones adversas, 411-413
- Baclofeno**, 605
 - efectos adversos, 606-608
 - intoxicación, 610-611
- Bacterias**, 883-909
- Bacteriemia, endocarditis**, 932
- Bacteriuria**, 77
- Bacteroides**
 - líquido pleural, 799
 - capillosus*, 904
 - fragilis*, 792, 904
 - gracilis*, 904
 - urealyticus*, 904
- BAL**, 339, 642-643, 649-650, 673, 677, 694
- Balantidiasis**, 915
- Balantidium coli***, 914-915
 - biopsia esofágica, 796
- Balón de contrapulsación aórtica**, 717
- BAO**, 179-180
- Barbán**, 684
- Barbitúricos**, 131, 149
- Bario**, 644
 - cloruro de, 626
 - sales de, 684
 - sulfato de, 626
- Barnices**, 640
- Bartolinitis**, 936
- Bartonella bacilliformis***, 895, 908
- Bartonellosis**, 895, 908
- Basidiobolus haptosporus***, 910
- Basidiomicetos**, 911
- Basofilia**, 96
- Basófilos**, 91
- Beclometasona empleo en el embarazo**, 539
- Beleño**, 644
- Belladona**, 644-645
- Benceno**, 645, 665, 680
- Benserazida empleo en el embarazo**, 514
- Benzalconio**, 651, 654
- Benzamidas reacciones adversas**, 445-446
- Benzoato de benzoilo**, 919
- Benzodiacepinas**, 149
 - intoxicación, 563-564
 - reacciones adversas, 559-561
- Benzol**, 645
- Benztiazuron**, 697
- Bergeyella zoohelcum***, 895
- Besilato de atracurio**, 605
 - empleo en el embarazo, 609
- Beta-adrenérgicos**, 733-734
- Betabloqueantes**, 388
 - angor, 714
 - empleo en el embarazo, 396, 473-474
 - infarto miocárdico, 716
 - interacciones, 397-398, 400
 - intoxicación, 405, 481-483
 - reacciones adversas, 389, 391-395, 466-472
- Beta-cortolona**, 82
- Betalactamasas**, 819-820
- Betalactámicos**
 - clasificación, 817-819
 - mecanismos de acción, 819
 - resistencias bacterianas, 819-820
- Betametasona**, empleo en el embarazo, 539
- Bezafibrato, efectos adversos**, 569
- Bicarbonato**
 - plasmático, 270
 - potásico, 651
 - sódico
 - interacciones, 529
 - parada cardiorrespiratoria, 723
 - reacciones adversas, 526
- Biguanidas**
 - reacciones adversas, 564-565
 - intoxicación, 567-568
- Bilirrubina**, 127-129
 - conjugada ver directa
 - directa, 127
 - indirecta (líquido amniótico), 127, 175
 - no conjugada ver indirecta
 - urinaria, 73
- Binapacril**, 685
- Biopsia**
 - esofágica, 796
 - medular, 191, 192
 - testicular, 252, 255
 - transbronquial, 798
- Biotina**, 142
- Biperideno, empleo en el embarazo**, 514
- Bisalbuminemia congénita**, 119
- Bisantreno, reacciones adversas**, 496
- Bismuto**, 339, 645
 - reacciones adversas, 526
- Bithionol, indicaciones**, 917
- Blastomicetos**, 912
- Blastomicosis norteamericana**, 913
- Blastomyces dermatitidis***, 913
- Blefaroespasmio, por tóxicos**, 324
- Bleomicina**
 - empleo en el embarazo, 498-499
 - reacciones adversas, 496, 497
- Bloqueantes neuromusculares**, 605-611
 - efectos adversos, 605-609
 - empleo en el embarazo, 609
 - interacciones, 609-610
- Bloqueo auriculoventricular**, 719

de Mobitz, 717
de Wenchebach, 719
infarto miocárdico, 717

Bocio multinodular tóxico, 245

Bolo parenteral, 361

Boratos, 684

Bórax, 623-624

Bordetella
bronchiseptica, 896
pertussis, 896
nasofaringe, 796-797

Borrelia
burgdorferi, 905
hispanica, 905
recurrentis, 905

Botón de oriente, 916

Botulismo, 637-638, 903

Bradiarritmias, 719

Bradicardia
sinusal, 717, 719
tóxicos, 320

Bradipnea por tóxicos, 323

Branhamella catarrhalis, ver *Moraxella catarrhalis*

Bretilio, 388
empleo en el embarazo, 397
intoxicación, 405
reacciones adversas, 390-391

Bridas, 740

Brief-cognitive Rating Scale, 300, 301

Bromadiolona, 697

Bromato
potásico, 651
sódico, 651

Bromfeniramina, empleo en el embarazo, 487

Bromhídrico, ácido, 629

Bromo, 645-646

Bromocriptina
empleo en el embarazo, 514
intoxicación, 515
reacciones adversas, 512-514

Bromoformo, 646

Bromuro de
hexafluorenio, 605
efectos adversos, 605-607, 609
ipratropio, neumopatía crónica, 730
metilo, 646
pancuronio, 605
empleo en el embarazo, 609
interacciones, 610
vecuronio, 605
empleo en el embarazo, 609
interacciones, 610

Bromuron, 697

Bromuros, 645-646, 651
intoxicación, 270

Bronceadores, 651

Broncoaspirado, 798

Broncodilatadores, 730

Broncoespasmo por tóxicos, 323

Bronquitis crónica, 729-730

Brucella, 896
serología, 804

Brucelosis, 896

Brugia malayi, 918

Buclicina, empleo en el embarazo, 486

Bullas
por tóxicos, 326
pulmonares, 732

Bumetanida
empleo en el embarazo, 545
reacciones adversas, 542, 544-545

Buprenorfina, 348

Burkholderia
cepacia, 897
mallei, 896
pseudomallei, 896

Bursitis
infecciosa, 926-928
séptica, 812

Buspirona
empleo en el embarazo, 562
intoxicación, 564
reacciones adversas, 560

Busulfán

Butabarbital, 149
empleo en el embarazo, 499
intoxicación, 501
reacciones adversas, 495-497

Butalbital, empleo en el embarazo, 562

Buteno, 663

Butil-acetatos, 652

Butilato, 684

Butirofenonas, 232
efectos adversos, 594, 596-597
empleo en el embarazo, 596
interacciones, 597

Butóxido empleo en el embarazo, 509

CA, 125, 145

CA, 15.3, 144-145

CA, 19.9, 145

CA, 50, 148

Cadmio, 340, 646-647

Café, ver xantinas

Cafeína, intoxicación, 620-621

Caída de cabello por tóxicos, 326

Calcidiol, 141

Calcio
heces, 183
óxido, 334, 633
sérico, 130-131, 250
urinario, 251

Calcitonina, 145, 249, 763
efectos adversos, 573-574
empleo en el embarazo, 574-575
intoxicación, 576

Calcitriol, 141

Calciuria, 80

Cálculos renales, 765-766
causas, 766

- de cistina, 766
- de estruvita, 766
- Caldo**
 - bordoles, 685
 - tioglicolato, 802
 - tripticosa soja, 932
- Calendario**
 - obstétrico, 259
 - vacunal, 290-291
- Calicivirus**, 947
- Calicreína**, 100
- Calomel**, 672
- Calomelanos**, 672
- Campylobacter**
 - coli*, 897
 - fetus*, 897
 - hisopos rectales, 795
 - jejuni*, 897
- Cáncer**
 - colorrectal, 145
 - estómago, 145
 - pulmón, 145, 146
 - de células escamosas, 147
 - hígado, 143
 - mama, 144, 145, 147, 240
 - ovario, 170
 - pancreático, 145
 - próstata, 111, 146, 252
 - pulmón, 145, 146
 - de células escamosas, 147
 - riñón, 147
 - vejiga, 147
 - vías urinarias, 147
- Candida**, 912
 - albicans*, 912
 - toma de muestras, 797
 - esputo, 798
 - asociación farmacológica, 815
 - tropicalis*, 912
 - vaginitis, 968-969
- Candidiasis**, 912
 - mucocutánea crónica, 912
 - VIH, 969-971
- Canfosulfonados**, 634
- Cannabinoides**, 149
- Cannabis**
 - empleo en el embarazo, 550
 - intoxicación, 556
- Cañamo indio**, ver cannabis
- Capacidad**
 - residual funcional, 265
 - saturación de la transferrina, 94
 - total
 - de captación de hierro, 92, 667
 - respiratoria, 265
 - vital, 265
- Capillaria**, 918
- Capnocytophaga**, 962, 965
- Capreomicina**, 879-880
 - reacciones adversas, 517-520
- Captación de**
 - triyodotironina, 246, 247
 - yodo radiactivo, 248
- Captoprilo**
 - empleo en el embarazo, 475
 - infarto miocárdico, 716
 - Carbamatos, 684-685
- Carbamazepina**, 150
 - concentraciones, 333
 - empleo en el embarazo, 453-454
 - interacciones, 454-459
 - intoxicación, 460-461
 - reacciones adversas, 447-451
- Carbapenems**, 843-845
- Carbenicilina**
 - empleo en el embarazo, 417
 - farmacocinética, 823
 - generalidades, 823
 - interacciones, 420
 - posología, 823
 - reacciones adversas, 415
- Carbidopa**, 244
 - empleo en el embarazo, 514
- Carbimazol**, empleo en el embarazo, 575
- Carbón activado**, 337-338, 342, 345
- Carbonato cálcico**, 76
 - interacciones, 529
 - reacciones adversas, 526
- Carbonatos**, 653
 - concentrados, 633
- Carboxihemoglobina**, 678
 - concentraciones, 333
- Carboxipeptidasas**, 830
- Carbunco**, 888
- Carcinogénesis**, 495
- Carcinoma**, ver cáncer
 - embrionario, 143
- Carcinomatosis peritoneal**, 169
- Cardiobacterium hominis**, 897
- Cardiolipina**, 807
- Cardioversión eléctrica**, 720-721
- Caries**, 962-964
- Carisoprodol**, 605
 - efectos adversos, 606-609
- Carmustina**
 - interacciones, 500
 - reacciones adversas, 496-497
- Carnitina**, 177
- β -caroteno**, empleo en el embarazo, 615
- Casantrol**, empleo en el embarazo, 586
- Cáscara sagrada**
 - empleo en el embarazo, 586
 - intoxicación, 656
- Catecolaminas**, 243-245
 - urinarias, 85
- Catéter**
 - de Swan-Ganz, 347
 - hemocultivos, 792
 - telescopado, 798
- Cateterismo gástrico**, 179

Cátodos de baterías, 646

Cáusticos, 335-336

Cauterización nasal, 774

Cavidad oral, toma de muestras, 797

Cayados, 89, 91

Cefaclor
 empleo en el embarazo, 416
 farmacocinética, 839
 generalidades, 838-839
 posología, 839
 reacciones adversas, 407

Cefadroxilo, empleo en el embarazo, 416

Cefaleas por tóxicos, 328

Cefalexina
 empleo en el embarazo, 416
 farmacocinética, 838
 generalidades, 838
 posología, 838

Cefalina, 140

Cefaloridina, reacciones adversas, 412

Cefalosporinas
 clasificación, 818
 empleo en el embarazo, 416
 interacciones, 419-420, 423
 intoxicación, 424
 orales, 838-842
 parenterales, 830-838
 reacciones adversas, 406, 408-410, 412, 415

Cefalotina
 empleo en el embarazo, 416
 farmacocinética, 830
 generalidades, 830
 posología, 830
 reacciones adversas, 408, 412

Cefamandol
 empleo en el embarazo, 416
 farmacocinética, 832-833
 generalidades, 832
 interacciones, 423
 posología, 832
 reacciones adversas, 408, 415

Cefamicinas, 842-843
 clasificación, 818-819

Cefapirina
 farmacocinética, 831
 generalidades, 830
 posología, 831

Cefazolina
 empleo en el embarazo, 416
 farmacocinética, 831
 generalidades, 831
 posología, 831

Cefemas, 828—843
 clasificación, 818
 clasificación, 829
 estructura, 828
 farmacodinamia, 829-830

Cefepima
 farmacocinética, 837
 generalidades, 837
 posología, 837

Cefetina, 670

Cefixima
 farmacocinética, 840
 generalidades, 840
 posología, 840

Cefizoxima
 reacciones adversas, 406

Cefmetazol
 farmacocinética, 842
 generalidades, 842
 posología, 842
 reacciones adversas, 406, 415

Cefminox
 farmacocinética, 843
 generalidades, 843
 posología, 843
 reacciones adversas, 415

Cefonicid
 empleo en el embarazo, 416
 farmacocinética, 833
 generalidades, 833
 posología, 833

Cefoperazona
 empleo en el embarazo, 416
 interacciones, 423

Cefotaxima
 empleo en el embarazo, 416
 farmacocinética, 834-835
 generalidades, 834
 reacciones adversas, 406

Cefotetán, interacciones, 423

Cefoxitina
 empleo en el embarazo, 416
 farmacocinética, 842-843
 generalidades, 842
 posología, 843

Cefpiroma
 farmacocinética, 838
 generalidades, 837
 posología, 838

Cefpodoxima, interacciones, 422

Cefpodoxima-proxetil
 generalidades, 841
 farmacocinética, 841
 posología, 841

Cefradina
 empleo en el embarazo, 416
 oral
 farmacocinética, 839
 generalidades, 839
 posología, 839
 parenteral
 farmacocinética, 832
 generalidades, 832
 posología, 832

Ceftazidima
 empleo en el embarazo, 416
 farmacocinética, 835

- generalidades, 835
- posología, 835
- reacciones adversas, 406
- Ceftibuteno**
 - farmacocinética, 841
 - generalidades, 840-841
 - posología, 841
- Ceftizoxima**
 - farmacocinética, 835-836
 - generalidades, 835
 - posología, 836
- Ceftriaxona**
 - empleo en el embarazo, 416
 - farmacocinética, 836
 - generalidades, 836
 - posología, 836
 - reacciones adversas, 408
- Cefuroxima**
 - empleo en el embarazo, 416
 - farmacocinética, 834
 - generalidades, 833
 - posología, 834
- Cefuroxima-axetilo**
 - farmacocinética, 840
 - generalidades, 839
 - posología, 840
- Célula germinal pluripotente, 87**
- Células**
 - acidófilas, 257
 - alveolares, 189,190
 - basales, 257
 - basófilas, 257
 - clue, 898
 - de Gaucher, 193
 - de la capa parabasal, 257
 - de la capa superficial, 257
 - de Leydig, 254, 255
 - de Reiter, 161
 - líquido cefalorraquídeo, 156
 - mesoteliales, 166, 171
 - natural killer, 286
 - naviculares, 257
 - sinoviales, 161
 - urinarias, 76-77
 - epiteliales, 77
- Celulitis, 812, 886, 928-930**
 - etiología, 928-929
 - necrotizante aguda, 811
- Celulitis-fascitis, 962**
- Cemento, 633**
- Cepillado bronquial, 798**
- C-erbB-2, 148**
- Cerebelo, hemorragia, 755**
- Ceruloplasmina, 120, 148**
- Cervicitis, 930**
- Cestodos, 664**
- Cetirizina, reacciones adversas, 485**
- Cetoacidosis**
 - congénitas, 106
 - diabética, 748-749
- Ceto-androsterona, 82**
- Ceto-eticolanolona, 82**
- Cetonuria, 72-73, 748**
- 17-Cetosteroides, 239, 240**
 - urinarios, 82
- Champús, 651, 654**
- Chancroide, 899, 924**
- Chenopodium ambrosioides, 696**
- Chlamydia, 908**
 - enfermedad inflamatoria pélvica, 936
 - pneumoniae, 908
 - psittaci, 908
 - trachomatis, 908
 - piuria, 794
- Choque coloidal, 409**
- Chromobacterium violaceum, 897-898**
- Chrysanthemum cinerariaefolium, 691**
- Cianuros, 624-625, 683**
- Ciclizina, empleo en el embarazo, 486**
- Ciclobenzaprina, 605**
 - efectos adversos, 606-609
 - empleo en el embarazo, 609
- Ciclofosfamida**
 - empleo en el embarazo, 498
 - interacciones, 500
 - ntoxicación, 501
 - reacciones adversas, 495-497
- Ciclofosfítidos, 702**
- Ciclopirox, empleo en el embarazo, 490**
- Cicloserina, 879-880**
 - reacciones adversas, 518
 - empleo en el embarazo, 520
- Ciclosporina, 150**
 - efectos adversos, 583-584
 - empleo en el embarazo, 585
 - interacciones, 585
- Cicluron, 697**
- Cicuta, 647-648**
- Cicutina, 647**
- Cigomicetos, 909-910**
- Ciliados, 914-915**
- Cilindros renales, 77-78**
- Cimetidina, 232**
 - empleo en el embarazo, 527
 - interacciones, 528
 - intoxicación, 529
- Cinarizina, reacciones adversas, 485**
- Cinconismo, 505**
- Ciprofloxacino**
 - empleo en el embarazo, 418
 - farmacocinética, 870
 - generalidades, 869-870
 - interacciones, 420, 422-424
 - posología, 870
- Ciproheptadina, empleo en el embarazo, 487**
- Ciproterona, efectos adversos, 578-581**
- Circulación**
 - enterohepática, 337, 342
 - extracorpórea, 345
- Cirrosis**

- biliar, 273, 290, 939
- líquido ascítico, 171
- Cisaprida**
 - empleo en el embarazo, 446
 - reacciones adversas, 445
- Cisplatino**, 134
 - empleo en el embarazo, 499
 - reacciones adversas, 495, 497
- Cisticercosis**, 917
 - cerebral, 156
- Cistina urinaria**, 76
- Cistinosis**, 76, 83
- Cistitis**, 960-961
- Cistografía**, 768
- Cistoscopia**, 765
- Citalopram**, reacciones adversas, 435
- Citarabina**
 - reacciones adversas, 496, 498
 - empleo en el embarazo, 498
- Citocromo P450**, 385
- Citolisis**, 272
- Citología medular**, 193
- Citomegalovirus**
 - hepatitis, 946
 - VIH, 970-971
- Citotrofoblasto**, 786
- Citrato magnésico**, 338
- Citrobacter freundii***, 890
- Citrulina**, 650
- Cladosporium carrionii***, 914
- Claritromicina**
 - farmacocinética, 861
 - generalidades, 860-861
 - posología, 861
 - reacciones adversas, 406
- Cleboprida**
 - interacciones, 446-447
 - reacciones adversas, 445-446
- Clindamicina**
 - empleo en el embarazo, 417
 - reacciones adversas, 406, 411
- Clitocybe**, 703
- Clofamicina**, 880
 - reacciones adversas, 517
- Clofibrato**
 - efectos adversos, 568
 - empleo en el embarazo, 571
 - interacciones, 572
- Clometiazol**
 - empleo en el embarazo, 562
 - reacciones adversas, 560-561
- Clomifeno**, efectos adversos, 578-581
- Clomipramina**, empleo en el embarazo, 437-438
- Clonazepam**, empleo en el embarazo, 562
- Clonidina**
 - reacciones adversas, 467-472
 - empleo en el embarazo, 474
 - intoxicación, 483-484
- Clonorchis sinensis***, 917
- Cloracepato dipotásico**, 350
- Clorambucilo**
 - empleo en el embarazo, 498
 - reacciones adversas, 495, 497
- Cloranfenicol**
 - anemia aplásica, 855
 - empleo en el embarazo, 416
 - farmacocinética, 856
 - generalidades, 855-856
 - interacciones, 419-422
 - intoxicación, 424-425
 - posología, 856
 - reacciones adversas, 406, 408-410, 415
- Cloratos**, 648, 685
- Clorazepato**, empleo en el embarazo, 561
- Clorbufán**, 684
- Clordiazepóxido**, empleo en el embarazo, 561
- Clorfacinona**, 697
- Cloro**, 131-132, 648-649
- Cloroformo**, 649
- Clorometilfenoxipropiónico**, 686
- Cloroquina**
 - empleo en el embarazo, 508
 - indicaciones, 915
 - intoxicación, 510
 - reacciones adversas, 502-505, 507
 - resistencias, 878
- Clorotiazidas**, 342
 - empleo en el embarazo, 546
- Clorotrianiseno**, empleo en el embarazo, 582
- Cloroxuron**, 697
- Clorprofán**, 684
- Clorpromazina**
 - efectos adversos, 592, 594-595
 - empleo en el embarazo, 596-597
 - interacciones, 598
- Clorpropamida**
 - empleo en el embarazo, 566
 - interacciones, 566
 - reacciones adversas, 565
- Clortalidona**, reacciones adversas, 545
- Clortetraciclina**
 - empleo en el embarazo, 418
 - farmacocinética, 877
 - generalidades, 877
 - posología, 877
- Cloruro**
 - amónico, 343
 - de bario, 626
 - de metileno, 677
 - de metilo, 649
 - de plata, 692
 - líquido cefalorraquídeo, 154
 - sódico en sudor, 185
 - urinario, 79
- Clostridium***
 - botulinum*, 903
 - difficile*, 744, 903
 - heces, 794-795
 - sigmoidoscopia, 796
 - prefringens*, 903

Clotrimazol, empleo en el embarazo, 491
Cloxacilina
 empleo en el embarazo, 417
 farmacocinética, 824
 generalidades, 823-824
 posología, 824
Clozapina
 efectos adversos, 592-595
 empleo en el embarazo, 596-597
 interacciones, 597-598
Coagulación intravascular diseminada, 93,
 741
 por organoclorados, 688
Cobalto, 649
Cobra, 700
Cobre, 340, 685
 intoxicación, 636, 649-650
 líquido pleural, 165
 sanguíneo, 132
 sulfato de, 336, 663
Coca de levante, 682
Cocaína, 151
 empleo en el embarazo, 549
 intoxicación, 557
Coccidioides immitis, 913
Coccidiomycosis, 913
 diseminada, 970
Coccidios, 915
Cociente de intercambio respiratorio, 269
Cocos
 gramnegativos
 aerobios, 887-888
 anaerobios, 902
 grampositivos
 aerobios, 883-886
 anaerobios, 902
Codeína, 348
 empleo en el embarazo, 604
Codocitos, 92
Coinfección hepatitis D, 951
Colagenasa, 279
Colangiopancreatografía endoscópica, 737,
 742
Colangitis, 737
 etiología, 930-931
Colapso, ver shock
 vítreo, 780
Colchicina
 empleo en el embarazo, 463
 intoxicación, 465
 reacciones adversas, 461-463
Colchico, 650
Colchicum autumnale, 650
Colecistitis, 738, 930-931
 enfisematosa, 903, 931
Colecistoquinina, 279, 280
Coledocolitiasis, 737
Colelitiasis, 741
Cólera, 293-294, 901-902
Colestasis, 271-272

Colesterina, 188
Colesterol, 137, 139
Colestípol, interacciones, 572
Colestiramina, 131
 empleo en el embarazo, 571
 interacciones, 572
Colicintina, 650
Cólico nefrítico, 765-766
Colinesterasa, 109-110, 339
 líquido ascítico, 170
 líquido pleural, 164
Colistina
 farmacocinética, 868
 generalidades, 868
 posología, 868
 reacciones adversas, 410, 415
Colitis
 isquémica, 743
 pseudomembranosa, 744, 813
 ulcerosa, 739
Colonias, 652
Colonoscopia, 946
Coloquintida, 650, 656
Colorantes, 652
 asma bronquial, 733
Coma, 745-747
 hiperosmolar, 749
 hipoglucémico, 749-750
 intoxicación, 331
 tratamiento, 347-348
 urémico, 750-751
 vegetativo, 752
Compuestos nitrogenados no proteicos, 125-130
Concanavalina A, 286
Concentración mínima
 inhibitoria, 820
 bactericida, 820
Condrocálcinosis, 134, 161
Conductancia específica, 267
Conidiobolus coronatus, 910
Conocybe, 703
Consumo diario de energía, 197
Convalaria, 650
Convalotoxina, 650
Convolvulina, 656
Coprina, 703
Coprinus atramentarius, 703
Coproporfirina hereditaria, 75
Coproporfirina III, 693
Coproporfirinas
 heces, 183
 urinarias, 75
Cordylobia anthropophaga, 919
Coreoatetosis, 752
Coriocarcinoma, 143
Coriza espasmódica, 289
Cornezuelo de centeno, 650
Corrosivos, 659
Corteza suprarrenal, 235-243
Corticoides, 134, 538-541

- asma bronquial, 734
- empleo en el embarazo, 539
- interacciones, 540
- intoxicación, 540
- neumopatía crónica, 730
- reacciones adversas, 538-539
- Cortisol**, 82, 236-238
 - líquido amniótico, 174
- Corynebacterium***, 889
 - diphtheriae*, 888
 - toma de muestras, 797
 - minutissimum*, 889
 - urealiticum*, 888-889
- Cosméticos**, 650-652, 662
- Cotrimoxazol**
 - empleo en el embarazo, 418
 - farmacocinética, 875-876
 - generalidades, 875
 - interacciones, 420-423
 - precauciones, 876
 - reacciones adversas, 408
- Coxiella burnetii***, 908
- Creatín-fosfo-quinasa**, 110
 - infarto miocárdico, 715
 - líquido cefalorraquídeo, 155
- Creatinina**
 - sérica, 129
 - urinaria, 78
- Creatinkinasa-BB**, 148
- Crecimiento**, 200-217
- Creolina**, 708
- Cresol**, 626, 652
- Cresolina**, 652
- CRH**, ver hormona liberadora de corticotropina
- Cricotiroidostomía**, 777-778
- Crioaglutininas**, 806
- Criolita**, 652
- Criptocosis**, 912
 - extrapulmonar, 970-971
- Criptorquidia**, 252
- Criptosporidiosis**, 970-971
- Crisis**
 - convulsivas, 328, 350
 - epilépticas, 756-758
 - atónicas, 757
 - clasificación internacional, 756-757
 - complejas, 757
 - de ausencia, 756-757
 - generalizadas, 757-758
 - jacksoniana, 757
 - mioclónicas, 757
 - parciales, 756-758
 - simples, 757
 - tónico-clónicas, 756-757
- Cristal violeta**, 800
- Cristales**
 - de Charcol-Leyden, 189
 - en esputo, 188-189
 - líquido sinovial, 161
 - urinarios, 76
- Cristaloides, quemaduras**, 771
- Cristaluria**, 450
- Criterios de Ranson**, 742
- Cromado**, 652
- Cromatos**, 653
- Crómico, ácido**, 629, 652
- Cromo**, 195, 340, 652-653
- Cromoblastomicosis**, 914
- Cromomicosis**, ver cromoblastomicosis
- Crotón**, 656
- Cryptococcus neoformans***, 801, 912
- Cryptosporidium***, 915
- Cuadrantanopsia**, 755
- Cuerpo amarillo**, 257
- Cuerpos**
 - de Howell-Jolly, 94
 - extraños
 - laríngeos, 775
 - traqueales, 776-777
 - ovales grasos, 77
- Culdocentesis**, 936
- Cultivo de anaerobios**, 792-793
- Cumarina**, 685, 697
 - empleo en el embarazo, 425
- Cunninghamella bertholletiae***, 910
- Cupruria**, 81
- Curare**, 653
- Curtidos**, 652
- Curvularia***, 914
- CYFRA, 21.1**, 147
- Dacarbazina, empleo en el embarazo**, 498
- Dacriocito**, 93
- Dactinomicina**
 - empleo en el embarazo, 498
 - reacciones adversas, 496
- Danazol**
 - efectos adversos, 578-581
 - empleo en el embarazo, 582
 - interacciones, 428, 582-583
 - intoxicación, 583
- Dantroleno**, 351, 605
 - efectos adversos, 606-609
 - empleo en el embarazo, 609
 - intoxicación, 610
- Dapsona**, 880
 - interacciones, 509
 - intoxicación, 510
 - reacciones adversas, 502, 504-505, 507
- Datura***, 644, 653
 - stramonium*, 657
- Daunorrubicina, reacciones adversas**, 497
- Decoloración**
 - cutánea por tóxicos, 326
 - gingival (por tóxicos), 327
- Decorticación**, 746, 667
- Déficit de**
 - carnitina, 108
 - glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 94, 376, 664
 - probenecid, 462
 - antipalúdicos, 502

- fosfoenolpiruvato carboxikinasa, 107
- fosforilasa hepática, 107
- fructosa-1,6-difosfatasa, 107
- glucógeno sintetasa, 107
- glucosa-6-fosfatasa, 107
- 17-hidroxilasa
- 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa, 108
- piruvato carboxilasa, 107
- sulfatasa placentaria, 174, 258
- Dehidroepiandrosterona**, 82, 240
 - en líquido amniótico, 174
- Delirium por tóxicos**, 328
- Deltavirus**, 947
- Demeclociclina**, empleo en el embarazo, 418
- Dentición**, 217
- Dentina**, 962
- Depilatorios**, 651
- Depresión**, 302-304
- Dermatitis de contacto**, 289
- Dermatobia hominis**, 919
- Dermatofitos**, 912
- Dermatofitosis**, 912-913
 - fiebre, 938
- Dermatomiositis**, 290
 - sulfamidas, 407
- Derrames**
 - paraneumónicos, 799
 - pleurales, 718
 - quiliformes, 165
- Derris elliptica**, 698
- Desarrollo**
 - infantil, 199-217
 - psicomotor, 226, 227
- Descamación por tóxicos**, 326
- Descerebración**, 746
- Desfibrilador eléctrico**, 349
- Deshidropeptidasa**, 844
 - farmacocinética, 844-845
 - posología, 845
- Desipramina**, 150
 - empleo en el embarazo, 437-438
 - interacciones, 438, 440
 - intoxicación, 442
- Desmopresina**, 235
 - efectos adversos, 576-577
 - empleo en el embarazo, 578
 - intoxicación, 578
- Desodorantes**, 651, 655, 706
- Desorientación por tóxicos**, 329
- Desoxicorticosterona**, 241
- Desprendimiento**
 - regmatógeno, 780
 - retina, 780
- Desviación de la fórmula leucocitaria**, 97-98
- Detergentes**, 653-655, 659, 662
 - aniónicos, 654
 - catiónicos, 654-655
 - no aniónicos, 654
 - tratamiento de la intoxicación, 655
- Deterioro cognitivo**, 295-301
- Deuteromicetos**, 912
- Dexametasona**
 - coma, 747
 - empleo en el embarazo, 539
- Dexclorfeniramina**, empleo en el embarazo, 486
- Dextrometorfano**, 348
 - intoxicación, 553
- Diabetes**
 - insípida, 234
 - nefrogénica, 131, 235
 - mellitus
 - anticuerpos, 290
 - gestacional, 107
 - insulino-dependiente, 107
 - no insulino-dependiente, 107
 - tipo MODY, 107
- Diacetil-midecamicina**
 - farmacocinética, 863
 - generalidades, 862
 - posología, 863
- Diaforesis por tóxicos**, 326
- Diafragma**, 961
- Dialate**, 684
- Diálisis**, 343-345
 - peritoneal, 343-345, 751
 - peritonitis, 922
- Dianocitos**, 94
- Diarrea**, 181, 744, 943-946
 - disenteriforme, 743
 - tóxicos, 321
- Diastasuria**, 81
- Diazepam**, 350
 - empleo en el embarazo, 561
- Diazinas**, 686
- Diclofenaco**, 381
- Dicloro-carbinol**, 688
- Dicloro-difenil-carbinol**, 688
- Dicloro-difenil-tricloroetano**, 688
- Dicloxacilina**
 - empleo en el embarazo, 417
 - interacciones, 420
- Dicrocoelium dentriticum**, 917
- Dicumarol**, empleo en la lactancia, 425
- Didanosina**
 - empleo en el embarazo, 536
 - reacciones adversas, 530-535
- Dientamoeba fragilis**, 916
- Dietilcarbamacina**, indicaciones, 918
- Dietilestano**, 686
- Dietilestilbestrol**, efectos adversos, 580-581
- Difacinona**, 697
- Difenhidramina**, empleo en el embarazo, 486
- Difenilhidantoína**, ver fenitoína
- Difenoxilato**, 348
 - empleo en el embarazo, 604
- Diferencia alveolo-arterial**, 269
- Difilina**, empleo en el embarazo, 618-619
- Difilobotriasis**, 917
- Diflunisal**, intoxicación, 383

- Difosfato sódico de menadiol**, 615
- Difosfonatos**, 132
- Difteria, toma de muestras**, 796
- Difusión pulmonar**, 267, 268
- Digestión**, 279-283
- Digitoxina**
 empleo en el embarazo, 395
 interacciones, 399
 intoxicación, 401-403
- Digoxina**, 150, 388, 390-392, 394
 concentraciones, 333
 edema de pulmón, 718
 empleo en el embarazo, 395
 interacciones, 397-400
 intoxicación, 401-403
- Dihidroestreptomicina, reacciones adversas**, 406, 413
- Dihidrofolato reductasa**, 874
- Dihidrotosterona**, 253
- Dihidroxifenilalanina**, 75, 243
- Dinitrofenol**, 626
- Dilaurato de fluoresceína**, 281
- Diltiazem**, 388
 angor, 714
 empleo en el embarazo, 473
 interacciones, 398-399
 reacciones adversas, 466, 468-470
- Dimenhidrato, empleo en el embarazo**, 486
- Dimercaprol**, ver BAL
- Dimetilane**, 684
- Dimetilsulfóxido**, 661
- Dimetón**, 684
- Dimorfismo**, 909
- Dinitrados**, 685
- Dinitrocresol**, 683
- Dinitrofenol**, 655
- Dinocap**, 685
- Dinoflagelados**, 637
- Dinoseb**, 685
- Dióxido nitroso**, 664
- Diphilobothrium latum*, 917
- Dirofilaria immitis*, 918
- Disección aórtica**, 725-727
 clasificación de De Bakey, 726
- Disentería bacilar**, 893
- Disfagia por tóxicos**, 321
- Dismenorrea**, 738
- Disnea por tóxicos**, 323
- Disociación albúmino-citológica**, 154
 Disolventes, 635, 659
- Disopiramida**, 108, 331, 388
 amiodarona, 397-399
 empleo en el embarazo, 395-396
 intoxicación, 403
 reacciones adversas, 389, 391-394
- Dispositivo intrauterino, complicación**, 935
- Dispraxia**, 755
- Distomatosis**, 917
- Distrofia muscular**, 72, 84, 110, 114
- Disulfiram**, 540-541
 efectos adversos, 540
 empleo en el embarazo, 541
- Disuria por tóxicos**, 322
- Ditiocarbamatos**, 684
- Diuresis forzada**, 342-346
- Diuréticos**, 134, 541-548
 ahorradores de potasio, intoxicación, 548
 de asa
 reacciones adversas, 542-545
 intoxicación, 548
 empleo en el embarazo, 545-546
 interacciones, 546-547
 intoxicación, 547-548
 mercuriales intoxicación, 672
 reacciones adversas, 541-545
 tiazídicos
 reacciones adversas, 542-545
- Diuron**, 697
- Diverticulitis aguda**, 739
- DNA-girasas**, 869
- Dobutamina, shock cardiogénico**, 724
- Docusato, efectos adversos**, 586
- Dolor**
 abdominal
 causas, 736
 por tóxicos, 321
 torácico, 320
- Domperidona, reacciones adversas**, 445
- Dopamina**, 243
 shock cardiogénico, 724
 urinaria, 85
- Dosificación farmacológica en pacientes especiales**, 370
- Dosis de provocación**, 267
- Doxepina**, 150
 empleo en el embarazo, 437-438
 interacciones, 440
- Doxiciclina**
 empleo en el embarazo, 418
 generalidades, 878
 interacciones, 421
- Doxilamina**
 empleo en el embarazo, 446, 487
- Doxorrubicina, reacciones adversas**, 495, 497
- D-penicilamina**, 673
- Dracunculus medinensis*, 918
- Drásticos**, 656
- Drepanocitosis**, ver anemia de células falciformes
- Drogadicción, fiebre**, 939-90
- Drogas de abuso**, 149-151, 548-559
 empleo en el embarazo, 548-550
 interacciones, 550-551
 intoxicaciones, 552-559
- Droperidol, empleo en el embarazo**, 596
- Dryopteris filix-mas*, 664
- Dulcamara**, 704
- Dyphyidium caninum*, 917
- Ebstein, anomalía de**, 589

- Ecefalocele**, 425
- Echinococcus**
granulosus, 917
multilocularis, 917
- Eclampsia**, 786-787
- Eco-doppler**, 731
- Ecografía**
 enfermedad inflamatoria pélvica, 936
 prostática transrectal, 960
 transesofágica, 726, 768
- Ectoparásitos**, 919
- Edema**
 agudo de pulmón, 717-718
 angioneurótico, 288
 por griseofulvina, 489
 pulmonar por tóxicos, 323
- EDTA**, 340, 642, 650, 653, 673, 693-694
- Efecto postantibiótico**, 863, 869
- Efectos adversos**, 314-316
- Eikenella corrodens***, 898
- Eléboro blanco**, 707
- Electrocardiograma**, 713
 tromboembolismo pulmonar, 731
- Electrocoagulación nasal**, 774
- Electroencefalograma**, 757
- ELISA**, hepatitis C, 950
- Embarazo**
 ectópico, 785
 diagnóstico diferencial, 937
 extrauterino, 738, 784
- Embolectomía**, 741
- Embolia cerebral**, 753-754
- Embolismo aéreo**, 767
- Embolización**, 744
- Emborrachacabras**, 656
- Emetina**, 670
- Empiema**, causas, 799
- Enalapril**, empleo en el embarazo, 475
- Encainida**, 388
 empleo en el embarazo, 396
 interacciones, 398, 400
 intoxicación, 405
 reacciones adversas, 389, 392-393
- Encefalina**, 231
- Encefalitis viral**, 155
- Encefalopatía**
 anóxica, 751-752
 de Wernicke, 643
 hepática, 127, 747-749
 hipercápnica, 752
 por plomo, 693
- Encephalocytosom hellem***, 915
- Encías**, 963
- Endarterectomía carotídea**, 756
- Endoarteritis obliterans**, 643
- Endocarditis infecciosa**, 811, 932-933
 asociación farmacológica, 814
- Endoftalmía**, 781
- Endoftalmitis**, 933-934
 etiología, 933-934
- Endometriosis**
 diagnóstico diferencial, 937
 decidual, 783
- Endometritis**, 784, 934-935
- ß-endorfina**, 231
- Enemas**, 338-339
- Enfermedad de**
 Addison, 237, 241, 242
 Behçet, 954
 Cavare, ver parálisis familiar congénita
 Crohn, 739
 Dandy-Walker, 425
 Di George, 287
 Dubin-Johnson, 128, 273
 Gaucher, 111
 Graves, 245, 249
 anticuerpos, 290
 Guillain-Barré, 468
 Hartnup, 84
 Hodgkin, 111
 injerto contra huésped, 943
 Kawasaki, 924
 los legionarios ver Legionella
 Lyme, 905
 Minamata, 672
 Moskowitz, 93
 Niemann-Pick, 111
 Paget, 80, 82, 112, 131
 Peyronie, 450, 470
 Rendu-Osler, 773
 Schwachman, 287
 von Gierke, 106
 von Recklinghausen, 112
 Von Willebrand, 449, 577
 Werlhof, 101
 Wilson, 81, 83, 132, 274
- Enfermedad**
 del jarabe de arce, 68, 83
 del suero, 407
 diverticular, 743
 granulomatosa, 287
 crónica, 97
 inflamatoria
 intestinal, 739
 pélvica, 738, 935-937
 isquémica intestinal, 740-741
 pélvica inflamatoria, 738
 por arañazo de gato, 924
 pulmonar obstructiva crónica, 729-730, 732
- Enfermedades infecciosas**, 789-973
- Enfisema**
 crónico, 729-730
 subcutáneo, 768, 775
- Enolasa específica neuronal**, 146
- Enoxacino**, interacciones, 422, 424
- Enoxaparina**, empleo en el embarazo, 425
- Entamoeba**
coli, 914
histolytica, 916
 biopsia esofágica, 796

- heces, 795
- sigmoidoscopia, 796
- Enterobacter**
 - aerogenes*, 890
 - cloacae*, 890
- Enterobacterias**, 890-894
- Enterobius vermicularis**, 918
 - diagnóstico, 946
- Enterococcus**, 883
 - faecalis*, 883
 - faecium*, 883
- Enterocytozoon bienusi**, 915
- Enterotoxinas**, 945
- Entoloma lividum**, 702
- Entomoftoromicosis**, 910
- Enzimas**
 - líquido ascítico, 170
 - líquido cefalorraquídeo, 155
 - líquido pleural, 164
 - líquido sinovial, 160
 - plasmáticas, 108-116
- Enzimoinmunoanálisis**, 948, 952
- Eosinofilia**, 96
 - pulmonar, 122, 451
- Eosinófilos**, 91
 - líquido pleural, 166
- Eosinopenia**, 96
- Epidermophyton floccosum**, 913
- Epiglottitis**, 776, 925-926
- Epilepsia**, 756-758
- Epistaxis**, 773-774
- Equilibrio ácido-base**, 268-270
- Ergotamina**
 - empleo en el embarazo, 493
 - reacciones adversas, 492
- Ergotismo agudo**, 494
- Erisipela**, 886
- Erisipeloide**, 889
- Eritema**
 - multiforme, 413
 - nodoso, 413, 886, 894, 937-938
 - etiología, 937-938
- Eritrasma**, 889
- Eritroblasto**, 87
- Eritroblastosis fetal**, ver incompatibilidad feto-materna
- Eritrocitos**
 - líquido ascítico, 171
 - líquido pleural, 166
- Eritromicina**
 - empleo en el embarazo, 417
 - farmacocinética, 861-862
 - generalidades, 861
 - interacciones, 420-421, 423-424
 - intoxicación, 424
 - posología, 862
 - reacciones adversas, 406, 410-411
- Eritropoyesis**, 87-89
- Eritropoyetina**, 90, 120
- Erosiones corneales**, 782
- Erysipelothrix rhusiopathiae**, 889
- Escala de**
 - depresión geriátrica, 304
 - deterioro de Blessed, 297, 299
 - Glasgow, 331, 745
 - Hamilton
 - para la depresión, 302, 303
 - para la ansiedad, 304, 305
- Escamonea**, 656
- Escarcha urémica**, 751
- Escarlatina**, 886
- Escherichia coli**, 890
 - pielonefritis, 766
- Ecleroderma**, 290
- Escopolamina**, 644, 656
- Escorbuto**, 84
- Escorpión**, 641
- Eserina**, 657
- Esferocitos**, 93
- Esferocitosis hereditaria**, 73, 93
- Esfigmomiela**, 140, 174
- Esmalte**
 - dental, 962
 - de uñas, 652, 665
- Esmolol**, empleo en el embarazo, 396
- Esparteína**, 701
- Espectinomina**
 - farmacocinética, 855
 - generalidades, 855
 - posología, 855
 - reacciones adversas, 412, 414
- Espermatozoides urinarios**, 77
- Espermograma**, 252, 254, 255
- Espina bífida**, 119, 143
- Espirales de Curschmann**, 189
- Espiramicina**
 - empleo en el embarazo, 417
 - farmacocinética, 862
 - generalidades, 862
 - indicaciones, 915
 - posología, 862
- Espirometría**, 263-267, 729, 733
 - forzada, 265-266
 - simple, 263-265
- Espironolactona**
 - empleo en el embarazo, 546
 - reacciones adversas, 542-545
- Espiroquetas**, 905
- Espondiloartritis anquilopoyética**, 132
- Esporotricosis**, 913
- Esporozoarios**, 914
- Esporozoos**, 915
- Esprúe**, 183
- Espujo**, 187-190
 - caracteres macroscópicos, 187-188
 - células, 189-190
 - color, 187
 - toma de muestra, 797-798
- Esquistocitos**, 93
- Esquistosomiasis**, 917

- Estaño**, 657, 686
- Estavudina**
 empleo en el embarazo, 536
 reacciones adversas, 530-532, 534-535
- Estearasas**, 654
- Estenosis**
 mitral, embolia cerebral, 754
 pilórica por alcalis, 633
 traqueal, 776
- Esterasa leucocitaria**, 960
- Estibogluconato**, 916
- Estomatitis**, 963
- Estrabismo por tóxicos**, 324
- Estradiol en líquido amniótico**, 174
- Estramonio**, 644, 657
- Estreñimiento por tóxicos**, 321
- Estreptocinas**, 716
- Estreptococos**
 grupo A, 886
 grupo D, 883
 grupo G, 886
 grupo *viridans*, 885
- Estreptolisina O**, 803
- Estreptomicina**
 empleo en el embarazo, 415
 farmacocinética, 851
 generalidades, 850-851
 incompatibilidades, 849
 micobacterias, 879
 posología, 851
 reacciones adversas, 406-407, 410, 413-414
- Estreptozotocina, reacciones adversas**, 496-497
- Estricnina**, 657-658, 697
- Estridor**, 774
- Estriol**, 257-258
 líquido amniótico, 174
- Estrofantó**, 632
- Estrógenos**, 134, 232
 efectos adversos, 579-581
 líquido amniótico, 174
- Estrona**
 empleo en el embarazo, 582
 líquido amniótico, 174
- Estudios microbiológicos**, 791-808
- Etambutol**
 empleo en el embarazo, 520
 generalidades, 879
 reacciones adversas, 517-520
- Etanol**, ver alcohol etílico
- Eteno**, 663
- Eter etílico**, 658-659
- Eteres**, 653
- Etil-acetatos**, 652
- Etilenglicol**, 340, 651, 659-660
 concentraciones, 333
- Etinilestradiol, empleo en el embarazo**, 582
- Etiocolanolona**, 82
- Etionamida, generalidades**, 880
- Etopóxido reacciones adversas**, 495, 497
- Etosuximida**, 150
- empleo en el embarazo, 453, 454
 reacciones adversas, 447-450
- Etretnato**, 611
 efectos adversos, 612-614
 empleo en el embarazo, 615-616
- Eubacterium**
lentum, 903
nodatum, 903
- Eumidrina**, ver belladona
- Eventos adversos**, 314
- Examen en fresco**, 799-801
- Exanguinotransfusión**, 345-346
- Exceso de base**, 270
- Excreción renal**, 275
- Exposición accidental a VIH**, 973
- Extracción del tóxico**, 334-339
- Extracto de tiroides, empleo en el embarazo**, 574-575
- Extrasístoles ventriculares**, 717, 721
- Exudados**
 ascíticos, 169-172
 genitales, 803
 manejo diagnóstico, 803
 pleurales, 163-167
- Factor**
 de Fitzgerald, 100
 de Hageman, 100
 de necrosis tumoral β , 90
 de Stuart-Prower, 100
 de transferencia, 267, 289
 estimulante de colonias, 90
 reumatoide, 161, 164, 290
- Factores**
 antihemofílicos, 100
 del complemento, 121, 286, 289
 líquido pleural, 164
 líquido sinovial, 161
 de crecimiento insulina-like, 229-230
- Famotidina, empleo en el embarazo**, 527
- Faringoamigdalitis**, 924
- Farmacología**, 313-708
- Fármacos**
 embarazo, 316-317
 lactancia, 316-317
- Farmacovigilancia**, 314
- Fasciola**
gigantica, 917
hepatica, 917
- Fasciolopsis buski**, 917
- Fase**
 folicular, 258
 lútea, 258
- Felbamato**
 empleo en el embarazo, 453
 interacciones, 455
 reacciones adversas, 447-451
- Felodipino, empleo en el embarazo**, 472
- Fenacetina**, 94, 376
- Fenazopiridina**, 68
- Fenciclidina**, 151

- empleo en el embarazo, 550
- intoxicación, 555-556
- Fenelzina**
 - empleo en el embarazo, 437
 - interacciones, 438, 441
- Fenformina, reacciones adversas, 565**
- Fenilalanina plasmática, 124**
- Fenilbutazona, 376**
- Fenilcetonuria, 68, 83, 124**
- Feniltoloxamina, empleo en el embarazo, 487**
- Fenitoína, 150, 349-350**
 - como antiarrítmico, 388
 - concentraciones, 333
 - empleo en el embarazo, 452, 454
 - interacciones, 454-458
 - intoxicación, 459
 - reacciones adversas, 448-451
- Fenobarbital, 149-150, 350**
 - concentraciones, 333
 - empleo en el embarazo, 452, 454
 - interacciones, 454-459
 - intoxicación, 459-460
 - reacciones adversas, 448-451
- Fenofibrato, efectos adversos, 569**
- Fenol, 626-627**
- Fenoltaleína, 73**
 - efectos adversos, 586
 - intoxicación, 656
- Fenómeno de Raynaud, 643**
- Fenotiazinas, 232, 350, 592-599**
 - alteraciones electrocardiográficas, 331
 - intoxicación, 347
- Fenoxiácidos, 686**
- Fenoxibenzamina, empleo en el embarazo, 473**
- Fentanilo, empleo en el embarazo, 603**
- Fenthión, 689**
- Fentolamina, 245**
 - empleo en el embarazo, 473
- Feocromocitoma, 243-245**
- Feohifomicosis, 914**
- Ferritina, 92, 122-123**
- Fertilizantes, 646**
- α -fetoproteína, 119**
- Fetor hepático, 747**
- Fibrilación**
 - auricular, 720
 - ventricular, 717, 721
- Fibrina, 104**
- Fibrinógeno, 98, 104, 117**
- Fibrobroncoscopia, 798**
- Fibronectina, 120, 164, 169**
- Fibrosis**
 - pulmonar, 752
 - quistica, 183, 185, 283, 900
- Fiebre, 938-943**
 - amarilla, 293, 294
 - botonosa mediterránea, 804-805, 908
 - de Haverhill, 901
 - de las trincheras, 908
 - de Malta ver brucelosis
- de Oroya, 895, 908
- de Pontiac, 900
- del heno, 289
- drogadicción, 939-940
- etiología, 938
- botonosa
 - adenitis, 924
- granulocitopenia, 9942-943
- granulomas hepáticos, 939
- Q 908
 - serología, 804
- recurrente, 905
- reumática, 886
- sin causa aparente, 940-941
- tifoidea, 290-293, 893
- VIH, 941-942
- Fiebres maculosas, 908**
- Filariasis, 918**
- Filmarón, 664**
- Fisioterapia respiratoria, 730**
- Fisostigmina, 657**
- Fístulas traqueobroncoesofágicas, 630**
- Fitoaglutinina, 286**
- Fito-hormonales, 686**
- Fitonadiona, efecto en el embarazo, 616**
- Flagelados, 914, 916**
- Flavimonas oryzihabitans, 898**
- Flavivirus, 947**
- Flebitis por catéter, 811**
- Flebografía, 731**
- Flecainida, 388**
 - empleo en el embarazo, 396
 - interacciones, 397-398
 - intoxicación, 404
 - reacciones adversas, 389, 391-393
- Flora saprofita, 791**
- Flucitosina, 815**
 - intoxicación, 492
- Fluconazol**
 - empleo en el embarazo, 490
 - indicaciones, 913
 - intoxicación, 492
 - reacciones adversas, 488-489
- Flufenazina, empleo en el embarazo, 596**
- Flujo espiratorio máximo, 265, 266**
- Flumazenilo, coma, 746**
- Flunarizina, reacciones adversas, 485**
- Flunitrazepam, empleo en el embarazo, 561**
- Fluocitosina, indicaciones, 912-914**
- Flúor, 195, 660-662**
- Fluorados, 687**
- Fluoroquinolonas para micobacterias, 880**
- Fluorosilicato, 687**
- Fluorouracilo**
 - empleo en el embarazo, 499
 - interacciones, 500
 - reacciones adversas, 495-498
- Fluoruros, 660-662**
 - de aluminio, 687
- Fluoxetina**

- empleo en el embarazo, 437-438
- interacciones, 438-439, 441-442
- intoxicación, 444
- reacciones adversas, 434-437
- Flurazepam, empleo en el embarazo**, 561
- Flutter auricular**, 720
- Fluvoxamina**
 - interacciones, 438-439, 441-442
 - reacciones adversas, 433-434, 436
- Folinerina**, 632
- Fondo de saco de Douglas**, 785
- Forbán**, 684
- Formaldehído**, 635, 662-664
- Formalina**, 635, 662-663
- Fortalecedores del cabello**, 651
- Foscarnet**
 - empleo en el embarazo, 536
 - reacciones adversas, 530-533, 535
- Fosfatasa**
 - ácida, 111
 - líquido seminal, 177
 - prostática, 146
 - alcalina, 111-113
 - leucocitaria, 95
 - líquido ascítico, 170
 - total, 148
- Fosfatidilcolina**, ver *lecitina*
- Fosfatidilglicerol**, 174
- Fosfato**, 68
 - sódico, 338-633
 - tricálcico, 76
- Fosfatos**, 68
 - intoxicación, 689
- Fosfaturia**, 80-81
- Fosfenos**, 780
- Fosfolipasa intestinal**, 279
- Fosfolípido plaquetario**, 101
- Fosfolípidos**, 140
 - líquido amniótico, 174-175
- Fosfomicina**, 816
- Fosfonatos**, 689
- Fosfórico, ácido**, 629, 689
- Fosforitoatos**, 689
- Fósforo**, 663
 - sanguíneo, 132-133
 - sérico, 250
- Fosforodiatos**, 689
- Fosforotiolatos**, 689
- Fotofobia**, por tóxicos, 324
- Fotografado**, 652
- Fracción respiratoria de oxígeno**, 269
- Francisella tularensis*, 898
- Frotis vaginal**, 257
- Fructosa**, 177
 - urinaria, 72
- Fructosamina**, 106
- Fructosuria esencial congénita**, 72
- FSH**, ver *hormona foliculostimulante*
- Fuchina fenicada**, 800-801
- Fuel-oil**, 680
- Función ventilatoria**, 263-267
- Fungicida**, 642, 646, 672, 683
- Furazolidona**, 915
- Furosemda**, 109, 135, 342
 - edema de pulmón, 718
 - empleo en el embarazo, 545
 - reacciones adversas, 542-544
- Fusarium*, 913
- Fusobacterium*, 904
 - nucleatum, 799
- Gabapentina**
 - empleo en el embarazo, 453
 - interacciones, 457
 - reacciones adversas, 448, 450
- Galactosa urinaria**, 72
- Galamina**, 605
- Galvanocauterio**, 774
- Galvanoplastia**, 646
- Gammaglobulinas en líquido cefalorraquídeo**, 155
- Gammaglutamil-transferasa**, ver *gammaglutamil-transpeptidasa*
- Gammaglutamil-transpeptidasa**, 113
- Gammagrafía**
 - isotópica, 713
 - pulmonar, 731
- Ganciclovir**
 - empleo en el embarazo, 536
 - reacciones adversas, 530-535
- Gardnerella vaginalis*, 898-899
- Gas**
 - escape de motores, 664
 - natural, 663-664
- Gas-oil**, ver *petróleo*
- Gasolina**, ver *petróleo*
- Gasometría**, 268-270, 729
- Gastrina**, 279
- Gastritis atrófica**, 899
- Gastroenteritis aguda**, 943-946
 - etiología, 943-944
 - tratamiento, 946
- Gastroscoopia**, 744
- Gemella morbillorum*, 883
- Gemfibrozilo**
 - efectos adversos, 569-570
 - empleo en el embarazo, 571
 - interacciones, 572
- Gentamicina**, 131, 134, 150
 - empleo en el embarazo, 416
 - farmacocinética, 851-852
 - generalidades, 851
 - interacciones, 419
 - posología, 851
 - reacciones adversas, 406, 410, 412
- Geotrichum candidum*, 913
- Geotricosis**, 913
- Germicidas**, 654
- Giardia intestinalis*, 916
 - aspirado duodenal, 796
 - diagnóstico, 945-946

Gigantismo, 230
Gingivitis, 963-964
 ulceronecrotica, 964
Glándulas paratiroides, 250,251
Glaucoma, 780
 agudo de ángulo estrecho, 781-782
 tóxicos, 324
Glibenclamida
 empleo en el embarazo, 566
 reacciones adversas, 565-566
Glicerol, efectos adversos, 586
Glicopéptidos, 857-858
Glipizida, reacciones adversas, 566
Globulina
 α , 117
 α -1, 119
 α -2, 120
 β 117, 120-121
 γ 117, 121-122
 transportadora de testosterona, 253
Glomerulonefritis, 71, 289
 aguda, 886
Glomerulopatía membranosa, 470
Glositis, 963
Glucagón, 568
 hipoglucemia, 750
Glucantime indicaciones, 916
Glucemia, 259
Glucocorticoides, 236-240
Glucogenesis, 105
Glucohemoglobina, 124
Gluconato cálcico, 661
 hiperkaliemia, 764
 hipocalcemia, 764
Glucoproteína
 α -1, 119
 α -2, 120
 β -1, 121
Glucosa
 líquido cefalorraquídeo, 154
 líquido pleural, 165
 líquido sinovial, 160
 sanguínea, 106-108
Glucosuria, 71-72
Glutámico-oxalacético-transaminasa, ver
 aspartato-amino-transferasa
Glutámico-pirúvico-transaminasa, ver alanín-
 amino-transferasa
Glutation-S-transferasa, 114
Gnathostoma spinigerum, 918
Golpe de calor, 745
Gónadas, 252-259
 femeninas, 256-259
 masculinas, 252-256
Gonadoreline, empleo en el embarazo, 578
Gonadotrofina coriónica humana, 143-144,
 174, 253-254, 258-259
Gota, 126, 161
Gradiente alveoloarterial, 731
Grados de encefalopatía hepática, 747
Granado, 679
Granisetron
 empleo en el embarazo, 446
 reacciones adversas, 444-445
Granulocitopenia, fiebre, 942
Granulomas hepáticos, 939
Granulomatosis, 289
 de la médula ósea, 192
Grasas en heces, 182-183
Grepafloxacin, 869
GRH, análogos de la, efectos adversos, 576-
 577
Griseofulvina
 empleo en el embarazo, 490
 reacciones adversas, 488-490
Grumos de Dittich, 189
Grupo HACEK, 887, 894
Guanfacina
 empleo en el embarazo, 474
 reacciones adversas, 467-472
Gymnopilus, 703
Gyromitra, 703
Haba
 común, 664
 de calabar, 657
 de San Ignacio, 657
Haemophilus, 899
 ducreyi, 899
 influenzae, 286, 293, 729, 799, 899
 epiglottitis, 925
Hafnia alvei, 890
Haloperidol, 350
 efectos adversos, 594, 596
 empleo en el embarazo, 596
 interacciones, 597
Haptoglobina, 120
Heces, 181
 análisis microbiológico, 945-946
 cantidad, 181
 características macroscópicas, 181
 color, 181
 grasas, 182-183, 282
 sangre, 182
 toma de muestras, 794
Helecho macho, 664-665
Helicobacter pylori, 899-900
Helmintos, 917
Helvela, 702
Hematemesi, 743
Hematías urinarios, 76-77
Hematoidina, 189
Hematomas
 epidurales, 769
 retroplacentarios, 786
 subdurales, 769
Hematopoyesis, 87-90
Hematoquecia por tóxicos, 321
Hematuria, 74
 por tóxicos, 322
Hemianopsia, 755

Hemiparesia, 755
Hemiplejía, 755
Hemo, 73
 precursores, 75
Hemocromatosis, 133, 274, 280
Hemocultivos
 endocarditis, 932
 fiebre, 939-940, 943
 neumonías, 958
 toma de muestra y transporte, 791-792
Hemodiálisis, 343-345, 751
Hemoglobina, 123-124
 A₂, 92
 H, 94
Hemoglobinuria, 664
 por tóxicos, 322
Hemograma, 90-91
Hemólisis intravascular crónica, 74
Hemoperfusión, 345
Hemoperitoneo, 736
Hemopexina, 121
Hemorragia
 gastrointestinal, 743-744
 antiinflamatorios no esteroideos, 375
 aspirina, 375
 intracerebral, 753-756
 intracraneal, 753, 769-770
 retiniana por tóxicos, 324
 subaracnoidea, 753-754, 756
 suprarrenal, 759
 vítrea, 780
Hemorroides, 743
Hemosiderinuria, 74
Hemostasia, 98-104
Hemotórax, 166
Hepadnavirus, 947
Heparina, 341
 accidente cerebrovascular, 756
 empleo en el embarazo, 425
 fibrilación auricular, 720
 infarto miocárdico, 716
 tromboembolismo pulmonar, 731
Hepatitis
 A ver virus hepatitis
 autoinmune, 290
 B ver virus hepatitis
 vacuna, 291
 C ver virus hepatitis
 colestásica por estolato de eritromicina, 411
 crónica autoinmune, 273-274
 D ver virus hepatitis
 E ver virus hepatitis
 fulminante, 272, 947
 granulomatosa ver granulomas hepáticos
 tóxica, 321
 víricas, 274, 946-952
Hepatocarcinoma, 274
Herbicidas, 642, 683-684
Hermafroditismo, 256
Hernias, 740
Heroína, empleo en el embarazo, 549-550
Herpes
 hepatitis, 946
 simplex, 970-971
 biopsia esofágica, 796
 hisopos rectales, 795
 serología, 805
 VIH, 970-971
Heterophyes heterophyes, 917
Hexacloro-ciclohexano, 688
Hexaclorofeno, 626, 654, 665
Hexacloruro de gammabenceno, 919
Hexametonio, empleo en el embarazo, 474
Hexoprenalina, asma bronquial, 734
Hexosa fosfato isomerasa, 148
Hidantoínas, 131
Hidatidosis, 917
Hidralazina
 empleo en el embarazo, 474, 787
 intoxicación, 484
 reacciones adversas, 467-472
Hidratos de carbono
 heces, 183
 sanguíneos, 105-108
 urinarios, 71-72
Hidrocarburos, 335
 alifáticos, 665
 aromáticos, 665-666
 fosforilados, 653
 sulfonados, 653
Hidroc lorotiazida, empleo en el embarazo, 546
Hidroestrep tomicina, reacciones adversas, 406
Hidrógeno, 663
 de peróxido, 651
Hidronefrosis, 132
Hidroquinona, 626
Hidroxi-androsterona, 82
3-Hidroxi butirato, 72-73
Hidroxicina, empleo en el embarazo, 486
Hidroxicloroquina
 empleo en el embarazo, 508
 interacciones, 509
 reacciones adversas, 502-505, 507
17-Hidrox icorticosteroides, 238, 239
 urinarios, 82
4-Hidrox icumarina, 697
Hidróxido
 de aluminio, 651
 interacciones, 528
 reacciones adversas, 525
 de magnesio, 338
 reacciones adversas, 25
Hidroxi-eticolanolona, 82
5-Hidroxi indolacético, 148
Hidroxi progesterona, empleo en el embarazo, 582
Hidroxi prolina, 82-83
Hidroxiurea
 empleo en el embarazo, 498
 reacciones adversas, 496
Hiedra, 666

Hierro, 133, 340, 666-668
 concentraciones, 333
 intoxicación, 687
 médula ósea, 193
 sérico, 92
 urinario, 82

Hifa, 909, 911, 913-914

Hifomicetos
 no dematiáceos, 912
 dematiáceos, 913-914

Hígado, 271-274

Himenolepiasis, 917

Himenópteros, 668

Hiosciamina, 644

Hiperaldosteronismo, 241-243, 761

Hiperaminoacidemia, 127

Hiperbilirrubinemia, 128

Hipercalcemia, 131, 763-764
 familiar, 131, 763
 idiopática, 131, 763

Hipercalcuria, 80

Hipercapnia, 268, 730

Hipercloremia, 131-132

Hiperestrogenismo, 257

Hiperfosfatemia, 131, 132

Hipergammaglobulinemias, 122

Hiperglicemia, 107, 749
 por β -bloqueantes, 470

Hipergonadismo, 252

Hiperinsulinismo, 106

Hiperkaliemia, 135, 695, 761

Hiperlactacidemia, 105

Hiperlipemias, 136

Hiperlipoproteinemias, 137, 138

Hipernatremia, 135, 762

Hiperoxaluria idiopática, 766

Hiperparatiroidismo, 763
 primario, 111, 131

Hiperplasia
 adrenal congénita, 135, 240, 252
 benigna de próstata, 253
 yuxtaglomerular, 135

Hiperpotasemia, ver hiperkaliemia

Hiperpotasuria, 79

Hiperprolactinemia por antagonistas del calcio, 469

Hiperproteinemias, 117, 131

Hiperreflexia por tóxicos, 329

Hipersensibilidad, 289, 290

Hipersideremia, 133

Hipertensión
 arterial, 349
 por tóxicos, 320
 del LCR, 153

Hipertermia, 350-351
 maligna, 350-351
 por tóxicos, 330

Hipertiroidismo, 232, 245
 agudo, 669
 hidroxiprolinuria, 82

Hipertrigliceridemia, 140

Hiperuricemia familiar congénita ver síndrome de Lesch-Nyhan

Hiperzincuria, 136

Hipnóticos, 559-564
 efectos adversos, 559-561
 empleo en el embarazo, 561-562
 interacciones, 562-563

Hipoacusia por tóxicos, 323

Hipocalcemia, 131, 661, 764
 por antiepilépticos, 451

Hipocapnia, 731

Hipocloremia, 131-132

Hipoclorito sódico, 633

Hipocolesterolemia, 139

Hipocupremia, 132

Hipófisis, 229-235

Hipofosfatasia, 131

Hipofosfatemia, 133

Hipogammaglobulinemia, 122, 285, 954

Hipoglucemia, 107-108
 de ayuno, 261

Hipoglucemiantes, 564-568
 efectos adversos, 564-566
 empleo en el embarazo, 566
 interacciones, 566-567
 intoxicación, 567-568

Hipogonadismo, 234, 254, 255

Hipokalemia, 79, 134-135, 761-762

Hipolipemia, 136

Hipolipemiantes, 568-573
 efectos adversos, 568-571
 empleo en el embarazo, 571
 interacciones, 572
 intoxicación, 573

Hipomagnesemia, 131, 134

Hiponatremia, 135, 762-763

Hipoparatiroidismo, 250, 764

Hipopituitarismo, 230

Hipopotasemia, ver hipokaliemia

Hipopotasuria, 80

Hiporreflexia por tóxicos, 329

Hiposideremia, 132

Hipotálamo, 229-235

Hipotensión
 arterial por tóxicos, 320
 del LCR, 153

Hipotermia, 350-351
 por tóxicos, 330

Hipotiroidismo primario, 232, 249

Hipoxemia, 268

Hirsutismo idiopático, 240

Hisopos rectales, 795

Histerosalpingografía, 935

Histoplasma capsulatum, 913

Histoplasmina, 286

Histoplasmosis, 970
 americana, 913

Hongos, 909-914
 dimórficos, 913

- imperfectos, 912
- urocultivo, 793
- Hormona**
 - del crecimiento, 229-230
 - efectos adversos, 576-577
 - intoxicación, 578
 - niveles basales, 230
 - estimulante del tiroides, 232
 - foliculostimulante, 233-234
 - liberadora de
 - corticotropina, 232
 - hormona luteinizante, 234
 - tirotropina, 232
 - luteinizante, 233-234
- Hormonas**
 - farmacología, 573-583
 - hipotálamo-hipofisarias
 - efectos adversos, 576-578
 - empleo en el embarazo, 578
 - farmacología, 576-578
 - líquido amniótico, 174
 - sexuales
 - efectos adversos, 578-582
 - empleo en el embarazo, 582
 - farmacología, 578-583
 - interacciones, 582-583
 - tiroides
 - efectos adversos, 573-574
 - empleo en el embarazo, 574-575
 - farmacología, 573-756
 - interacciones, 575
 - intoxicación, 575
- Huevo embrionario**, 783
- Humor vítreo**, 934
- Hydrozoa**, 671
- Hymenolepis**
 - diminuta*, 917
 - nana*, 917
- I¹³¹**
 - efectos adversos, 573-574
 - empleo en el embarazo, 575
- Ibuprofeno**, 385
- Ictericia**
 - hemolítica de Minkowsky-Chauffard, 128
 - obstructiva, 73
 - tóxica, 321
- Idoxuridina, empleo en el embarazo**, 536
- Ifosfamida, reacciones adversas**, 495
- Ileo**
 - biliar, 740
 - intestinal, 740-741
- IMAO**, ver inhibidores de las monoaminooxidasas
- Imidazol, indicaciones**, 912-913
- Imidazoles, reacciones adversas**, 488-489
- Imipenem**
 - generalidades, 843-844
 - interacciones, 419
 - reacciones adversas, 406, 408-410
- Imipramina**, 150
- empleo en el embarazo, 437-438
- interacciones, 438, 440
- Impedancia acústica**, 967
- Impétigo**, 886
- Inclusiones de Heinz**, 94
- Incompatibilidad**, 114, 128, 174, 289
- Indanediona**, 697
- Indapamida, empleo en el embarazo**, 546
- Indicán**, 68, 84-85
- Índice de**
 - Barthel, 306-308
 - filtración glomerular, 78
 - Katz, 306, 307
 - Lawton, 309
 - masa corporal, 213
 - Tiffenau, 265
 - tiroxina libre, 246, 247
- Indinavir reacciones adversas**, 530-533
- Indometacina**, 376, 385
 - artrosis, 377
 - pericarditis aguda, 725
- Inducción del vómito**, 335-336
- Infarto de miocardio**, 715-717
- Infartos placentarios**, 786
- Infecciones**
 - bajas sintomáticas, 794
 - dentales, 924
 - etiología, 929
 - necrotizantes, 928-930
 - orofaciales, 961-965
 - periodontales, 962-963
 - tratamiento, 964-965
 - tratamiento, 883-919
- Infusión**
 - continua, 361
 - directa, 361
 - intermitente, 361
- Inhibidores de**
 - colinesterasa, 605
 - enzima de conversión de la angiotensina
 - empleo en el embarazo, 475
 - infarto miocárdico, 716
 - intoxicación, 484
 - reacciones adversas, 467-472
 - HMG-CoA reductasa, 568
 - efectos adversos, 568-571
 - monoaminooxidasas, 244, 361
 - empleo en el embarazo, 437
 - interacciones, 438-440
 - intoxicación, 443-444
 - reacciones adversas, 433-435
 - selectivos de la recaptación de serotonina
 - intoxicación, 444
 - reacciones adversas, 433-437
- Inmunoblot**, 805-806
- Inmunocomplejos**, 289
- Inmunodeficiencias**, 285-288
- Inmunoglobulinas**, 285
- Inmunosupresores**, 583-586
 - efectos adversos, 583-584

- empleo en el embarazo, 584-585
interacciones, 585
intoxicación, 585-586
- Inocybe**, 703
- INR**, 102-103
- Insecticidas**, 642, 660, 663, 680, 683, 698
- Insectos**, 668-669
- Insuficiencia**
cardíaca, 717-718
 infarto miocárdico, 717
hepatocelular, 272
mitral, infarto miocárdico, 717
pancreática, 183, 281
renal aguda por tóxicos, 322
respiratoria aguda, 729-730
suprarrenal, 237, 239
 aguda, 759
 crónica, 759
 tras supresión, 538
- Insulina**, 260
cetoacidosis, 749
empleo en el embarazo, 566
interacciones, 566
intoxicación, 567-568
reacciones adversas, 564-566
- Insulinoma**, 108, 124, 260, 750
- Intento de suicidio**, 332
- Interacciones farmacológicas**
con los alimentos, 351-361
generalidades, 317-318
- Interferón**
γ, 90
α, hepatitis, 949-950
- Interleuquina**, 90
- Intoxicación por**
plomo, 84
vitamina D, 132
- Intoxicaciones**
diagnóstico diferencial, 319-330
durante el embarazo, 331
manejo general, 318-351
monitorización, 331-333
por inhalación, 334
por vía cutánea, 334
por vía ocular, 334
tratamiento, 333-351
 sintomático, 346-351
 ventilación, 346-347
- Intradermoreacción de Mantoux**, 807-808
- Intubación**
endotraqueal, 336, 346, 722, 777
nasotraqueal, 336
orogástrica, 336
- Invaginación intestinal**, 740
- Iodismo crónico**, 669
- Iodo**, 248
- Iodoquinol**, indicaciones, 916
- Ioduros**, intoxicación, 669
- Iones sanguíneos**, 130-136
- Ionización**, 335
- Ipecacuana**, 336-337, 670
- Iridectomía**, 782
- Isobutirato de colesterol**, 82
- Isoenzima**
de Regan, 112
X, 177
- Isohemaglutininas**, 286
- Isolan**, 684
- Isoniácida**, 385
empleo en el embarazo, 520
generalidades, 878
interacciones, 521
intoxicación, 524
reacciones adversas, 517-520
- Isopropanol**, concentraciones, 333
- Isoproterenol**, 349
- Isosorbide**
dinitrato
 angor, 714
 empleo en el embarazo, 600
mononitrato
 angor, 714
 empleo en el embarazo, 600
- Isospora**
belli, 915
hominis, 915
- Isosporidiasis**, 915, 970-971
- Isotretinoína**, 611
efectos adversos, 612-614
empleo en el embarazo, 615-616
- Isquemia mesentérica**, 736
- Isradipino**, empleo en el embarazo, 472
- Itraconazol**
indicaciones, 912-915
intoxicación, 492
reacciones adversas, 488-489
- Ivermectina**, indicaciones, 918
- Jabones**, 652
- Jalapa**, 656
- Jugo gástrico**, 179-180
microscopía, 180
toma de muestra, 798
- Kanamicina**
farmacocinética, 852
generalidades, 852
incompatibilidades, 849
interacciones, 419
posología, 852
reacciones adversas, 413
- Kayaxalato**, 695
- Ketoconazol**
indicaciones, 911-912, 914
reacciones adversas, 488-489
empleo en el embarazo, 490
- Ketoprofeno**, 378, 385
- Kingella kingae***, 887, 891
- Kininógeno**, 100
- Klebsiella***, 891
inmunodepresión, 814
- Kluyvera***, 891

- Labetalol**, 244
 empleo en el embarazo, 474
- Lacas**, 652, 659, 665
- Lactato en líquido ascítico**, 171
- Lactato-deshidrogenasa**, 114-115, 170
 infarto miocárdico, 715
 isoenzimas, 148
 líquido pleural, 164
 líquido cefalorraquídeo, 155
- Lactoferrina**, 90
- Lactógeno placentario**, 174
- Lactosa**
 intolerancia, 72
 urinaria, 72
- Lactroectismo**, 641
- Lactulosa**
 empleo en el embarazo, 587
 encefalopatía hepática, 748
- Lamotrigina**
 empleo en el embarazo, 453
 interacciones, 454-456
 reacciones adversas, 448-450
- Laparoscopia**
 embarazo ectópico, 785
 enfermedad inflamatoria pélvica, 936
- Lápices de labios**, 652
- Laringitis**, 775
- Laringoespasmio por tóxicos**, 323
- Laringoscopia**, 774, 777
- Larva migrans**, 918
- Latirismo**, 638
- Latrodectus mactans**, 641
- Lauril-sulfato sódico**, 651
- Lavado**
 broncoalveolar, 798
 gástrico, 336-337, 796
 peritoneal, 743, 768-769
- Laxantes**, 586-587
 efectos adversos, 586
 empleo en el embarazo, 586-587
 intoxicación, 587
- LDH**, ver lactato-deshidrogenasa
- Lecitina**, 140
- líquido amniótico**, 174
- Legionella pneumophila**, 900
 serología, 805
- Leishmania**
aethiopica, 916
brazillensis, 916
donovani, 916
 serología, 805-806
- Leismaniasis**, 916
 visceral, 941
- Lejías**, 633
- Lentes intraoculares, infección**, 908
- Lepidópteros**, 668
- Lepiota helveolla**, 702
- Leptospira interrogans**, 905
- Leptospirosis**, 905
- Leptotrichia**, 904
- Lesiones corneales**, 782
- Leucemia**
 linfocítica crónica, 924
 mieloblástica aguda por benceno, 681
 mielóide crónica, 95, 96, 114
- Leucina urinaria**, 76
- Leucín-aminopeptidasa**, 115
- Leucocitos**
 heces, 943-945
 urinarios, 74-75, 77
- Leucocitosis**, 95-96
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva**, 970
- Leuconostoc**, 884
- Leucopenia**, 96-97
- Leucoplasia oral vellosa**, 969
- Leucopoyesis**, 89
- Leuprolide**
 empleo en el embarazo, 578
 intoxicación, 578
- Levaduras**, 909, 911, 913
- Levodopa**, 68, 244
 adversas, 512-514
 empleo en el embarazo, 514
 intoxicación, 515
- Levofloxacino**, 869
- Levotiroxina, empleo en el embarazo**, 574-575
- LH**, ver hormona luteinizante
- LHRH**, ver hormona liberadora de hormona luteinizante
- Lidocaína**, 150, 349, 388
 empleo en el embarazo, 396
 interacciones, 400
 intoxicación, 404
 parada cardiorrespiratoria, 723
 reacciones adversas, 389, 392-394
 taquicardia ventricular, 721
- Lincomicina**
 empleo en el embarazo, 417
 reacciones adversas, 406
- Lincosamidas**
 empleo en el embarazo, 417
 farmacocinética, 859
 generalidades, 858-859
 posología, 859
 reacciones adversas, 406, 408, 410-412
- Lindane**, 688
 empleo en el embarazo, 508
- Líneas B de Kerley**, 718
- Linestrol, empleo en el embarazo**, 582
- Linfadenitis mesentérica**, 738
- Linfocitos**, 90
 líquido ascítico, 171
 líquido pleural, 166
- Linfocitosis**, 96
- Linfogranuloma venéreo**, 908
- Linfoma**
 adenopatías, 924
 de Burkitt, 970
 inmunoblástico, 970
 manifestaciones, 938-939

Linfopenia, 97

Lipasa, 115-116
intestinal, 279
líquido ascítico, 170
pancreatitis aguda, 741

Lípidos
líquido ascítico, 170
líquido pleural, 165
sanguíneos, 136-140

Lipomatosis epidural, 539

Lipoproteínas, 124, 136-137
 α -1, 119
 α -2, 120
 β , 121, 137, 231

Lipoproteinlipasa, 116

Liposolubilidad, 335

Lipresina, empleo en el embarazo, 578

Líquido
amniótico, 173-175
ascítico, 169-172
características macroscópicas, 169
características químicas, 169-171
densidad, 170
diagnóstico diferencial, 171-172
cultivo, 923
cefalorraquídeo, 153-157
aspecto, 153
color, 153
cultivo, 802
presión, 153
toma de muestras, 799
pleural, 163-167
características físicas, 163
características químicas, 163-165
color, 163 (densidad), 163
diagnóstico diferencial, 166-167
toma de muestras, 798-799
sinovial, 159-162
características químicas, 160-161
color, 159
densidad, 160
diagnóstico diferencial, 161
viscosidad, 160
volumen, 159

Lisol, 670

Lisozima, 81, 116
líquido cefalorraquídeo, 155

Listeria monocytogenes, 889

Litiasis renal, 69

Litio, 134, 150, 587-592
concentraciones, 333
efectos adversos, 587-589
empleo en el embarazo, 589-590
interacciones, 590
intoxicación, 590-592

Litotripsia, 765

Livedo reticularis, 513

Loa loa, 918

Lobelia inflata, 670

Lobelina, 670

Lociones capilares, 651

Lomustina, reacciones adversas, 495-496

Lonchocarpus utilis, 698

Loperamida
empleo en el embarazo, 604
intoxicación, 553

Loratadina, reacciones adversas, 485

Lorazepam, empleo en el embarazo, 561

Lovastatina
efectos adversos, 569
empleo en el embarazo, 571
interacciones, 572
intoxicación, 573

Loxoscélidas, 641

LSD
empleo en el embarazo, 550
intoxicación, 553-554

Lúes, ver sífilis

Lugol, 800

Lupus eritematoso, 290, 450, 753
manifestaciones clínicas, 938
sulfamidas, 407

Macroalbuminuria, 71

Macrocito, 93

Macrófagos, 89
endoteliales, 189, 190

Macroglobulina α -2, 120

Macroglobulinemia de Waldstrom, 117, 122

Macrólidos
clasificación, 859
empleo en el embarazo, 417
espectro de actividad, 860
mecanismo de acción, 860
mecanismos de resistencia, 860
reacciones adversas, 406, 409-411, 414

Mácula, 780

Madurella, 914

Magaldrato, interacciones, 528

Magnesio, 133-134
infarto miocárdico, 716
intoxicación, 670-671
óxido de, 642-643, 661
sulfato de, 338, 349, 643
eclampsia, 787
empleo en el embarazo, 453, 454
parada cardiopulmonar, 723
urinario, 82

Malabsorción, 281
bioquímica sanguínea, 281

Malassezia furfur, 912

Mamas, 256

Mandrágora, 671

Maneb, 684

Manganeso, 340, 671

Maniobra de
Heimlich, 722, 777
Valsalva, 720

Manitol, 135-342
coma, 747

glaucoma, 781
traumatismos craneoencefálicos, 770

Manometría esfintérica, 742

Mansonella ozzardi, 918

MAO, ver monoamino oxidasa

Maprotilina
empleo en el embarazo, 437-438
intoxicación, 444

Marcadores tumorales, 143-148

Marcapasos, 719
transitorio, 349

Marea alcalina, 81

Masa eritrocítica total, 95

Masaje
carotídeo, 720
ocular digital, 779
transrectal, 960

Mastigóforos, 914

Matacucarachas, 660

MCA, 148

Mebendazol
empleo en el embarazo, 508
indicaciones, 918
interacciones, 509
reacciones adversas, 504, 507

Meclozina, empleo en el embarazo, 486

Medio de
Amies, 791
Cary-Blair, 795
Cled, 802-803
Lowenstein, 928
Sabouraud, 927
Stuart, 791, 795
Thayer-Martin, 803, 927-928, 930

Medios de cultivo, 801-802
clasificación, 801-802

Medroxiprogesterona, empleo en el embarazo, 582

Médula
ósea, 191-194
técnicas citoquímicas, 193, 194
suprarrenal, 243-245

Medusas, 671

Mefloquina
empleo en el embarazo, 508
indicaciones, 915

Mefobarbital, empleo en el embarazo, 562

Megacarioblasto, 89

Megacariocito, 90

Megacolon tóxico, 739, 744

Megaloblastos, 93

Megalocito, 93

Mejillones, 637

Melanina urinaria, 75

Melenas, 321, 743

Melfalán
empleo en el embarazo, 498
reacciones adversas, 496

Melioidosis, 896

Membrana alveolo-capilar, 267

Menadiona, 341-342
efecto en el embarazo, 616

Meningitis, 154-155, 953-956
diagnóstico diferencial, 156-157
etiología, 953
recurrente, 954

Meningococos, 293, 294

Menopausia, 234

Meperidina
empleo en el embarazo, 604
interacciones, 605

Mepindolol, empleo en el embarazo, 474

Mercaptopurina
empleo en el embarazo, 499
enfermedad inflamatoria intestinal, 739
interacciones, 500

Mercuriales, 687

Mercurio, 339, 341, 671-673

Mercurocromo, 672

Mesoridazina, intoxicación, 599

Mestranol, empleo en el embarazo, 582

Mesuroil, 684

Metabolímetro, 196

Metabolismo, 195-198
basal, 195, 196

Metadona
empleo en el embarazo, 604
interacciones, 605

Metagonimiasis, 917

Metagonimus yokogawai, 917

Metahemoglobina, concentraciones, 333

Metahemoglobinemia, 640-641
por cloratos, 648
por nitritos, 599-601

Metaldehído, 674, 687

Metales pesados, 339-340, 345

Metamielocito, 89

Metanefrina, 243, 244

Metanfetaminas, 693

Metano, 663

Metanoarsenatos, 642

Metanol, 340, 635, 651
concentraciones, 333

Metaraminol, intoxicación, 599

Metformina, reacciones adversas, 565

Meticilina
empleo en el embarazo, 417
reacciones adversas, 412
resistencia, 824

Metildopa, 126, 232, 244, 385
en embarazo, 787

Metilprednisolona, 631

Metiltestosterona, interacciones, 582-583

Metimazol
empleo en el embarazo, 575
intoxicación, 576

Metionina
malabsorción, 68
plasmática, 124

Metixeno, empleo en el embarazo, 514

Metocarbamol, 605
 efectos adversos, 606-609
 empleo en el embarazo, 609

Metoclopramida, 232
 empleo en el embarazo, 446
 interacciones, 446-447
 intoxicación, 447
 reacciones adversas, 445-446

Metocurina, 605

Metoprolol, empleo en el embarazo, 396, 474

Metotrexate
 empleo en el embarazo, 499
 interacciones, 499
 intoxicación, 501
 reacciones adversas, 495-498

3-Metoxi-4-hidroxifenilglicol, 85

Metronidazol
 empleo en el embarazo, 508
 farmacocinética, 865-866
 generalidades, 865
 indicaciones, 915-916
 interacciones, 509
 intoxicación, 510
 posología, 865-866
 precauciones, 866
 reacciones adversas, 502-507

Mexiletina, 388
 empleo en el embarazo, 396
 interacciones, 398, 401
 intoxicación, 404
 reacciones adversas, 389-390, 392, 394

Mezlocilina
 farmacocinética, 824
 generalidades, 824
 posología, 824

Miasis, 919

Miastenia gravis, 110

Micelios, 910

Micetoma, 911, 914

Micobacterias, 906
 jugo gástrico, 798
 lavado gástrico, 796
 sigmoidoscopia, 796
 tratamiento, 878-881
 urocultivo, 793

Miconazol
 empleo en el embarazo, 491
 indicaciones, 911-912, 914, 916
 intoxicación, 492
 reacciones adversas, 488

Microalbuminuria, 70

Microcitos, 93

β-2-microglobulina, 71
 líquido ascítico, 169
 líquido cefalorraquídeo, 155
 líquido pleural, 164
 sanguínea, 121, 144

Microlegrado, 784

Microsporidium, 915

Microsporium, 912

audouinii, 912

canis, 912

gypseum, 912

Midazolam, empleo en el embarazo, 561

Midriasis por tóxicos, 324

Mielina, 142

Mielinosis central pontina, 763

Mieloblasto, 89

Mielocito, 89

Mielofibrosis, 93, 191

Mielograma, 94

Mieloma múltiple, 71, 117, 122, 131, 191

Mielomeningocele, 119, 143, 173, 954

Mifepristona, 528
 efectos adversos, 579-581
 empleo en el embarazo, 582

Mineralocorticoides, 241-243

Minociclina, 732
 empleo en el embarazo, 418

Minoxidilo
 empleo en el embarazo, 475
 reacciones adversas, 467-472

Mioclónias, coma urémico, 751

Miodesopsias, 780

Mioglobina, 124

Mioglobinuria, 74
 por organoclorados, 688
 por tóxicos, 322
 tratamiento, 348-349

Mioma uterino, 784

Miosis por tóxicos, 325

Miositis necrotizante, 894-895

Miotonía congénita, 110

Miraba, 676

Miriápodos, 674

Mirtazapina, reacciones adversas, 433-437

Misoprostol
 empleo en el embarazo, 528
 reacciones adversas, 527

Mitomicina, reacciones adversas, 495-497

Mitotano, reacciones adversas, 496-497

Moclobemida, reacciones adversas, 433-434, 436

Moho, 911

Molsidomina, angor, 714

Monitorización terapéutica, 149-150
 Monoamino oxidasa, 179-180

Monobactámicos, 845-846

Monocitopenia, 97

Monocitos, 89, 91

Monocitosis, 96

Monolinuron, 697

Monometilhidrazina, 703

Mononucleosis infecciosa, 96, 114
 serología, 806

Monóxido de carbono, 267, 677-679

Monuron, 697

Mora negra, 704

Moraxella catarrhalis, 887

Morfina

- edema de pulmón, 718
- empleo en el embarazo, 604
- infarto miocárdico, 715
- quemaduras, 772
- Morganella morganii**, 892
- Moricizina**, 388 empleo en el embarazo, 395
- Mosquitos**, 668
- Moxalactam**
 - empleo en el embarazo, 416
 - interacciones, 423
 - reacciones adversas, 406, 415
- MSHB**, 231
- Mucopolisacáridos**, 160
- Mucoproteínas de Tamm-Horsfall**, 70
- Mucor**, 911
- Mucormicosis**, 911
- Mucoviscidosis**, ver fibrosis quística
- Muermo**, 896
- Muguet**, 963, 969, 971
- Multiceps multiceps**, 917
- Muscarina**, 702-703
- Muscimol**, 702
- Mycobacterium**
 - avium-complex*, 906
 - VII, 970-971
 - bovis*, 906
 - fortuitum-chelonae*, 906
 - intracelulare*, 906
 - kansasii*, 906
 - VII, 970
 - leprae*, 906
 - marinum*, 906-907
 - scrofulaceum*, 907
 - tuberculosis*, 907
 - asociación farmacológica, 815
 - ulcerans*, 907
- Mycoplasma**, 909
 - hominis*, 909
 - pneumoniae*, 909
 - nasofaringe, 797
 - serología, 806
- Myristica fragrans**, 677
- Nabam**, 684
 - N-acetil cisteína, 340, 387
- Nadolol**
 - angor, 714
 - empleo en el embarazo, 474
- Naegleria fowleri**, 916
- Nafcilina**, 675
 - empleo en el embarazo, 417
- Naloxona**, 340, 552
 - coma, 746
 - efectos adversos, 601-603
 - empleo en el embarazo, 340, 604
- Naltrexona, efectos adversos**, 601-603
- Naproxeno**, 385
- Neburon**, 697
- Necator americanus**, 918
- Necesidades energéticas nutricionales**, 196, 197
- Necrosis**
 - hepática, 947
 - por imidazoles, 489
 - papilar, 77
 - por analgésicos, 376
 - quística de la media, 726
 - renal
 - cortical, 647
 - tubular aguda, 648
 - tubular masiva, 340
- Nefazodona, reacciones adversas**, 433-437
- Nefritis intersticial**
 - analgésicos, 376
 - antagonistas del calcio, 470
- Nefroangiopatías**, 750
- Nefropatía**
 - analgésicos, 376
 - glomerular, 750
 - tubular, 750
- Neisseria**
 - gonorrhoeae*
 - hisopos rectales, 795
 - piuria, 794
 - meningitidis*, 887-888
 - líquido cefalorraquídeo, 799
 - nasofaringe, 797
 - tratamiento, 955
 - vacuna, 955-956
- Nematodos**, 918
- Neomicina**, 812
 - empleo en el embarazo, 416
 - encefalopatía hepática, 748
 - farmacocinética, 852-853
 - generalidades, 852
 - interacciones, 419
 - posología, 853
 - reacciones adversas, 406, 412-413
- Neoplasia endocrina múltiple**, 244
- Netilmicina**
 - farmacocinética, 853
 - generalidades, 853
 - posología, 853
 - reacciones adversas, 412
- Neumococo**, 293
- Neumonía**, 956-960
 - aspiración, 957, 960
 - atípica, 957-958
 - bronquitis crónica, 957
 - criterios de hospitalización, 959
 - de petróleo, 680
 - etiología, 956-957
 - extrahospitalarias, 958-959
 - intrahospitalaria, 959
 - lipoidea, 681
 - neumonía necrosante, 908
 - SIDA, 957
 - tratamiento, 958-960
- Neumonitis**, 680
 - por hipersensibilidad, 692
- Neumotacógrafo**, 263

Neumotórax, 166
a tensión, 767-768
espontáneo, 732-733

Neuritis óptica, 782
por tetracloroetileno, 705
por tóxicos, 325

Neuroblastoma, 146

Neurohipófisis, 229

Neurolépticos, 592-599
efectos adversos, 592-596
empleo en el embarazo, 596-597
interacciones, 597-598
intoxicaciones, 598-599

Neuropatía periférica
por organoclorados, 690
por plomo, 693

Neurosifilis, 905

Neutralización con antídotos, 339-342

Neutralizadores, 651

Neutrofilia, 95-96

Neutrófilos, 89-90
líquido ascítico, 171
líquido pleural, 165
polisegmentados, 97

Niacina, 142
empleo en el embarazo, 616

Nicardipino, empleo en el embarazo, 472

Niclosamida, indicaciones, 917

Nicotina, intoxicación, 558

Nifedipino
empleo en el embarazo, 472
reacciones adversas, 466-470
angor, 714

Niguas, 919

Nimodipino
empleo en el embarazo, 473
reacciones adversas, 466
vasoespasmio, 756

Niquel, 339-340, 675

Nistagmus por tóxicos, 325

Nistatina
empleo en el embarazo, 491
reacciones adversas, 489

Nitrato de plata, 692, 772

Nitratos, 675-676
de amilo
como antídoto, 625, 629
empleo en el embarazo, 600
angor, 714

Nítrico
Ácido, 627, 629, 692
Anhídrido, 640

Nitritos, 74, 675-676
como antídoto, 625
efectos adversos, 599

Nitrobenceno, 676, 687

Nitrocelulosa, 652

Nitrofuránicos, 676-677

Nitrofuranos, 864-865

Nitrofurantoína
empleo en el embarazo, 417
farmacocinética, 864-865
generalidades, 864
posología, 865
reacciones adversas, 406, 408-409, 411, 413, 414

Nitrógeno ureico sanguíneo, 129

Nitroglicerina
angor, 713-714
edema de pulmón, 718
efectos adversos, 599
empleo en el embarazo, 600
infarto miocárdico, 715-716
interacciones, 600

Nitroprusiato, 349
edema de pulmón, 718

Nitroso
anhídrido, 640
óxido, 664

Nitrosoureas, reacciones adversas, 496

Nitrovasodilatadores, 599-601
efectos adversos, 599-600
empleo en el embarazo, 600
interacciones, 600
intoxicación, 600-601

Nizatidina, empleo en el embarazo, 527

Nocardia
asteroides, 907
brasiliensis, 907

Nocardiosis, 907

Nomograma
de Done, 383
de Rumack-Matthew, 386

Noradrenalina, 243
urinaria, 85

Norfloxacinó
farmacocinética, 870-871
generalidades, 870
interacciones, 420, 422, 424
posología, 871

Norgestrel, empleo en el embarazo, 582

Nortriptilina, 150
empleo en el embarazo, 437-438
interacciones, 440-441

Núcleo caudado, hemorragia, 755

5'-Nucleotidasa, 116, 148

Nuez
moscada, 677
vómica, 657

Nutrición, 195-198

Obesidad, 196

Obstrucción
biliar, 128, 183
de las vías respiratorias altas, 774-778
esofágica (por álcalis), 633
faríngea, 774-775
intestinal, 736
laríngea, 775-776
traqueal, 776

Oclusión

- vascular retiniana, 779-780
- arterial, 753-756
- Odinofagia por tóxicos**, 321
- Ofloxacino**
 - farmacocinética, 871
 - generalidades, 871
 - interacciones, 420, 422
 - posología, 871
- Ojo rojo**, 781
- Olanzapina**
 - efectos adversos, 593, 595
 - interacciones, 597
- Oleatos**, 654
- Olefinicos**, 683
- Oligoelementos**, 195
- Oliguria**, 68
 - en intoxicaciones, 348-349
- Omega-lipoproteínas**, ver quilomicrones
- Omeprazol**
 - empleo en el embarazo, 527
 - interacciones, 528
 - reacciones adversas, 525-527
- Oncocerca volvulus***, 918
- Onda U**, 762
- Ondasetrón**
 - reacciones adversas, 444
 - empleo en el embarazo, 446
- Onicomiosis**, 911, 913
- Opacidades corneales por tóxicos**, 325
- Ophthalmia neonatorum**, 675, 887
- Opiáceos**, 109, 151, 232, 601-605
 - efectos adversos, 601-603
 - empleo en el embarazo, 603
 - interacciones, 605
 - intoxicación, 552, 605
- Opisthorchis***, 917
- Opisthorquiasis**, 917
- Orellanina**, 702
- Orellina**, 702
- Organoclorados**, 683, 688-689
- Organofosforados**, 683, 688-691
- Orina**, 67-85
 - análisis microscópico, 75-78
 - células, 76-77
 - color, 68
 - densidad, 69
 - examen
 - físico, 67-69
 - microscópico, 793
 - químico, 69-75
 - fragmentos tisulares, 77
 - olor, 68
 - osmolalidad, 69
 - pH, 69-70
 - volumen, 67-68
- Ornidazol**
 - farmacocinética, 866
 - generalidades, 866
 - posología, 866
- Ornitosis**, 908
- Oro**, 677
- Osificación**, 217, 224, 225
- Osteitis fibrosa quística**, 764
- Osteodistrofia urémica**, 751
- Osteoesclerosis**, 191
- Osteomalacia**, 80, 82, 133
- Osteomielitis aguda**, 966-967
 - adicción, 966
 - anemia de células falciformes, 966-967
 - orofacial, 965
- Osteopatía neoplásica**, 82
- Osteopetrosis**, 80, 111
- Osteoporosis**, 83, 191
- Otitis**
 - maligna, 900
 - media, 967-968
- Otoscopia**, 967
- Ovarios poliquísticos**, 234, 240
- Oxalatos**, 68
- Oxaluria**, 76
- Oxazepam, empleo en el embarazo**, 561
- Oxido**
 - de aluminio, 633
 - de calcio, 334, 633
 - de carbono, 663-664, 677-679
 - de magnesio, 642-643, 661
 - reacciones adversas, 526
 - de silicio, 633
 - nitroso, 664
- Oxifenbutazona**, 376
- Oxígeno hiperbárico**, 678
- Oxigenoterapia**, 729-730
- Oxitetraciclina, empleo en el embarazo**, 418
- Oxitocina**, 235
 - Oxiuriasis, 235
- Oxprenolol, empleo en el embarazo**, 474
- Paecilomyces***, 913
- Paludismo**, 94, 915
 - asociación farmacológica, 815
- Pamidronato**, 763
- Panaeolus***, 703
- Panarteritis nodosa**, 753
 - fiebre, 938
- Páncreas endocrino**, 259-261
- Pancreatitis**, 109-738
 - aguda, 741-743 (alcohol) 741
 - crónica, 280, 282
 - por organoclorados, 690
 - por tóxicos, 321
- Panencefalitis esclerosante subaguda**, 155
- Panoftalmía**, 781
- Panretinocoagulación**, 780
- PAO**, 179-180
- Papiledema por tóxicos**, 325
- Papilomatosis hiperqueratóticas**, 914
- Parabenes**, 626
- Paracetamol**, 340
 - concentraciones, 333
 - en embarazo, 378-379
 - intoxicación, 385-387

Paracoccidioides brasiliensis, 913
Paracuat, concentraciones, 333
Parada cardiorrespiratoria, 721-723
Paradichlorobenceno, 674
Parafina, aceite de, 656
Parafinicos, 683
Paragonimiasis, 917
Paragonimus westermani, 917
Paraldehído, 679
Parálisis
 de la acomodación por tóxicos, 325
 del recurrente, 775
 extraocular por tóxicos, 325
 familiar periódica, 80, 135
Parámetros antropomórficos, 199-217
Paranoia por tóxicos, 329
Paraproteína de Bence Jones, 71, 122
Parásitos, 917-918
Parathion, 689
Paratohormona, 250-251
Parques de liberación transdérmica, 714
Paromomicina
 farmacocinética, 854
 generalidades, 853
 posología, 854
 reacciones adversas, 413
Parotiditis, 109, 963
Paroxetina
 empleo en el embarazo, 437
 interacciones, 438-439, 442
 reacciones adversas, 434-436
PAS
 empleo en el embarazo, 520
 interacciones, 521
 reacciones adversas, 517-519
Pasteurella, 900
Patatas alteradas, 679
Patógenos más frecuentes, 811-812
Pediculocida, 688
Pediculosis, 919
Pediculus humanus, 919
Pediococcus acidilactaci, 883
Pefloxacino
 farmacocinética, 872
 generalidades, 872
 posología, 872
Pegamentos, 665
Peletierinas, 679
Penemas, 820-828
 clasificación, 817-818
Penfigoide, 413
Penicilamina, 136, 341, 643, 649, 677, 694
Penicilinas, 820-828
 clasificación, 817-818
 empleo en el embarazo, 417-418
 estructura, 819
G
 benzatina, 825-826
 farmacocinética, 825-826
 generalidades, 825
 posología, 826
 procaína, 825-826
 interacciones, 419-421
 reacciones adversas, 407-409, 411-413, 415
V
 farmacocinética, 826
 generalidades, 826
 posología, 826
Penicillium, 913
Pentagastrina, 179-180
Pentamidina, 108, 915
 empleo en el embarazo, 507
 indicaciones, 916
 reacciones adversas, 502-507
Pentazocina, 348
 efectos adversos, 601
 empleo en el embarazo, 604
 interacciones, 605
Pentobarbital, 149
 empleo en el embarazo, 562
Pentosuria, 72
 esencial, 72
Peptidasa, 279
Péptido conector de insulina, 260
Peptococcus niger, 902
Peptostreptococcus, 799, 902
Perborato, 651
Pérdida aguda de visión, 779-782
Perfenazina
 empleo en el embarazo, 596
 interacciones, 598
Perfloxacino
 duodenal, 737
 gástrica, 737
 interacciones, 424
 visceral, 736
Perfumes, 635
Pericardiocentesis, 725
Pericarditis
 aguda, 742-725
 constrictiva, 725
Periimplantitis, 963
Perímetro
 craneal, 217
 torácico, 213
Periodontitis, 963-964
 apical, 962
 necrotizante, 963
Peritonitis, 922-923
 tuberculosa, 169
 etiología, 922-923
Permanganato, potásico, 663, 671
Peróxido de benzoilo, 589
Peso, 200
 ideal, 197
Peste bubónica, 893
Petróleo, 680-681
 gas-oil, 680
 gasolina, 347, 635, 660, 665, 680, 693
pH

- líquido ascítico, 170
- líquido pleural, 165
- Phalloidina**, 702
- Phialiphora verrucosa**, 914
- Phthirus pubis**, 919
- Pica**, 693
- Picornavirus**, 947
- Picosulfato sódico, efectos adversos**, 586
- Picrotoxina**, 656, 682
- Pie diabético**, 930
- Piedra**
 - blanca, 912
 - negra, 911
- Piedraia hortae**, 911
- Pielonefritis**, 738, 766, 960-961
- Pigmentos**, 646
- Pilocarpina**, 682, 781
- Pilocarpus jaborandi**, 682
- Pilorooplastia**, 737
- Pimozida**
 - efectos adversos, 594, 596
 - interacciones, 598
- Pindolol, empleo en el embarazo**, 474
- Pindona**, 697
- Pineno**, 699
- Pinturas**, 640, 646, 659, 665, 682
 - acrílicas, 665
- Pioderma estreptocócico**, 804
- Piperacilina**
 - empleo en el embarazo, 508
 - farmacocinética, 827
 - generalidades, 826-827
 - posología, 827
 - reacciones adversas, 408, 506-507
- Piperoxán**, 245
- Pirantel, pamoato de**
 - empleo en el embarazo, 508
 - reacciones adversas, 506
- Pirazinamida**, 126
 - empleo en el embarazo, 520
 - micobacterias, 879
 - reacciones adversas, 517-519
- Pirazolonas**, 376
- Piretrinas**, 691-692
- Piretroides**, 691-692
- Piridoxina**, 142
 - con isoniazida, 878
 - efectos adversos, 611, 613
 - empleo en el embarazo, 616
 - interacciones, 616
- Pirimetamina**
 - empleo en el embarazo, 508
 - interacciones, 509
 - reacciones adversas, 502, 504, 507
- Pirimidinas**, 142
- Pirocatequina**, 626
- Pirofosfato cálcico-dihidrato**, 161
- Piroxicam**, 378
- Piruvato-quinasa**, 116
- Pirvinio, pamoato de. Empleo en el embarazo**, 508
- Pitiriasis versicolor**, 912
- Piuria**, 68, 77
 - estéril, 794
- pKa**, 335
- Plaguicidas**, 650, 672, 682-692
 - arsenicales, 642
 - categorías, 682
- Plasma**
 - fresco congelado, 744
 - seminal, 177
- Plasmeféresis**, 345
- Plasmodium**, 914
 - falciparum*, 915
 - doxiciclina, 878
 - malariae*, 915
 - ovale*, 915
 - vivax*, 915
- Plásticos**, 646, 662
- Plata**, 339, 692
- Platelmintos**, 917-918
- Pleocitosis**, 156
- Plesiomonas shigelloides**, 900
- Plicamicina**, 763
 - reacciones adversas, 495-496
- Plomo**, 134, 339-341, 693-695
 - intoxicación, 636
- Pneumocystis carinii**, 803, 915, 970-971
- Poliarteritis nodosa**, ver panarteritis nodosa
- Poliartitis reactiva**, 894
- Policitemia vera**, 95
- Polidipsia primaria**, 235
- Polietilenglicol**, 626-627
- Polietileno**, 654
- Poliglobulias**, 94-95
- Polimiositis**, 290
 - por antiH₂, 526
- Polimixina**
 - generalidades, 868
 - interacciones, 422
 - posología, 868
 - reacciones adversas, 414
- Polimorfonucleares**, ver neutrófilos
- Poliomielitis**, 291
- Polipéptidos**, 867-868
 - reacciones adversas, 410-415
- Pólipos gástricos, por omeprazol**, 527
- Polisacáridos capsulares**, 286
- Politraumatismos**, 767-769
 - investigación, 767-768
 - prioridades quirúrgicas, 768
- Poliuria**, 67
- Porfiria**
 - aguda intermitente, 75, 127
 - por griseofulvina, 489
 - eritropoyética congénita, 75
 - hepatocutánea tarda, 75, 133
- Porfirinas urinarias**, 75
- Porfirinuria congénita**, 183
- Porfobilinógeno urinario**, 75
- Porinas bacterianas**, 820

Porphyromonas, 905
Portador, 943
Posición de Trendelenburg, 724
Posología, 835
Potasa, 633
Potasio, 695
 fecal, 183
 sérico, 134-135
 urinario, 79-80
Povidona iodada, 669
Pralidoxima, 691
Praziquantel
 indicaciones, 917
 reacciones adversas, 506-507
Prazosín
 empleo en el embarazo, 473
 reacciones adversas, 467-472
Prealbúmina, 117-118
 líquido cefalorraquídeo, 154
 tiroligante, 246
Prebeta-lipoproteínas, 137
Prednisona, empleo en el embarazo, 539
Preeclampsia, 786-787
Pregnandiol, 82
Pregnanterol, 82
Pregnantriol, 82
Pregnantriolona, 82
Presión
 capilar en cuña, 724
 intraocular, 781
 parcial
 arterial, 268
 alveolar, 269
 positiva intermitente, 752
 telespiratoria positiva, 347
 venosa yugular, 725
Prevotella, 905
Primaquina
 indicaciones, 915
 reacciones adversas, 502, 504-505
Primidona, 150
 concentraciones, 333
 empleo en el embarazo, 452, 454
 interacciones, 454-455, 457
 reacciones adversas, 448-451
Proacelerina, 100
Probenecid
 empleo en el embarazo, 463
 interacciones, 464
 reacciones adversas, 461-463
Probucof
 efectos adversos, 568-571
 empleo en el embarazo, 571
 intoxicación, 572
Procainamida, 331, 388
 empleo en el embarazo, 395-396
 interacciones, 400
 intoxicación, 403
 reacciones adversas, 389-393
Procarbazina
 empleo en el embarazo, 498
 reacciones adversas, 496
Prociclidina, empleo en el embarazo, 514
Proconvertina, 100
Profán, 684
Progestágenos, efectos adversos, 579-580, 582
Progesterona, 134, 258
Prolactina, 232, 233
 niveles basales, 233
Prolactinomas, 232, 233
Prolongación
 del intervalo PR, 331
 del intervalo QRs, 331
 del intervalo QTc, 331
Prometazina, empleo en el embarazo, 486
Promielocito, 89
Propafenona, 388
 empleo en el embarazo, 396
 interacciones, 397-401
 intoxicación, 404
 reacciones adversas, 391, 393
Propeno, 663
Propiltiouracilo
 empleo en el embarazo, 575
 intoxicación, 576
Propionibacterium acnes, 904
Propoxifeno, 108, 348, 388
 empleo en el embarazo, 396
 reacciones adversas, 393-394
Propranolol, angor, 714
Prostatitis, 960-961
Prostigmina, 696
Protamina, 341
Proteína
 C reactiva, 120
 fijadora de factores insulina-like, 231
 G estimuladora, 251
Proteínas
 fijadoras de penicilinas, 816, 819, 830
 líquido amniótico, 173
 líquido ascítico, 169-171
 líquido cefalorraquídeo, 154-155
 líquido pleural, 163-165
 líquido sinovial, 160
 plasmáticas, 116-124
 urinarias, 70-71
Proteinograma, 118
Proteinuria, 70-71
 en el embarazo, 786
Proteus
 mirabilis, 892
 vulgaris, 892
Protoporfirina eritrocitaria, 92, 693
Protozoos, 914
 clasificación, 914-916
Protriptilina, interacciones, 440
Protrombina, 98
Protuberancia, hemorragia de, 755
Providencia, 892
Prueba adrenolítica, 245

Prueba de

Apgar, 199-200
ASLO, 286
ayuno, 260-261
bentirromida, 281
benzoi-tirosil-p-aminobenzoico, 281
clonidina, 244
concentración renal, 277-278
Coombs, 289
deambulaci3n, 243
el informador, 297, 298
esfuerzo, 713
estimulaci3n
 con ACTH, 239
 con clonidina, 231
 con colecistoquinina, 280
 con CRH, 239
 con GHRH, 231
 con gonadotropinas, 253, 254
 con levodopa, 231
 con LHRH, 234
 con paratohormona, 231
 con secretina, 279, 280
 con TRH, 233, 248
 de prolactina, 233
 hipoglucemia insulfnica, 231
excreci3n de
 bromosulfalefna, 73, 273
 verde indocianina, 273
galactosa, 273
infusi3n de soluci3n salina hipert3nica, 235
inmunofluorescencia indirecta, 804-805
Lundh, 280
metirapona, 240
neutralizaci3n, 803
pancreolauril, 281
Pfeiffer, 297
pir3geno de Engal, 240
provocaci3n
 con glucag3n, 245
 con histamina, 733
restricci3n hfdrica, 235
Rosa de Bengala, 804
Sant Agnes, 185
Schilling, 280-281
seroaglutinaci3n, 804
sobrecarga
 con cloruro am3nico, 278
 salina, 243
supresi3n
 con bromocriptina, 233
 con dexametasona, 238-239
 con somatostatina, 231
 con triyodotironina, 249
 de prolactina, 233
 mediante hiperglucemia, 231
titulaci3n de bicarbonato, 278
tolerancia
 a la glucosa, 259
 a la insulina, 239

 a la lactosa, 281, 282
 vasopresina, 279
 xilosa, 281

Pruebas

broncodinámicas, 266, 267
cruzadas, 744
de estimulaci3n de la secreci3n ácida gástrica, 179-180
de Mini-Mental, 295, 296
de provocaci3n, 267
glomerulares, 275-277
inmunol3gicas, 285-294
no treponémicas, 807
psicol3gicas, 295-309
treponémicas, 807
tubulares, 277-278

Prurito por t3xicos, 326

Pseudallescheria boydii, 911

Pseudocolinesterasa, 109

Pseudohermafroditismo, 256

Pseudohifas, 909, 913

Pseudohipoadoseronismo, 131, 135, 251, 764

Pseudomonas aeruginosa, 900-901

 aminogluc3sidos, 849

 inmunodepresi3n, 814

Pseudoquistes, 742

Psicosis t3xica, 329

Psicotrina, 670

Psilocibina, 703

Psilocina, 703

Psitacosis, 908

Psylocibe, 703

Ptoxis palpebral, 755

 por t3xicos, 325

Pulgas, 919

Pulm3n del granjero, 289

Pulpa dental, 962

Pulpitis, 962, 964

Pulso parad3jico, 725

Punci3n

 lumbar, 954

 medular, 191-192

Punci3n-aspiraci3n senos paranasales, 797

Punica granatum, 679

Punteado bas3filo, 94

Punto de McBurney, 738

Pupilas, exploraci3n de las, 746

Purgantes, 338-339

Purinas, 142

 sntesis, 874

Púrpura

 de Schönlein-Henoch, 543

 por t3xicos, 326

 trombocitopénica, 969

Putamen, hemorragia, 755

Pyrethrum, 691

Quemaduras, 770-772

 gérmenes, 812

 superficie afectada, 771

- Quenopodio**, 696
- Queratitis**
actínica, 782
por tóxicos, 325
- Queratocito**, 93
- Queratosis nigricans**, 614
- Queroseno**, 680
- Quilomicrones**, 137
- Quilotórax**, 165
- Quiluria**, 68
- Quimioterápicos**, 817-881
- Quimiotripsina**
intestinal, 279, 281
en heces, 283
- Quinacrina**
empleo en el embarazo, 508
reacciones adversas, 502-505, 507
- Quinidina**, 150, 331
empleo en el embarazo, 395-396
fibrilación auricular, 720
interacciones, 397-400
intoxicación, 403
reacciones adversas, 388-393
- Quinina**, 108
empleo en el embarazo, 508
indicaciones, 915
reacciones adversas, 502-506
- Quinolonas**, 869-872
clasificación, 869
empleo en el embarazo, 418
interacciones, 420
mecanismo de acción, 869
mecanismos de resistencia, 869
reacciones adversas, 408, 410-411, 413-414
- Quiste**
dermoide, 954
ovárico, 937
- Quitaesmaltes**, 652
- Quitamanchas**, 627, 680, 696, 707
- Rabdomiolisis tóxica**, 330
- Rabia**, 293, 294
- Radiografía de tórax, neumonía**, 958
- Ranitidina**
empleo en el embarazo, 527
interacciones, 529
reacciones adversas, 525-527
- Raquitismo**, 84, 133
- Raticidas**, ver rodenticidas
- Reabsorción renal**, 275, 342
- Reacción**
de Benedict, 72
de Jarish-Herxheimer, 407, 413, 415
en cadena de polimerasa, 949, 952
lupus-like por
β-bloqueantes, 472
hidralazina, 472
isoniazida, 519
- Reacciones**
adversas ver efectos adversos
anafilácticas, 289
- Reactantes de fase aguda**, 122
- Reanimación cardiopulmonar**
avanzada, 722-723
básica, 721-722
suspensión, 723
- Receptores hormonales**, 146-147
- Rechazo de aloinjertos**, 289
- Recomendaciones nutricionales**, 198
- Rectorragias**, 743
- Recuento de**
Addis, 75-76
Hamburger, 76
- Reducción**
de nitratos, 74
del nitroazul de tetrazolio, 286
- Reentrada retrógrada**, 720
- Reflejo oculocefálico**, 746
- Relajantes musculares**, 605-611
efectos adversos, 605-609
empleo en el embarazo, 609
interacciones, 609-610
intoxicaciones, 610-611
no despolarizantes, 351
- Reperusión coronaria**, 716
- Reserpina, empleo en el embarazo**, 475
- Resinas**
de intercambio aniónico, 695, 761
secuestradoras de ácidos biliares, 568
efectos adversos, 569-571
intoxicación, 572
- Resistencia a cloroquina**, 878
- Resorcinol**, 626
- Respiración de**
Cheyne-Stokes, 746
Kussmaul, 567, 746, 748
- Restos coriales**, 784
- Retamas**, 701
- Retención urinaria por tóxicos**, 322
- Reticulocitos**, 91
- Retinal**, 141
- Retinoides**, 611
efectos adversos, 611-615
- Retinol**, 141
- Retinopatía**
de Purtscher, 742
pigmentaria, 471
- Retracción del coágulo**, 103
- Rhizomucor**, 910
- Rhizopus**, 910
- Rhodococcus**, 908
equi, 890
- Rhodotorula**, 912
- Ribavirina empleo en el embarazo**, 536
- Ribete de Clapton**, 650
- Riboflavina**, ver vitamina B₂
- Ribonucleasa**, 148
- Ricino**, 696-697
- Ricinus communis**, 696
- Rickettsia**, 908
conorii, 908

- prowazekii*, 908
rickettsii, 908
typhi, 908
- Rifamicinas**, 872-873
- Rifampicina**, 68
 empleo en el embarazo, 521
 farmacocinética, 872-873
 generalidades, 872
 interacciones, 521
 intoxicación, 523
 micobacterias, 878
 posología, 873
 reacciones adversas, 517-520
- Rinofimomicosis**, 910
- Riñón**, 275-278
 poliquístico, 132
- Risperidona**
 efectos adversos, 593-595
 empleo en el embarazo, 597
 interacciones, 597-598
- Ritonavir, reacciones adversas**, 530, 532-535
- Rizópodos**, 914, 916
- Rochalimaea quintana**, 908
- Rodenticidas**, 642, 644, 660, 663, 684, 697-698
- Rododendro**, 698
- Roldón**, 656
- Rotenona**, 698
- Rotura**
 del tabique interventricular, 717
 esplénica, 742
 miocárdica, 717
- Roxatidina, empleo en el embarazo**, 528
- Roxitromicina**
 farmacocinética, 864
 generalidades, 863-864
 interacciones, 421, 423
 posología, 864
 reacciones adversas, 406
- Rt PA**, 716
- Rubéola**, 806
 adenitis, 924
- Ruibarbo**, 627, 656, 698-699
- Sabina**, 699
- Saccharomyces cerevisiae**, 911
- Saco vitelino**, 87
- Safranina**, 800
- Saksenaea vasiformis**, 910
- Salazopirina**, 874
- Salbutamol**
 anafilaxia, 724
 asma bronquial, 734
 neumopatía crónica, 730
- Sales biliares**, 271
- Salicilatos**, 108, 126, 134, 150
 concentraciones, 333
 intoxicación, 382
- Salivación por tóxicos**, 327
- Salmonella**
enteritidis, 892
paratyphi, 893
typhi, 893
typhimurium, 892
 VIH, 970-971
- Salmonelosis**, 806-807
- Salpingectomía**, 785
- Sangre urinaria**, 74
- Santonina**, 699
- Saquinavir, reacciones adversas**, 531-532, 534-535
- Sarcocystis bovis hominis**, 915
- Sarcodinas**, 914
- Sarcoidosis**, 763, 924
 manifestaciones, 938-939
- Sarcoma de Kaposi**, 970
- Sarcoptes scabiei**, 919
- Sarna**, 919
- Saturación de oxígeno**, 269
- Saturnismo**, 93, 94
- Sauquillo**, 699
- Schistosoma**
haematobius, 917
intercalatum, 917
japonicum, 917
mansoni, 917
- Schizophyllum commune**, 911
- Schoenocaulon officinale**, 707
- Scopulariopsis brevicaulis**, 913
- Secobarbital**, 149
 empleo en el embarazo, 562
- Secretina**, 279, 280
- Secuestrados óseos**, 966
- Sedantes**, 559-564
- Sedimento urinario**, 75-78
- Segmentados**, 89
- Selenio**, 339, 692
- Selenocitos**, 94
- Sen**
 empleo en el embarazo, 586
 intoxicación, 656, 700
- Sepsis meningocócica**, 759
- Serología**, 803-807
 hepatitis
 A, 947-948
 B, 949
 C, 950
 D, 951
 E, 952
- Seromucoide**, 119
- Serpientes**, 700-702
- Serratia**, 893
- Sertindol, efectos adversos**, 593-596
- Sertralina**
 empleo en el embarazo, 437
 interacciones, 438, 441
 reacciones adversas, 434-435
- Setas**, 345, 637, 702-704
- Sevin**, 684
- Sexo cromático**, 256
- Shewanella putrefaciens**, 901
- Shigella**, 893

heces, 794
 hisopos rectales, 795
Shock, 723-724
 cardiogénico, 724
 infarto miocárdico, 717
 distributivo, 724
 endotóxico, 936-937
 hipovolémico, 723-724
 traumatismos, 767
 intoxicaciones, 347
 obstructivo, 724
Shunt arteriovenoso, 811
Sialadenitis, 963
SIDA
 gastroenteritis, 945
 neumonía, 957
Siderocitos, 94
Siembra de muestras, 801-803
Sífilis, 905
 afectación aórtica, 726
 meningovascular, 753
 serología, 807
Sigmoidoscopia, 744, 796
Signo de
 Chvostek, 764
 Cullen, 741
 Trousseau, 764
 Turner, 741
Silicio, óxido, 633
Simvastatina
 efectos adversos, 568-570
 empleo en el embarazo, 571
Síndrome
 alcohólico fetal, 548
 fetal
 por hidantoínas, 452
 por warfarina, 425
 gris por cloranfenicol, 415-416, 425
 hemolítico del recién nacido, 128
 nefrótico, 70-71, 110
 uretral, 794
 variable de inmunodeficiencia común, 288
Síndrome de
 agenesia germinal, 254
 Bartter, 242
 Behcet, 407
 Castillo, 254, 255
 Chediak-Higashi, 97, 287
 Conn, 135
 Crigler-Najjar, 128
 Cushing, 236
 Down, 143
 Dressler, 717
 dumping, 750
 el eutiroides enfermo, 246
 el QT largo, 389
 el shock tóxico, 884
 Fanconi, 72, 81, 83, 647
 Fitz-Hugh Curtis, 887
 Fröhlich, 252
 Froin, 153
 Gilbert, 128
 Hayem, 179
 Hoigné, 409
 Horner, 513
 Klinefelter, 253, 255
 Korsakoff, 752
 la célula enferma, 762
 la fiebre por humo metálico, 708
 la piel escaldada, 884
 la silla turca vacía, 232
 leche y alcalinos, 526
 Lesch-Nyhan, 127
 los pulgares púrpura, 425
 Lowe, 84, 132
 Lyell, 413
 Mallory-Weiss, 743
 Menkes, 132
 Reichmann, 179
 Reiter, 926
 Reye, 127, 376
 Reye, 376
 secreción
 continua sin retención, 179
 con retención, 179
 inadecuada de ADH, 451, 501, 762
 Sjögren, 290
 Stevens-Johnson, 450
 alopurinol, 461, 476
 antiH₂, 526
 dapsona, 505
 diuréticos tiazídicos, 544
 imidazoles, 489
 minoxidil, 469
 penicilinas, 407, 413
 pentamidina, 505
 pirimetazina, 505
 sulfadoxina, 505
 sulfamidas, 413
 tiabendazol, 505
 verapamilo, 469
 Sweet, 938
 Tangier, 136
 Turner, 234
 Wernicke-Korsakoff, 347
 Wiskott-Aldrich, 288
 Wolff-Parkinson-White, 720
 Zollinger-Ellison, 180
Sinusitis aguda, 967-968
Sistema
 endocrino-metabólico, 229-261
 Español de Farmacovigilancia, 315
 renina-angiotensina-aldosterona, 241, 242
Sodio
 sérico, 135
 urinario, 79
Sodoku, 901
Solanaceas, 704
Solanina, 679, 704
Soldaduras, 693

Solubilidad, 335
Soluciones coloidales, quemaduras, 771
Solventes, 705, 707
Somatomedina, 229
Somatostatina
 efectos adversos, 576-577
 empleo en el embarazo, 578
Sondas transvaginales, 785
Sorbitol, 761
Sosa, 633
Sotalol, 388
Spirillum minus, 901
Spirometra spargana, 917
Sporotrix schenckii, 913
Staphylococcus aureus, 884
 sigmoidoscopia, 796
 nasofaringe, 797
 empiema, 799
 parotiditis, 963
epidermidis, 884-885
saprophyticus, 885
Status epilepticus, 758
Stem cell factor, 90
Stenotrofomonas maltophilia, 901
Stents coronarios, 716
Streptobacillus moniliformis, 901
Streptococcus agalactiae, 798, 885
 bovis, 885
 endocarditis, 933
 canis, 886
 del grupo A, serología, 803-804
disgalactiae, 886
 equi, 886
 equisimilis, 886
 fecalis, aminoglucósidos, 849
 milleri, 885
 mutans, 885, 962
 pneumoniae, 286, 729, 799, 885-886
 meningitis, 956
 pyogenes, 886
 faringe, 796
 salivarius, 885
 sanguis, 885
 viridans
 aminoglucósidos, 849
 endocarditis, 933
Strongyloides stercoralis, 918
 aspirado duodenal, 796
Stropharia, 703
Suavizadores, 654
Subnitrato de bismuto, 675
Succinilcolina, 605
 efectos adversos, 605-608
 empleo en el embarazo, 609
 interacciones, 609
Sucralfato
 empleo en el embarazo, 528
 reacciones adversas, 525-527
Sudor, 185
Sulbactam
 eliminación, 822
 mecanismo de acción, 821
Sulfadiazina, 772
 indicaciones, 915
 reacciones adversas, 412
Sulfadoxina, reacciones adversas, 502-507
Sulfametizol, interacciones, 421
Sulfametoxazol, empleo en el embarazo, 418
Sulfamidas, 873-876
 clasificación, 873
 empleo en el embarazo, 418
 espectro, 874
 interacciones, 420-423
 mecanismo de acción, 874
 mecanismos de resistencia, 874
 reacciones adversas, 407-414
Sulfapiridina, 874
Sulfasalazina, 874
 enfermedad inflamatoria intestinal, 739
Sulfatiazol, reacciones adversas, 412
Sulfato de
 bario, 626
 brucina, 651
 cobre, 336, 663
 magnesio, 338, 349, 643
 eclampsia, 787
 empleo en el embarazo, 453, 454
 morfina ver morfina
 sodio, 338
 zinc, 336
Sulfhemoglobinemia, 511
Sulfpirazona
 empleo en el embarazo, 463
 interacciones, 464
 intoxicación, 466
 reacciones adversas, 461-463
Sulfitos, asma bronquial, 733
Sulfonatos, 654
Sulfonilureas
 interacciones, 566-567
 intoxicación, 567-568
 reacciones de hipersensibilidad, 564-565
Sulfuro de
 carbono, 684, 705
 selenio, 912
Sulindac, 378
Sultamicilina, 821
Sumatriptan, reacciones adversas, 492-493
Superficie corporal, 213
Sustancia blanca, hemorragia, 755
Syncephalastrum, 910
Tabaco, empleo en el embarazo, 550
Tacto vaginoabdominal, 936
Taenia saginata, 917
 solium, 917
TAG 72, 148
Tálamo, hemorragia, 755

Talasemia, 92-94
 beta maior, 128
Talco, 665
Talio, 339, 705
Talla, 200
Tamoxifeno
 interacciones, 500
 reacciones adversas, 496
Taninos, 632, 645
Taponamiento
 cardíaco, 725, 767
 nasal, 774
Taquiarritmias, 719-721
Taquicardia
 auricular multifocal, 719
 de la unión auriculoventricular, 719
 paroxística supraventricular, 720
 por tóxicos, 320
 sinusal, 719
 ventricular, 717, 721
Taquidisritmia por tóxicos, 320
Taquipnea por tóxicos, 323
Tarántula, 641
Tarjeta amarilla, 315
Tártaro emético, 336, 642
Tartrazina, 377
Tazobactam, 827
Teicoplanina
 generalidades, 858
 farmacocinética, 858
 posología, 858
 reacciones adversas, 407, 409-411, 414-415
Temazepam, empleo en el embarazo, 561
Temblores por tóxicos, 329
Temperatura, ciclo menstrual, 256-257
Teniasis, 917
Tenipósido
 empleo en el embarazo, 498
 reacciones adversas, 495
Teofilina, 150
 asma bronquial, 734
 concentraciones, 333
 efectos adversos, 618
 empleo en el embarazo, 618-619
 interacciones, 619
 intoxicación, 620-621
 neumopatía crónica, 730
Teratoblastoma, 143
Teratocarcinoma, 143
Terbinafina, indicaciones, 912-913
Terbutalina
 asma bronquial, 734
 neumopatía crónica, 730
Terfenadina
 empleo en el embarazo, 487
 reacciones adversas, 485
 interacciones, 487
Termómetros, 671
Tesaurosis, 651
Test, ver prueba
Testosterona, 135, 240, 252-253
 urinaria, 253
Tétanos, 286, 291, 292
 veratrinico, 707
Tetraciclina, 183, 876-878
 clasificación, 876
 empleo en el embarazo, 418
 espectro de actividad, 877
 interacciones, 419, 423
 mecanismos de acción, 876
 mecanismos de resistencia, 876
 reacciones adversas, 407, 409-411, 413-415
Tetracloro-difenil-etano, 688
Tetracloroetileno, 705-706
Tetracloruro de
 carbono, 340
 titanio, 334
Tetrahidrocortisol, 82
Tetrahidrodesoxicorticosterona, 82
Tetrahidrodesoxicortisol, 82
Tetraplejía, 755
Tiabendazol
 empleo en el embarazo, 508
 indicaciones, 918
 interacciones, 509
 reacciones adversas, 502-507
Tiacetazona
 generalidades, 881
 reacciones adversas, 517-520
Tiamina, 141, 347
 coma, 746
 empleo en el embarazo, 616
Tianfenicol
 farmacocinética, 856
 generalidades, 856
 posología, 856
 reacciones adversas, 410
Ticarcilina
 empleo en el embarazo, 417
 farmacocinética, 828
 generalidades, 827-828
 interacciones, 420
 posología, 828
Ticlopidina, accidente intravascular transitorio, 753
Tiempo de
 cefalina, 103
 coagulación, 102
 hemorragia, 101-102
 parcial de tromboplastina activada, 103
 protrombina (Quick), 102-103
 trombina, 103
Tifus
 exantemático epidémico, 908
 murino, 908
Timol, 706
Timolol, 388
 empleo en el embarazo, 474
Timpanocentesis, 967

- Timpanometría**, 967
- Tinción**
ácido resistente de Kinyoun, 801
de Giemsa, 968
de Gram, 800 orina, 793
de metenamina de plata, 803
de Ziehl-Neelsen, 801
- Tinciones**, 799-801
- Tinidazol**
farmacocinética, 867
generalidades, 866-867
posología, 867
- Tinnitus por tóxicos**, 323
- Tinta china**, 801
- Tintas**, 640, 662, 706-707
- Tintes para el cabello**, 651
- Tintura de yodo**, 669
- Tiñas**, 912
- Tiocianato**, 625
- Tioglicolatos**, 651
- Tioguanina**, empleo en el embarazo, 499
- Tiordazina**
efectos adversos, 592, 594-596
empleo en el embarazo, 596
interacciones, 597-598
intoxicación, 599
- Tiosulfato sódico**, 625, 649
- Tioureas**, efectos adversos, 573-574
- Tiroglobulina**, 147, 245-247
- Tiroidectomía**, 775
- Tiroides**, 245-249
- Tiroiditis**
de Hashimoto, 245, 249
subaguda, 245
- Tirosina**, 243
plasmática, 124
urinaria, 76
- Tirosinosis**, 83
- Tiroxina**, 245-249
libre, 247
- Tobramicina**, 150
farmacocinética, 854
generalidades, 854
posología, 854
reacciones adversas, 406, 410, 412, 414
- Tocainida**, 150, 388
empleo en el embarazo, 396
intoxicación, 404
reacciones adversas, 389-392, 394
- α-tocoferol**, 141
- Tolazamida**, reacciones adversas, 566
- Tolazolina**, 484
- Tolbutamida**
empleo en el embarazo, 566
interacciones, 566
reacciones adversas, 565
- Tolueno**, 652, 665, 680
- Toma de muestras**, 791-799
heces, 795
líquido cefalorraquídeo, 799
normas generales, 791-792
orina, 793
sangre, 792
tracto gastrointestinal, 794
tracto respiratorio, 796-799
- Tonómetro**, 781
- Toracocentesis**, 798
medioclavicular, 768
- Toracostomía**, 733
- Torio**, 340
- Torsade de pointes**, 349
- Torsión de quiste ovárico**, 738
- Toxemia**, 174, 258, 786-787
- Toxicidad**
acústica, 323
anticolinérgica, 330
cardiovascular, 320
cérvico-cefálica, 327
clasificación, 318-319
cutánea, 326
gastrointestinal, 321
genitourinaria, 322
neurológica, 328-329
ocular, 324
respiratoria, 323
- Toxicología**, 313-708
- Toxicos**, 623-708
- Toxocara**, 918
- Toxoide**
diftérico, 286, 291
tetánico, 286
- Toxoplasma gondii**, 914, 915
asociación farmacológica, 815
VIH, 971
- Tracoma**, 908
- Tranilcipromina**, reacciones adversas, 435
- Transaminasas**, hepatitis, 948
- Transcobalamina II**, 121
- Transferrina**, 94, 121, 133
- Transiluminación**, 968
- Transpeptidasas**, 830
- Traqueítis**, 776
- Traqueostomía**, 775, 777-778
- Trasplante renal**, 751
- Trastornos electrolíticos**, 761-764
- Trasudado**
ascítico, 169-172
pleural, 163-167
- Traumatismos**, 767-772
craneoencefálicos, 769-770
- Trazodona**
empleo en el embarazo, 437-438
interacciones, 440, 442
intoxicación, 444
reacciones adversas, 434-435
- Trematodos**, 917
- Trematina**, esencia de, 656-657
- Treponema pallidum**, 905
serología, 807
- Tretinoína**, 611

- efectos adversos, 614
- empleo en el embarazo, 616
- TRH**, ver hormona liberadora de tirotropina
- Triada**
 - de Charcot, 737
 - de Whipple, 750
- Trialate**, 684
- Triamterene**
 - empleo en el embarazo, 546
 - reacciones adversas, 542-545
- Triazinas**, 686
- Triazolam, empleo en el embarazo**, 561
- Trichinella spiralis*, 918
- Trichomonas*, 914
 - hominis*, 916
 - vaginalis*, 916
 - examen en fresco, 800
 - vaginitis, 968-969
- Trichophyton*
 - mentagrophytes*, 912
 - rubrum*, 912
 - schoenleinii*, 912
 - tonsurans*, 912
- Trichosporon**, 912
- Trichostrongylus orientalis*, 918
- Trichuris trichura*, 918
- Triclorofenoxiacético**, 686
- Triclorometiazida, empleo en el embarazo**, 546
- Tricomocosis**, 911
- Trietilestano**, 686
- Trifluoperazina, empleo en el embarazo**, 596
- Triglicéridos**, 140
- Trihexifenidilo**
 - empleo en el embarazo, 514
 - interacciones, 515
- Trimetadiona, empleo en el embarazo**, 453
- Trimetafán**, 727
 - empleo en el embarazo, 475
- Trimetoprima**, 873-876
 - empleo en el embarazo, 418
 - espectro, 874
 - interacciones, 419
 - mecanismos de resistencia, 874
- Tripamosoma*, 914
- Tripolifosfatos**, 653
- Tripsina**
 - heces, 183
 - intestinal, 279
- Triquinosis**, 918
- Trisilicato de magnesio, interacciones**, 529
- Trismo**, 775
- Triyodotironina**, 245-249
 - reversa, 246
- Trombectomía pulmonar**, 732
- Trombocitemia esencial**, 114
- Trombocitosis**, 98
- Tromboembolismo pulmonar**, 730-732
- Tromboflebitis migrans**, 938
- Trombolisis**, 716
- Trombolíticos**, 731
- Trombopenia**, 98
- Tromboplastina**, 100
- Trombopoyesis**, 89-90
- Trombosis cerebral**, 753-754
- Trompa de Falopio**, 785
- Tropisetrón, reacciones adversas**, 444-445
- Troponina**, 715
- Trovaflaxacino**, 869
- TSH**, ver hormona estimulante del tiroides
- Tuberculina**, 807-808
- Tuberculosis**, 907
 - adenitis, 924
 - diseminada, 941
 - VIH, 970-971
- Tubocuranina**, 605
- Tubos seminíferos**, 255
- Tubulopatías congénitas**, 71
- Tularemia**, 898
 - adenitis, 924
- Tumores**
 - adrenales, 240
 - epiteliales de ovario, 145
 - ováricos, 240
 - pancreáticos, 280
 - testiculares, 252
 - trofoblásticos, 143
 - virilizantes, 240
- Tunga penetrans**, 919
- Ulcera**
 - corneal, 782
 - de decúbito, 966-967
 - duodenal, 737
- Ultrafiltración**, 275
- Unidades Tood**, 804
- Uranio**, 340
- Uratos** 68 ver ácido úrico
 - incolores, 76
- Urea**, 129, 342
 - intoxicación, 692
 - líquido sinovial, 160
 - urinaria, 78-79
- Ureaplasma urealyticum*, 909
 - síndrome uretral, 794
- Urgencias**
 - cardiovasculares, 713-727
 - endocrino-metabólicas, 759
 - gastrointestinales, 735-744
 - neurológicas, 745-758
 - obstétricas, 783-787
 - oftalmológicas, 779-782
 - otorrinolaringológicas, 773-778
 - respiratorias, 729-734
 - urológicas, 765-766
- Urobilinógeno**, 73, 183
- Urocultivos**, 793-794, 802
 - toma de muestra, 793
- Urografía intravenosa**, 765
- Uropatías obstructivas**, 750
- Uroporfirina**, 75

Urticaria, 407
Utero hipoplásico, 783
Uveítis posterior aguda, 781
Vacuna
 antitetánica, 291, 292
 de la viruela, 500
 gripal, 293
 triple vírica, 291
Vacunaciones, 290-294
 en embarazo, 292
Vaginitis, 968-969
Vaginosis bacteriana, 898, 968-969
Vagotomía, 737
Valoración funcional, 306-309
Válvula protésica, 932
Vanadio, 340
Vancomicina, 150
 empleo en el embarazo, 419
 farmacocinética, 857-858
 generalidades, 857
 interacciones, 420
 posología, 857-858
 reacciones adversas, 409-410, 413-415
Vapam, 684
Varices esofágicas, 743
Vasculitis, 290
 nodular, 938
 sulfamidas, 407
Vasopresina, 234-235
 empleo en el embarazo, 578
 hemorragia digestiva, 744
Vellonella, 902
Velocidad de sedimentación, 91
Vena
 cava inferior, ligadura, 732
 central de la retina, obstrucción, 780
Venlafaxina
 empleo en el embarazo, 437
 reacciones adversas, 434-437
Ventilación asistida en intoxicación, 334
Verapamilo, 388
 angor, 714
 empleo en el embarazo, 397, 473
 reacciones adversas, 391, 394, 466-467, 469-470
Veratrina, 707
Verde Paris, 642, 684
Verruga peruana, 895, 908
Vesícula gestacional, 784
Vesículas por tóxicos, 326
Víbora, 700
Vibrio, 902
 cholerae, 901-902
Vidarabina
 empleo en el embarazo, 536
 reacciones adversas, 530-532, 534
Vigabatrina, reacciones adversas, 448-449
Vinblastina
 empleo en el embarazo, 498-499
 reacciones adversas, 498
Vincristina
 intoxicación, 501
 reacciones adversas, 496, 498
Violeta de genciana, empleo en el embarazo, 508
Viomicina
 generalidades, 881
 reacciones adversas, 519
Vipéridos, 700
Virus
 cultivo, 803
 de Epstein-Barr, hepatitis, 946
 de inmunodeficiencia humana, 969-973
 clasificación, 969
 embarazo, 972-973
 fiebre, 939, 941-942
 infección aguda, 971-972
 infecciones oportunistas, 971
 situaciones especiales, 971-973
 hepatitis
 A, 293-29, 947-948
 B, 948-949, 291
 C, 950
 D, 951
 E, 951-952
 Norwalk, 944
 sincitial respiratorio, 956
 urocultivo, 793
Vitamina
 A, 141
 empleo en el embarazo, 615
 intoxicación, 617-618
 B
 efectos adversos, 611-615
 empleo en el embarazo, 616
 B₁ ver tiamina
 B₂, 68, 142, 616
 B₆ ver piridoxina
 B₁₂, 142
 C, 142, 343
 efectos adversos, 611-613, 615
 empleo en el embarazo, 616
 interacciones, 616
 D, 141
 efectos adversos, 611-615
 empleo en el embarazo, 616
 E, 141
 efecto en el embarazo, 616
 interacciones, 616
 tópica, 692
 K, 141, 341-342
 efectos adversos, 611-615
 interacciones, 616
Vitaminas, 140-143
 efectos adversos, 611-615
 empleo en el embarazo, 615-616
 farmacología, 611-618
 hidrosolubles, 141-143
 interacciones, 616
 intoxicaciones, 617-618
 liposolubles, 141

Viuda negra, 641

Volumen

alveolar efectivo, 267

corriente, 264

de reserva, 264

residual, 264

respiratorio máximo, 265

Vómica, 188

Vulva, 256

Warfarina, 697

empleo en el embarazo, 425

interacciones, 428-429

Wuchereria bancrofti, 918

Xantinas, 618-621

efectos adversos, 618

empleo en el embarazo, 618-619

interacciones, 619

intoxicaciones, 620-621

Xantiuria hereditaria, 127

Xantocromía, 153

Xantopsia, 699

Xilol, 680, 707-708

Yersinia, 894

pestis, 893

Yodo, intoxicación, 669

Yoduro potásico, indicaciones, 910

Zalcitabina

empleo en el embarazo, 536

reacciones adversas, 531-535

Zidovudina

empleo en el embarazo, 536

indicaciones, 972-973

intoxicación, 538

reacciones adversas, 531-535

Zigomicetes, ver cigomicetos

Zinc, 177-135-136, 651, 708

Sulfato de, 336

Zineb, 684

Ziram, 684

Zolpidem interacciones, 563

Zotal, 708

Zuclopentixol

efectos adversos, 596

empleo en el embarazo, 597

interacciones, 597



VADEMECUM NORMON

ESPECIALIDADES NORMON

Por orden alfabético	1027
Por acción farmacológica.....	1033
Por orden alfabético de principios activos	1036

GENERICOS NORMON E.F.G

Por orden alfabético	1038
----------------------------	------

LINEA DENTAL NORMON

Productos y especialidades farmacéuticas en odontología...	1040
--	------

ESPECIALIDADES NORMON

(POR ORDEN ALFABETICO)

- * **AMIKACINA NORMON “125”** (Amikacina)
(1 y 50 viales)
- * **AMIKACINA NORMON “250”** (Amikacina)
(1 y 50 viales)
- * **AMIKACINA NORMON “500”** (Amikacina)
(1 y 50 viales)

- * **AMIKACINA NORMON 500 mg/100 ml E.F.G.** (Amikacina)
(1 y 50 frascos infusores)

- * **AMOXI-GOBENS “500” Cápsulas** (Amoxicilina)
(12 y 500 cápsulas)
- * **AMOXI-GOBENS “250” Sobres** (Amoxicilina)
(12 y 500 sobres)
- * **AMOXI-GOBENS “500” Sobres** (Amoxicilina)
(16 y 500 sobres)
- * **AMOXI-GOBENS “1 g” Sobres** (Amoxicilina)
(12 y 500 sobres)
- * **AMOXI-GOBENS “250” Suspensión** (Amoxicilina)
(Frasco de 60 ml)
- * **AMOXI-GOBENS “1 g” Inyectable** (Amoxicilina)
(1 y 100 inyectables)

- AMOXI-GOBENS MUCOLITICO Cápsulas** (Amoxicilina + Bromhexina)
(12 cápsulas)
- AMOXI-GOBENS MUCOLITICO Suspensión** (Amoxicilina + Bromhexina)
(Frasco de 60 ml)

- * **AMOXICILINA NORMON 500 mg E.F.G. Cápsulas** (Amoxicilina)
(12, 24 y 500 cápsulas)

- * **A.S.L. NORMON Sobres** (Acetilsalicilato de lisina)
(20, 40 y 500 sobres)

- * **ATENOLOL NORMON 50 mg E.F.G. Comprimidos recubiertos** (Atenolol)
(30, 60 y 500 comprimidos)
- * **ATENOLOL NORMON 100 mg E.F.G. Comprimidos recubiertos** (Atenolol)
(30, 60 y 500 comprimidos)

- ATRICOSAL Cápsulas** (Harpagophytum procumbens + Equisetum arvense)
(60 cápsulas)

* Financiable por la Seguridad Social.

- * **CAPTOPRIL NORMON 25 mg E.F.G. Comprimidos** (Captopril)
(60 y 500 comprimidos)
- * **CAPTOPRIL NORMON 50 mg E.F.G. Comprimidos** (Captopril)
(30 y 500 comprimidos)
- * **CAPTOPRIL NORMON 100 mg E.F.G. Comprimidos** (Captopril)
(15 y 500 comprimidos)

- * **CEFALEXGOBENS “500” Cápsulas** (Cefalexina)
(12 y 500 cápsulas)
- * **CEFALEXGOBENS “250” Sobres** (Cefalexina)
(500 sobres)

- * **CEFALOTINA NORMON “1 g” Inyectable** (Cefalotina)
(1 y 100 inyectables)

- * **CILLIMICINA 300 mg Inyectable** (Lincomicina)
(1 ampolla)
- * **CILLIMICINA 600 mg Inyectable** (Lincomicina)
(1 y 100 ampollas)

- CINTAZONE cápsulas** (Spirulina)
(60 cápsulas de 400 mg)

- * **CIPROFLOXACINO NORMON 250 mg E.F.G. Comprimidos recubiertos** (Ciprofloxacino)
(10, 20 y 500 comprimidos recubiertos)
- * **CIPROFLOXACINO NORMON 500 mg E.F.G. Comprimidos recubiertos** (Ciprofloxacino)
(10, 20 y 500 comprimidos recubiertos)
- * **CIPROFLOXACINO NORMON 750 mg E.F.G. Comprimidos recubiertos** (Ciprofloxacino)
(10, 20 y 500 comprimidos recubiertos)

- * **CORPEA 2 mg Comprimidos** (Molsidomina)
(30 y 60 comprimidos)
- * **CORPEA 4 mg Comprimidos** (Molsidomina)
(30 comprimidos)

- CROMER ORTO Solución** (Merbromina)
(1 y 20 frascos de 125 ml con 2,5 g/100 ml)

- DERATIN Comprimidos** (Clorhexidina)
(20 comprimidos de 5 mg)
- DERATIN Solución** (Clorhexidina)
(Frasco de 30 y 500 ml con 1 g/100 ml)

- * **DIAZEPAN NORMON “5 mg” Comprimidos** (Diazepam)
(500 comprimidos)

- * **DICLOFENACO NORMON 50 mg E.F.G. Comprimidos entéricos** (Diclofenaco)
(40 y 500 comprimidos entéricos)

* Financiable por la Seguridad Social.

- * **DUO-GOBENS Grageas** (Doxiciclina)
(16 grageas)
- * **DUONASA “500” Comprimidos** (Amoxicilina + Acido clavulánico)
(12 y 500 comprimidos)
- * **DUONASA “250” Sobres** (Amoxicilina + Acido clavulánico)
(12, 24 y 500 sobres)
- * **DUONASA “500” Sobres** (Amoxicilina + Acido clavulánico)
(12 y 500 sobres)
- * **DUONASA “125” Suspensión Extemp.** (Amoxicilina + Acido clavulánico)
(1 y 20 frascos de 120 ml y 1 de 60 ml)
- * **ERITROGOBENS “125” Suspensión Extemp.** (Eritromicina)
(1 frasco de 50 ml, 1 y 20 frascos de 100 ml)
- * **ERITROGOBENS “500” Tabletas** (Eritromicina)
(12 y 500 tabletas)

ESFORZA Cápsulas (Ginseng + Eleutherococcus)
(60 cápsulas)

- * **ESTECINA “250” Comprimidos** (Ciprofloxacino)
(10, 20 y 500 comprimidos)
- * **ESTECINA “500” Comprimidos** (Ciprofloxacino)
(10, 20 y 500 comprimidos)
- * **ESTECINA “750” Comprimidos** (Ciprofloxacino)
(10 y 500 comprimidos)
- * **ESTECINA Ampollas 100 mg/10 ml** (Ciprofloxacino)
(10 y 50 ampollas de 100 mg/10 ml)
- * **ESTECINA Frasco infusor** (Ciprofloxacino)
(1 y 50 frascos de 200 mg/100 ml, 1 y 20 de 400 mg/200 ml)
- * **ESTREPTOMICINA NORMON “1 g” Inyectable** (Estreptomicina)
(100 viales)
- * **EXTUR Comprimidos recubiertos** (Indapamida)
(30 comprimidos recubiertos de 2,5 mg)
- * **FLUOXETINA NORMON 20 mg E.F.G. Cápsulas** (Fluoxetina)
(14, 28 y 500 cápsulas)
- * **FLUOXETINA NORMON 20 mg/5 ml E.F.G. Solución** (Fluoxetina)
(Fracos de 70 y 140 ml)

FORCEMIL Comprimidos (Vitaminas, minerales y ginseng)
(30 y 50 comprimidos recubiertos)

- * **GASTRIMUT Cápsulas** (Omeprazol)
(14, 28 y 500 cápsulas)

* Financiable por la Seguridad Social.

- * **GENTA-GOBENS “20x2” Inyectable** (Gentamicina)
(1 y 100 viales)
- * **GENTA-GOBENS “40x2” Inyectable** (Gentamicina)
(1 y 100 viales)
- * **GENTA-GOBENS “240” Inyectable** (Gentamicina)
(1 y 50 viales)
- * **GENTAMICINA NORMON E.F.G. 80 mg/80 ml, Frasco infusor** (Gentamicina)
(1 y 50 frascos infusores)

GINKGO BILOBA ORTO Comprimidos (Extracto seco de Ginkgo Biloba)
(30 comprimidos de 70 mg)

- * **GOBANAL Grageas** (Diazepam + Piridoxina)
(20 grageas con 5 mg de Diazepam y 10 mg de Piridoxina)
- * **GOBEMICINA “500” Cápsulas** (Ampicilina)
(12 y 500 cápsulas)
- * **GOBEMICINA “250” Inyectable** (Ampicilina)
(1 y 100 inyectables)
- * **GOBEMICINA “500” Inyectable** (Ampicilina)
(1 y 100 inyectables)
- * **GOBEMICINA “1 g” Inyectable** (Ampicilina)
(1 y 100 inyectables)
- * **GOBEMICINA RETARD “750”** (Ampicilina sódica + Ampicilina benzatina)
(1 y 100 inyectables)
- * **GOBEMICINA RETARD “1500”** (Ampicilina sódica + Ampicilina benzatina)
(1 y 100 inyectables)
- * **GOBENS-TRIM Comprimidos** (Trimetoprima + Sulfametoxazol)
(40 y 500 comprimidos de 80 mg y 400 mg)
- * **GOBENS-TRIM Suspensión** (Trimetoprima + Sulfametoxazol)
(1 y 20 frascos de 100 ml con 40 mg/200 mg)

HARPAGOFITO ORTO Comprimidos (Extracto seco de harpagofito)
(60 comprimidos de 400 mg)

- * **KURGAN “250” inyectable** (Cefazolina)
(1 y 100 inyectables)
- * **KURGAN “500” inyectable** (Cefazolina)
(1 y 100 inyectables)
- * **KURGAN “1 g” inyectable** (Cefazolina)
(1 y 100 inyectables)
- * **KURGAN “1 g” I.V. inyectable** (Cefazolina)
(100 inyectables)
- * **KURGAN “2 g” inyectable** (Cefazolina)
(100 inyectables)

* Financiable por la Seguridad Social.

LUBRILAX Solución (Picosulfato)

(Frasco de 30 ml con 7,5 mg/ml)

- * **METRONIDAZOL NORMON 250 mg E.F.G. Comprimidos** (Metronidazol)
(20 y 500 comprimidos)
- * **METRONIDAZOL NORMON 5 mg/ml E.F.G. Frasco infusor** (Metronidazol)
(1 y 50 frascos infusores de 100 ml, 1 y 20 de 300 ml)

****MUCIBRON Solución (Ambroxol)**

(Frasco de 200 ml con 300 mg/100 ml)

- * **NORMOVITE ANTIANEMICO Grageas** (Acido fólico + Hierro)
(20 y 50 grageas)
- * **NORMOVITE ANTIANEMICO Cápsulas** (Acido fólico + Hierro)
(20 cápsulas)
- * **NORMOVITE ANTIANEMICO Suspensión** (Acido fólico + Hierro)
(Frasco de 150 ml)
- * **NORMOFENICOL “1 g” Inyectable** (Cloranfenicol)
(100 inyectables)
- * **OPTOVITE B₁₂ “1000” Inyectable** (Cianocobalamina)
(5 ampollas de 1000 µg/2 ml)

ORTO-DERMO “P” Solución (Povidona yodada)

(Frasco con 10 mg/50 ml)

- * **PENIBIOT “1”** (Bencilpenicilina sódica o Penicilina G sódica)
(100 Inyectables)
- * **PENIBIOT “2”** (Bencilpenicilina sódica o Penicilina G sódica)
(100 Inyectables)
- * **PENIBIOT “5”** (Bencilpenicilina sódica o Penicilina G sódica)
(100 Inyectables)

PULMOSTERIN DUO Suspensión

(Trimetoprima + Sulfametoxazol + Guafenesina + Bromhexina)

(Frasco de 100 ml con 40 mg/5 ml)

PULMOSTERIN DUO Comprimidos

(Trimetoprima + Sulfametoxazol + Guafenesina + Bromhexina)

(24 y 40 comprimidos)

PULMOSTERIN RETARD “750” (Ampicilina sódica + Ampicilina benzatina + Guaifenesina)
(1 inyectable)

PULMOSTERIN RETARD “1500” (Ampicilina sódica + Ampicilina benzatina + Guaifenesina)
(1 inyectable)

- * **RANITIDINA NORMON 150 mg E.F.G. Comprimidos recubiertos** (Ranitidina)
(28 y 500 comprimidos recubiertos)

* Financiable por la Seguridad Social.

** Financiable únicamente en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

- * **RANITIDINA NORMON 300 mg E.F.G. Comprimidos recubiertos** (Ranitidina)
(14, 28 y 500 comprimidos recubiertos)
- * **RANITIDINA NORMON 50 mg/5 ml E.F.G. Ampollas** (Ranitidina)
(5 y 100 ampollas)

- * **SALVALION Comprimidos** (Almitrina + Raubasina)
(30 comprimidos recubiertos)

SALVALION Suspensión bebible (Almitrina + Raubasina)
(Frasco 50 ml)

- * **SARILEN 75 Comprimidos** (Roxatidina)
(20 y 500 comprimidos recubiertos)
- * **SARILEN 150 Comprimidos** (Roxatidina)
(14, 28 y 500 comprimidos recubiertos)

- *** **SECABIOL Solución** (L-Carnitina)
(1 y 20 frascos de 40 ml con 30 g/100 ml)

SPIFIBRA Cápsulas (Plantas medicinales)
(60 cápsulas)

SULFINTESTIN NEOMICINA Comprimidos
(Neomicina + Dihidroestreptomicina + Formilsulfatiazol)
(10, 16 y 500 comprimidos)

SUPER-CROMER ORTO Solución (Merbromina)
(1 frasco de 15 y 30 ml con 2 g/100 ml)

- * **TOBRA-GOBENS “50” Inyectable** (Tobramicina)
(1 y 100 viales)
- * **TOBRA-GOBENS “100” Inyectable** (Tobramicina)
(1 y 100 viales)
- * **TOBRAMICINA NORMON 100 mg/100 ml E.F.G. Frasco infusor** (Tobramicina)
(1 y 50 frascos infusores)
- * **ULTRACAIN INYECTABLE con 0,5 mg% y 1 mg% de EPINEFRINA** (Articaína)
(1 y 100 ampollas o carpulens)

VALERIANA ORTO Grageas (Extracto seco de raíz de Valeriana)
(30 grageas con 250 mg)

YALUFOR OBESIDAD Cápsulas (Plantas medicinales)
(60 cápsulas)

YALUFOR SEDANTE Cápsulas (Plantas medicinales)
(48 cápsulas)

* Financiable por la Seguridad Social.

*** Financiable únicamente en déficit primario y secundario diagnosticado en atención especializada.

ESPECIALIDADES NORMON

(POR ACCION FARMACOLOGICA)

APARATO DIGESTIVO Y METABOLISMO

ANTAGONISTAS H₂

Ranitidina (RANITIDINA NORMON E.F.G.)

Roxatidina (SARILEN)

ANTIDIARREICOS

Neomicina + dihidroestreptomicina + formilsulfatiazol
(SULFINTESTIN NEOMICINA)

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Omeprazol (GASTRIMUT)

VITAMINAS, TONICOS Y RECONSTITUYENTES

Ginseng + eleutherococcus (ESFORZA)

Vitaminas, minerales y ginseng (FORCEMIL)

Vitamina B₁₂ (OPTOVITE B₁₂)

SANGRE

ANTIAGREGANTE

Ticlopidina (TICLOPIDINA NORMON E.F.G.)

ANTIANEMICOS

Hierro + ácido fólico (NORMOVITE ANTIANEMICO)

Vitamina B₁₂ (OPTOVITE B₁₂)

APARATO CARDIOVASCULAR

BETABLOQUEANTES

Atenolol (ATENOLOL NORMON E.F.G.)

DIURETICOS (ANTIHIPERTENSIVOS)

Indapamida (EXTUR)

INHIBIDORES DEL ECA

Captopril (CAPTOPRIL NORMON E.F.G.)

TERAPIA DEL MIOCARDIO

L-Carnitina (SECABIOL)

VASODILATADORES CENTRALES

Molsidomina (CORPEA)

VASODILATADORES PERIFERICOS

Almitrina + raubasina (SALVALION)

Extracto seco de Ginkgo biloba (GINKGO BILOBA ORTO)

APARATO RESPIRATORIO

MUCOLITICOS

Ambroxol (MUCIBRON)

ANTIINFECCIOSOS

AMINOGLUCOSIDOS

Amikacina (AMIKACINA NORMON E.F.G.)

Estreptomicina (ESTREPTOMICINA NORMON)

Gentamicina (GENTA-GOBENS)

Gentamicina (GENTAMICINA NORMON E.F.G.)

Tobramicina (TOBRA-GOBENS)

Tobramicina (TOBRAMICINA NORMON E.F.G.)

CEFALOSPORANICOS

Cefalexina (CEFALEXGOBENS)

Cefalotina (CEFALOTINA NORMON)

Cefazolina (KURGAN)

DERIVADOS DEL IMIDAZOL

Metronidazol (METRONIDAZOL NORMON E.F.G.)

LINCOSAMIDAS

Lincomicina (CILLIMICINA)

MACROLIDOS

Eritromicina (ERITRO-GOBENS)

PENICILINAS

Amoxicilina (AMOXICILINA NORMON E.F.G.)

Amoxicilina (AMOXI-GOBENS)

Amoxicilina + bromhexina (AMOXI-GOBENS MUCOLITICO)

Amoxicilina + ácido clavulánico (DUONASA)

Ampicilina (GOBEMICINA)

Ampicilina + ampicilina benzatina (GOBEMICINA RETARD)

Ampicilina + ampicilina benzatina (PULMOSTERIN RETARD)

Bencilpenicilina sódica (PENIBIOT)

QUINOLONAS

Ciprofloxacino (ESTECINA)

Ciprofloxacino (CIPROFLOXACINO NORMON E.F.G.)

SULFONAMIDAS Y TRIMETOPRIMA

Trimetoprima + sulfametoxazol (GOBENS-TRIM)

Trimetoprima + sulfametoxazol + guafenesina + bromhexina
(PULMOSTERIN DUO)

TETRACICLINAS

Doxiciclina (DUO-GOBENS)

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

ANALGESICOS Y ANTIRREUMATICOS

Acetilsalicilato de lisina (A.S.L. NORMON)

Diclofenaco (DICLOFENACO NORMON E.F.G.)

Extracto seco de Harpagofito (HARPAGOFITO ORTO)

ANESTESICOS LOCALES

Articaína (ULTRACAIN)

ANTIDEPRESIVOS

FLUOXETINA (FLUOXETINA NORMON E.F.G.)

TRANQUILIZANTES (ANSIOLITICOS)

Diazepam (DIAZEPAN NORMON)

Diazepam + vitamina B₆ (GOBANAL)

Extracto seco de raíz de valeriana (VALERIANA ORTO)

DERMATOLOGICOS

ANTISEPTICOS Y DESINFECTANTES

Merbromina (SUPER-CROMER)

Clorhexidina (DERATIN)

Povidona yodada (ORTO-DERMO)

ESPECIALIDADES NORMON

(POR ORDEN ALFABETICO DE PRINCIPIOS ACTIVOS)

ACETILSALICILATO DE LISINA	(A.S.L. NORMON , sobres)
ACIDO FOLICO (D.C.I.)	(NORMOVITE ANTIANEMICO , grag., cáp. y sus.)
ACIDO CLAVULANICO (D.C.I.)	(DUONASA , comprimidos, sobres y suspensión)
ALMITRINA (D.C.I.)	(SALVALION , comprimidos y suspensión)
AMBROXOL (D.C.I.)	(MUCIBRON , solución)
AMIKACINA (D.C.I.)	(AMIKACINA NORMON , viales y frasco infusor)
AMOXICILINA (D.C.I.)	(DUONASA , comprimidos, sobres y susp.)
AMOXICILINA (D.C.I.)	(AMOXI-GOBENS , cap., sobres, susp. e inyect.)
AMOXICILINA (D.C.I.)	(AMOXI-GOBENS MUCOLITICO , cáp. y sus.)
AMOXICILINA (D.C.I.)	(AMOXICILINA NORMON E.F.G. , cápsulas)
AMPICILINA (D.C.I.)	(GOBEMICINA , cápsulas e inyectable)
AMPICILINA (D.C.I.)	(GOBEMICINA RETARD , inyectable)
AMPICILINA (D.C.I.)	(PULMOSTERIN RETARD , inyectable)
AMPICILINA BENZATINA (D.C.I.)	(GOBEMICINA RETARD , inyectable)
AMPICILINA BENZATINA (D.C.I.)	(PULMOSTERIN RETARD , inyectable)
ARTICAINA (D.C.I.)	(ULTRACAIN , inyectable)
ATENOLOL (D.C.I.)	(ATENOLOL NORMON E.F.G. , comprimidos)
BENCILPENICILINA SODICA (D.C.I.)	(PENIBIOT , inyectable)
BROMHEXINA (D.C.I.)	(AMOXI-GOBENS MUCOLITICO , cáp. y sus.)
BROMHEXINA (D.C.I.)	(PULMOSTERIN DUO , comp. y sus.)
CAPTOPRIL (D.C.I.)	(CAPTOPRIL NORMON E.F.G. , comprimidos)
CEFALEXINA (D.C.I.)	(CEFALEXGOBENS , cápsulas y sobres)
CEFALOTINA (D.C.I.)	(CEFALOTINA NORMON , inyectable)
CEFAZOLINA (D.C.I.)	(KURGAN , inyectable)
CIANOCOBALAMINA (D.C.I.)	(OPTOVITE B₁₂ "1000" , inyectable)
CIPROFLOXACINO (D.C.I.)	(CIPROFLOXACINO NORMON E.F.G. , comp.)
CIPROFLOXACINO (D.C.I.)	(ESTECINA , comp., ampollas y frasco infusor)
CLORANFENICOL (D.C.I.)	(NORMOFE NICOL , inyectable)
CLORHEXIDINA (D.C.I.)	(DERATIN , comprimidos y solución)
DIAZEPAM (D.C.I.)	(GOBANAL , grageas)
DIAZEPAM (D.C.I.)	(DIAZEPAN NORMON , comprimidos)
DICLOFENACO (D.C.I.)	(DICLOFENACO NORMON E.F.G. , comp.)

DIHIDROESTREPTOMICINA (D.C.I.)	(SULFINTESTIN NEOMICINA, comprimidos)
DOXICICLINA (D.C.I.)	(DUO-GOBENS, grageas)
EPINEFRINA (D.C.I.)	(ULTRACAIN, inyectable)
ERITROMICINA (D.C.I.)	(ERITROGOBENS, tabletas y suspensión)
ESTREPTOMICINA (D.C.I.)	(ESTREPTOMICINA NORMON, inyectable)
FORMILSULFATIAZOL	(SULFINTESTIN NEOMICINA, comprimidos)
FLUOXETINA (D.C.I.)	(FLUOXETINA NORMON E.F.G., cáp. y solución)
GENTAMICINA (D.C.I.)	(GENTA-GOBENS, vial)
GENTAMICINA (D.C.I.)	(GENTAMICINA NORMON E.F.G., frasco infusor)
GUAFENESINA (D.C.I.)	(PULMOSTERIN RETARD, inyectable)
GUAFENESINA (D.C.I.)	(PULMOSTERIN DUO, suspensión y comprimidos)
HIERRO (HEPTAGLUCONATO FERROSO)	(NORMOVITE ANTIANEMICO, grag., cáp. y sus.)
INDAPAMIDA (D.C.I.)	(EXTUR, comprimidos recubiertos)
L-CARNITINA (D.C.I.)	(SECABIOL, solución)
LINCOMICINA (D.C.I.)	(CILLIMICINA, ampolla)
MERBROMINA (D.C.I.)	(CROMER ORTO, solución)
MERBROMINA (D.C.I.)	(SUPER-CROMER, solución)
METRONIDAZOL (D.C.I.)	(METRONIDAZOL NORMON E.F.G., comp. y F.I.)
MOLSIDOMINA (D.C.I.)	(CORPEA, comprimidos)
NEOMICINA (D.C.I.)	(SULFINTESTIN NEOMICINA, comprimidos)
OMEPRAZOL (D.C.I.)	(GASTRIMUT, cápsulas)
PICOSULFATO (D.C.I.)	(LUBRILAX, solución)
PIRIDOXINA (D.C.I.)	(GOBANAL, grageas)
POVIDONA YODADA (D.C.I.)	(ORTO-DERMO "P", solución)
RANITIDINA (D.C.I.)	(RANITIDINA NORMON E.F.G., comp. y ampollas)
RAUBASINA (D.C.I.)	(SALVALION, comprimidos y suspensión)
ROXATIDINA (D.C.I.)	(SARILEN, comprimidos)
SULFAMETOXAZOL (D.C.I.)	(GOBENS-TRIM, comprimidos y suspensión)
SULFAMETOXAZOL (D.C.I.)	(PULMOSTERIN DUO, suspensión y comprimidos)
TOBRAMICINA (D.C.I.)	(TOBRA-GOBENS, vial)
TOBRAMICINA (D.C.I.)	(TOBRAMICINA NORMON E.F.G., frasco infusor)
TRIMETOPRIMA (D.C.I.)	(PULMOSTERIN DUO, suspensión y comprimidos)
TRIMETOPRIMA (D.C.I.)	(GOBENS-TRIM, comprimidos y suspensión)

GENERICOS NORMON E.F.G.

(POR ORDEN ALFABETICO)

AMIKACINA NORMON 500 mg/100 ml, E.F.G. Frasco infusor
(1 y 50 frascos infusores 100 ml)

AMOXICILINA NORMON 500 mg, E.F.G. Cápsulas
(12, 24 y 500 cápsulas)

ATENOLOL NORMON 50 mg E.F.G., Comprimidos recubiertos
(30, 60 y 500 comprimidos recubiertos)

ATENOLOL NORMON 100 mg E.F.G., Comprimidos recubiertos
(30, 60 y 500 comprimidos recubiertos)

CAPTOPRIL NORMON 25 mg E.F.G., Comprimidos
(60 y 500 comprimidos)

CAPTOPRIL NORMON 50 mg E.F.G., Comprimidos
(30 y 500 comprimidos)

CAPTOPRIL NORMON 100 mg E.F.G., Comprimidos
(15 y 500 comprimidos)

CIPROFLOXACINO NORMON 250 mg E.F.G., Comprimidos recubiertos
(10, 20 y 500 comprimidos recubiertos)

CIPROFLOXACINO NORMON 500 mg E.F.G., Comprimidos recubiertos
(10, 20 y 500 comprimidos recubiertos)

CIPROFLOXACINO NORMON 750 mg E.F.G., Comprimidos recubiertos
(10, 20 y 500 comprimidos recubiertos)

DICLOFENACO NORMON 50 mg E.F.G., Comprimidos entéricos
(40 y 500 comprimidos)

FLUOXETINA NORMON 20 mg E.F.G., Cápsulas
(14, 28 y 500 cápsulas)

FLUOXETINA NORMON 20 mg/5 ml E.F.G., Solución
(frasco de 70 y 140 ml)

GENTAMICINA NORMON 80 mg/80 ml E.F.G., Frasco infusor
(1 y 50 frascos infusores)

METRONIDAZOL NORMON 250 mg E.F.G., Comprimidos
(20 y 500 comprimidos)

METRONIDAZOL NORMON 5 mg/ml E.F.G., Frasco infusor
(1 y 50 frascos infusores de 100 ml, 1 y 20 de 300 ml)

RANITIDINA NORMON 150 mg E.F.G., Comprimidos recubiertos
(28 y 500 comprimidos recubiertos)

RANITIDINA NORMON 300 mg E.F.G., Comprimidos recubiertos
(14, 28 y 500 comprimidos recubiertos)

RANITIDINA NORMON 50 mg/5 ml E.F.G., Ampollas
(5 y 100 ampollas)

TOBRAMICINA NORMON 100 mg/100 ml E.F.G., Frasco infusor
(1 y 50 frascos infusores)

LINEA DENTAL NORMON

(PRODUCTOS Y ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS EN ODONTOLOGIA)

ULTRACAIN con 0,5 mg% epinefrina. Carpulen (Articaína D.C.I.)
(100 carpulens de 1,8 ml)

ULTRACAIN con 0,5 mg% epinefrina. Ampollas (Articaína D.C.I.)
(100 ampollas de 2 ml)

ULTRACAIN con 0,5 mg% epinefrina. Carpulen (Articaína D.C.I.)
(100 carpulens de 1,8 ml)

ULTRACAIN con 0,5 mg% epinefrina. Ampollas (Articaína D.C.I.)
(100 ampollas de 2 ml)

UNIJECT K
(Jeringa para anestesia)

UNIJECT VARIO
(Jeringa portacarpulens recambiable)

NORMONJET
(100 agujas para anestesia)

DEGUFILL MINERAL SURTIDO TIPS
(Composite)

DEGUFILL MINERAL TIPS
(Reposición)

DEGUFILL MINERAL JERINGAS
(Jeringas reposición 4 g)

ETCH & PRIME
(Adhesivo)

DEGUSEAL MINERAL (2 x 2 ml)
(Sellador de fisuras)

DEFINITE SURTIDO GRANDE
(Ormocera)

DEFINITE
(Reposición TIPS)

A.S.L. NORMON Sobres (Acetilsalicilato de lisina)
(20 y 40 sobres)

AMOXI-GOBENS “500” Cápsulas (Amoxicilina D.C.I.)
(12 cápsulas)

AMOXI-GOBENS “250” Sobres (Amoxicilina D.C.I.)
(12 sobres)

AMOXI-GOBENS “500” Sobres (Amoxicilina D.C.I.)
(16 sobres)

AMOXI-GOBENS “1” Sobres (Amoxicilina D.C.I.)
(12 sobres)

AMOXICILINA NORMON 500 mg E.F.G. Cápsulas (Amoxicilina D.C.I.)
(12 y 24 cápsulas)

CIPROFLOXACINO NORMON 250 mg E.F.G., Comprimidos recubiertos
(10, 20 comprimidos recubiertos)

CIPROFLOXACINO NORMON 500 mg E.F.G., Comprimidos recubiertos
(10, 20 comprimidos recubiertos)

CIPROFLOXACINO NORMON 750 mg E.F.G., Comprimidos recubiertos
(10, 20 comprimidos recubiertos)

DERATIN Comprimidos (Clorhexidina D.C.I.)
(20 comprimidos)

DICLOFENACO NORMON 50 mg E.F.G. Comprimidos entéricos (Diclofenaco D.C.I.)
(40 comprimidos entéricos)

DUO-GOBENS Grageas (Doxiciclina D.C.I.)
(16 grageas)

DUONASA “500” Comprimidos (Amoxicilina D.C.I. + Acido clavulánico D.C.I.)
(12 comprimidos)

DUONASA “250” Sobres (Amoxicilina D.C.I. + Acido clavulánico D.C.I.)
(12 y 24 sobres)

DUONASA “500” Sobres (Amoxicilina D.C.I. + Acido clavulánico D.C.I.)
(12 sobres)

DUONASA “125” Suspensión (Amoxicilina D.C.I. + Acido clavulánico D.C.I.)
(Fascos de 60 y 120 ml)

ERITROGOBENS “125” Suspensión (Eritromicina D.C.I.)
(Fascos de 50 y 100 ml)

ERITROGOBENS “500” Tabletas (Eritromicina D.C.I.)
(12 tabletas)

ESTECINA “250” Comprimidos (Ciprofloxacino D.C.I.)
(10 y 20 comprimidos)

ESTECINA “500” Comprimidos (Ciprofloxacino D.C.I.)
(10 y 20 comprimidos)

ESTECINA “750” Comprimidos (Ciprofloxacino D.C.I.)
(10 comprimidos)

GOBANAL Grageas (Diazepam D.C.I. + Piridoxina D.C.I.)
(20 grageas)

METRONIDAZOL NORMON 250 mg E.F.G. Comprimidos (Metronidazol D.C.I.)
(20 comprimidos)

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

