



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

“SEGUIMIENTO FARMACOLÓGICO EN PACIENTES OBSTÉTRICAS REALIZADO EN UN
INSTITUTO DE SALUD DE TERCER NIVEL (FARMACOVIGILANCIA EN LA VISITA MÉDICA)”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

CECILIA GUADALUPE ESCOBEDO MARTÍNEZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. AURORA BELMONT GÓMEZ

COASESOR DE TESIS

M. EN C. BEATRIZ DE JESÚS MAYA MONROY



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
 UNIDAD DE ADMINISTRACION ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
 ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
 SUPERIORES CUAUTITLAN



DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
 DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLAN
 PRESENTE

ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
 Jefa del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán.

Con base en el Art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

Seguimiento farmacológico en pacientes obstétricas realizado en un Instituto de Salud de Tercer Nivel (Farmacovigilancia en la visita médica)

Que presenta 1a pasante Cecilia Guadalupe Escobedo Martínez
 Con número de cuenta: 302094110 para obtener el título de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
 "POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
 Cuautitlan Izcalli, Mex. a 4 de abril de 2011

| | | |
|--------------|--|--|
| PRESIDENTE | <u>MFC. Ma. Eugenia Rosalía Posada Galarza</u> | |
| VOCAL | <u>Dra. Aurora Belmont Gómez</u> | |
| SECRETARIO | <u>-QFB. Amparo Ramos Aguilar</u> | |
| 1er SUPLENTE | <u>MFC. Cecilia Hernández Barba</u> | |
| 2º SUPLENTE | <u>Q. Lidia Elena Ballesteros Hernández</u> | |

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

POR DARME TODO LO QUE TENGO LO QUE SOY Y OFRECERME LA OPORTUNIDAD DE VER ESTA META CUMPLIDA.

A MIS PADRES:

CECY Y JORGE POR TODO EL APOYO, EL CARIÑO, LA COMPRENSIÓN Y LAS ENORMES ENSEÑANZAS QUE ME HAN DADO A LO LARGO DE MI VIDA, SIN USTEDES ESTO NO HUBIERA SIDO POSIBLE Y TÓMENLO COMO UN LOGRO PROPIO PORQUE JUNTOS LO HICIMOS. POR SER LOS MEJORES PADRES QUE DIOS ME PUDO HABER DADO; SABEN QUE LOS QUIERO MUCHISIMISIMO, LO QUE SOY Y HASTA DONDE HE LLEGADO HA SIDO POR TODO SU APOYO, ESPERO HABER CUMPLIDO CON TODAS SUS EXPECTATIVAS. ESTO ES PARA USTEDES Y POR USTEDES MIL GRACIAS!!!!

A MIS HERMANOS:

JORGE Y FER, GRACIAS POR SER COMO SON, POR ESTAR DENTRO DE MI FAMILIA Y POR TODO SU APOYO BRINDADO, AÚN CON LOS CONFLICTOS PROPIOS DE LOS HERMANOS SABEN QUE LOS QUIERO MUCHO Y SIEMPRE VOY A ESTAR AHÍ PARA CUANDO LO NECESITEN Y LO QUIERAN, ESPERO ESTO LES SIRVA COMO EJEMPLO PARA QUE USTEDES TAMBIÉN PUEDAN LUCHAR Y LOGRAR SUS METAS YS I YO LOS PUEDO AYUDAR CON MUCHO GUSTO.

A MI CORAZÓN DE POCHOLATE:

GRACIAS MARCO POR TODO TU APOYO EN EL MOMENTO MÁS DIFÍCIL DE MI VIDA, FUISTE CLAVE IMPORTANTE PARA QUE NO ME CALLERA Y AUNQUE NO LO CREAS TU APOYO INCONDICIONAL NO SE COMPARA CON NADA. GRACIAS POR ENTRAR EN MI VIDA, POR SER PARTE DE ELLA Y POR QUERER SEGUIR AHÍ SIEMPRE, ESTE LOGRO ES EL PRINCIPIO DE MUCHOS A TU LADO Y JUNTOS LOGRAREMOS VENCER TODO LO QUE SE NOS PONGA EN EL CAMINO PARA LOGRAR NUESTRA META "SER FELICES JUNTOS". TE AMO MIL GRACIAS.

A MIS AMIGOS:

LILI, LAURITA, JANET, KARI, SAC, ROQUE, VIC, OS, MOY, JOSÉ LUIS, SANTIAGO, MARCO, ROMAN, LEO, FILA, FER MIL GRACIAS POR TODO SU APOYO, LOS MOMENTOS VIVIDOS Y POR TODOS ESAS GRANDES AVENTURAS JUNTOS Y CLARO LAS QUE NOS FALTAN, SIEMPRE ESTÁN EN MI MENTE Y EN MI CORAZÓN Y AUNQUE NOS SEPARE UN DISTRITO SIEMPRE VOY A ESTAR CON USTEDES. LOS QUIERO MUCHO.

A IVANCITRO:

MIL GRACIAS POR TODO EL APOYO DENTRO Y FUERA DE LA FACULTAD, POR LAS METAS CUMPLIDAS GRACIAS A TU APOYO, POR SIEMPRE ESTAR A MI LADO, POR SER TAN CURIOSO, POR TU AYUDA EN TODOS MIS MOMENTOS DIFÍCILES, POR TODAS LA VENTURAS, EN FIN MIL GRACIAS POR TODO, SABES QUE ESTOY ETERNAMENTE AGRADECIDA CONTIGO, QUE SIEMPRE VOY A ESTAR PARA CUANDO LO NECESITES INCONDICIONALMENTE Y QUE ERES UNA PERSONA MUY IMPORTANTE EN MI VIDA TE QUIERO MUCHO.

A LA DRA BELMONT:

GRACIAS POR LA OPORTUNIDAD BRINDADA TANTO PARA MI SERVICIO SOCIAL COMO PARA LA TESIS, POR LAS ENSEÑANZAS, EL TIEMPO BRINDADO Y TODO EL APOYO DE SU PARTE LA QUIERO MUCHO Y ES UN GRAN EJEMPLO A SEGUIR PARA MI.

AL DR. AMANCIO:

POR SUS ENSEÑANZAS, LA OPORTUNIDAD BRINDADA EN EL HOSPITAL GENERAL Y SU APOYO PARA REALIZAR LA TESIS.

A LA MAESTRA BETY:

MIL GRACIAS POR TODOS SUS CONSEJOS, SU APOYO PARA REALIZAR ESTE PROYECTO, SU TIEMPO, SU COMPRENSIÓN Y POR SUPUESTO POR TODAS SUS ENSEÑANZAS A LO LARGO DEL PAQUETE TERMINAL Y LAS GUÍAS DADAS, FUE TODO UN HONOR PODER TRABAJAR CON USTED, GRACIAS.

A TOÑO Y VIVIÁN:

MUCHAS GRACIAS POR SUS CONSEJOS, SUS PLÁTICAS, SUS ENSEÑANZAS, LOS MOMENTOS TAN DIVERTIDOS JUNTOS Y TODO EL APOYO DENTRO Y FUERA DEL INSTITUTO, SON PARA MI UNA PARTE MUY IMPORTANTE EN MI VIDA, LOS QUIERO MUCHO GRACIAS

A KARI Y ALIDA:

GRACIAS POR TODO EL APOYO Y MOMENTOS JUNTAS EN EL INSTITUTO, LOS DÍAS TAN DIVERTIDOS, LAS PLÁTICAS TAN INTERESANTES, Y ESOS CONFLICTOS TAN LOCOS POR LA BASE DE DATOS, A SU LADO FUERON MÁS TRANQUILOS, MUCHAS GRACIAS LAS QUIERO MUCHO Y SABEN QUE CUENTAN CONMIGO PARA TODO. Y LO PROMETIDO ES DEUDA, GRACIAS ALIDA POR PERMITIRME CONOCER A MI MARCO HERMOSO, ES ALGO QUE TE LO AGRADECERÉ ETERNAMENTE.

A MIS AMIGUITAS MAGGI Y ANA:

GRACIAS POR TODO EL APOYO EN EL MOMENTO DIFÍCIL DE LAS 3, FUE EL PRINCIPIO DE UNA GRAN AMISTAD LAS QUIERO MUCHO!!!!

A MI JURADO:

MUCHAS GRACIAS POR SUS CONSEJOS, CORRECCIONES Y DARSE EL TIEMPO DE PODER REVISAR MIS TESIS.

Índice

| | |
|---|--------------------------------------|
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| OBJETIVOS | 3 |
| Objetivo general | 3 |
| Objetivos particulares | 3 |
| Marco Teórico | 4 |
| Generalidades del embarazo..... | 11 |
| CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE EL EMBARAZO | 13 |
| CAMBIOS GENERALES | 13 |
| Cambios hemodinámicos durante el embarazo | 14 |
| Gasto cardiaco | 14 |
| Volumen sanguíneo | 14 |
| Frecuencia cardiaca..... | 14 |
| Resistencias vasculares y presión arterial | 14 |
| Cambios fisiológicos del pulmón durante el embarazo | 15 |
| Disnea durante el embarazo | 15 |
| Cambios hemodinámicos renales en el embarazo | 16 |
| Función tubular renal en el embarazo | 18 |
| FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO..... | 20 |
| FARMACOCINÉTICA EN EL EMBARAZO | 22 |
| DEFINICIONES | 4 |
| Farmacovigilancia | 24 |
| Tipos de reacciones adversas | 26 |
| Reacciones adversas tipo A | 27 |
| Reacciones adversas tipo B | 27 |
| NO ponemos pie de cuadro?? | ¡Error! Marcador no definido. |
| Reacciones adversas tipo C | 28 |
| Reacciones adversas tipo D | 29 |
| Interacciones medicamentosas. | 29 |
| Interacciones farmacéuticas..... | 29 |
| Interacciones farmacocinéticas. | 29 |

| | |
|---|----|
| Interacciones farmacodinámicas..... | 30 |
| RECURSOS MATERIALES..... | 32 |
| Metodología..... | 33 |
| Diseño de estudio..... | 33 |
| Población estudiada..... | 33 |
| Selección de Pacientes..... | 33 |
| Recolección de datos..... | 34 |
| Análisis de Sospecha de RAM..... | 34 |
| Registró de Sospechas de RAM..... | 34 |
| Notificación a COFEPRIS..... | 34 |
| Análisis Estadístico..... | 35 |
| Diagrama de flujo..... | 36 |
| RESULTADOS..... | 37 |
| Análisis de resultados..... | 45 |
| Diagnósticos más frecuentes..... | 45 |
| Medicamentos más frecuentes..... | 48 |
| Análisis de la lista de RAMs..... | 54 |
| Análisis características generales..... | 59 |
| CONCLUSIONES..... | 62 |
| ANEXO 1. Formato para el Informe desospecha de RAM..... | 63 |
| ANEXO 2. Monografías de los fármacos monitorizados..... | 65 |
| AINE'S..... | 65 |
| RETROVIRALES..... | 67 |
| ANTIHIPERTENSIVOS..... | 69 |
| INHIBIDORES DE LA ECA..... | 71 |
| ANTAGONISTAS NO PEPTÍDICOS DE LA ANGIOTENSINA II..... | 73 |
| ANALGÉSICOS OPIOIDES..... | 74 |
| ANTINEOPLÁSICOS..... | 75 |
| ÚTERO INHIBIDORES Y ESTIMULANTES..... | 76 |
| GASTROINTESTINALES..... | 78 |
| ANTIDIABÉTICOS..... | 79 |

| | |
|--------------------------------------|----|
| ANTIEPILEPTICOS | 81 |
| BETA LACTÁMICOS CEFALOSPORINAS | 83 |
| OTROS | 84 |
| Anexo 3. Glosario..... | 4 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 88 |

INTRODUCCIÓN

El seguimiento farmacoterapéutico, como una de las actividades principales de Atención Farmacéutica, consiste en la identificación, prevención y resolución de los Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM), de forma continuada, sistematizada y documentada¹.

El objetivo final de la Atención Farmacéutica, es prevenir la morbilidad y la mortalidad ocasionada por los medicamentos a través de una práctica profesional farmacéutica dirigida a asegurar una farmacoterapia apropiada, segura y efectiva para todos los pacientes. Sus creadores Strand y Hepler establecieron que la morbilidad y mortalidad relacionadas con los medicamentos es prevenible y que los Servicios Farmacéuticos pueden reducir el número de reacciones adversas a medicamentos, el tiempo de estancia en el hospital y el costo asistencial.

A partir de la definición de Atención Farmacéutica surge el concepto de seguimiento farmacoterapéutico que es la práctica en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con los medicamentos (PRM), de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente.

Un problema relacionado con los medicamentos que es definido como el fallo en la farmacoterapia producido por diversas causas, conduce a que no se alcancen los objetivos terapéuticos o se produzcan efectos no deseados responsables de la morbi-mortalidad originada por los tratamientos farmacológicos.

Sin embargo, para participar activamente, el farmacéutico debe tener conocimientos y habilidades, es necesario tener acceso a los pacientes y a los registros médicos y, además, debe documentar sus actividades².

En general, se acepta que al momento de autorizar la comercialización de un medicamento, la información relacionada con su perfil de seguridad es limitada. Por ello, existe la necesidad de valorar y obtener información de los resultados del uso de los fármacos, en un número más amplio y heterogéneo de pacientes. La utilización de la farmacovigilancia, entendida como “la ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los eventos adversos o cualquier otro problema relacionado con medicamentos” permite satisfacer esta exigencia.

Los programas de farmacovigilancia se convierten en una estrategia que contribuye a la utilización correcta de los medicamentos, debido a su impacto positivo en la prevención de riesgos y en la minimización de costos causados por los efectos no deseados de la farmacoterapia. La estructuración y el desarrollo de programas de farmacovigilancia se soporta, entre otras justificaciones, en: las diferencias poblacionales en características genéticas y hábitos alimenticios; las variaciones en la producción, distribución y uso de los medicamentos; la necesidad de disponer de datos procedentes del propio país o región; y en la importancia de detectar en forma precoz los problemas de seguridad de los medicamentos.

La necesidad de implementar programas de farmacovigilancia ha generado el desarrollo de estrategias que faciliten su ejecución, entre ellas, el seguimiento farmacoterapéutico (SFT). Esta práctica aborda de manera global todos los problemas de salud y los medicamentos que utiliza el paciente, centrando su objetivo en la identificación, prevención y resolución de problemas relacionados con medicamentos (PRM), con base en el análisis de la necesidad, efectividad y seguridad de la farmacoterapia.

Los PRM son equiparables al concepto de evento adverso a medicamento, debido a que ambos se fundamentan en la aparición de un problema de salud (resultado clínico negativo), en un paciente, por la utilización e incluso la no utilización de un medicamento.

La realización de SFT, ha evidenciado que posibilita el cumplimiento de los objetivos de la farmacovigilancia, debido a que permite identificar, prevenir y resolver PRM, entre ellos, los de necesidad, seguridad y eficacia, mismos que son considerados como problemas relacionados con la utilización de medicamentos (PRUM)³.

En el presente trabajo se recopila información sobre la búsqueda y detección de las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) más frecuentes en pacientes obstétricas a través del seguimiento farmacoterapéutico y el programa Nacional de Farmacovigilancia, en un periodo de 6 meses el cual comprende de Enero a Julio del 2010; destacando las RAM más frecuentes y aquellas que tengan alguna relevancia significativa, destacando la labor del farmacéutico en dicha práctica.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Ⓢ Mediante el Seguimiento Farmacoterapéutico detectar reacciones adversas a medicamentos en pacientes internadas en los servicios de obstetricia en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, como parte del programa de farmacovigilancia institucional para obtener la incidencia de reacciones adversas en esta población.

Objetivos particulares

- Ⓢ Realizar seguimiento terapéutico de las pacientes internadas en el servicio de obstetricia en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.
- Ⓢ Identificar las reacciones adversas debidas a los medicamentos de las pacientes internadas en el servicio de obstetricia en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes a través de una farmacovigilancia intensiva.
- Ⓢ Registrar las sospechas de notificación de reacciones adversas encontradas en las pacientes internadas en el servicio de obstetricia en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes para ser notificadas al sistema nacional de farmacovigilancia
- Ⓢ Evaluar las reacciones adversas localizadas en las pacientes internadas en el servicio de obstetricia en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes para conocer la incidencia de las RAM en la población estudiada.
- Ⓢ Resaltar la importancia del Químico farmacéutico en el seguimiento farmacoterapéutico para la detección oportuna de las RAM en la terapia del paciente.

Glosario

Alcalosis: Desequilibrio del medio interno, producido por una disminución en la concentración de iones Hidrógeno o a un aumento en las concentración de bases orgánicas en los líquidos corporales⁶⁴.

Aldosterona: Hormona que interviene en el metabolismo de los glúcidos y es responsable de la regulación de los niveles de sodio y potasio en los riñones, aumentando la reabsorción en el túbulo renal distal de iones Na^+ y la eliminación de H^+ y K^+ . La aldosterona se elabora en la corteza suprarrenal bajo el control de la epífisis⁶⁵.

Aldosteronismo: Situación caracterizada por la hipersecreción de aldosterona, que tiene lugar como enfermedad primaria de la corteza suprarrenal o, más frecuentemente, como trastorno secundario que aparece en respuesta a diversos procesos patológicos extrasuprarrenales. El aldosteronismo primario, también denominado síndrome de Conn, puede estar producido por una hiperplasia suprarrenal o bien por un tumor secretor de aldosterona. El aldosteronismo secundario se asocia con un incremento de la actividad de renina plasmática y puede ser consecuencia de un síndrome nefrótico, de cirrosis hepática, de edema idiopático, de insuficiencia cardíaca congestiva y de traumatismos, quemaduras u otros tipos de estrés⁶⁶.

Alergia medicamentosa. La alergia es una modificación de la sensibilidad del organismo al fármaco después de un primer contacto y un primer tratamiento. Se manifiesta generalmente por reacciones de hipersensibilidad que corresponden a manifestaciones de naturaleza inmunológica, sin relación a alguna con las propiedades farmacológicas del medicamento.

Amnios: membrana fetal que reviste el corion y delimita la cavidad amniótica, donde se encuentran el feto y el líquido amniótico que lo baña.

Angiotensinógeno: proteína secretada en el hígado

Barorreceptores: Receptor sensible a las variaciones de presión, en especial los que se hallan en las paredes arteriales del seno carotídeo o del cayado aórtico que actúan en la regulación de la presión sanguínea arterial. También se denomina presoreceptor⁶⁷.

Cardias: Término anatómico que se refiere a la porción del estómago que se une con el esófago⁷⁹.

Colestasis intrahepática: colestasis como a un síndrome resultante de trastornos en la formación, secreción o drenaje de la bilis al intestino, que provoca alteraciones morfológicas, fisiológicas y clínicas. La colestasis intrahepática es aquella que resulta de alteraciones hepatocelulares, de los canalículos biliares o de los pequeños conductillos microscópicos⁶⁸.

Cordón umbilical: Órgano flexible y largo (de unos 50 cm de largo y 1,5 cm de diámetro) que une el feto a la placenta; contiene las dos arterias y la vena umbilicales, rodeadas por la gelatina de Wharton⁶⁹.

Corion: Membrana externa que envuelve al embrión durante su desarrollo y que contribuye a formar la placenta. Está formado por una doble capa: un estrato externo de naturaleza ectodérmica y uno

interno mesodérmico. Entre el corion y los anejos embrionarios se halla un espacio lleno de líquido, el celoma extraembrionario. Tejido conjuntivo denso que sirve de sostén a un revestimiento cutáneo o a una mucosa⁷⁰.

Corteza renal: es la zona del parénquima situada inmediatamente por debajo de la cápsula fibrosa, tiene un aspecto liso, rojizo y un espesor aproximado de 1cm., se prolonga entre las pirámides formando las columnas de Bertin. En la corteza y las columnas se disponen los corpúsculos renales y los conductos contorneados de las nefronas (ver las nefronas), además de los vasos sanguíneos más finos⁷¹.

Cuerpo lúteo: Estructura glandular del ovario que se forma tras el desprendimiento del óvulo. El color amarillento lo proporciona la luteína, un pigmento carotenoide derivado de la xantofila. Durante la segunda fase del ciclo ovárico el cuerpo lúteo segrega progesterona que a su vez prepara el endometrio uterino para una posible implantación del óvulo. Si el óvulo es fecundado, el cuerpo lúteo crece y secreta cantidades mayores de progesterona, pero si no hay fecundación, el cuerpo lúteo degenera⁷².

Decidua: Membrana uterina o endometrio. Cuando está dispuesta para la anidación del embrión se denomina decidua de la gravidez. La parte que comprende desde la mucosa uterina superficial a su capa basal se desprende en cada menstruación (decidua menstrual). La capa basal es la que se encarga de regenerar toda la mucosa en los intervalos intermenstruales.

Desoxicorticosterona: Hormona mineralocorticoide derivada del colesterol segregada por la corteza de las cápsulas suprarrenales; controla el metabolismo del agua y las sales minerales⁷³.

Eclampsia: cuando aparecen convulsiones generalizadas en una gestante con hipertensión y estas no pueden ser explicadas por otra causa. Es una situación de extrema gravedad que puede llevar a la muerte del feto y de la madre si no se actúa con urgencia⁶⁴.

Efecto colateral: según la OMS cualquier efecto no intencionado de un producto farmacéutico que se produce a las dosis utilizadas en el nombre y que están relacionados con sus propiedades farmacológicas.

Efecto secundario: efecto que surge como consecuencia de la acción fundamental porque no forma parte inherente de ella. No siempre es fácil distinguir entre efecto secundario y colateral.

Efectos teratógenos toda consecuencia producida por acción de un agente externo sobre el feto y que suceda entre la fecundación y la organogénesis.

Embarazo representa un estado fisiológico normal el cual es comprendido desde la fecundación del óvulo hasta el parto, que en términos generales dura aproximadamente 280 días. Además de ser un fenómeno nuevo es también un estado de cambios continuos. Las transformaciones se observan en periodos relativamente cortos, a medida que transcurren las semanas del embarazo, durante el trabajo de parto y también conforme avanza el puerperio, en el que tiene lugar la normalización de los cambios experimentados durante la gestación.

Embolia por líquido amniótico: es una complicación sumamente rara que puede aparecer a cualquier edad gestacional, pero sobre todo en el curso de un parto difícil con membranas rotas, aunque también puede darse durante la cesárea. El líquido amniótico emboliza en la circulación pulmonar y la paciente presenta colapso vascular, shock, taquicardia, alteraciones cardíacas y parada cardiorrespiratoria que suelen desencadenar en fallecimiento. La autopsia demuestra la presencia de células escamosas y pelo fetal en la circulación pulmonar. La coagulación intravascular diseminada es una complicación frecuente en las pacientes que sobreviven⁷⁴.

Endometrio: El endometrio es la mucosa que cubre el interior del útero. Su función es la de alojar al óvulo fecundado, permitiendo su implantación⁷⁵.

Espacio intervelloso: Uno de los múltiples espacios entre las vellosidades del corion endometrial del útero grávido, por debajo de la placenta. Los espacios intervellosos funcionan como reservorios de sangre materna oxigenada⁷⁶.

Estado hipercoagulable: es una afección en la cual una persona es más propensa a desarrollar coágulos de sangre. Los coágulos sanguíneos se pueden desarrollar ya sea en las arterias o en las venas⁷⁷.

Farmacovigilancia se define como las actividades tendentes a la identificación y valoración de los efectos del uso, agudo y crónico, de los tratamientos farmacológicos, en el conjunto de la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos.

Feto: Embrión con apariencia humana y con sus órganos formados, que va madurando desde los 57 días a partir del momento de la fecundación, exceptuando del cómputo aquellos días en los que el desarrollo se hubiera podido detener, hasta el momento del parto⁷⁸.

Glucosuria: Presencia de un azúcar, glucosa, en la orina⁷⁹.

hCG: La Gonadotropina Coriónica Humana (hCG) es la hormona propia del embarazo, encargada de mantener al cuerpo lúteo produciendo progesterona luego de haberse logrado la concepción⁸⁰.

Hemodilución: Dilución de la sangre circulante, caracterizada por la disminución de su peso específico, de su viscosidad, de la tasa de las proteínas y del número de glóbulos rojos. Se observa en la insuficiencia renal y cardíaca a causa de un aumento en la retención de agua, o en casos de hemorragia, donde se produce el paso de líquidos hacia el torrente sanguíneo⁸¹.

Hiperemesis gravídica: La hiperemesis gravídica es un estado grave de náuseas y vómitos que aparece en el embarazo y se asocia a serios trastornos nutricionales⁸².

Hiperplasia: Incremento de volumen de un tejido debido a un aumento anormal del número de células que lo constituyen⁸³.

Hiperventilación: Aumento de la cantidad de aire inspirado que penetra por minuto en los alvéolos pulmonares y que se vuelve excesiva con relación al consumo de oxígeno del individuo. Provoca una disminución del contenido de CO₂ de la sangre arterial y una alcalosis respiratoria⁸⁴.

Hipoosmolaridad: Disminución anormal de la concentración osmolar en la sangre o en otros compartimentos líquidos corporales⁸⁵

Hipoplasia: Alteración que impide que un órgano, o un tejido, llegue a su completa formación⁸⁶.

Kaliuresis: presencia de potasio excesivo en la orina

La placenta es un órgano que actúa como filtro, permitiendo el intercambio entre la circulación materna y la circulación fetal pero evitando el contacto directo, de tal manera que las sustancias nutritivas y los desechos se intercambian sin inconveniente y con eficacia⁸⁷.

Lactosuria: Presencia anormal de lactosa en la orina. Puede producirse por razones puramente fisiológicas, como durante el embarazo, o por motivos patológicos, como en la enfermedad hereditaria de carácter recesivo que aparece en el recién nacido y se manifiesta por lactosuria, anorexia, diarrea, y en ocasiones, acidosis renal⁸⁸.

Líquido amniótico: Es un líquido claro y ligeramente amarillento que rodea el bebé dentro del útero (feto) durante el embarazo y que está contenido en el saco amniótico⁸⁹.

Los órganos que con más frecuencia son lesionados son aquellos en los que el fármaco y sus metabolitos alcanzan mayores concentraciones muy en particular el hígado y en menor proporción el riñón y el pulmón.

Mácula densa: Engrosamiento de la pared del túbulo distal de la nefrona renal en el punto donde entra en contacto con el glomérulo aferente. Puede formar parte de un sistema de retroalimentación para el sodio⁹⁰.

Melanocitos: Célula estrellada de la dermis responsable de la secreción de melanina. También se localiza en cabellos, retina, coroides y meninges⁹¹.

Membranas ovulares: Capas de tejido que recubren el saco ovular y el corion. Son tres: dos fetales (amnios y corion) y una de origen materno (decidua)

Miometrio: porción muscular del útero. Las fibras del miometrio siguen un trayecto que rodea al útero en los sentidos horizontal, vertical y diagonal⁹².

Neumotórax: El neumotórax es la presencia de aire en el espacio pleural que es la capa serosa que rodea a los pulmones, lo cuál produce a su vez una pérdida del volumen pulmonar⁹³.

Obstetricia es la ciencia que se encarga del estudio del embarazo, el parto, y el puerperio normal y patológico⁷.

Ortopnea: Respiración difícil, hasta el punto que el paciente debe permanecer sentado o de pie⁹⁴.

Óxido nítrico: El óxido nítrico es un gas (factor relajante del endotelio) el cual sus funciones más importantes en el organismo son el efecto modulador del tono vascular, neurotransmisor central y periférico, inmunológico y la agregación plaquetaria.

Oxitocina: es una hormona relacionada con los patrones sexuales y con la conducta maternal y paternal que actúa, también, como neurotransmisor en el cerebro⁹⁵.

Para efectos del presente trabajo, se han considerado las siguientes definiciones, mismas que han de permitir la introducción y unificación de criterios.

Parto es el fenómeno que ocurre al final del embarazo y que termina con el nacimiento de un recién nacido y la expulsión de la placenta

Parto pretérmino es la expulsión del producto del organismo materno de 28 semanas a menos de 37 semanas de gestación

PCO₂: Presión parcial de gas carbónico de un medio gaseoso (aire) o líquido (sangre). Normalmente es de 40 mmHg en el aire alveolar (PACO₂) y en la sangre arterial (PACO₂) y de 45 a 48 mmHg en la sangre venosa mezclada (PVCO₂). La PCO₂ de la sangre mide el CO₂ disuelto en el plasma⁹⁶.

Período Embrionario: El desarrollo embrionario es el período desde la fecundación hasta el nacimiento del nuevo ser, aunque no exista fecundación, como sucede en los casos de partenogénesis. Consta de las fases de: fecundación, segmentación, gastrulación y organogénesis.

Pirosis: es una sensación de ardor que se irradia desde el estómago hacia el pecho y la garganta y que se acompaña también de regurgitación⁹⁷.

Placa coriónica: parte de la placenta fetal que da lugar a las vellosidades coriónicas, que se fijan al útero durante los primeros estadios de la formación de la placenta⁹⁸.

Placenta: Estructura adosada al útero materno por su cara interna y que permite al bebé alimentarse de los nutrientes que recibe de la sangre materna. El bebé está unido a la placenta a través del cordón umbilical.

Por otra parte se define como malformación congénita toda anomalía anatómica, funcional o metabólica que se hereda por un mecanismo de transmisión mendeliana, causada por una mutación genética o una alteración cromosómica, o bien debida a un daño físico, químico o infeccioso sobre el embrión o feto en desarrollo.

Preeclampsia: la aparición a partir del segundo trimestre de la gestación de hipertensión, proteinuria (que es una alteración en la función renal, que consiste en la aparición de proteínas en la orina) y de edemas.

Presión diastólica: o cifra de abajo, es la presión de los vasos sanguíneos entre los latidos cardíacos. Se produce cuando el músculo cardíaco está relajado entre latidos⁹⁹.

Presión sistólica: o cifra de arriba, representa la presión generada por el corazón para bombear sangre al resto del cuerpo. Presión más alta medida en las arterias. Se produce cuando el corazón se contrae con cada latido¹⁰⁰.

Prolactina: Hormona proteica segregada por el lóbulo anterior de la hipófisis. Durante el embarazo aumenta su concentración y su presencia provoca la ausencia de reglas u ovulación, y determina la secreción de leche¹⁰¹.

Prostaciclina: Hormona del grupo de las prostaglandinas que deriva del ácido araquidónico. Es sintetizada por el endotelio cardiovascular, y su función es inhibir la agregación de plaquetas y provocar la vasodilatadora¹⁰².

Proteinuria: Presencia en orina de proteínas¹⁰³.

Puerperio es el periodo que sigue al alumbramiento y en el cual los órganos genitales maternos y el estado general vuelven a adquirir las características anteriores a la gestación y tiene una duración de 6 semanas o 42 días

Puerperio: Es un periodo de transformaciones progresivas de orden anatómico y funcional que hace regresar paulatinamente todas las modificaciones gravídicas y que se desarrolla por un proceso de involución de las mismas hasta casi regresarlas a su estado inicial. Sólo la glándula mamaria es la excepción pues en esta etapa es que alcanza su máximo desarrollo y actividad.

Reacción adversa es cualquier respuesta nociva e involuntaria a un medicamento, producida a dosis aplicadas normalmente (a dosis terapéuticas) en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para el restablecimiento, la corrección o la modificación de funciones fisiológicas.

Resistencias vasculares: resistencia que existe al paso de la sangre a través de los pulmones¹⁰⁴.

Sialorrea: Aumento o elaboración de saliva en exceso. Puede ser debida tanto a un fenómeno psicológico como por patología esofágica o gástrica¹⁰⁵.

Sincitiotrofoblasto: Capa que forma la cubierta externa de las vellosidades coriales en lanque se han perdido los límites celulares, por lo que forma un citoplasma continuo, sembrado de núcleos¹⁰⁶.

Sistema renina-angiotensina: un sistema endocrino que juega un papel central en el balance de agua y electrolitos y en la homeostasis de la presión arterial. El angiotensinógeno y la renina, secretados por el hígado y el riñón, respectivamente, interactúan para formar angiotensina I, la cual, a su vez, es hidrolizada por la enzima convertidora de angiotensina I para formar el péptido biológicamente activo del sistema, angiotensina II¹⁰⁷.

Tejido conectivo: se caracteriza morfológicamente por presentar diversos tipos de células separadas por una abundante matriz extracelular (intercelular), sintetizada por ellas. Esta matriz está representada por una parte con estructura microscópica definida, las fibras del conectivo, y por la sustancia fundamental amorfa; no obstante su estructura molecular ya es conocida. Una pequeña cantidad de líquido, el plasma intersticial, baña las células, las fibras y la sustancia extracelular amorfa¹⁰⁸.

Teratogenicidad: Propiedad de un agente para causar malformaciones en un feto en desarrollo. Es un efecto colateral de ciertos fármacos como la talidomida. La teratogenicidad es diferente de la mutogenicidad que causa mutaciones genéticas en células¹⁰⁹.

Trofoblasto: Capa externa de tejido constitutivo de la pared del blastocisto que servirá para su implantación en la pared uterina y para aportar elementos nutritivos al embrión dando origen a la placenta¹¹⁰.

Tromboembolia pulmonar: es un cuadro clínico caracterizado por la obstrucción en la circulación sanguínea en las arterias pulmonares por un coágulo de sangre (émbolo) proveniente de alguna parte del sistema venoso¹¹¹.

Vellosidades coriónicas: cualquiera de las diminutas fibrillas vasculares situadas sobre la superficie del corion que infiltran los senos del endometrio con sangre materna y contribuyen a formar la placenta¹¹².

Volemia: puede definirse como el volumen total de sangre de un individuo, es decir la proporción de agua respecto a la cantidad de metabolitos y células¹¹³.

Marco Teórico

Generalidades del embarazo

El embarazo es considerado un estado fisiológico normal el cual es comprendido desde la fecundación del óvulo hasta el parto, que en términos generales dura aproximadamente 280 días. Además de ser un fenómeno nuevo es también un estado de cambios continuos. Las transformaciones se observan en periodos relativamente cortos, a medida que transcurren las semanas del embarazo, durante el trabajo de parto y también conforme avanza el puerperio, en el que tiene lugar la normalización de los cambios experimentados durante la gestación⁴.

Durante el embarazo, la madre experimenta una serie de modificaciones fisiológicas y anatómicas, provocadas y a la vez reguladas por cambios hormonales que abarcan casi sin excepción a todos los órganos y sistemas. El objetivo es cubrir la necesidad de espacio, para el desarrollo del cigoto, y posteriormente permitir el crecimiento fetal, y al mismo tiempo prepararse para el momento del parto y la lactancia⁵.

El embarazo comienza cuando se lleva a cabo la fecundación, se denomina fecundación a la unión de un espermatozoide (que se encuentra en el semen masculino) con un óvulo de la mujer. La unión del óvulo y el espermatozoide forman el “óvulo fecundado”, que irá cambiando y desarrollándose. La duración del embarazo se puede contar en días, semanas o meses. Así un embarazo dura 280 días, ó 40 semanas, ó 9 meses aproximadamente.

El óvulo fecundado en su crecimiento da lugar, por un lado, al feto y por otro a la placenta con el cordón umbilical, las membranas ovulares y el líquido amniótico. Estos son los órganos de nutrición y comunicación entre la madre y el feto.

La placenta es fundamental para el desarrollo del feto, gracias a ella, el futuro bebé puede alimentarse, tomar oxígeno y eliminar desechos. Además actúa como un filtro, porque protege al feto de algunas sustancias nocivas o perjudiciales para él, evitando que pasen de la madre al niño.

El cordón umbilical es el órgano que comunica el feto con la placenta. Lleva al feto la sangre de la placenta, con las sustancias que lo alimentan y lo protegen de enfermedades. Devuelve a la placenta la sangre del feto para limpiarla y oxigenarla.

El feto se desarrolla dentro de una bolsa o saco (membranas ovulares) que contiene el líquido amniótico. Este líquido es claro y transparente y permite la movilidad del feto en su interior, protegiéndolo de golpes externos.

El desarrollo dentro del útero del nuevo ser pasa por dos fases:

- ✓ La primera constituye el “Período Embrionario”, que comprende aproximadamente los primeros dos meses y medio.
- ✓ La segunda se denomina “Período Fetal” y se inicia al terminar la anterior y comprende el resto del embarazo.

La placenta es una interfase que funciona como una membrana selectiva para el intercambio de gases, nutrientes y productos de desecho. Es decir, tiene funciones respiratorias, nutritivas y excretoras. Pero, al mismo tiempo, también es una sofisticada unidad endocrina que produce y, a veces, modifica hormonas.

Al final de la segunda semana se empiezan a desarrollar las vellosidades coriónicas. Se trata de proyecciones digitiformes compuestas por corion y que contienen vasos sanguíneos fetales. Hacia el final de la tercera semana, los capilares sanguíneos que se desarrollan en las vellosidades coriónicas se conectan con el corazón embrionario a través de las arterias y las venas umbilicales. Como consecuencia, los vasos sanguíneos maternos quedan muy cerca de los fetales.

Por lo que respecta a la parte materna, las arterias uterinas presentes en el endometrio se denominan espirales y tienen la peculiaridad de responder al estímulo hormonal y a factores de crecimiento. Evidentemente esta curiosa morfología tiene repercusión hemodinámica, puesto que la presión sanguínea disminuye progresivamente a lo largo de su longitud y el pulso se amortigua. De esta forma se mantiene un flujo continuo de sangre hacia el espacio intervelloso de la placenta. Por otra parte, esa longitud extraordinaria facilita que se puedan estirar durante el crecimiento uterino que acompaña el embarazo llevándose a cabo diversas modificaciones que se convierten en pequeños canales pasivos para la circulación uterina y así aumenta notablemente el flujo sanguíneo a la placenta.

Hacia la semana 14 la placenta ha alcanzado su forma definitiva, aunque el grado de ramificación de las vellosidades y el espacio intervelloso continuarán aumentando a lo largo del embarazo. Con ello se dispondrá de una mayor superficie tanto para el intercambio entre el feto y la madre como para el anclaje del feto en la pared uterina.

En la placenta se distinguen con facilidad dos caras: la materna y la fetal. Por el lado decidual, por el que se une al útero, existen unas 10-35 protuberancias o lóbulos. La superficie fetal, orientada hacia la cavidad amniótica, es más lisa y está cubierta completamente por la placa coriónica en la que se advierten gruesas arterias y vasos que convergen hacia el cordón umbilical. Entre ambas caras se encuentra el espacio intervelloso. La placenta madura es un órgano muy vascularizado, con forma discoidal y un diámetro aproximado de 15 a 20 cm, un espesor de 1,5 a 2,5 cm y un peso medio de 500 g.

El cotiledón fetal es la unidad funcional básica de la placenta para la transferencia entre la sangre materna y la sangre fetal. Está formado por un tronco vellositario primario con todas sus ramificaciones. Cada cotiledón es independiente desde el punto de vista funcional, aunque no exista una clara separación física entre ellos. De hecho, el espacio intervelloso tiene continuidad a lo largo de toda la placenta.

La división entre la circulación fetal y la materna se denomina a menudo barrera placentaria y consta de varias capas: endotelio de los capilares fetales en la vellosidad, una cantidad variable de tejido conectivo y el sincitiotrofoblasto que cubre la vellosidad. Las dos circulaciones se aproximan progresivamente a medida que avanza el embarazo y esos tejidos se adelgazan, pero nunca se mezclan. La circulación fetal siempre está exclusivamente circunscrita a su circuito. En las etapas finales de la gestación, el tejido conectivo prácticamente desaparece y la barrera placentaria consta de tan solo dos capas celulares, que nunca llegan a desaparecer.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE EL EMBARAZO

Durante el embarazo se producen numerosos cambios anatómicos y fisiológicos transitorios en la mujer cuyo fin es conseguir un marco idóneo para el desarrollo del feto. Estos cambios, que se inician en la fecundación y culminan en el parto, afectan a prácticamente todos los sistemas, incluyendo el cardiovascular, el respiratorio, el genitourinario, el digestivo y las glándulas mamarias. La mayoría de estos cambios están regulados hormonalmente. En esta acción hormonal, además de la madre, también intervienen la placenta y el feto, que desde épocas sorprendentemente precoces ejercen una actividad endocrina muy definida.

Existen hormonas específicas de la gestación, como la hCG y el lactógeno placentario humano (LPH). Desde el comienzo de la implantación, el trofoblasto sintetiza hCG que es indispensable para el mantenimiento del embarazo, estimulando la producción de estrógenos y progesterona por parte del cuerpo lúteo. A partir de la décima semana de gestación, es la placenta la responsable de la secreción de estos esteroides sexuales. El LPH aumenta la lipólisis y la resistencia a la insulina y, por tanto, la concentración de ácidos grasos libres, insulina y glucosa en sangre. De esta forma se asegura un aporte adecuado de energía tanto para la madre como para el feto. El LPH fomenta el flujo placentario de aminoácidos, restringiendo la utilización materna de las proteínas.

Por otra parte, se intensifica la secreción de ciertas hormonas que ya se producían antes del embarazo, como corticosteroides e insulina, además de los estrógenos y progestágenos ya indicados. Precisamente, el notable incremento en la producción de progesterona y estrógenos es el cambio hormonal más significativo del embarazo. La progesterona, considerada como la “hormona del embarazo”, tiene un efecto relajante sobre la musculatura lisa uterina y disminuye la respuesta inmunitaria materna para evitar el rechazo del “aloinjerto” fetal. Los estrógenos influyen en el crecimiento del útero e incrementan su flujo sanguíneo, estimulan el crecimiento de los conductos mamarios y, junto a la progesterona, inducen el desarrollo de la glándula mamaria e inhiben la secreción láctea durante la gestación.

La placenta produce otras hormonas y proteínas que actúan fundamentalmente como moléculas transportadoras de esteroides y pueden ejercer funciones hormonales o enzimáticas, además de tener un posible papel inmunitario e intervenir en la regulación metabólica.

CAMBIOS GENERALES

Hacia el final del tercer mes del embarazo, el útero ocupa la mayor parte de la cavidad pelviana. A medida que el feto va creciendo, el útero se expande hacia una posición más elevada en la cavidad abdominal. Hacia el final de la gestación ocupa casi toda la cavidad abdominal y llega casi hasta el apéndice xifoides del esternón. El útero desplaza al estómago, al hígado y al intestino hacia arriba, eleva el diafragma y ensancha la cavidad torácica.

El sistema cardiocirculatorio comienza a cambiar ya desde los primeros días, observándose una vasodilatación generalizada y un aumento de la proliferación vascular. Esto se acompaña de un incremento del volumen sanguíneo, que se inicia entre las semanas 8 y 12 de gestación y alcanza su máximo en las semanas 34-36. Más concretamente, el volumen sistólico aumenta un 30% y el volumen cardíaco se eleva entre un 20 y un 30%. De esta manera se facilita el intercambio de gases, nutrientes y metabolitos entre la madre y el feto y se compensarán las pérdidas de sangre que tendrán lugar durante el parto.

Cambios hemodinámicos durante el embarazo

Durante el embarazo se produce una serie de cambios anatómicos, fisiológicos y bioquímicos como parte de la adaptación materna normal a este estado. La fatiga, disnea, ortopnea, edema maleolar, y malestar torácico, entre otros, son frecuentes en las mujeres gestantes con corazón normal.

Gasto cardiaco

El gasto cardiaco es el volumen de sangre bombeada por el corazón en un minuto y equivalente a multiplicar el volumen latido por la frecuencia cardiaca. El gasto cardiaco depende también directamente de la presión arterial media e inversamente de la resistencia vascular sistémica. El comportamiento de estas variables durante la gestación cambia en un grado notable, el gasto cardiaco aumenta a partir de la quinta semana de gestación y continua en ascenso a lo largo del embarazo hasta alcanzar sus valores máximos (40-50% de incremento respecto de los valores pregestacionales) alrededor del final del segundo trimestre, y se estabiliza a continuación hasta el final de la gestación. En el caso de un embarazo gemelar, el incremento del gasto cardiaco a lo largo de la gestación es 15% superior al que se registra en el embarazo único.

Volumen sanguíneo

El volumen sanguíneo aumenta de manera considerable a partir de la sexta semana de la gestación y alcanza un volumen máximo a la semana 32 (4700 a 5700 mL), con un incremento de 40 a 50% (1200 a 1600 mL), que equivale a 1.5 veces el volumen normal durante la semana 40; de ahí en adelante el volumen sanguíneo continua en ascenso en una tasa mucho menor. Este incremento se relaciona con el peso del feto, la masa placentaria y el peso materno. Se observa un aumento más alto del volumen sanguíneo en embarazos múltiples.

El volumen eritrocitario también aumenta aunque este incremento es de modo proporcional menor que el del volumen plasmático. La mujer no gestante presenta un volumen eritrocitario de unos 1400 mL y en la gestación se produce un incremento promedio de 18% (240 mL) en gestantes que no reciben suplemento de hierro y 30% (400 mL) en las que lo reciben.

Frecuencia cardiaca.

Durante el embarazo la frecuencia cardiaca se eleva a partir de la quinta semana de gestación hasta un 20% por arriba de sus valores anteriores al embarazo y se sostiene durante la gestación; alcanza su punto máximo durante el tercer trimestre, cuando la frecuencia cardiaca se incrementa de 10 a 20 latidos por minuto, aunque puede incrementar aún más, como en el embarazo múltiple.

Resistencias vasculares y presión arterial

Las resistencias vasculares sistémicas disminuyen en promedio 900 a 980 dinas/seg/cm⁻⁵. Comienza a descender durante el primer trimestre, alcanza su máxima a la mitad del embarazo y regresa a sus valores basales pregestacionales antes del término del embarazo, alrededor de las semanas 37 a 39.

La caída de las resistencias vasculares periféricas conduce a una vasodilatación sistémica, lo que modifica los valores sistólicos y diastólicos de la presión arterial sistémica. La caída de la presión arterial sistólica es de 6 a 15 mmHg y la diastólica de 20 a 25 mmHg. El descenso de la presión diastólica es mayor que la sistólica lo que implica el ensanchamiento de la presión del pulso.

El aumento del volumen sanguíneo se debe a la acción hormonal (progesterona, prostaciclina, óxido nítrico) que disminuye el tono vascular y, como consecuencia, la resistencia vascular. Sin embargo, se observa un efecto de hemodilución (anemia fisiológica) porque el incremento del volumen plasmático sólo se acompaña de un ligero aumento (20%) en la fracción celular. La concentración en la sangre de los factores de coagulación es mayor (estado hipercoagulable), al igual que la de los leucocitos hacia el final del embarazo. El volumen sistólico aumenta un 30% y el volumen cardiaco se eleva entre un 20 y un 30%. La frecuencia cardiaca aumenta entre un 30 y un 50%, sobre todo durante la segunda mitad del embarazo. Estos aumentos son necesarios para cubrir las mayores demandas de nutrientes y oxígeno para el feto.

La función pulmonar también se compromete a partir de la semana 8-9 para adaptarse al aumento de la demanda de oxígeno del feto. El volumen corriente aumenta entre un 30 y un 40% mientras que el de reserva respiratorio puede disminuir hasta un 40%, la ventilación por minuto (volumen total de aire inhalado y exhalado por minuto) puede incrementarse hasta un 40% y el consumo corporal total de oxígeno puede aumentar entre un 10 y un 20%. En general, estos cambios se deben al efecto de la progesterona, que relaja las fibras musculares lisas bronquiales, disminuyendo la resistencia de las vías respiratorias. Esto satisface la mayor demanda de O_2 y evita una excesiva exposición del feto a niveles elevados de CO_2 . El volumen del perímetro torácico suele aumentar unos 5-7 cm. Ocasionalmente, la mujer puede presentar disnea a medida que el útero empuja al diafragma.

Cambios fisiológicos del pulmón durante el embarazo

Existen cambios que sufre el organismo durante el embarazo que en realidad son adaptaciones normales en preparación para el nacimiento. Las transformaciones anatómicas que produce el crecimiento del útero dan lugar a los cambios en los volúmenes pulmonares.

Durante el embarazo el volumen espiratorio de reserva (VER) disminuye 8 a 40% y el volumen residual (VR) 7 a 22% a partir del quinto mes del embarazo

La capacidad vital (CV) y la capacidad pulmonar total (CPT) no experimentan cambios de consideración en la mujer embarazada sana, aunque la CPT desciende en un porcentaje muy pequeño en el tercer trimestre. El volumen de cierre puede aumentar aún cuando la capacidad residual funcional esta disminuida.

La capacidad vital aumenta hasta en un 35% (de 450 a 600 mL) durante el embarazo, lo que resulta del incremento de la ventilación por el aumento de la frecuencia respiratoria; esto incrementa a su vez el volumen mínimo (VM), el cual puede aumentar en un 20 a 50% desde el final del primer trimestre.

Disnea durante el embarazo

Setenta por ciento de las embarazadas sanas refiere disnea durante el embarazo aún sin tener ninguna enfermedad cardiopulmonar previa. Esto puede ocurrir desde el primer trimestre y se incrementa durante el embarazo y hasta su término. Algunos estudios han demostrado la hiperventilación en el embarazo con la disnea que se presenta en este periodo.

Los valores de PCO_2 durante el embarazo, sobre todo su incremento, pueden vincularse con el aumento de la disnea, la cual puede ser una respuesta compensadora al aumento del CO_2 , pero es

difícil que la mayor ventilación produzca alcalosis. Los receptores de los músculos accesorios de la respiración acentúan la respuesta ventilatoria de la progesterona.

Algunas enfermedades preexistentes pueden agravarse durante el embarazo, pero existen algunas anomalías que pueden presentarse en este periodo y aumentar los síntomas respiratorios. Algunas anomalías son la tromboembolia pulmonar, la neumonía, el neumotorax y el edema pulmonar. Algunas enfermedades como la embolia por líquido amniótico, el edema pulmonar secundario y la preeclampsia pueden en ocasiones ser de difícil diagnóstico y pueden requerir vigilancia cardíaca y pulmonar para su diagnóstico y atención.

Entre los cambios anatómicos que afectan al aparato urinario cabe citar un ligero aumento del riñón en peso y tamaño (1-1,5 cm) y, en especial, la dilatación del sistema colector (cálices, pelvis renal y uréteres). La acción hormonal y los ajustes cardiovasculares previamente indicados tienen reflejo en la función renal: aumenta el flujo plasmático renal (del 50 al 80%) y el índice de filtración glomerular, que puede llegar a ser superior al 50% del que tenía la mujer antes del embarazo. En consecuencia, disminuye la concentración de urea, creatinina y ácido úrico en sangre.

La saturación del sistema de transporte tubular de la glucosa favorece una ligera glucosuria. De igual manera, hay una mayor excreción de otras sustancias como vitaminas hidrosolubles, aminoácidos e incluso proteínas. La disminución de la resistencia vascular sistémica pone en marcha el sistema renina-angiotensina. La angiotensina II es una hormona vasoconstrictora que estimula la liberación de aldosterona por parte de la corteza renal provocando que la reabsorción de sodio y agua en los túbulos renales sea mayor y que aumente el agua plasmática y extracelular.

La presión del útero sobre la vejiga puede ocasionar síntomas urinarios como polaquiuria (aumento de la frecuencia miccional sin incremento del volumen urinario síntoma de menor capacidad del llenado de la vejiga), urgencia miccional e incontinencia de esfuerzo.

En cuanto al aparato genital, se produce edema y aumento de flujo sanguíneo hacia la vagina. El útero aumenta su masa desde 60-80 g antes del embarazo hasta entre 900 y 1200 g a término. Este hecho se debe a los cambios endometriales, al aumento de la cantidad de fibras musculares en el miometrio al principio del embarazo y al alargamiento de las mismas durante el segundo y tercer trimestre.

Por otra parte, se observa una hiperpigmentación (con una intensidad variable dependiendo de la mujer) en la línea alba abdominal, vulva, areola y pezones, debido a que la progesterona favorece el incremento de la hormona hipofisaria estimulante de los melanocitos. A medida que el útero se agranda pueden aparecer estrías sobre la piel del abdomen y se pierde vello.

Obviamente, el peso de la mujer embarazada aumenta (entre 10 y 12 kg) como consecuencia del incremento en el peso del útero y su contenido (feto, líquido amniótico y placenta), así como de la volemia y del líquido extravascular.

Cambios hemodinámicos renales en el embarazo

Algunos estudios han mostrado que el flujo plasmático renal (FPR) aumenta 70 a 80% entre la concepción y la etapa intermedia del embarazo y disminuye después durante el tercer trimestre hasta valores que permanecen 50 a 60% mayores respecto de las mujeres no embarazadas. Algunas investigaciones han comprobado la depuración de insulina en el embarazo con el puerperio y han

revelado que la depuración de la insulina se incrementa cerca de 50% durante el embarazo, hasta alcanzar un máximo al final del primer trimestre que se mantiene al menos hasta la semana 36 de gestación. En vista que la tasa de filtración glomerular (TFG) aumenta en un menor grado que el flujo plasmático renal efectivo durante el embarazo temprano, la fracción de filtración (TFG/flujo plasmático renal efectivo) disminuye. El embarazo tardío se vincula con un aumento de la fracción de filtración hasta valores similares a los de la mujer no embarazada normal, debido a que tiene lugar una disminución tardía del FPR unas pocas semanas antes del parto. Existe una relación entre un aumento óptimo de la TFG y un embarazo exitoso; se ha concluido lo anterior porque en mujeres normales en las que no ocurre este aumento temprano se precipitan abortos espontáneos.

La TFG es el producto de la tasa de filtración glomerular en una nefrona y el número de glomérulos que filtran el aumento de la TFG se debe al incremento de la tasa de filtración de una nefrona y ésta es el resultado de la diferencia del gradiente de presión hidrostática glomerular, que favorece la filtración, con la presión oncótica glomerular, que se opone a la filtración.

Una posible explicación del estado de vasodilatación renal que presenta el embarazo puede ser la atenuación de la actividad de un sistema vasoconstrictor. El nivel plasmático de angiotensina II es dependiente de varios factores: la concentración de renina en el plasma; la concentración de su sustrato; la concentración, el angiotensinógeno; la actividad de la enzima convertidora, y la actividad de la angiotensina en el tejido. En el embarazo se reconoce un ascenso de la renina plasmática y el angiotensinógeno. La concentración de este último aumenta de tres a cuatro veces y la renina plasmática ocho veces, en comparación con la concentración de mujeres no embarazadas. Como resultado de ello, la actividad de la renina plasmática llega a ser 15 veces mayor que en el estado basal.

La paradoja del embarazo es que la secreción elevada de renina ocurre durante la expansión del volumen extracelular y el aumento de la cantidad de sodio filtrado en el túbulo distal, cuando al parecer estas dos situaciones causarían una disminución de la secreción de renina por los mecanismos de la mácula densa y los barorreceptores. El incremento de la secreción de la renina se debe quizá en gran parte al aumento de la síntesis de PGI₂, la cual aumenta directamente la secreción renal de renina e induce resistencia a la angiotensina II en la vasculatura periférica. La elevación de la angiotensina II plasmática en el embarazo mantiene la presión arterial, ya que si se bloquea con seralacina o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina se provoca una caída de la presión arterial.

Respecto de otros vasoconstrictores, la sensibilidad a la noradrenalina y la vasopresina se encuentra disminuida en el embarazo.

Prostaglandinas

El embarazo se ha vinculado con un aumento de la síntesis de PGI₂ y tromboxano, debido a que se ha documentado una concentración mayor de prostaglandinas en la orina de mujeres embarazadas. Por esta razón se llegó a sugerir que estas podrían ser los mediadores de la vasodilatación renal del embarazo.

Óxido nítrico

Ya se ha probado que durante el embarazo tiene lugar un aumento general de la producción de óxido nítrico por lo tejidos, lo cual contribuye al estado refractario relacionado con los vasoconstrictores y la disminución de la presión arterial, por lo que el aumento del óxido nítrico puede tener una función relevante en la vasodilatación renal del embarazo. El bloqueo crónico de óxido nítrico durante el embarazo lleva a la supresión de la vasodilatación periférica y renal normal, con la subsiguiente reducción de la TFG, proteinuria y aumento de la morbilidad y mortalidad maternal y fetal en un patrón que simula en gran medida los síntomas de la preeclampsia. Por otra parte el inhibidor endógeno circulante del óxido nítrico, la dimetilarginina asimétrica disminuye durante el embarazo normal y esta aumentado en el preeclampsia.

Función tubular renal en el embarazo

Control renal de sodio.

En la mujer embarazada la carga de sodio filtrado aumenta de 20000 a cerca de 30000 mmol por día debido al incremento de la TFG, a pesar incluso de la discreta disminución de la concentración de sodio plasmático (4-5 mmol/L). El incremento adaptativo de la resorción tubular renal no solo iguala la mayor carga de sodio filtrado, sino que además de resorben cada día 2-6 mmol de sodio adicionales para las reservas fetales y maternas.

Factores antinatriuréticos.

Varias hormonas antinatriuréticas están elevadas durante el embarazo, como la aldosterona, cuyos valores pueden exceder los de la aldosteronismo primario, pero sin causar agotamiento de potasio, edema o hipertensión. Otras hormonas con actividad antinatriurética presentes en el embarazo en concentraciones aumentadas son la desoxicorticoesterona, los estrógenos y la prolactina.

Los factores físicos que pueden contribuir a la antinatriuresis son la elevación de la presión oncóticapostglomerular, una influencia exagerada de la postura, ya sea la posición de pie o la supina, o la presión uretral elevada.

Factores natriuréticos

La concentración de varias hormonas potencialmente natriuréticas aumenta en el embarazo, como la oxitocina, las prostaglandinas, vasodilatadores y la hormona estimulante de melanocitos. La progesterona se incrementa 10 a 100 veces y estas concentraciones provocan natriuresis en personas no embarazadas por medio de un efecto antimineralocorticoide, así como por un efecto de inhibición directa en la resorción tubular proximal.

El óxido nítrico es un agente natriurético potente por medio de su acción vasodilatadora renal y la inhibición directa de la resorción de sodio en el túbulo recolector.

Control renal del ácido úrico.

La concentración plasmática de ácido úrico disminuye en el embarazo temprano cerca de 25%. Se ha sugerido que esto responde a alteraciones de la fracción de excreción de ácido úrico (depuración de ácido úrico/TFG) por la menor resorción tubular neta. Los mecanismos causantes de esta alteración aún se desconocen.

Control renal de glucosa y otros azúcares.

La excreción de la glucosa aumenta inmediatamente después de la concepción y puede exceder los niveles normales hasta en 10 veces. La glucosuria varía en grado considerable de día a día o durante 24 horas, pero esto es independiente de los niveles séricos o la duración de la gestación. La resorción de la glucosa decrece durante el embarazo. Los valores normales se restablecen una semana después del parto.

La excreción de la lactosa, fructuosa y xilosa está aumentada durante el embarazo. La lactosuria es un estado benigno del embarazo que no tiene importancia clínica, excepto como una posible fuente de confusión con la glucosuria.

Control renal de aminoácidos, proteínas y vitaminas hidrosolubles.

La excreción renal de la mayor parte de los aminoácidos se acentúa en el embarazo y quizá se deba a una disminución de la resorción tubular. Los datos que apuntan hacia ese mecanismo son su concentración sérica disminuida y el aumento de la TFG.

Los ácidos nicotínicos, ascórbico y fólico se excretan en mayor cantidad durante el embarazo. La causa quizá sea la misma que en caso de los aminoácidos.

Las consecuencias clínicas de estas alteraciones son el aumento del límite superior normal para la excreción de proteínas urinarias, de 150 mg por día a 300 mg por día.

Regulación ácido-base

El umbral del bicarbonato disminuye en el embarazo, y la orina de la mañana se torna más alcalina que en las mujeres no gestantes. La concentración de bicarbonato plasmático decrece 4 mmol/L, con promedio de 22 mmol/L. se cree que esto es una respuesta renal compensatoria a la hipocapnia, la cual ocurre durante el embarazo como consecuencia de la hiperventilación fisiológica desencadenada en gran parte por la progesterona. La presión pCO₂ puede ser, en promedio, de 30 mmHg; en consecuencia, dado que los niveles de pCO₂ y bicarbonato están acortados, la mujer embarazada puede tener una desventaja cuando se afecta por acidosis metabólica aguda. Por último, se debe considerar que una pCO₂ de 40 mmHg en una embarazada representa una retención de CO₂ muy importante.

Por otro lado, la excreción de ácido por el riñón permanece sin cambio durante el embarazo. Después de la administración de una carga de ácido, la mujer gestante excreta cantidades normales de acidez titulable y NH₄

Excreción de potasio

Durante el embarazo se ganan alrededor de 350 mmol de K⁺, de los cuales dos terceras partes se hayan en el producto de la concepción. Se ha sugerido que la progesterona puede desempeñar un papel en la prevención de la kaliuresis que aparece cuando se elevan los niveles de aldosterona y llegan a la nefrona distal grandes cantidades de sodio. El control tubular del potasio es complejo, pero ya se ha demostrado que la excreción final urinaria de potasio es independiente de la carga filtrada y se determina en gran parte por la magnitud de secreción de potasio en la nefrona distal. Es probable que la inhibición de la secreción de potasio en el túbulo colector o el aumento de su reciclaje sean lo que lleva al mecanismo de su conservación urinaria.

Excreción de calcio

En la mujer embarazada, el calcio sérico total disminuye de manera continua durante el periodo de gestación. Sin embargo, esta disminución es más evidente en el segundo trimestre del embarazo, que coincide con el periodo de mayor demanda fetal. El calcio ionizado y los niveles de fosfato permanecen sin cambio y en los mismos intervalos de referencia de las mujeres no embarazadas. Las cifras séricas de hormona paratiroidea aumentan de forma progresiva hasta el término, sin rebasar los niveles de referencia normales. La excreción urinaria de calcio se mantiene elevada de modo constante, cerca de los límites superiores, resultado del aumento de la depuración de calcio. Una característica notable es el hecho de que la fracción de calcio depurada no se incrementa, en contraste con el relativo aumento de la depuración de calcio. Esto se puede explicar por una elevación de la TFG y una posible disociación entre el control de calcio y sodio en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle.

Osmoregulación

La mujer embarazada mantiene un equilibrio normal de agua y conserva la capacidad de producir una orina concentrada al máximo, así como diluirla. La capacidad para concentrar la orina es sorprendente, ya que durante la gestación se presentan dos condiciones que limitarían esta capacidad: el aumento del flujo renal y la mayor producción de PG2, un antagonista de la hormona arginina vasopresina (AVP) en el túbulo colector.

Al inicio del embarazo la osmolaridad desciende cerca de 10mOsm/L debido a la disminución del sodio plasmático y los aniones relacionados. Esta hipoosmolaridad debería inhibir la liberación de la AVP. Sin embargo, esto no sucede porque el umbral osmótico para la liberación de ésta y el umbral para la sed se contraen durante las primeras semanas del embarazo.

Cambios en el aparato digestivo

La acción hormonal induce modificaciones y alteraciones bucales como sialorrea fisiológica e inflamación de las encías. Además cambia la composición de la saliva y, en consecuencia, el pH oral y la microbiota bacteriana, acrecentándose la susceptibilidad a las caries, principalmente en aquellas mujeres propensas o con focos iniciales.

El efecto predominante de la gestación sobre el sistema gastrointestinal está vinculado, por un lado, al desplazamiento de los órganos contenidos en la cavidad abdominal por el crecimiento progresivo del útero. El estómago se desplaza hacia arriba, se modifica su contorno y aumenta la presión intraluminal. Todo ello favorece la apertura del cardias y permite el reflujo de secreciones ácidas hacia la parte inferior del esófago. En las primeras semanas del embarazo, la producción de jugo gástrico está disminuida, reflejándose en un pH gástrico más básico. La progesterona relaja la musculatura lisa del aparato digestivo, por lo que el tránsito gástrico e intestinal se encuentra enlentecido sobre todo en el tercer trimestre. La reducción general de la motilidad del tubo digestivo, junto con el aumento de la presión que ejerce el útero, puede provocar problemas de estreñimiento, hemorroides, retraso del vaciado gástrico, náuseas, vómitos, reflujo esofágico y/o pirosis. Estos dos factores son clave para un proceso fundamental para la colonización del intestino fetal y de la glándula mamaria: la translocación masiva de bacterias intestinales en las últimas semanas antes del parto.

La acción de la progesterona se manifiesta también en la vesícula biliar, que aparece atónica, distendida y con un vaciado lento, y en la bilis, cuya viscosidad aumenta. Por este motivo la aparición de cálculos vesiculares y cuadros clínicos de colestasis intrahepática es más frecuente durante la gestación. El hígado no sufre cambios morfológicos ni fisiológicos significativos. La secreción y la absorción gastrointestinal tampoco se ven afectadas⁶.

En la actualidad la necesidad de suministrar medicamentos a la mujer gestante se debe a la relación del embarazo con una enfermedad aguda o crónica que exige tratamiento farmacológico. De los padecimientos más comunes pueden mencionarse la diabetes mellitus, epilepsia, hipertensión arterial, asma, lupus eritematoso y SIDA, entre otros más. Se ha observado que 45 a 100% de las mujeres embarazadas reciben un promedio de 6 fármacos, incluidos las vitaminas y los minerales durante la gestación.

FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO

Cualquier fármaco que ingiera o a la que esté expuesta una mujer embarazada implica un riesgo tanto para la salud de la madre como para la de su hijo, lo cual es un problema para los profesionales sanitarios que deban tratar afecciones durante el embarazo, el problema aumenta debido a la

frecuencia de mujeres embarazadas con enfermedades crónicas que requieren tratamientos farmacológicos.

Por lo general cualquier fármaco que se pueda administrar a una mujer no embarazada se puede prescribir también a una gestante. Para saber las pocas excepciones o cual es la mejor opción de las disponibles es necesario conocer la teratología y las alteraciones en el metabolismo de los fármacos relacionadas con el embarazo.

En el año 1979 la Food and Drug Administration (FDA) presentó un sistema de clasificación de fármacos para fomentar su uso responsable durante el embarazo. Los fármacos se clasifican como A, B, C, D o X, con esta última clase como la más teratógena.

La cantidad de fármaco a que se verá expuesto el feto se determina por una interacción compleja de varios factores incluyendo la forma en que se absorbe el fármaco, el volumen de distribución, el metabolismo y la excreción.

Otros conceptos relacionados con la teratología son la especificidad, el momento de la administración, la dosis, fisiología de la madre, la embriología y la genética. La especificidad significa que una sustancia puede ser teratógena en algunas especies y no para otras. También es muy importante el momento de la administración y la vía de administración. Las dosis pequeñas a lo largo de varios días puede tener un efecto distinto de la misma dosis total administrada de una sola vez. La dosificación secuencial, en comparación con un bolo terapéutico, puede hacer que una enzima metabolice la sustancia de manera que posiblemente cause menos daño. La exposición constante puede destruir células que podrían haber catabolizado el fármaco si se administrara en dosis periódicas. Un teratógeno puede causar muerte celular, alterar el crecimiento de los tejidos (hiperplasia, hipoplasia o crecimiento asíncrono) o interferir con la diferenciación celular y otros procesos morfogénicos básicos.

El mapa genético de la madre y del feto puede afectar a la susceptibilidad individual a un determinado fármaco. Las asociaciones de fármacos pueden provocar malformaciones y restricciones del crecimiento distintas a si se administra por separado.

La mayoría de los fármacos no imposibilitan la lactancia porque la cantidad que se excreta por la leche materna es insignificante desde el punto de vista farmacológico, aunque hay excepciones destacadas como la benzodiazepina, ergotamina, cimetidina, entre otros, las cuales no se recomienda su uso o en caso necesario realizar una monitorización.

Los antibióticos se suelen usar durante el embarazo para tratar varias enfermedades, incluyendo infecciones de las vías respiratorias altas y de las vías urinarias. Las embarazadas son especialmente susceptibles a las infecciones vaginales por levaduras, uno de los motivos de que los antibióticos solo deban utilizarse cuando estén realmente indicados. Puede ser necesario tratar con antimicóticos después de un ciclo de antibióticos.

El resfriado común es la enfermedad aguda más frecuente y la mayoría de las veces se lo diagnostica y trata la propia paciente. Los fármacos para los síntomas asociados al resfriado se encuentran entre los más utilizados durante el embarazo. La mayoría de las pacientes presentan fatiga, malestar, rinorrea, congestión nasal, tos y dolor de garganta. El resfriado pueden causarlo distintos virus, rinovirus, coronavirus, virus sincital respiratorio, adenovirus, virus paragripal y virus de la gripe entre

otros. Por tanto, a no ser que haya una superinfección complicada por bacterias, no es adecuado el tratamiento con antibióticos.

Los tratamientos más comunes son los sintomáticos, e incluyen fármacos antihistamínicos, descongestivos y antitusivos.

Los problemas gastrointestinales son muy comunes en el embarazo e incluyen náuseas, vómitos, hiperemesis gravídica, reflujo gastroesofágico, colestasis intrahepática del embarazo y enfermedad inflamatoria intestinal. La manifestación de varios trastornos graves, como apendicitis, colecistitis, pancreatitis, hepatitis y carcinoma del tracto gastrointestinal, puede ser distinta durante el embarazo e incluso pasar inadvertida.

Las náuseas y los vómitos o náuseas del embarazo, se observan en el 90% de las gestaciones. El tratamiento sin fármacos mediante acupresión en el punto de Neiguan (aproximadamente a 5 cm de los pliegues de la muñeca, entre los tendones de los músculos flexor radial del carpo y largo palmar) en ocasiones resulta beneficioso. El jengibre parece reducir las náuseas y los vómitos durante el embarazo. La piridoxina o vitamina B6, también parece reducir los síntomas. El tratamiento farmacológico puede realizarse con antihistamínicos, antidopaminérgicos y otros fármacos.

Los analgésicos ya sean de venta con receta o sin ella, se encuentran entre los fármacos más utilizados durante el embarazo. Esta clase de fármacos se divide básicamente en dos grupos los antiinflamatorios no esteroideos y los opioides.

Muchos profesionales abogan por el uso de preparados multivitamínicos durante el embarazo, a menudo suplementados con hierro. Existen pruebas de que el componente folato reduce la tasa de aparición y de recidiva de defectos del tubo neural. Otros estudios señalan una posible reducción de las anomalías cardíacas y de vías urinarias. Las mujeres que siguen una dieta equilibrada suelen ingerir las cantidades diarias recomendadas de todo excepto de ácido fólico y de hierro. No obstante existen varias poblaciones de riesgo que pueden tener una dieta inadecuada, como las mujeres con trastornos de la alimentación, vegetarianas, de escasos recursos, farmacodependientes y las pacientes de embarazo múltiple.

El aporte suplementario de hierro aumenta el hematocrito en el momento del parto y seis semanas postparto. Algunos estudios indican que el calcio ayuda a reducir el riesgo de hipertensión gestacional y preeclampsia. El zinc puede aumentar el peso al nacer y el perímetro craneal en poblaciones con deficiencias de este mineral.

Para la administración de medicamentos a la paciente embarazada, se deben considerar los cambios fisiológicos que se presentan durante el embarazo y el puerperio, que afectan la cinética del fármaco y la intensidad de respuesta y el riesgo de producir teratogenicidad o efectos adversos.

FARMACOCINÉTICA EN EL EMBARAZO

Durante el embarazo aumenta el número de compartimentos donde el fármaco se distribuye (madre, feto, placenta y líquido amniótico), cada uno de los cuales tiene sus propias funciones que influyen en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos.

Absorción

La absorción gastrointestinal durante el embarazo presenta cambios complejos. Conforme avanza el embarazo hay una disminución del 40% de la secreción gástrica y de la actividad peptídica con aumento del pH, lo cual afecta la disolución de los medicamentos e influye en la ionización de fármacos débilmente ácidos o básicos, alterando su absorción.

El incremento de la progesterona es el responsable de que el vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal disminuyen en el embarazo. Los cambios en el funcionamiento pulmonar también influyen en la absorción de algunas sustancias. Existe un aumento hasta de 39% en el volumen/minuto.

Distribución

La placenta el líquido amniótico y el feto constituyen nuevos compartimientos que participan en la distribución del fármaco durante el embarazo. En este estado el volumen plasmático también aumenta hasta en un 50 %, el agua corporal total se incrementa, la concentración de las proteínas plasmáticas disminuye y el gasto cardíaco se eleva. Estos cambios fisiológicos producen aumento en el volumen de distribución de los medicamentos y disminución en la unión a proteínas, ocasionando una reducción en la concentración plasmática del medicamento.

Metabolismo placentario y fetal

La placenta interviene en los procesos de biotransformación de muchas sustancias. En el caso de los fármacos, los procesos importantes en los que dicho órgano interviene son cuatro: oxidación, reducción, hidrólisis y conjugación. No obstante tiene menos actividad que la que ejercen en la glándula hepática materna y la fetal en el metabolismo de los fármacos. Sin embargo, la función que desempeña la placenta en la síntesis y degradación de hormonas esteroideas es de importancia funcional. Recientemente se ha descrito su participación para metabolizar promutágenos y procarcinógenos por la vía de la monooxigenación.

Paso placentario

La placenta utiliza varios mecanismos para translocar sustancias nutritivas o de deshecho a través de ella desde la difusión simple hasta el transporte activo o facilitado. Estos mecanismos también se emplean para transportar fármacos y depende de la naturaleza fisicoquímica de los fármacos (pKa, unión a proteínas, peso molecular, liposolubilidad/hidrosolubilidad e ionización), pH en sangre materna, sangre fetal y líquido amniótico, flujo sanguíneo placentario, maduración placentaria y metabolismo propio de la placenta. El paso de las sustancias poco liposolubles muy ionizadas a través de la placenta es limitado. Los fármacos muy liposolubles, poco ionizados al pH de la sangre cruzan la placenta. La unión a proteínas plasmáticas también limita su paso a través de la placenta. Los cambios del pH pueden favorecer el paso de moléculas a través de la placenta. Con el aumento del pH, los fármacos y bases débiles pasan rápidamente al compartimiento placentario. Las modificaciones del flujo placentario influyen en el paso de fármacos en la placenta y el de sustancias nutritivas al feto. La sustancias vasoactivas reducen el flujo sanguíneo en el útero, placenta y feto, lo cual atenúa el paso de nutrientes. La presencia del fármaco en el compartimiento placentario, fetal o líquido amniótico puede inducir cambios fisiológicos en el feto, pero también disminuye las concentraciones efectivas en el compartimiento materno.

Excreción

Durante el embarazo el flujo plasmático renal aumenta al doble, la filtración glomerular se incrementa hasta en 70 % y la actividad celular tubular también se eleva. Por tal motivo la vida media de algunos medicamentos que requieren ser eliminados por esta vía se modifica al incrementar su eliminación. Todos estos factores reducen los niveles plasmáticos de los medicamentos y favorecen un aumento en la frecuencia de fallas terapéuticas en las diferentes etapas del embarazo si no existe un seguimiento

farmacológico de la paciente. El funcionamiento renal se restablece hasta seis semanas después del parto.

Farmacovigilancia

Si bien existe una o varias definiciones de farmacovigilancia, estas son coincidentes en que el principal objetivo de la farmacovigilancia consiste en determinar los riesgos que implica el uso de los medicamentos en los seres humanos, así como establecer la gravedad y significancia clínica de éstos, con la finalidad de prevenirlos o minimizarlos.

Las actividades de farmacovigilancia se pueden hacer a nivel: de la industria farmacéutica, de pacientes ambulatorios y hospitalizados.

En México en el año 2004 se estableció la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002 INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA. Esta norma es un documento de carácter oficial que define los procedimientos que deben seguirse para todas las sospechas de reacciones adversas (RA), o de eventos adversos (EA), relacionados con los medicamentos y que sean notificados a las autoridades de salud del país de forma oportuna y adecuada. Esta norma es de observancia obligatoria, es decir las instituciones y los profesionales de la salud están obligados por la ley a reportar las RA/EA en tiempo y forma para evitar sanciones. El marco regulatorio de la farmacovigilancia se encuentra contenido en la ley general de salud, artículo 58 V-bis que marca la participación de la comunidad en la información a las autoridades sanitarias acerca de efectos secundarios y reacciones adversas por el uso de medicamentos y otros insumos para la salud. O por el uso, desvío o disposición final de sustancias tóxicas, peligrosas y sus desechos.

Por lo anterior el profesional de la salud en formación debe estar capacitado en identificar las RA o EA para reportarlas adecuadamente⁸. Y la referencia de la NOM 220

En la norma oficial mexicana para la farmacovigilancia, denominada “NOM-220-SSA1-2002, INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA” publicada en el diario oficial de la federación el 15 de noviembre de 2004, en su sección tres se definen los criterios de clasificación de las sospechas de reacciones adversas basados en la severidad de las mismas. Indica además que los profesionales de la salud deben notificar las sospechas de las RA tanto esperadas como inesperadas durante la atención médica, en los estudios clínicos, en los estudios de farmacovigilancia intensiva y en las campañas de vacunación⁸. Y la referencia de la NOM 220

Para el caso de la notificación de las RA en la atención médica las sospechas de las reacciones adversas graves y letales deberán ser reportadas hasta siete días naturales después de su identificación y no más de quince días si se trata de un solo caso; cuando se trate de tres o más casos iguales con el mismo medicamento o que se presenten en el mismo lugar deberán ser reportadas inmediatamente. Las sospechas de reacciones adversas leves o moderadas deberán reportarse en un periodo de 30 días naturales después de su identificación.

También los usuarios de los medicamentos podrán notificar directamente las sospechas de las reacciones adversas a cualquier unidad de farmacovigilancia, ya sea a través de un profesional de la salud, vía telefónica, o por cualquier otro medio de que dispongan.

Para la notificación de sospecha de RA se deberán utilizar los formatos oficiales de reporte, los cuales se encuentran en la página de la COFEPRIS y son el “formato para el informe de sospechas de reacciones adversas de los medicamentos” o el “formato oficial SSA-03-021 informe de sospechas de reacciones adversas de los medicamentos” (Anexo 1)

Todos los medicamentos tienen la capacidad de causar efectos nocivos en el organismo; si bien algunos de estos, se detectan en el desarrollo de los estudios de precomercialización, otros efectos no deseados, sólo se hacen presentes cuando el medicamento se administra a un gran número de pacientes por un periodo prolongado de tiempo y en condiciones de vida cotidiana.

El problema de las reacciones adversas no es reciente, aunque actualmente esta adquiriendo nuevas dimensiones. Las razones son variadas ya que los fármacos son capaces de modificar de forma significativa diversos procesos fisiológicos y como consecuencia su empleo está asociado al desarrollo de reacciones adversas. Además cada vez van apareciendo fármacos de mayor actividad y de más difícil manejo algunos de ellos con índices terapéuticos muy bajos.

Otra causa importante que explica el incremento de reacciones adversas es la automedicación, el gran número de fármacos de venta libre, la facilidad para conseguirlos sin prescripción médica aunque ésta sea necesaria y el riesgo de asociarlo con otros medicamentos sin el conocimiento necesario, hace que sean utilizados de manera imprudente por el paciente y que sea fuente importante de reacciones no deseadas.

No es sencillo poder cuantificar la frecuencia de aparición de reacciones adversas, lógicamente son la experiencia y el tiempo lo que permite conocer todas las características de un fármaco, fundamentalmente lo relacionado con efectos adversos e interacciones.

El médico se enfrenta en la práctica diaria con la necesidad de prescribir fármacos. Por tal motivo es necesario que todo profesional que prescriba a una mujer embarazada o en la etapa de lactancia, tenga el conocimiento suficiente sobre los efectos de los medicamentos en el feto y en el recién nacido, así como en la madre, además de la capacidad de valorar el riesgo/beneficio en la administración de medicamentos, misma responsabilidad que recae en el equipo de salud (médico-farmacéutico-enfermera)

Es por eso que para apoyar tal práctica el cuadro básico y catálogo de medicamentos, de la secretaria de salud en México, adopta la siguiente guía para clasificar sus medicamentos:

| Factor de riesgo | Efecto teratógeno |
|------------------|---|
| A | No hay riesgo para el feto. Se carece de estudios clínicos adecuados para mujeres embarazadas |
| B | No hay riesgo para el feto. Se carece de estudios clínicos adecuados para mujeres embarazadas |
| C | Existen efectos secundarios en fetos de animales de experimentación. Hasta el momento no hay estudios adecuados en seres humanos, por lo que se desconocen los riesgos de su utilización en mujeres embarazadas. La terapia medicamentosa sólo es válida cuando el problema de salud indica, sin lugar a dudas, la necesidad de su empleo |
| D | Existen pruebas de riesgo para el feto humano. Puede aceptarse el riesgo cuando la interacción intrínseca es racional, a lo que se agrega en forma coaligada un problema de salud específico e individual |
| X | Son evidentes las anomalías en fetos humanos. Deben prevalecer los factores de riesgos sobre los pretendidos "beneficios" del fármaco por prescribir. Está contraindicado en el embarazo |
| NE | Se carece de estudios actuales que fundamenten factores de riesgo. Lo anterior hace considerar que, en cada caso, se tome en cuenta lo que se menciona en los puntos D o X |

Tabla1. Guía de clasificación de medicamentos

Se consideran como reacciones leves o de poca importancia las relacionadas con molestias gastrointestinales, cefaleas, cambios en el patrón de sueño, malestar, etc.

Las reacciones moderadas incluyen erupciones cutáneas, molestias visuales, temblor muscular, dificultad para orinar, cualquier variación del humor o del estado mental y ciertas alteraciones en el perfil lipídico. Estas reacciones no requieren necesariamente la suspensión del tratamiento, especialmente si no se dispone de una mejor alternativa, pero si habrá que hacer una nueva evaluación de la dosis, frecuencia de administración, horario y el posible uso de otros medicamentos para aliviar al paciente.

En ocasiones los fármacos provocan reacciones graves con riesgo de muerte, aunque éstas son relativamente raras. Las reacciones graves implican suspender la administración del fármaco y proceder a su tratamiento, aunque existen ocasiones en que se debe continuar con un tratamiento aún en su presencia.

Tipos de reacciones adversas

La manera más clara de ordenarlas es siguiendo la clasificación de Park y Coleman que proponen cuatro categorías:

Reacciones adversas tipo A

Corresponden al término en inglés “augmented” (aumentada). Son reacciones dosis dependientes y desde el punto de vista clínico son previsibles, aparecen con relativa frecuencia y en general no revisten gravedad. Este tipo de efectos constituyen alrededor del 75% de todas las reacciones adversas de los fármacos y se manifiestan como un aumento del efecto farmacológico, en general se deben a un exceso de concentración a nivel de su lugar de acción por alteración de los procesos farmacocinéticos (aumento de absorción o inhibición de la excreción). Se origina con mayor frecuencia en personas mayores que en las más jóvenes.

Las reacciones adversas pueden estar ligadas al efecto principal del medicamento. También pueden estar ligadas a una propiedad farmacológica del fármaco, pero que no es base de su aplicación terapéutica.

Reacciones adversas tipo B

De “bizarra” (rara, anómala). Son reacciones no dependientes de la dosis, pueden producirse incluso con dosis subterapéuticas y son más graves que las anteriores. En este grupo se incluyen las reacciones idiosincrásicas, debidas a características específicas del paciente con un componente genético y las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad con un componente inmunológico. A diferencia de las anteriores son imprevisibles y la Farmacovigilancia es de una enorme importancia para su conocimiento.

Idiosincrasia

Es una respuesta inusitada de origen genético, cualitativamente diferente al efecto principal del fármaco que la produce, por una predisposición particular del individuo. La comprensión total de una reacción de una reacción idiosincrásica requiere el conocimiento del mecanismo por el que se altera el efecto habitual del fármaco.

La mayoría de las respuestas idiosincrásicas corresponden a:

- Perturbación en la fase farmacocinética: las modificaciones son debidas a la capacidad metabolizadora de los individuos.
- Modificación de un efecto farmacológico: debidas a la alteración de algún aspecto fisiológico de la fisiología celular.

Se estima que sobre mil medicamentos de uso corriente, la mitad, al menos es capaz de originar accidentes alérgicos y que del 10 al 15% de la población están sensibilizados a uno a más fármacos. Las reacciones alérgicas ocurren con mayor frecuencia en mujeres y aumento con la edad.

Para que se produzca una reacción alérgica es necesario un contacto inicial con el fármaco (sensibilización). Esta sensibilización puede ir seguida de un periodo de incubación de 7 a 15 días, durante los cuales se forman los anticuerpos, o bien puede ser inmediata, por ejemplo el shock alérgico. Un segundo contacto, con el fármaco dispara una reacción alérgica, la cual puede ser débil, moderada o grave.

Clasificación de reacciones de hipersensibilidad

Clásicamente se han venido clasificando las reacciones de hipersensibilidad en los cuatro tipos de Gell y Coombs. Tipo I de hipersensibilidad inmediata, tipo II (reacciones citotóxicas), tipo III (las mediadas

por inmunocomplejos) y tipo IV (inmunidad celular retardada), a las que podríamos añadir las reacciones pseudoalérgicas muy parecidas a las mediadas inmunológicamente aunque no aparece la respuesta inmune en el sentido clásico.

Pero el sistema inmune está implicado con mecanismos desconocidos en otras muchas reacciones, por lo que esta clasificación no abarca toda la proporción de reacciones alérgicas, pero existe la clasificación de Van Arsdel, que divide las reacciones alérgicas en dos grandes grupos: generalizadas y localizadas.

| Reacciones alérgicas y ejemplos de fármacos | | |
|--|--|--|
| Tipo | Reacciones | Fármacos |
| Generalizadas | | |
| Medidas por mastocitos | Anafilaxia Urticaria y angioedema Enfermedad del suero | AAS, penicilina, sulfamidas, Amoxicilina, carbamacepina Procainamida, hidralazina |
| Fiebre Reacciones autoinmunes Vasculitis | D Penicilamina, AAS | Cimetidina, carbamacepina |
| Locales | | |
| Piel | Exantema generalizado Urticaria Dermatitis de contacto Necrolisis epidérmica toraxica (síndrome de Lyell) Erupción fija Fotodermatitis | AINE, fenotiacina, furosemida Barbitúricos, hidantoínas Ketoprofeno, neomicina Carbamacepina, fenitoína Barbitúricos, hidantoínas Fluorquinolonas, tiacidas |
| Sangre | Eosinofilia Anemia Granulocitopenia Trombocitopenia | Digitalicos, clorpromacina Deflazacort, ciclosporina Cefatoxina, amoxicina Penicilina, acetaminofén |
| Aparato respiratorio | Asma bronquial Infiltrados eosinofílicos Reacciones fibróticas | |
| Hígado | Colestasis Lesión celular | Ácido clavulánico, retrovir Paracetamol, ebrotidina |
| Riñón | Nefritis intersticial | Penicilina, ampicilina |
| Corazón | Miocarditis eosinofílica | Carbamacepina, bacrín |

Tabla 2. Reacciones alérgicas y ejemplos de fármacos

Reacciones adversas tipo C

Proviene de "chronic" (crónico) y son consecuencia de tratamientos prolongados. Estas reacciones aparecen como consecuencia de una interacción permanente y mantenida de un fármaco con un órgano diana.

Reacciones adversas tipo D.

De “delayed” (demora, retraso), corresponden a las reacciones adversas que aparecen tiempo después de la administración del fármaco y se diferencian de las anteriores en que la exposición puede ser ocasional y no continuada. Como ejemplos podemos citar las malformaciones teratogénicas, así como la carcinogénesis. Es bastante difícil poderlas detectar, debido a lo prolongado del tiempo, lo que supone una dificultad poder establecer una relación causa efecto.

Por todo lo anterior es importante llevar a cabo un seguimiento farmacológico en las pacientes obstétricas que nos permite detectar efectos adversos que muchas veces no son identificables, lo cual nos permite disminuir o evitar cualquier consecuencia con la administración de fármacos en pacientes obstétricas⁸.

Interacciones medicamentosas.

Pueden producirse interacciones cuando se añade un fármaco a una pauta terapéutica o se retira uno que ya se estaba administrando. Así de acuerdo con su mecanismo farmacológico, las interacciones se pueden clasificarse en:

Interacciones farmacéuticas.

Se producen como consecuencias de incompatibilidades fisicoquímicas. En general ocurren en el exterior del organismo. Pueden incluirse también en esta categoría las que se producen en la luz intestinal antes de la absorción. El mecanismo más frecuentemente involucrado es la formación de complejos o la adsorción de partículas grandes que provocan precipitación, inactivación o disminución de la absorción.

Interacciones farmacocinéticas.

Son las que ocurren en los procesos que regulan el tránsito del fármaco por el organismo: absorción, distribución, metabolismo y excreción.

- ✓ **Absorción:** la motilidad intestinal puede alterarse por diversos fármacos, la flora intestinal puede resultar alterada por diversos antibióticos, lo cual a su vez puede potenciar a los anticoagulantes orales al reducir la síntesis bacteriana de vitamina K en el intestino.
- ✓ **Distribución:** fundamentalmente se consideran las interacciones que se producen sobre la unión a proteínas plasmáticas o a los tejidos. El desplazamiento del fármaco de su unión a las proteínas plasmáticas por otro fármaco que compite en este nivel, puede contribuir a la producción de reacciones adversas aumentando la forma libre, es decir la farmacológicamente activa.
- ✓ **Metabolismo:** la inducción o la inhibición del sistema enzimático citocromo P-450 es un mecanismo que se ha descrito entre las interacciones más importantes y graves. Este conjunto de enzimas se encuentra sobre todo en el hígado, aunque también está presente en otros tejidos como por ejemplo, el aparato digestivo. Su función principal es la de metabolizar diversas sustancias para permitir su eliminación del organismo. Por este motivo la interacción tendrá mayor importancia si el proceso de eliminación se realiza por un único proceso que si existen dos o más vías de eliminación, a menos que alguna de las rutas alternativas dé lugar a metabolitos tóxicos. Existen ciertos fármacos cuyas interacciones en el metabolismo como su aumento, pueden

provocar un fallo terapéutico, a causa de inducción enzimática, o reacciones adversas por inhibición enzimática y por lo tanto, poseen una elevada trascendencia clínica.

La duración de la inducción dependerá del tipo de fármaco y de su dosis; pueden transcurrir entre días y semanas hasta que se encuentra plenamente establecida, y persistir durante el mismo tiempo una vez que el medicamento es suspendido. La inducción es un mecanismo de interacción muy frecuente que suele ocurrir no sólo con medicamentos, sino también con otros productos, por ejemplo insecticidas y tabaco. Este tipo de interacción puede subsanarse incrementando la dosis del fármaco involucrado, pero esto requiere una monitorización adecuada, ya que existe la posibilidad de toxicidad si el fármaco inductor es suspendido. En el caso de la inhibición enzimática, puede producirse en solo 2 o 3 días y el efecto es, esencialmente, como si se hubiese incrementado la dosis del fármaco dando lugar a la aparición de fenómenos de toxicidad. La significación clínica de este fenómeno dependerá fundamentalmente de los niveles séricos que se alcancen, ya que si permanecen dentro del intervalo terapéutico, la interacción puede incluso ser beneficiosa.

✓ **Excreción:** la excreción de los fármacos se lleva a cabo fundamentalmente por vía renal y biliar. En el primer caso existen tres fuentes potencialmente productoras de interacciones farmacocinéticas.

- 1) Competición en la secreción tubular activa. Los ácidos orgánicos pasan de la sangre a la orina a través de un sistema de transporte activo que se encuentra en el epitelio tubular renal.
- 2) Cambios en el pH urinario. Los fármacos que alcalinizan la orina, producen un aumento de la eliminación de los fármacos ácidos, con la consiguiente reducción de los niveles plasmáticos. Por el contrario la administración de medicamento que acidifican la orina produce un aumento de la reabsorción de salicilatos por lo que pueden alcanzar niveles tóxicos.
- 3) Cambios en el volumen de diuresis. El incremento de volumen de diuresis puede producir un aumento de la eliminación de los fármacos que se reabsorben pasivamente en las porciones distales de la nefrona.

En el caso de la excreción biliar, también existen sistemas de transporte activo para ácidos y bases y por lo tanto, pueden observarse interacciones similares a las descritas para la secreción tubular renal.

Ciertos fármacos son eliminados por la bilis como compuestos inalterados o bien en forma de conjugados, lo que los hace más solubles. Algunos de éstos pueden ser nuevamente metabolizados a su principio activo original a través de la flora intestinal y nuevamente absorbidos, prolongando así su efecto. Cualquier fármaco que altere la flora intestinal puede determinar una eliminación más rápida del fármaco.

Interacciones farmacodinámicas.

Son las que se producen en el mecanismo de acción del fármaco. Pueden diferenciarse dos tipos principales, las que se producen sobre los receptores y las que lo hacen sobre un determinado sistema orgánico. Las primeras son numerosas y en muchos casos poseen ventajas farmacológicas que determinan su utilidad en diversos tratamientos. Por otra parte existen interacciones no deseadas, como las que se producen entre fármacos utilizados para los resfriados y que contienen efedrina, que

hace disminuir los efectos antihipertensivos de los bloqueantes β . Las segundas pueden definirse como las producidas entre fármacos que actúan sobre el mismo sistema, pero por diferentes mecanismos.

RECURSOS MATERIALES

- ② Computadora con acceso a Internet
- ② Impresora
- ② Programa Estadístico
- ② Bitácora para el seguimiento terapéutico
- ② Hojas de registro de la COFEPRIS
- ② Lápiz
- ② Bolígrafo
- ② Carpeta confidencial
- ② Archivero con llave

Metodología

Diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, longitudinal.

Población estudiada

Pacientes obstétricas internadas en el servicio de obstetricia en el Instituto Nacional de Perinatología y que recibieron al menos un tratamiento farmacológico durante el periodo de enero a julio de 2010.

Selección de Pacientes

Criterios de Inclusión

- Pacientes internadas en el servicio de obstetricia que se encuentren en el embarazo o en el puerperio.
- Pacientes con edad entre 13 y 46 años
- Pacientes que recibieron por lo menos un medicamento.

Criterios de Exclusión

- Pacientes internadas en otros servicios que no fuera obstetricia.
- Pacientes de consulta externa.
- Pacientes que no recibieron tratamiento farmacológico.

Criterios de Eliminación

- Pacientes cuyos expedientes les hiciera falta varios datos de acuerdo con la norma del expediente clínico.
- Pacientes con expedientes a los cuales no se logró acceder.

Variables

Estadio del embarazo

- Embarazo
- Puerperio

Datos del semestre pasado

Durante el 2009, en la Unidad de obstetricia del Instituto Nacional de Perinatología presto atención médica a 699 pacientes obstétricas en seis meses, de estos en solo 4 pacientes se reportó una reacción adversa.

Recolección de datos

- ✓ La información se recopiló mediante visitas diarias a las pacientes en el servicio de obstetricia y en algunos casos se acudió al expediente clínico obteniendo los siguientes datos:
 - a. Nombre de la paciente
 - b. Expediente
 - c. Edad
 - d. Diagnóstico
 - e. Medicamentos administrados (horarios y frecuencias)
- ✓ Durante la visita diaria se entrevistó a las pacientes haciendo hincapié en cualquier síntoma y/o molestia que se presente y que pueda estar relacionado con la administración de los medicamentos. Cualquier información que se considerara relevante era registrada para su evaluación.

Análisis de Sospecha de RAM

Para llevar a cabo el análisis de las sospechas de RAM se contaba con un antecedente previo de las reacciones que podrían producir los medicamentos en la población estudiada, si no se contaba con dicho antecedente se acudía a la literatura para corroborar o descartar la presencia de las RAM al detectar algún síntoma y/o molestia en las pacientes.

Cuando se detectaba algún síntoma y/o molestia en las pacientes se realizaba una revisión de la historia clínica para descartar aquellos problemas relacionados con las patologías presentes.

Aquellos síntomas que no fueran justificados por las patologías y los inherentes al embarazo y puerperio, se consideraban como sospecha de RAM, a las cuales se les realizaba un seguimiento siempre considerando el riesgo-beneficio de la paciente y la presencia de las RAM.

Dentro del presente trabajo se busca analizar las diversas sospechas de RAM siendo este el objetivo principal, en los casos necesarios se evaluarán las sospechas de RAM aplicando el algoritmo modificado de naranjo, resaltando la importancia de ellas debido a que no se encuentran reportadas en la literatura.

Registró de Sospechas de RAM

Al encontrar posibles reacciones adversas se proseguía a tomar los datos del medicamento sospechoso así como los de la paciente, para registrarlos en el formato oficial que proporciona la COFEPRIS (anexo 1)

Notificación a COFEPRIS

Una vez registrados los datos requeridos en los formatos oficiales que proporciona la COFEPRIS se prosigió al envío de la información a dicha comisión para su notificación y posterior evaluación.

Análisis Estadístico

Una vez recopilados los datos se procedió al análisis estadístico de dicha información en el programa SPSS® versión 15 complementado con Microsoft Excel® de office versión 2010: obteniendo los resultados descriptivos y las gráficas correspondientes para hacer su evaluación.

Diagrama de flujo



RESULTADOS

Se estudiaron 746 pacientes obstétricas internadas en los servicios de obstetricia en el Instituto Nacional de Perinatología obteniéndose los siguientes resultados.

| Estado de la paciente | No. de pacientes | Edad promedio (años) |
|-----------------------|------------------|----------------------|
| Puerperio | 549 (73.6%) | 29.4 |
| Embarazo | 197 (26.4%) | |

Tabla 1. Características de la población de pacientes embarazadas y durante el puerperio.

| Diagnóstico | No. de pacientes | Pacientes con parto a término | Pacientes con parto pretérmino |
|----------------|------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Parto | 98 (17.9) | 434 | 115 |
| Cesárea | 451 (82.1%) | | |

Tabla 2. Resolución del embarazo de las pacientes internadas en servicio de obstetricia.

La edad promedio de las pacientes estudiadas fue de 29.4 años, de las cuales el 73.6% estaban cursando el puerperio y el 26.4% cursaban en algún estadio del embarazo. (Tabla 1)

Dentro de las pacientes puérperas el 17.9%, tuvo un embarazo resuelto por parto y el 82.1% por cesárea. (Tabla 1 y 2)

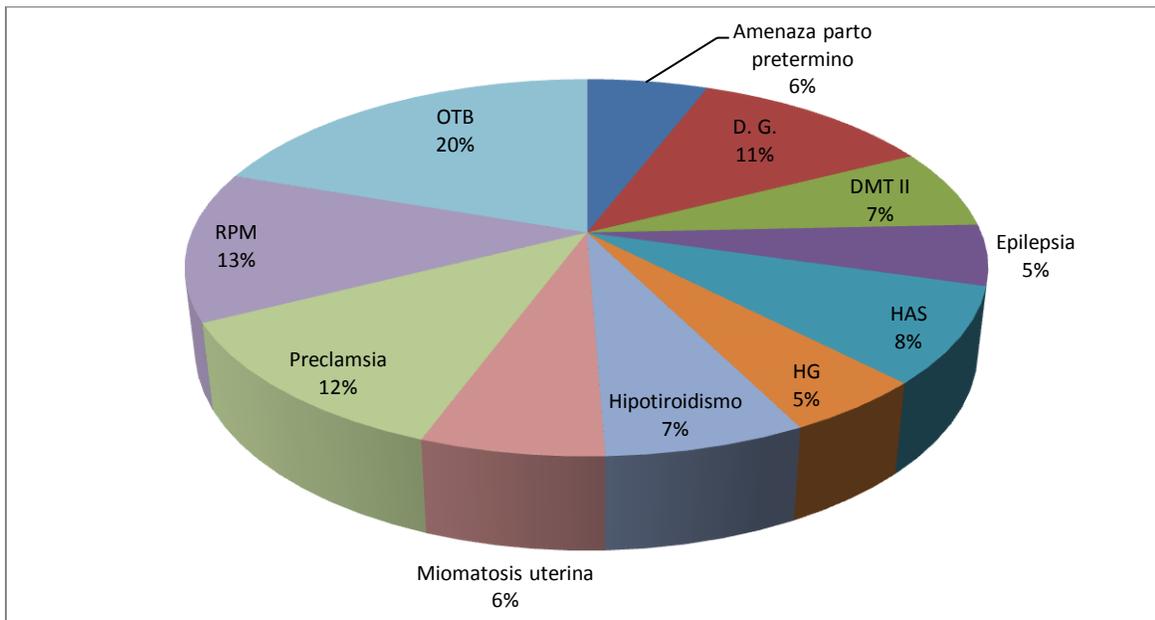


Figura 1. Diagnósticos más frecuentes en pacientes embarazadas y durante el puerperio. (OTB oclusión tubaica bilateral, D. G. diabetes gestacional, DMT II diabetes mellitus tipo II, HAS hipertensión arterial sistémica, HG hipertensión gestacional y RPM ruptura prematura de membranas)

En la figura 1 se presentan los porcentajes de los diagnósticos más frecuentes donde la oclusión tubarica bilateral representa el 20 %, y la ruptura prematura de membranas el 13 %. Las enfermedades aunadas al embarazo que se presentaron con mayor frecuencia fueron Diabetes gestacional,

preclamsia e hipertensión gestacional con un 11%, 12% y 5% respectivamente. Otras enfermedades como la epilepsia, hipotiroidismo, miomatosis uterina se observaron con un menor porcentaje.

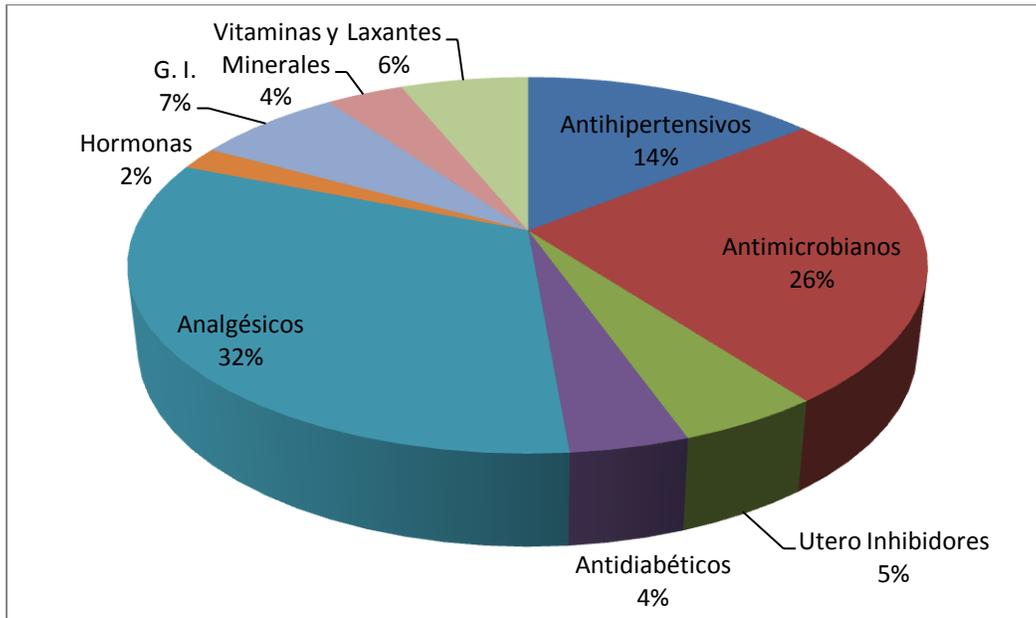


Figura 2. Grupos de medicamentos más utilizados en pacientes embarazadas y en el puerperio. (G. I. gastrointestinales)

El grupo de medicamentos más utilizado en estas pacientes fueron los analgésicos y los antimicrobianos (32% y 26%), los antihipertensivos representan un 14% y en menor proporción los gastrointestinales y los útero inhibidores. (Figura 2)

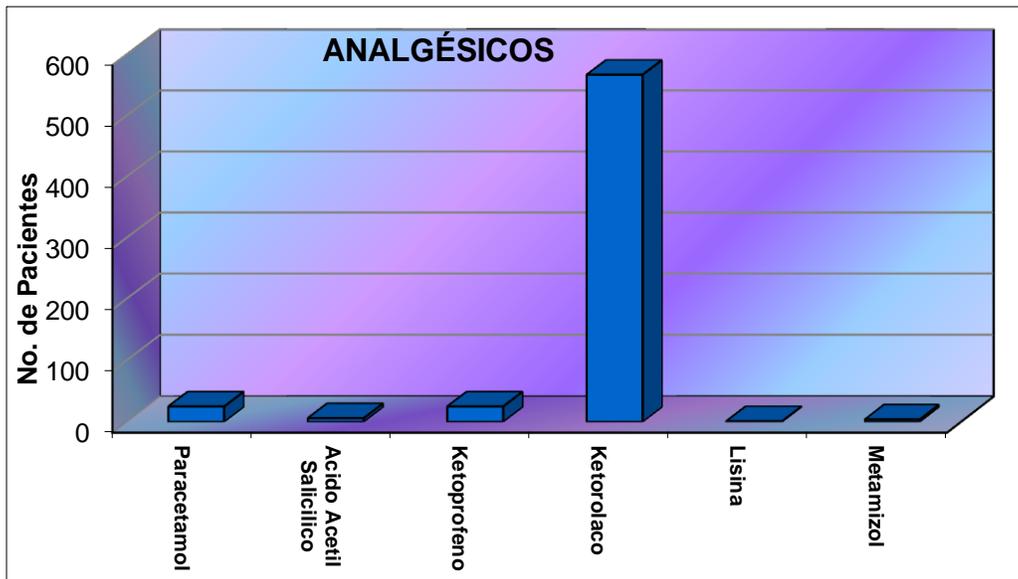


Figura 3. Analgésicos más utilizados en pacientes embarazadas y en el puerperio.

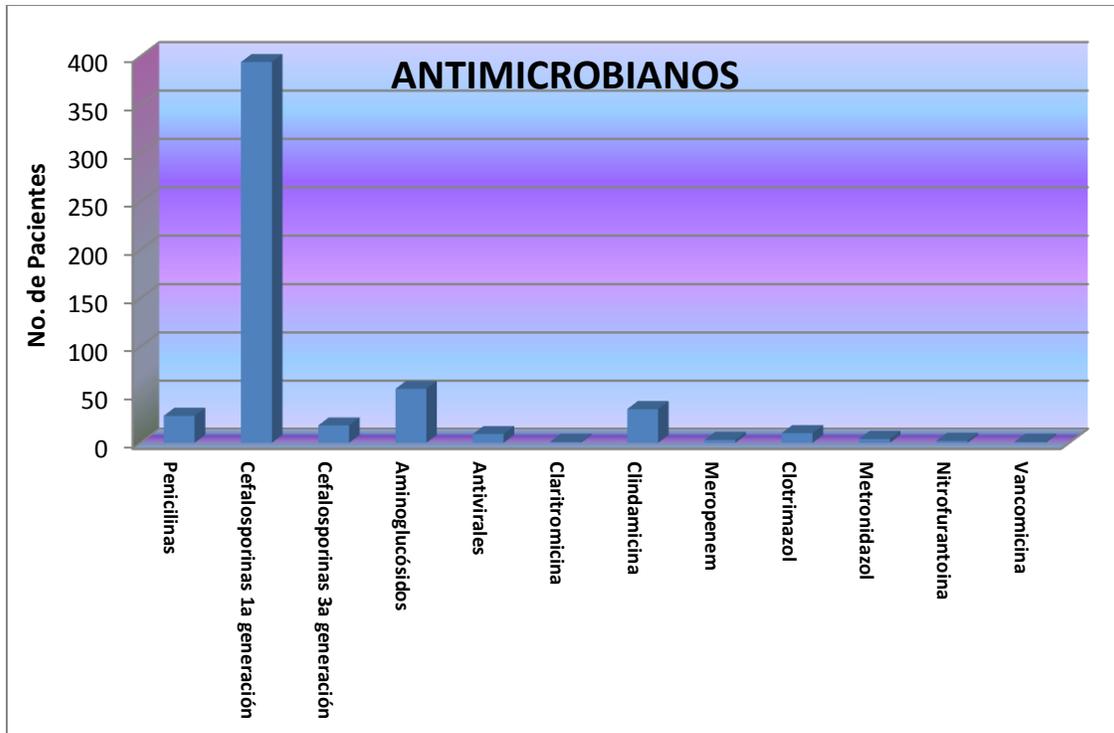


Figura 4. Antimicrobianos más utilizados en pacientes embarazadas y en el puerperio

Dentro del grupo de analgésicos el Ketorolaco fue el medicamento que se utilizó con mayor frecuencia, y en el grupo de antimicrobianos fueron la cefalosporinas de primera generación. (Figura 3 y 4).

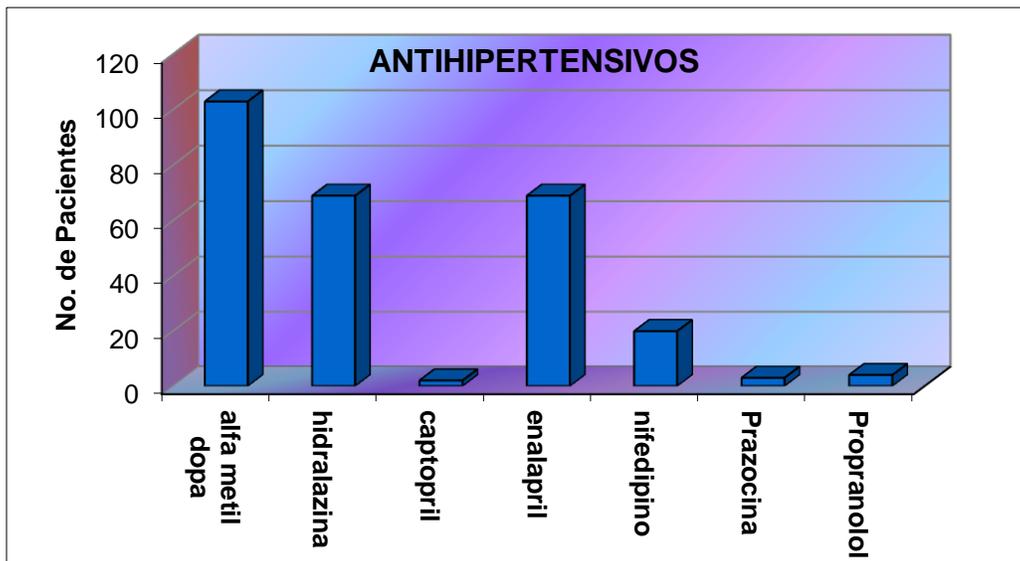


Figura 5. Antihipertensivos más utilizados en pacientes embarazadas y en el puerperio.

Como parte del manejo terapéutico de la hipertensión durante el embarazo los medicamentos más utilizados fueron el alfa metil dopa e hidralazina. Y en menor proporción se utilizaron antihipertensivos

inhibidores de la ECA y antagonistas de los canales de calcio entre otros, estos últimos se utilizaron en pacientes que cursaban el puerperio. (Figura 5).

Como anti diabético la insulina es la de elección durante el embarazo y el puerperio, su uso correspondió al 4%.

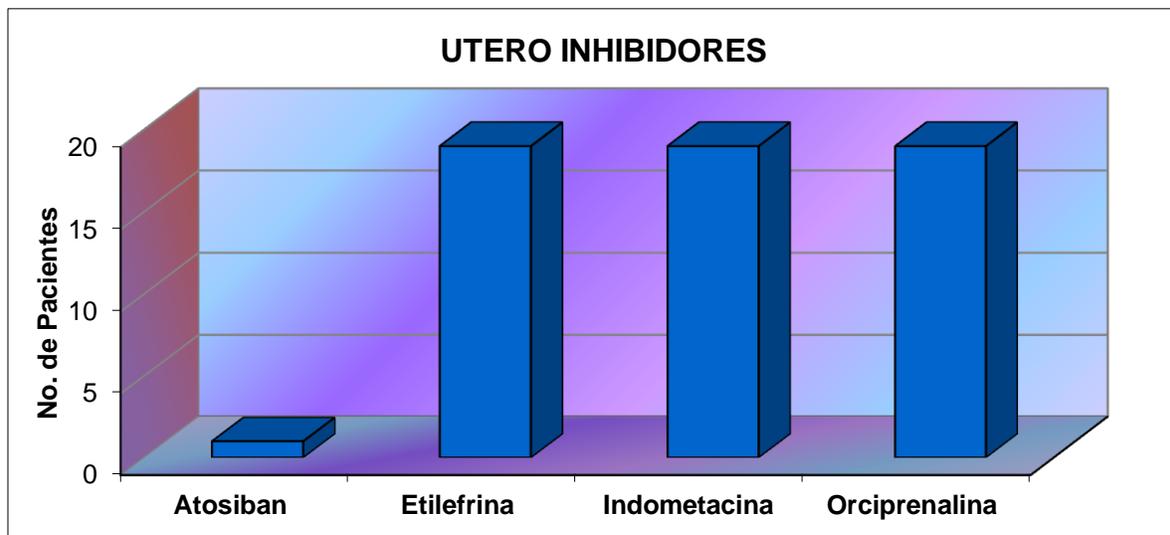


Figura 6. Medicamentos utero inhibidores más utilizados en pacientes embarazadas y en el puerperio.

Los utero inhibidores que se utilizaron fueron la orciprenalina, indometacina y etilefrina en igual proporción. (Figura 6).

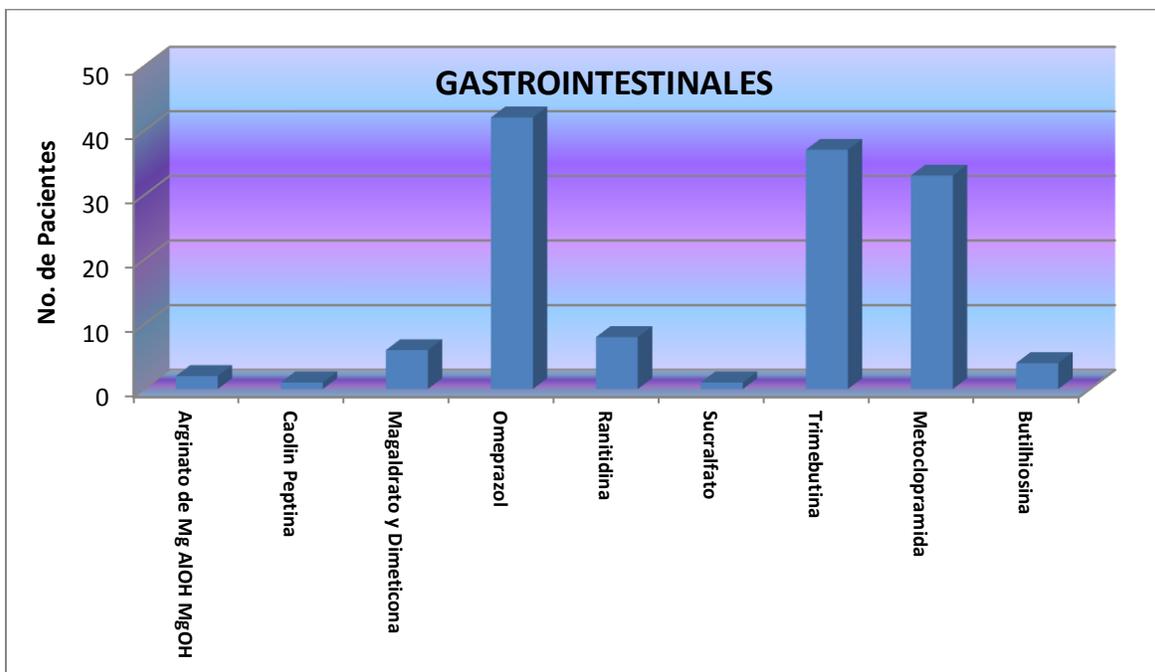


Figura 7. Medicamentos gastrointestinales más utilizados en pacientes embarazadas y en el puerperio.

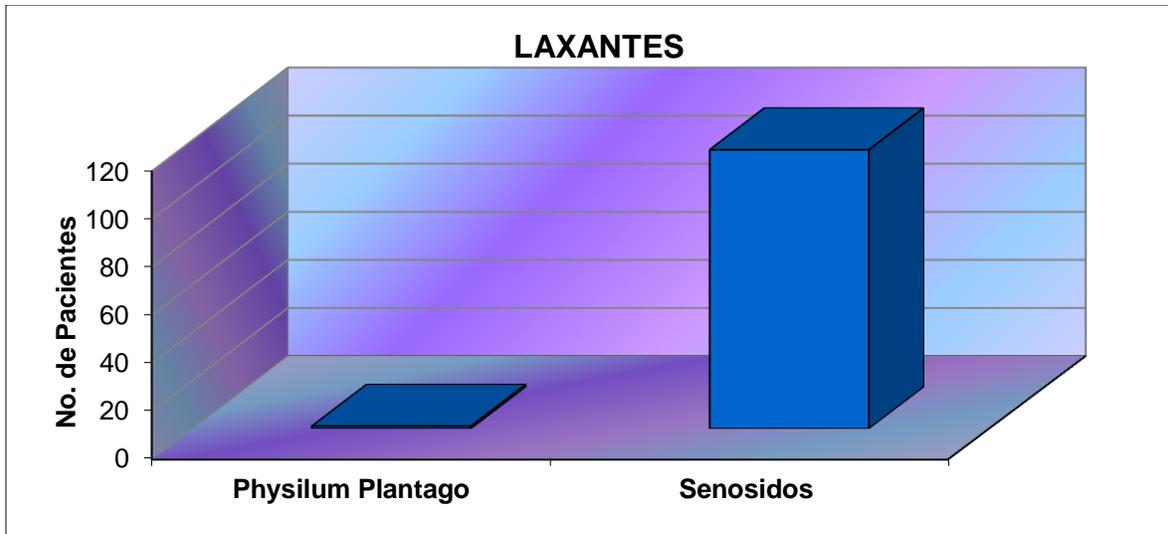


Figura 8. Medicamentos laxantes más utilizados en pacientesobstétricas.

Los fármacos que actúan a nivel gastrointestinal para el manejo de la inhibición de la secreción gástrica como el omeprazol fue utilizado con mayor frecuencia, para favorecer el vaciamiento gástrico y el tránsito gastrointestinal se utilizó la trimebutina y metoclopramida, por otro lado dentro del grupo de los laxantes los senósidos AB son los medicamentos a los que más se recurrió. (Figura 7 y 8).

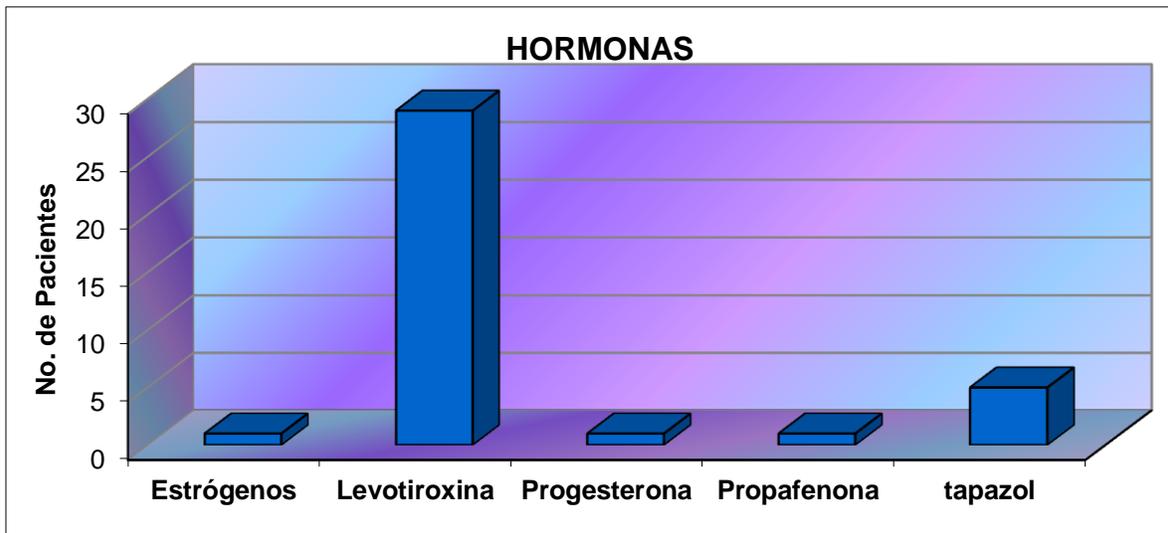


Figura 9. Hormonas más utilizadas en pacientes embarazadas y en el puerperio.

Otra de las enfermedades crónicas que se observaron en las pacientes obstétricas fue el hipotiroidismo (7%) siendo la hormona de elección la levotiroxina para su tratamiento. (Figura 9).

| No. de medicamentos simultaneos | No. de pacientes | % |
|---------------------------------|------------------|------|
| 1 | 122 | 16.4 |
| 2 | 248 | 33.2 |
| 3 | 177 | 23.7 |
| 4 | 101 | 13.5 |
| 5 | 52 | 7 |
| 6 | 24 | 3.2 |
| 7 | 13 | 1.7 |
| 8 | 5 | 0.67 |
| 9 | 4 | 0.54 |

Tabla 3. Frecuencia de medicamentos utilizados en pacientes embarazadas y en el puerperio.

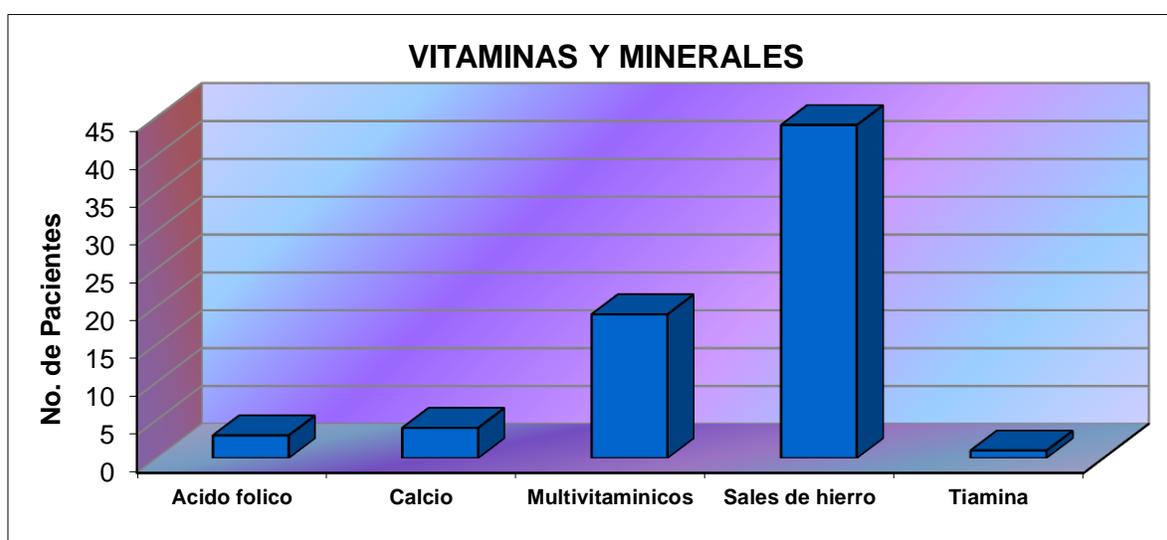


Figura 10. Vitaminas y minerales más utilizados en las pacientes embarazadas y en el puerperio

El número de medicamentos que recibieron las pacientes simultaneamente oscilo entre 1 y 10, formando parte de este esquema terapéutico estan las vitaminas y minerales. (Tabla 3 y figura 9).

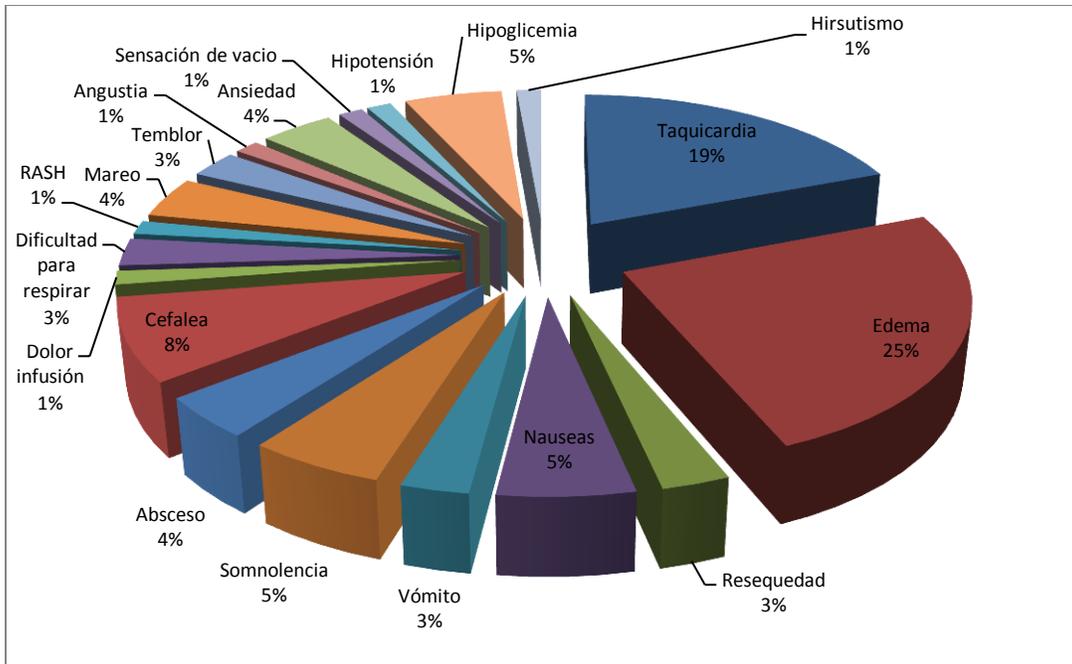


Figura 11. RAM'S que se detectaron en en pacientes embarazadas y en el puerperio.

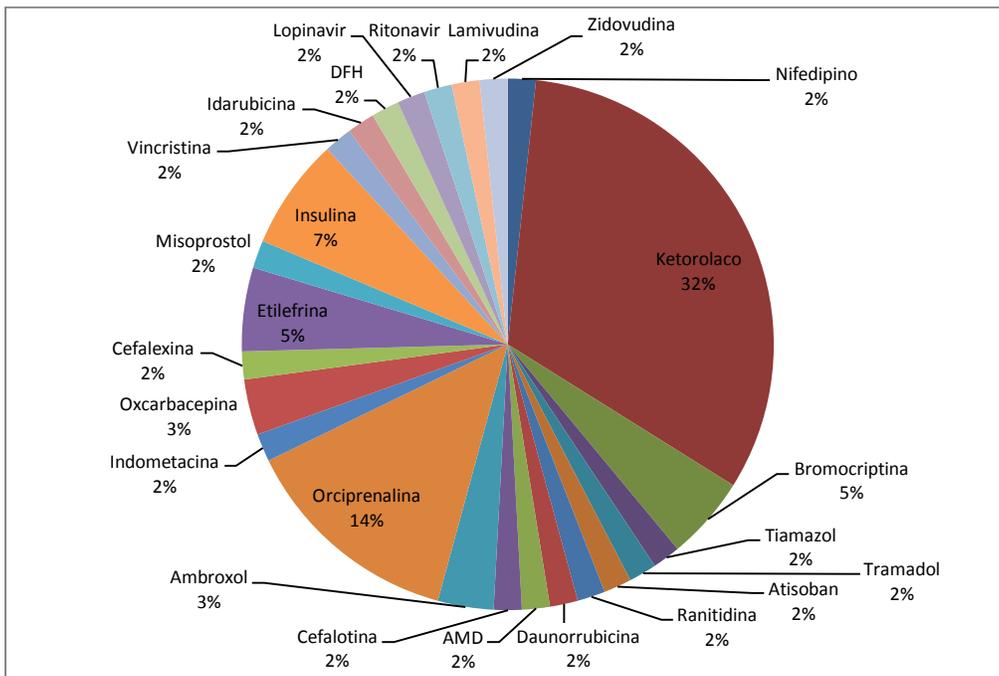


Figura 12. Medicamentos que causaron RAM'S en pacientes embarazadas en el puerperio.

Durante el pase de visita en los servicios de obstetricia se identificaron en 53 pacientes reacciones adversas a medicamentos (RAMs), obteniéndose un total de 60 RAMs, la reacción adversa más frecuente fue el edema de miembros inferiores (21%) el cual se relacionó con el ketorolaco descartando cualquier otra causa. Otro efecto adverso importante en las pacientes embarazadas fue

la taquicardia (16%) la cual se presento inmediatamente después de la administración de los tocolíticos como la orciprenalina y la etilefrina, en 3 casos este efecto se presentó con el ambroxol. (Figura 11 y 12).

La cefalea, la somnolencia, la hipoglicemia y las nauseas le siguieron en frecuencia. Otros efectos como la dificultad respiratoria, el mareo, la ansiedad y el vómito estuvieron presentes. (Figura 11 y 12).

El 7.5% de los efectos adversos se debio a una interacción farmacológica y el 20.7% de las pacientes presentaron más de una RAM debida a un medicamento.

Análisis de resultados

Diagnósticos más frecuentes

En el INPer se atiende a pacientes con embarazo de alto riesgo, presentándose diversas patologías en la población estudiada de las cuales solo se seleccionaron las 11 más frecuentes.

Es importante mencionar que dichas patologías se presentaron en diferentes etapas del embarazo, las que se dividen en 3, y a su vez en enfermedades que se presentaron y/o diagnosticaron:

Durante el embarazo

1. Ruptura prematura de membranas
2. Hipertensión Gestacional
3. Preclampsia
4. Amenaza parto pretérmino
5. Diabetes Gestacional

Enfermedades crónicas

6. Diabetes Mellitus Tipo II
7. Epilepsia
8. Hipertensión Arterial Sistémica
9. Hipotiroidismo

Durante el puerperio

10. Miomatosis uterina
11. Obstrucción tubárica bilateral

1. Ruptura prematura de membranas

La ruptura prematura de membranas ocurre en 2 de cada 100 embarazos (2%), la cual se define como la rotura de las membranas, después de las 21 semanas de edad gestacional y hasta una hora antes del inicio del trabajo de parto. Cuando la rotura prematura de membrana ocurre antes de la semana 37 es conocida como ruptura prematura de membranas. Puede ocasionar otros problemas como parto prematuro, infecciones en la madre o el bebe, plegamiento o torceduras del cordón umbilical, nacimiento del cordón umbilical antes que el bebe (prolapso del cordón umbilical), e inmadurez pulmonar del bebe^{9 y 10}.

2. Hipertensión gestacional

La hipertensión gestacional es la causa más frecuente de enfermedad cardiovascular durante el embarazo. Se estima que en México la padecen 20% de las mujeres que se embarazan por primera vez. Se debe aclarar que la preeclampsia y la hipertensión gestacional son enfermedades distintas que afectan a órganos similares o en grados de intensidad diferentes. Así, la hipertensión gestacional es un estadio temprano o intermedio de preeclampsia¹¹.

La presión arterial de las embarazadas sufre cambios durante el día. La tensión arterial comienza a disminuir a finales del primer trimestre, alcanza su nivel mínimo en el segundo trimestre y aumenta de nuevo en el tercer trimestre del embarazo para alcanzar su punto máximo al término del mismo. Se considera hipertensión inducida por el embarazo a una elevación de la TA sistólica de unos 30 mmHg y de la TA diastólica de 15 mmHg de los valores basales¹².

3. Preeclampsia

La preeclampsia afecta a las mujeres de forma exclusiva durante la gestación, se presenta después de la vigésima semana en adelante, durante el parto o en el postparto, se caracteriza por hipertensión arterial y proteinuria, es multisistémica, con fisiopatología compleja y se asocia a una morbilidad y mortalidad materna fetal elevada. Su incidencia en México es del 5 al 10 %^{13 y 14}.

De acuerdo con el Linamiento Técnico para la Prevención, Diagnóstico y Manejo de la Preeclampsia/Eclampsia, la preeclampsia es un “síndrome multisistémico de severidad variable, específico del embarazo, caracterizado por una reducción de la perfusión sistémica generada por vasoespasmo y activación de los sistemas de coagulación. Se presenta después de la semana 20 de la gestación, durante el parto o en las primeras 6 semanas después de éste. El cuadro clínico se caracteriza por hipertensión arterial (140/90 mm Hg acompañada de proteinuria, es frecuente que además se presente cefalea, acúfenos, fosfenos, edema, dolor abdominal y/o alteraciones de laboratorio”¹⁵.

4. Amenaza de parto prematuro

La amenaza de parto prematuro, se caracteriza por la presencia de contracciones uterinas con frecuencia e intensidad superiores a los patrones normales para cada edad gestacional, capaces de ocasionar modificaciones cervicales. Es considerada una anomalía de la duración del embarazo, por presentarse el parto fuera del límite considerado fisiológico para la duración de la gestación (37 a 41 semanas completas); en el mundo, ocurren cerca de 13 millones de partos prematuros. Su frecuencia varía de 5 a 11% en las regiones desarrolladas y hasta 40% en algunas regiones¹⁶. En el Hospital General de México se realizó un estudio retrospectivo para el periodo de los años 1995 a 2001, en el que se registraron 57,431 recién nacidos de los cuales 2,400 fueron prematuros (4.18%)⁹.

5. Diabetes gestacional.

La diabetes gestacional es la intolerancia a los hidratos de carbono de severidad variable, que comienza o se diagnostica por primera vez durante el embarazo. A diferencia de los otros tipos de diabetes, la gestacional no es causada por la carencia de insulina, sino por los efectos bloqueadores de las otras hormonas en la insulina producida, una condición denominada resistencia a la insulina, que se presenta generalmente a partir de las 20 semanas de gestación. La respuesta normal ante esta situación es un aumento de la secreción de insulina, cuando esto no ocurre se produce la diabetes

gestacional. En muchos casos los niveles de glucosa en sangre retornan a la normalidad después del parto.

La prevalencia de la diabetes gestacional a nivel mundial oscila entre 2 a 9%; en estudios realizados en México, corresponde al 4.3 % encontrado en una población con derecho al seguro social y hasta 11% en poblaciones abiertas.^{17, 18, 12 y 19}.

6. Diabetes mellitus tipo II

El término diabetes mellitus describe un desorden metabólico de múltiples etiologías, caracterizado por hipoglucemia crónica con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas y que resulta de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina²⁰. Se define y se diagnostica por la presencia de hiperglucemia persistente. Sus síntomas cardinales son poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. En muchas ocasiones estos síntomas pasan desapercibidos y las primeras manifestaciones de la enfermedad son sus complicaciones crónicas.

De acuerdo con la FMD (2008), en México la población de personas con diabetes fluctúa entre los 6.5 y los 10 millones, de los cuales 2 millones no han sido diagnosticados aún y del total de personas con la enfermedad, un 90% presentan la diabetes tipo 2. México ocupa el noveno lugar de diabetes en el mundo; se calcula que 13 de cada 100 muertes en el país son producto de sus complicaciones²¹. Con mayor frecuencia las mujeres en edad reproductiva con diabetes Mellitus tipo II se embarazan, aumentando los riesgo de morbilidad y mortalidad para ella y para el feto²².

7. Epilepsia

La epilepsia se describe como un trastorno neurológico donde el paciente puede o no presentar convulsiones recurrentes debido a un proceso crónico subyacente. De acuerdo a la OMS la epilepsia se considera como una afección crónica producida por diferentes etiologías, caracterizada por la repetición de crisis debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales (crisis epiléptica) asociadas eventualmente a síntomas clínicos o paraclínicos. Y la Comisión de Epidemiología y Pronóstico de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) la considera como una Condición caracterizada por crisis epilépticas recurrentes (dos o más) no provocadas por alguna causa inmediatamente identificable²³. Su prevalencia se extiende entre 20 a 70 casos por 100000, aproximadamente 1 de cada 200 mujeres embarazadas presenta epilepsia (0.5%)²⁴, estas pacientes llegan a la edad reproductiva con este padecimiento, el embarazo puede aumenatr o no la frecuencia de crisis epiléptica y la propia epilepsia aumenta riesgo de morbilidad y mortalidad para ella y para el feto.

8. Hipertensión arterial sistémica.

La HTA es una enfermedad crónica, controlable de etiología multifactorial, caracterizada por aumento sostenido de las cifras de tensión arterial (TA), tensión sistólica (TS) igual o mayor a 140 mmHg y/o tensión diastólica (TD) igual o mayor a 90 mmHg. Su prevalencia la población nacional entre 20 y 69 años de edad es del 30%²⁵. Está presente en alrededor del 10% de los embarazos y son causa contribuyente para numerosas complicaciones graves durante el embarazo²⁶.

9. Hipotiroidismo

Las enfermedades de tiroides y particularmente el hipotiroidismo son muy comunes en mujeres. La tiroides es una glándula ubicada en la parte anterior del cuello justo debajo de la laringe. La tiroides produce dos hormonas, la triiodotironina (T3) y la tiroxina (T4), que controlan la forma en que el cuerpo

utiliza y almacena energía, lo cual también se refiere con el nombre de “metabolismo.” La manera en que la tiroides funciona depende de otra glándula, la pituitaria, la cual esta ubicada en el cerebro. La pituitaria produce TSH, la hormona que estimula la tiroides a producir T3 y T4. El hipotiroidismo se caracteriza por una insuficiencia de la hormona tiroidea. El hipotiroidismo es el más común de los trastornos de la tiroides²⁷, se presenta del 3 al 10% de las mujeres, el inicio de ésta afección se asocia con frecuencia a la maternidad. La prevalencia es del 2 al 3% en la embarazada. Los cambios hormonales y demandas metabólicas dan como resultado durante el embarazo profundas alteraciones en los parámetros bioquímicos de la función de la tiroides²⁸.

10. Miomatosis uterina

La miomatosis uterina son masas anormales de tejido liso que se localizan en y alrededor del útero y ocasionalmente en el cuello uterino. Otros términos por los que se suelen denominar son leiomioma, o fibroma uterino. Con frecuencia son un hallazgo casual en una operación cesárea, lo cual pone de manifiesto que muchos seguramente pasan sin diagnóstico²⁹. Está presente entre el 20 y el 50% de las mujeres; Sin embargo, a pesar de ser tan frecuente, tan sólo del 25 al 50% de las miomatosis ocasionan síntomas, tales como hemorragia uterina anormal, dolor pélvico, infertilidad, y los ocasionados por presión a los órganos vecinos³⁰.

11. Obstrucción tubárica bilateral

La esterilización quirúrgica de la mujer es el método de planificación familiar utilizado más ampliamente³¹, el cual consiste en la oclusión de las trompas uterinas con el fin de evitar que el espermatozoide fecunde al óvulo.

Medicamentos más frecuentes

Dentro de la población estudiada las patologías presentes asociadas al embarazo o puerperio, en las pacientes requerían en muchas ocasiones un tratamiento farmacológico, aunado al manejo farmacológico de las alteraciones propias del embarazo. Se realizará el análisis por grupo de medicamentos más utilizados escogiendo solamente aquellos medicamentos que se utilizaron con mayor frecuencia.

Los grupos de medicamentos más frecuentes fueron: analgésicos, antimicrobianos, laxantes, gastrointestinales, hormonas, antidiabéticos, útero inhibidores, antihipertensivos, vitaminas y minerales

Antimicrobianos

Las cefalosporinas inhiben la síntesis de pared celular bacteriana, las cefalosporinas de primera generación continúan siendo el antimicrobiano de elección para la terapéutica empírica como monofármaco en muchas enfermedades infecciosas adquiridas en nuestro medio. Por su actividad predominante frente a cocos grampositivos constituyen los antimicrobianos de primera línea en la mayor parte de las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos. Las cefalosporinas, son sumamente eficaces en el tratamiento de la sepsis urinaria y colecistitis no complicada al inhibir a la *Escherichia coli*; *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*³².

Son útiles también en el tratamiento de neumonías. Las cefalosporinas de primera generación son preferidas en la profilaxis quirúrgica de la cirugía torácica, ortopédica y abdominal³³. La profilaxis se utiliza para proteger a las pacientes sanas del contagio o la invasión por microorganismos específicos a los que están expuestas. Casi siempre una sola dosis preoperatoria constituye profilaxis suficiente en

la mayor parte de técnicas quirúrgicas sin embargo puede considerarse la continuación del antimicrobiano hasta 24 horas³².

Las cefalosporinas están clasificadas como categoría B de la FDA en el embarazo. Para cefadroxilo, cefditoren, cefixima y ceftibuten se desconoce si se eliminan en leche materna, sin embargo no se ha documentado problemas en humanos. Cefdinir no ha sido detectada en leche materna. El resto de las cefalosporinas se eliminan en leche materna en bajas concentraciones, sin haberse reportado problemas en humanos hasta la fecha³⁴.

Analgésicos

Dentro del grupo de los analgésicos el ketorolaco fue el más utilizado sobre todo en las pacientes que se encontraban en el puerperio, por los procedimientos quirúrgicos que se realizaron.

El manejo adecuado del dolor postoperatorio es muy importante para el bienestar de la madre y el neonato; esto es debido a que en presencia de dolor: se retrasa el tiempo de inicio de la ingesta de líquidos y el manejo ambulatorio, lo cual puede ocasionar alteraciones en la ventilación pulmonar por la acumulación de secreciones. Estas alteraciones en conjunto, favorecen el desarrollo de complicaciones como la liberación de catecolaminas que inhiben la secreción de oxitocina, con lo cual la producción de leche materna disminuye o se suspende. La cirugía con la inflamación subsecuente, es un factor desencadenante de una cascada de eventos que facilitan la transmisión del dolor³². Por tal motivo el abordaje farmacológico en la paciente se debe evaluar si el fármaco en cuestión es seguro para la madre y el recién nacido, las concentraciones del mismo en la leche materna y los efectos adversos en el lactante.

El ketorolaco es la opción más viable para este grupo de pacientes debido a su acción antipirética, antiinflamatoria y analgésica ayudando a la paciente a reducir el dolor postoperatorio; además de no presentar reacciones adversas considerables que sean un riesgo para la paciente y el bebé.

El mecanismo de acción de los AINEs consiste en la inhibición de la COX de manera que impide la síntesis de distintos eicosanoides (las prostaglandinas y tromboxanos), a partir de ácido araquidónico. Estos eicosanoides son los responsables en diversos grados de los mecanismos patogénicos de la inflamación, del dolor y de la fiebre. Participan en algunos procesos fisiológicos, su inhibición es la responsable de los principales efectos tanto terapéuticos como adversos de estos fármacos.

Existen dos isoformas de la enzima ciclo-oxigenasa; la COX-1 y la COX-2. La COX-1 se expresa en la mayoría de los tejidos (mucosa gástrica, plaquetas y riñones) y es responsable de síntesis de prostaglandinas (PG) con función protectora de la mucosa gástrica (citoprotectoras), las responsables de la regulación de la función renal y de la actividad plaquetaria entre otras.

La COX-2 (principal isoenzima asociada a la inflamación) en condiciones normales se expresa en menos tejidos (sistema nervioso central, riñón y aparato reproductor), esta isoenzima es inducida como respuesta a estímulos inflamatorios en macrófagos, monocitos y células endoteliales, donde se generan prostaglandinas que median en el dolor y la inflamación, estas PG juegan un papel en riñón, cerebro, fisiología de la reproducción y desarrollo del embrión²⁴.

Antihipertensivos

Este grupo de medicamentos la hidralazina, alfametildopa y el enalapril fueron los medicamentos utilizados con mayor frecuencia.

La alfametildopa es un simpaticolítico de acción central, que ejerce su acción antihipertensiva mediante la estimulación de los receptores alfa-2-adrenérgicos en el sistema nervioso central reduciendo el tono simpático periférico. Es uno de los medicamentos más utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial durante el embarazo. Se ha acumulado una gran experiencia con su uso y la evaluación a largo plazo en niños tratados durante la gestación no ha mostrado efectos desfavorables. Resulta entonces el medicamento de primera elección, debido a su seguridad y a la falta de efectos adversos sobre la circulación útero-placentaria y fetal. Actúa en forma indirecta como agente agonista de los receptores α -2 centrales, lo cual explica su efecto hipotensor gradual. Es un medicamento seguro que además puede ser administrada durante la lactancia.

La hidralazina es un vasodilatador que actúa directamente sobre la pared vascular, produce relajación y reducción de la resistencia vascular periférica total³⁵. Pertenece a la clase de medicamentos llamados vasodilatadores. Se utiliza para tratar la hipertensión arterial. Existe una gran experiencia clínica en el manejo de la hipertensión arterial en la madre durante el embarazo (preeclampsia o eclampsia) o en situaciones de emergencia cuando la presión arterial es muy alta (crisis hipertensiva³⁶). Tiene escasos efectos adversos y cuando aparecen, son por lo general leves y bien tolerados.

El enalapril inhibe la conversión de la relativamente inactiva angiotensina I a la activa angiotensina II, los I-ECA atenúan o suprimen su respuesta fisiológica al suprimir la síntesis de angiotensina II, disminuyendo la vasoconstricción, así como sus otros efectos sobre: la secreción de aldosterona, hormona antidiurética (ADH) y aumento en la liberación de catecolaminas. Esto lleva a disminución de la resistencia vascular y del volumen intravascular, disminuyendo la presión arterial media, la sistólica y la diastólica. Los I-ECA normalizan la presión arterial en aproximadamente 50% de los pacientes con hipertensión arterial leve o moderada, y pueden considerarse medicamentos de primera línea para el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes no embarazadas. Estos agentes se encuentran contraindicados durante el embarazo, su uso se ha asociado a retardo del crecimiento intrauterino, oligohidramnios, insuficiencia renal neonatal y muerte neonatal.

Útero inhibidores

Dentro del grupo de los útero inhibidores se utilizaron la indometacina, etilefrina y orciprenalina en porcentajes similares.

La indometacina es un inhibidor potente de la COX, dando como resultado la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas tienen funciones específicas en el sistema reproductor femenino como facilitar la ovulación, inducir la luteolisis, modula la motilidad tubárica, produce contracciones uterinas, interviene en el inicio del trabajo de parto e interviene en la patogenia de la dismenorrea³⁷. Es un potente analgésico, antipirético y antiinflamatorio no esteroide y dentro del ámbito de la obstetricia es usado como agente tocolítico en la amenaza de parto prematuro³⁸.

El tratamiento con Indometacina debe administrarse en edad gestacional inferior a las 34 semanas, con membranas íntegras y por espacio no superior a los 5 días, controlando el índice amniótico y la fluxometría feto-placentaria³⁹.

Es uno de los medicamento más utilizados y más evaluado como tocolítico. Este medicamento ha demostrado que puede prolongar en forma significativa la duración de la gestación por períodos mayores de 7 días⁴⁰.

La orciprenalina y la etilefrina son medicamentos betamiméticos son agonistas de los receptores β -2 adrenérgicos en el músculo liso uterino, activan la enzima adenilatociclasa, aumentan el nivel de AMPc, disminuyendo el calcio libre y fosforila la cinasa de cadena ligera de miosina, inhibiendo así la contracción muscular⁴¹. Estos medicamentos han demostrado tener efectos uteroinhibidores al prolongar la gestación al menos 24 horas en el 70% de los casos; prolongar la gestación 48 horas en más en el 50% de los casos⁴².

Grastróintestinales

Dentro de este grupo la metoclopramida, trimebutina y omeprazol fueron los tres medicamentos de uso frecuente.

La metoclopramida actúa a dos niveles: periférico potenciando la acción de la acetilcolina en las terminaciones muscarínicas. Y como antagonista de los receptores δ -2 de dopamina centrales y periféricos, en la zona gatillo del quimiorreceptor, suprimiendo el centro del vómito. La mayoría de los efectos son relacionados con la dosis.

Aumenta la respuesta tisular a la acetilcolina en el tracto gastrointestinal superior, al parecer promoviendo la descarga de este neurotransmisor desde las neuronas mientéricas, causando aumento de la motilidad del músculo liso desde el esófago hasta la parte proximal del intestino delgado. Así se acelera el vaciamiento gástrico, al disminuir la relajación receptiva en la parte superior del estómago e incrementar las contracciones antrales. No aumentan las secreciones biliares o pancreáticas. También acelera el tránsito del contenido intestinal desde el duodeno hasta la válvula ileocecal e incrementa la presión del esfínter esofágico inferior⁴³.

La metoclopramida estimula la motilidad del tracto gastrointestinal superior, lo que acelera el vaciado gástrico y el tránsito intestinal, y el aumento de tono en reposo del esfínter esofágico inferior. Ejerce propiedades antieméticos a través del antagonismo de los receptores dopaminérgicos centrales y periféricos⁴⁴.

La trimebutina es un agonista con acción sobre los receptores opioides de la musculatura gastrointestinal (Plexos de Auerbach y Meissner). Su acción normaliza la motilidad del tracto digestivo a cualquier nivel, bien sea que esté aumentada o disminuída. No tiene acción central. También se ha demostrado que regula el flujo de iones Ca^{++} y K^+ en la célula muscular lisa intestinal.

Estos fármacos actúan sobre las miofibrillas del músculo liso del aparato digestivo, reducen el tono y el peristaltismo y alivian los espasmos intestinales sin afectar de forma sustancial la motilidad gastrointestinal⁴⁵.

Puede estimular la motilidad intestinal o puede inhibirla cuando exista un estado de estimulación previa¹⁶.

El omeprazol desde su comercialización en diferentes países se ha convertido en uno de los medicamentos antiulcerosos más utilizados⁴⁶; es un fármaco antiulceroso que actúa inhibiendo la

bomba de protones, de las células parietales que recubren la pared del estómago, las que usan la bomba de protones para producir el ácido en el estómago.

El omeprazol actúa disminuyendo la cantidad de ácido penetrando las células gástricas parietales, se ioniza y se transforma en un inhibidor activo, y se une en forma irreversible a la bomba de protones (H^+ , K^+ -ATPasa), lo cual inhibe la secreción basal e inducida de ácido gástrico.

Laxantes

El estreñimiento es muy común entre las embarazadas, especialmente al final de la gestación, como consecuencia de la reducida motilidad gastrointestinal y del retraso de vaciado intestinal que produce la presión del útero⁴⁷. Dentro del grupo de los laxantes los senosidos AB fueron los más frecuentes en uso.

Algunos laxantes estimulantes pueden ser más eficaces cuando el estreñimiento está causado por los efectos relajantes de los altos niveles de progesterona sobre el músculo liso intestinal. Por ello, se utilizan senosidos ya que su absorción gastrointestinal es mínima, y no se han observado efectos teratogénicos ni en animales ni en humanos (a pesar de tener categoría C). No obstante han de utilizarse en períodos limitados y bajo supervisión médica⁴⁷.

Los senosidos son glucósidos que al ser hidrolizados por las bacterias del intestino grueso liberan antraquinonas, sustancias que tienen propiedades catárticas porque irritan la mucosa intestinal. También promueven la acumulación de agua y electrolitos en el colon⁴⁸.

Hormonas

La levotiroxina es el isómero levorotatorio de la tiroxina (T4) que se utiliza para el tratamiento del hipotiroidismo. Tanto ésta como la triiodotironina son consideradas mediadores importantes en los mecanismos de regulación del crecimiento y desarrollo corporal general (a través de la síntesis de proteínas), efecto calorigénico (por incremento del índice metabólico basal), efecto cardíaco (inotrópico positivo), efecto metabólico (por estímulo del metabolismo del colesterol, ácidos biliares, aumento del consumo de hidratos de carbono) y la inhibición de la secreción de la tirotrófina por la hipófisis⁴⁹. Por esto el preparado de sustitución de elección es la levotiroxina porque da más resultados más reproducibles y da lugar a oscilaciones limitadas de los niveles plasmáticos de hormonas⁵⁰.

Se estima que el 1-2% de todas las mujeres gestantes reciben tratamiento con levotiroxina por hipotiroidismo⁵¹.

Vitaminas y minerales

Las comidas son las mejores fuentes de nutrientes, que incluyen las vitaminas y minerales pero no es siempre posible satisfacer las necesidades de dichos nutrientes solamente con la dieta.

Las mujeres embarazadas necesitan asegurar que el suplemento multivitamínico tiene suficiente hierro para satisfacer sus necesidades⁵².

La mujer gestante necesita de hierro para reponer las pérdidas basales, aumentar la masa de glóbulos rojos y satisfacer las necesidades del feto y de la placenta. Las necesidades de hierro durante el segundo y tercer trimestre de la gestación no se pueden cubrir con la dieta solamente, por lo que se debe consumir un suplemento farmacéutico⁵³. Por lo que la administración de hierro y multivitamínicos fue indispensable para estas pacientes, obteniéndose porcentajes grandes de su uso.

Análisis de la lista de RAMs

Durante el pase de visita a las pacientes se encontraron diferentes RAMs de las cuales se hará el análisis solamente de las 6 más frecuentes, teniendo en cuenta que una reacción fue provocada por diferentes medicamentos y las pacientes se encontraron en el embarazo y en el puerperio.

| Tipo de paciente | RAMs reportada | RAMs reportada literatura | Medicamento | Opinión farmacéutica |
|------------------|----------------|--|---------------|--|
| Embarazo | Taquicardia | Aprensión, agitación, nerviosismo, temblores, cefalea, náuseas, vómito, fiebre, alucinaciones, hiperglicemia, cetoacidosis diabética, hipocalcemia, antidiuresis, palpitaciones, hipotensión y arritmias cardíacas | Orciprenalina | Los betamiméticos tienen relación estructural con adrenalina y noradrenalina, la presencia de taquicardia es resultado de la unión a sus receptores debido a la similitud en este tipo de medicamentos. |
| Puerperio | Taquicardia | Náuseas, vómito, cefalea, hipotensión ortostática, congestión nasal, cólicos abdominales y alucinaciones | Bromocriptina | La bromocriptina es un agonista de los receptores dopaminérgicos D2 y antagonista parcial sobre los D1. Es antagonista 5-HT ₂ y posee leve efecto adrenérgico ⁵⁴ que repercute en los efectos adversos que presenta. |
| Embarazo | Taquicardia | Molestias gastrointestinales | Ambroxol | El ambroxol presentó taquicardia en diferentes pacientes. Este efecto adverso no está reportada en la literatura, pero dicha reacción se presentó posterior a la ingesta del medicamento, y al administrarse la siguiente dosis se presentó nuevamente, por lo que es atribuible a este medicamento. |
| Puerperio | Taquicardia | Molestias gastrointestinales | Ambroxol | El ambroxol presentó taquicardia en diferentes pacientes. Este efecto adverso no está reportada en la literatura, pero dicha reacción se presentó posterior a la ingesta del medicamento, y al administrarse la siguiente dosis se presentó nuevamente, por lo que es atribuible a este medicamento. |

| Tipo de paciente | RAMs reportada | RAMs reportada literatura | Medicamento | Opinión farmacéutica |
|------------------|----------------|---|---------------|--|
| Puerperio | Taquicardia | Rubor, hipotensión, taquicardia, palpitaciones, síncope, edema periférico, mareo, fiebre, cefalea, escalofríos, dermatitis, urticaria, constipación, hiperplasia gingival, trombocitopenia, leucopenia, anemia, elevación enzimas hepáticas, colestasis, ictericia, | Nifedipino | El nifedipino es un antagonista del calcio produciendo como efecto adverso taquicardia refleja, consecuencia de la reducción de la presión sistémica. |
| Embarazo | Taquicardia | Cefalea, sudoración, HTA, inquietud, bradicardia refleja, taquicardia, arritmias, hipotensión ortostática, retención de sodio | Etilefrina | La etilefrina tienen relación estructural con adrenalina y noradrenalina, la presencia de taquicardia es resultado de esta similitud en este tipo de medicamentos. |
| Puerperio | Edema | Gastropatías, neuropatías, nefritis intersticial, agregación plaquetaria | Ketorolaco | Esta reacción adversa fue una de las más frecuentes reportada por el ketorolaco, en la literatura se reporta hasta un 4% . En los casos donde se detectó edema atribuible al medicamento, fue en los casos donde no se encontró otro motivo por alguna patología en las pacientes. |
| Puerperio | Nausea | Nausea, vómito, cefalea, hipotensión ortostática, congestión nasal, cólicos abdominales y alucinaciones | Bromocriptina | La bromocriptina actúa sobre los receptores dopaminérgicos D2 y parcialmente sobre los D1 (agonista) es antagonista 5-HT2 y posee leve efecto adrenérgico ⁵⁴ por lo que presenta efectos adversos extrapiramidales. |
| Puerperio | Nausea | Gastropatías, neuropatías, nefritis intersticial, agregación plaquetaria | Ketorolaco | Debido al mecanismo de acción del ketorolaco puede producir gastropatías se puede considerar las náuseas como una reacción adversa. |

| Tipo de paciente | RAMs reportada | RAMs reportada literatura | Medicamento | Opinión farmacéutica |
|------------------|----------------|--|---------------|---|
| Embarazo | Nausea | Reacciones de hipersensibilidad, exantema maculo papular, exantema urticariforme, fiebre, broncoespasmos, vasculitis, síndrome Steven-Johnson, anafilaxia, erupción, disbacteriosis, diarrea | Cefalexina | Esta reacción adversa esta reportada dentro de la literatura como una de las más frecuentes, considerando esto se presentó dentro de la población estudiada. |
| Embarazo | Nausea | Reacciones alérgicas cutáneas, hiponatremia, hipotatremia, mareos, inestabilidad, alopecia, sedación, nauseas, diarrea, hiperplasia gingival, hirsutismo | Oxcarbacepina | La oxcarbamepina bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, estabilizando las membranas neurales hiperexcitadas, inhibiendo la descarga neuronal repetitiva y disminuyendo la propagación de impulsos sinápticos. Además, el aumento de la conductancia del potasio y la modulación de los canales de calcio activados por alto voltaje también pueden contribuir a los efectos anticonvulsivos ⁵³ . La nausea es uno de los efectos adversos más frecuentes. |
| Puerperio | Somnolencia | Convulsiones, nauseas, vómito, cefalea | Tramadol | El tramadol posee un mecanismo dual de acción farmacológica. presenta actividad agonista sobre los receptores opiáceos centrales μ , además bloquea la recaptación de las aminos sinápticas, inhibe la recaptación de la norepinefrina y de la serotonina en el sistema nervioso central, llevando a cabo su efecto terapéutico pero también sus reacciones adversas, la somnolencia es un efectos adverso atribuible a su mecanismo de acción ⁵⁵ . |

| Tipo de paciente | RAMs reportada | RAMs reportada literatura | Medicamento | Opinión farmacéutica |
|------------------|----------------|---|---------------|---|
| Embarazo | Somnolencia | Reacciones alérgicas cutáneas, hiponatremia, hipolatremia, mareos, inestabilidad, alopecia, sedación, náuseas, diarrea, hiperplasia gingival, hirsutismo | Oxcarbacepina | Bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, estabilizando las membranas neurales hiperexcitadas, inhibiendo la descarga neuronal repetitiva y disminuyendo la propagación de impulsos sinápticos. Además, el aumento de la conductancia del potasio y la modulación de los canales de calcio activados por alto voltaje también pueden contribuir a los efectos anticonvulsivos ⁵³ . La somnolencia es debida a el efecto farmacológico. |
| Embarazo | Somnolencia | Oliguria, disfunción plaquetaria, cefalea frontal, mareos, vértigo, confusión, hemorragias gastrointestinales | Indometacina | La indometacina es un inhibidor de la COX-2 inducida por diversos mediadores inflamatorios, en diversas células y tejidos. Los efectos adversos en sistema nervioso central no estan relacionados con su mecanismo de acción, sin embargo son frecuentes, en algunos se rebasa hasta el 20%. |
| Embarazo | Somnolencia | Apresión, agitación, nerviosismo, temblores, cefalea, náuseas, vómito, fiebre, alucinaciones, hiperglicemia, cetoacidosis diabética, hipocalcemia, antidiuresis, palpitaciones, hipotensión y arritmias cardiacas | Orciprenalina | Los betamiméticos tienen relación estructural con adrenalina y noradrenalina, la presencia de taquicardia es resultado de esta similitud en este tipo de medicamentos. |
| Embarazo | Cefalea | Diarrea, fatiga, estreñimiento, dolor cabeza, dolor muscular, aclaramiento renal, galactorrea | Ranitidina | Inhibe de forma competitiva la unión de la histamina con el receptor H2 de la célula parietal gástrica. No altera la motilidad gástrica, ni la secreción biliar y pancreática. La cefalea se reporta como efecto adverso. |

| Tipo de paciente | RAMs reportada | RAMs reportada literatura | Medicamento | Opinión farmacéutica |
|------------------|----------------|--|--------------|--|
| Embarazo | Cefalea | Oliguria, disfunción plaquetaria, cefalea frontal, mareos, vértigo, confusión, hemorragias gastrointestinales | Indometacina | La indometacina es un inhibidor de la COX-2 inducida por diversos mediadores inflamatorios, en diversas células y tejidos. El efecto adverso más frecuente en SNC (y de hecho el más común) es la cefalea frontal intensa que surge en el 25 al 50 % de las personas. |
| Embarazo | Cefalea | Diarrea, astenia, cefalea, nauseas, vómito | Lamivudina | Esta reacción adversa esta reportada dentro de la literatura como una de las más frecuentes, considerando esto se presentó dentro de la población estudiada. |
| Embarazo | Hipoglucemia | Hipoglucemia, temblor, palpitaciones, ansiedad, sudoración, irritabilidad, fatiga, cefalea, crisis convulsivas | Insulina | La hipoglucemia es una de los efectos adversos más frecuentes, debido al mecanismo de acción que presenta la insulina. |

Análisis características generales.

El embarazo es un estado fisiológico que se puede presentar en la mujer en edad reproductiva en el cual se produce una serie de cambios anatómicos, fisiológicos y bioquímicos como parte de la adaptación materna normal a este estado. Es importante tener cuidado en este tipo de pacientes debido a que existen diversas patologías tanto crónicas como aquellas que se atribuyen al propio embarazo que se presentan y requieren de un tratamiento farmacológico, pero debido a su estado no es sencillo poder escoger una medicación adecuada, pues se debe tener en cuenta los efectos que los medicamentos van a provocar tanto en la madre como en el feto.

Es necesario considerar que los cambios fisiológicos propios de la gestación pueden afectar los parámetros farmacocinéticos de los medicamentos, alterando su eficacia y su toxicidad. Por otro lado, aparecen otros compartimentos (placenta y órganos fetales) que también pueden modificar la respuesta farmacológica⁴⁷. Y con ello la posibilidad de presentarse mayores reacciones adversas a los medicamentos.

En dicho trabajo se estudió a pacientes obstétricas, siendo un instituto de especialidad tiene mayor tendencia a presentar diversidad en sus patologías llevando a cabo un registro tanto de las mismas, como de su tratamiento farmacológico y en algunos casos la presencia de reacciones adversas.

Se registraron diversas RAMs de las cuales la taquicardia provocada por ambroxol fue un caso que no esta reportado en la literatura pero fue atribuible al medicamento pues se presentaba posterior a la ingesta de este y no aplicable a alguna patología presente en la paciente; esta reacción se logró detectar gracias a la visita a las paciente y a la entrevista que se les realizó observando la importancia de este tipo de actividades en las instituciones de salud.

Otra RAMs de gran importancia fue el edema provocado por ketorolaco que se presentó en varias pacientes pero que no se había reportado como una reacción adversa y tras la visita realizada se pudo detectar y reportar dicha reacción, es importante mencionar que las pacientes que presentaban esta reacción no manifestaban la presencia de alguna patología que se pudiera relacionar con el edema.

Dentro de las RAMs encontradas se presentó hirsutismo que representa una reacción crónica pero debido a que solo se tomaron en cuenta las reacciones presentadas en el embarazo y puerperio no se tomo en cuenta.

Análisis de casos específicos.

Dentro de las posibles RAM se detectó taquicardia provocada por ambroxol en dos pacientes, esta reacción no esta reportada en la literatura por lo que se realizará la evaluación del Algoritmo modificado de naranjo para catalogar a la Sospecha de RAM. Esta reacción se presentaba poco después de la administración y se terminaba 2 horas aproximadamente posterior a su ingesta, por lo que se recurre al Algoritmo modificado de naranjo como continuación se ilustra:

Algoritmo modificado de Naranjo

| | Si | No | No se sabe/No disponible | Puntaje |
|---|----|----|--------------------------|-----------|
| 1. ¿Existen estudios previos acerca de esta reacción? | +1 | 0 | 0 | 0 |
| 2. ¿Apareció el efecto adverso después de la administración del medicamento? | +2 | -1 | 0 | +2 |
| 3. ¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento, o bien se administra un antagonista específico? | +1 | 0 | 0 | +1 |
| 4. ¿Aparece de nuevo la reacción cuando se vuelve a administrar el medicamento? | +2 | -1 | 0 | +2 |
| 5. ¿Existen causas alternativas (distintas a medicamentos) que podrían haber causado la reacción? | -1 | +2 | 0 | +2 |
| 6. ¿Aparece la reacción de nuevo al administrarse un placebo? | -1 | +1 | 0 | 0 |
| 7. ¿Se detectó el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones conocidas como tóxicas? | +1 | 0 | 0 | 0 |
| 8. ¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis y menos severa cuando se disminuyó? | +1 | 0 | 0 | 0 |
| 9. ¿Tubo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar a una exposición anterior? | +1 | 0 | 0 | 0 |
| 10. ¿Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva? | +1 | 0 | 0 | +1 |
| Total Obtenido | | | | 8 |

| <i>Evaluación del Algoritmo modificado de naranjo</i> | |
|---|---------------------|
| <i>Categoría Ordinaria</i> | <i>Calificación</i> |
| Reacción adversa medicamentosa definitiva | >9 |
| Reacción adversa medicamentosa Probable | 5-8 |
| Reacción adversa medicamentosa Posible | 1-4 |
| Reacción adversa medicamentosa Dudosa | <0 |
| Resultado | Probable |

Al aplicarse el Algoritmo modificado de naranjo a esta reacción se obtiene un puntaje de 8 por lo que se considera como una Reacción adversa medicamentosa Probable, debido a que no esta reportada en la literatura se toma en consideración para futuras exposiciones en las pacientes obstétricas y que

se lleve a cabo la observación en todos los tipos de pacientes, considerando la posibilidad de que se presente en otras ocasiones. Es importante tomarla en cuenta en un futuro.

Dentro de las Reacciones adversas es importante mencionar que algunas de ellas se consideran poco probables o que solo se presentan en algunos pacientes pero no por ello se les debe dar poca importancia, debido a que en la experiencia realizada en el instituto se presentó el caso de una paciente la cual presentó 3 sospechas de RAM a 3 diferentes medicamentos, se puede deber al tipo de organismo de la paciente que es más susceptible a presentar reacciones adversas que otras personas por lo que se debe tener en consideración y lo resalto como casos que se presentan en pocas ocasiones pero se debe de tener mayor cuidado al administrar medicamentos a esta clase de pacientes.

CONCLUSIONES

- La implementación del seguimiento farmacoterapéutico a través del programa de Farmacovigilancia en la atención médica permitió identificar reacciones adversas a medicamentos; con ello tomar decisiones para reducir el riesgo de que se presenten nuevamente cuando existen factores de riesgo, al modificar la terapéutica o el procedimiento de administración. Favoreciendo con ello el uso racional de medicamentos, además se pudieron reportar los nuevos casos de RAMs.
- Los factores que se presentan en el embarazo se tomaron en cuenta para llevar a cabo un adecuado seguimiento farmacológico y con ello poder reconocer las reacciones adversas presentes, además de la importancia que se tiene al poder entrevistar a la paciente para descartar que la reacción se debiera a la patología presente a la administración del medicamento.
- Al identificar las RAMs se llevo a cabo su registro y su notificación en el sistema nacional de farmacovigilancia.
- Durante el 2009, en la Unidad de obstetricia del Instituto Nacional de Perinatología presto atención médica a 699 pacientes obstétricas en seis meses, de estos en solo 4 pacientes se reportó una reacción adversa. Durante el periodo del proyecto de tesis (seis meses) se recopilaron los datos de 746 pacientes encontrándose 60 RAM demostrando la importancia del farmacéutico en este tipo de en el seguimiento farmacoterapéutico para la detección oportuna de las RAM en la terapia del paciente.
- Se logró detectar 60 sospechas de reacciones, encontrando Edema (25%), Taquicardia (19%), Cefalea (8%), Hipoglucemia (5%) y somnolencia (5%) como Sospechas de RAM más frecuentes y Ketorolaco (32%), Orciprenalina (14%), Insulina (7%), Etilefrina (5%) y Bromocriptina (5%) como los medicamentos que causaron las RAM.
- La formación profesional del farmacéutico le permite desempeñar un papel de gran importancia en el control, adquisición y el uso de medicamentos, en la manipulación y preparación de las mezclas intravenosas, y en la capacitación y formación de recursos humanos. Además puede participar activamente en la detección y reporte de las reacciones adversas a medicamentos, y por consiguiente poder realizar modificaciones para prevenirlas y/o evitarlas.

ANEXO 1. Formato para el Informe desospecha de RAM



SECRETARIA DE SALUD
SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO
DIRECCION GENERAL DE INSUMOS PARA LA SALUD.

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO AL REVERSO O ADJUNTO

| |
|---|
| SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS |
|---|

LLENENSE EN LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MAQUINA

PARA USO EXCLUSIVO DE LA SSA

| | | | |
|--|------------------------------|----------------------------------|--------------|
| No DE NOTIFICACION (de acuerdo a origen) | No DE NOTIFICACION (general) | No DE NOTIFICACION (laboratorio) | FECHA: _____ |
|--|------------------------------|----------------------------------|--------------|

1.- DATOS DEL PACIENTE

| Iniciales del paciente | Fecha de nacimiento | | | Edad | | Sexo | | Estatura (cm) | | | Peso (kg) | | |
|------------------------|---------------------|-----|-----|------|-------|----------------------------|----------------------------|---------------|--|--|-----------|--|--|
| | Año | Mes | Día | Años | Meses | <input type="checkbox"/> F | <input type="checkbox"/> M | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |

2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA

| Inicio de la reacción | | | Descripción del(os) evento(s) adverso(s) (incluyendo los datos de exploración y de laboratorio) | Consecuencia del Evento |
|-----------------------|-----|----------|---|--|
| Día | Mes | Año 2010 | | |
| | | | | <input type="checkbox"/> Recuperado sin secuela <input type="checkbox"/> Recuperado con secuela <input type="checkbox"/> No recuperado <input type="checkbox"/> Muerte - debido a la reacción adversa <input type="checkbox"/> Muerte - el fármaco pudo haber contribuido <input type="checkbox"/> Muerte - no relacionada al medicamento. <input type="checkbox"/> No se sabe |

3.- INFORMACION DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

| | | |
|--|--|---|
| Nombre Genérico | Denominación Distintiva | Laboratorio Productor |
| Número de Lote | Fecha de Caducidad | Dosis |
| Vía de Administración | Fechas de la Administración Inicio: DIA MES AÑO Término: DIA MES AÑO | |
| ¿Se retiró el medicamento sospechoso? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No ¿Desapareció la reacción al suspender el medicamento? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe ¿Se disminuyó la dosis? <input type="checkbox"/> Sí ¿A Cuánto? <input type="checkbox"/> No | | ¿Se cambió la Farmacoterapia? <input type="checkbox"/> Sí ¿A cuál? <input type="checkbox"/> No ¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe Si no se retiró el medicamento. ¿Persistió la reacción? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe |

4.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

| MEDICAMENTO | DOSIS | VIAS DE ADMINISTRACION | FECHAS | | | | | | MOTIVO DE PRESCRIPCION |
|-------------|-------|------------------------|--------|-----|-----|---------|-----|-----|------------------------|
| | | | INICIO | | | TERMINO | | | |
| | | | DIA | MES | AÑO | DIA | MES | AÑO | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |

PARA CUALQUIER ACLARACION, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRAMITE, SIRVASE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCION TELEFONICA A LA CIUDADANIA (SACTEL) A LOS TELEFONOS: 5-480-2000 EN EL D.F. Y AREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPUBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01800-001-4800 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADA AL 1888-594-3372 O AL TELEFONO 5-553-7090 DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO, EN LA CIUDAD DE MEXICO, DISTRITO FEDERAL.



EL FORMATO SE PRESENTA EN ORIGINAL, EN CASO QUE EL INTERESADO REQUIERA COPIA, DEBERA ANEXARLA PARA EL ACUSE CORRESPONDIENTE

SSA-03-021

5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA: Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos de laboratorio.

6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACION

| UNICAMENTE PARA INFORMES DEL LABORATORIO PRODUCTOR | | NOTIFICADOR INICIAL |
|---|---|--|
| Nombre y dirección del laboratorio productor | | Nombre y dirección del Profesional |
| TELEFONO: | | TELEFONO: |
| Fecha de recepción en el laboratorio Día _____ Mes _____ Año _____ | ¿Informado en el periodo estipulado? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No | ¿ Informó esta reacción al laboratorio productor? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No |
| Origen y tipo del informe <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento <input type="checkbox"/> Estudio <input type="checkbox"/> Literatura <input type="checkbox"/> Profesional de la salud <input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Asistencia extrahospitalaria | Tipo de informe: <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento Origen: <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Asistencia extrahospitalaria | |

NOTA: EL ENVIO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISION DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSO LA REACCION ADVERSA.

INSTRUCTIVO DE LLENADO

SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS

(LA INFORMACION QUE USTED PROPORCIONE ES ESTRICTAMENTE CONFIDENCIAL)
ESTE INFORME DEBE SER ENVIADO A: SUBDIRECCION DE FARMACOPEA, FARMACOVIGILANCIA Y NORMAS
GAUSS NUMERO 4, 7o PISO COL. CASA BLANCA, MEXICO D.F. CP. 11590, TEL. y FAX. 203-43-78 E-mail: cpfeum @ mpsnet.com.mx

1.- INFORMACION DEL PACIENTE Y DEL EVENTO ADVERSO

- a **INICIALES DEL PACIENTE.** Indicar las iniciales correspondientes al nombre del paciente.
- b **FECHA DE NACIMIENTO.** Indicar año, mes y día en que nació el paciente.
- c **EDAD.** En años. Si los afectados son niños menores de dos años, debe expresarla en meses. Cuando se trata de malformaciones congénitas informar la edad y sexo del bebé en el momento de la detección y agregue la edad de la madre.
- d **SEXO.** Marcar con una cruz en la F si es femenino y en la M si es masculino.
- e **ESTATURA.** Indicar la estatura del paciente en cm.
- f **PESO.** Indicar el peso del paciente en kg.

2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA:

- a **INICIO DE LA REACCION.** Señalar el día, mes y año en que ocurrió el evento
- b **DESCRIPCION DE LA REACCION, RESULTADOS DE LABORATORIO Y EXPLORACION.** Indicar el diagnóstico clínico de certeza y/o presuntivo que motivó la medicación y posteriormente los signos y síntomas de la reacción adversa. Si se detecta un efecto terapéutico no conocido hasta la fecha, puede indicarse en este espacio. En caso de tratarse de malformaciones congénitas, precise el momento del embarazo en que ocurrió el impacto. Si se detectara falta de respuesta terapéutica a un medicamento, debe comunicarse como una reacción adversa.
- c **CONSECUENCIAS DEL EVENTO.** Marcar con una cruz el resultado obtenido después de sucedida la reacción y cuál fue el resultado final.

3.- INFORMACION DEL O LOS MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS

- a Señalar en primer término el fármaco sospechoso, su nombre genérico y denominación distintiva, número de lote, laboratorio productor y fecha de caducidad. Indicar la dosis diaria, (en pediatría indicar la dosis por kg. de peso). Señale la vía de administración, así como fecha de inicio de la farmacoterapia y fecha de finalización de la misma. Indicar el motivo de la prescripción.
- b **CONSIDERACIONES DEL EVENTO.** Señalar si desapareció la reacción al suspender la medicación y/o si reapareció la reacción al readministrar el medicamento y el tratamiento de la reacción adversa.

4.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:

- a Indicar los medicamentos concomitantes incluyendo los de automedicación así como la fecha de administración. Excluyendo los medicamentos usados para tratar la reacción adversa.

5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

- a Describir datos de importancia de la historia clínica como son diagnóstico, alergias, embarazo.

6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACION.

- a Para laboratorios productores
Indicar los datos del laboratorio productor. Estos datos son requeridos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el laboratorio notifique directamente y deberá ser en un periodo no mayor de 15 días después de la recepción de la notificación. Indicar datos del profesional notificador, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.
- b Notificador Inicial
Indicar datos del profesional notificador de la salud, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.
NOTA: Tiempo de envío: Evento serio de Estudio clínico a mas tardar dos días hábiles posterior a la notificación.
Evento no serio de Estudio clínico al final del estudio.
Informe espontáneo serio, a más tardar dos días hábiles posterior a la notificación.
Informe espontáneo evento no serio, a mas tardar 15 días hábiles posteriores a la notificación.

CONSIDERACIONES GENERALES

- ESTE FORMATO ES DE LIBRE REPRODUCCION EN HOJA BLANCA TAMAÑO CARTA Y EN PAPEL BOND.
- ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO: 08-IV-1999
- ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA UNIDAD DE DESREGULACION ECONOMICA: 08-IV-1999
- ESTE TRÁMITE NO REQUIERE DE DOCUMENTOS ANEXO

ANEXO 2. Monografías de los fármacos monitorizados

AINE'S

Mecanismo de acción

Mecanismo de acción antiinflamatorio: el proceso inflamatorio se produce en 3 fases:

- a) Vasodilatación local y aumento de permeabilidad capilar,
- b) Infiltración de leucocitos y fagocitos
- c) Fenómenos proliferativos, degenerativos y fibrosis reactiva.

Es evidente que la inhibición de las COX no explica todo el efecto antiinflamatorio de los AINE, ya que la inhibición de las prostaglandinas y los tromboxanos evita cierto grado de vasodilatación y quimiotaxis, pero no otros procesos que ocurren durante la inflamación. Existen prostaglandinas con actividad antiinflamatoria como la PG_2 la PGJ_2 , que activan receptores activados por proliferadores de peroxisomas esenciales en la represión de mediadores de la inflamación, como el óxido nítrico-sintasa inducible y la COX-2.

Algunos AINE inhiben la expresión o la actividad de algunas moléculas de adhesión.

La síntesis de muchos mediadores debe ser activada por factores de transcripción que pueden ser inhibidos por algunos AINE

Mecanismo de acción analgésico: el mecanismo de acción probablemente es consecuencia de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. No se descartan efectos antinociceptivos en neuronas periféricas y centrales entre los que se encuentra la inhibición de la liberación de glutamato a nivel espinal y supraespinal.

Mecanismo de acción antipirético: un signo común de los procesos febriles es la liberación de citosinas. Estas incrementan las síntesis de PGE_2 en órganos periventriculares, especialmente en la lámina terminal y en el área hipotalámica preóptica; la PGE_2 a su vez aumenta el AMPc estimulando al hipotálamo para elevar la temperatura corporal. Los AINE suprimen la elevación de prostaglandinas en el hipotálamo, especialmente la activada por la IL-1.

Los AINE prolongan la gestación, ya que la PGE y la PGF son potentes uterotropicos y su síntesis aumenta en las horas previas al parto, iniciando el borramiento del cuello. Su uso terapéutico para inhibir el parto pretérmino sin embargo, se ve contrarrestado con la posibilidad de que cierre prematuramente el conducto arterioso en el feto.

Efectos adversos: La reacción adversa más común de los AINE (con excepción de los COX-2 selectivos y de los paraaminofenoles, que producen erosiones y úlceras mucosas con un riesgo 3 veces menor que con los no selectivos) es la que se ha denominado gastropatía por AINE. Se ha propuesto que el mecanismo de esta lesión es la inhibición de las prostaglandinas gastroprotectoras (en particular PGI_2 y PGE_2), que inhiben la secreción ácida mejoran la corriente sanguínea mucosa y estimulan la secreción de moco protector. Por otra parte, la desviación de la ruta bioquímica a la vía de

la LOX también parece contribuir a la ulcerogenesidad, y probablemente una mayor susceptibilidad a la infección por *Helicobacter pylori*.

En algunos individuos sensibles, se produce la neuropatía por AINE, nefritis intersticial aguda que puede progresar a necrosis papilar y nefritis intersticial crónica o neuropatía membranosa, especialmente en consumidores crónicos de AINE.

Otros efectos colaterales que se observan incluyen la alteración de la agregación plaquetaria mediada por la enzima COX-I. La actividad antiagregante de los AINE no selectivos puede prolongar el tiempo de sangrado. Por esta causa, la mayor parte de los tratamientos se suspenden durante un periodo antes de los procedimientos quirúrgicos mayores. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas conduce a reducción de flujo sanguíneo renal, disminución de la filtración glomerular y alteración del transporte de iones. Los AINE pueden desencadenar asma en individuos susceptibles, mediante la inhibición de la síntesis de PGE₂ y aumento de la producción de leucotrienos lo cual origina broncoconstricción. Otros efectos incluyen alteraciones de la consolidación del hueso y en casos raros, meningitis aséptica

Interacciones: incluyen interferencias con el tratamiento antihipertensivo y diurético por inhibición de la liberación de renina mediada por prostaglandinas. También se puede producir in síndrome de hiporenina e hipoaldosterona que se manifiesta como hiperpotasemia. La inhibición de las prostaglandinas puede causar una disminución de la excreción renal de sodio, alteraciones de la resistencia a los estímulos hipertensivos y disminución de la excreción renal de litio. La mayor parte de los AINE inhiben la función plaquetaria; que puede aumentar la probabilidad de hemorragia a consecuencia de otros fármacos que alteran la hemostasia. Se unen en alto grado a las proteínas plasmáticas.

Disminuyen la respuesta antihipertensiva de los antagonistas de los receptores de angiotensina II. Disminuye la respuesta diurética, natriurética y antihipertensiva de la furosemida, disminución de la respuesta antihipertensiva de la hidralazina. Reducción de la respuesta antihipertensiva de los ECA. Mayor riesgo de hemorragia consecuencia de la inhibición plaquetaria de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Posiblemente aumento de la toxicidad del metotrexato (sobre todo con dosis antineoplásicas).

➤ **Indometacina**

Indicaciones: Se usa fundamentalmente como antiinflamatorio y no como analgésico o antipirético, con excepción de fiebres rebeldes (enfermedad de Hodgkin), debido a la frecuencia de efectos adversos.

Efectos adversos: Puede presentarse oliguria; si ese es el caso, se debe vigilar hiponatremia e hipocalcemia y considerar prolongar el intervalo de la dosis del medicamento que se excreta por vía renal (gentamicina). Causa disfunción plaquetaria. Contraindicado en casos de sangrado activo, trombocitopenia o defectos de la coagulación, enterocolitis necrosante o disfunción renal significativa. Hasta la mitad de los pacientes (30-50%) tratados con indometacina presentan efectos adversos y el 20% de ellos deben abandonarlo. Los más frecuentes son los efectos neurológicos (25-50%) en forma de cefalea frontal, mareos, vértigo o confusión. También pueden aparecer efectos gastrointestinales,

hemorragias y reacciones hematopoyéticas (agranulocitosis en menor frecuencia que el metamizol y anemia aplásica superior a otros AINE).

Comentarios: se debe monitorizar la diuresis, electrolitos séricos, creatinina y cuenta plaquetaria, mientras dure el tratamiento. También se debe estar alerta ante datos de sangrado de tubo digestivo. Proteger de la luz.

Interacciones: disminuye los efectos tóxicos del litio y metotrexato.

➤ **Ketorolaco**

Indicaciones: destaca por su potente acción analgésica, aunque comparte las demás acciones de los AINE. Se utiliza en dolores postoperatorios en lugar de los opiáceos y se administra por vía intravenosa (15-30 mg), intramuscular (30-60 mg) y oral (5-30 mg) como dosis iniciales, seguidas de dosis menores.

Efectos adversos: son los comunes de los AINE

Interacciones: no se deben administrar con otras AINE, el ketoprofeno reduce la depuración del Ketorolaco así como la respuesta diurética de la furosemida. Inhibe la depuración de litio y disminuye la depuración del metotrexato. Los inhibidores de la ECA aumentan el riesgo de daño renal.

RETROVIRALES

➤ **Zidovudina**

Indicaciones: es un agente antivírico muy activo *in vitro* frente a los retrovirus, incluido el HIV.

Mecanismo de acción: las fosforilación de zidovudina al derivado monofosfato es catalizada por la timidincinasa celular tanto en células infectadas como en células sanas. El paso de monofosfato a difosfato de zidovudina está catalizado por la timidililcinasa celular y la formación del trifosfato por cinasas no específicas. El derivado trifosfato actúa como sustrato y como inhibidor de la TI del virus, quedando bloqueada la formación de DNA provírico por incorporación de la zidovudina-monofosfato a la cadena y su posterior terminación.

Inhibe el VIH-1 y el VIH-2, aunque es menos activa frente al VIH-2. Es más activa frente a las células en fase de replicación.

Efectos adversos: anemia y neutropenia con frecuencia. Los casos moderados responden a reducción en la dosis. Los casos severos quizá requieran suspender el tratamiento y/o transfusión. Convulsiones, confusión, rash, pigmentación azul de las uñas, acidosis láctica, vómito y diarrea, granulocitopenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, hepatitis colestásica, hepatomegalia, elevación de la AST, LDH y FA, debilidad, miopatía, miositis.

El jarabe contiene benzoato de sodio que puede causar reacciones alérgicas, además, desplazamiento de la bilirrubina de los sitios de unión a las proteínas. La deficiencia de folato o vitamina B12 aumenta la mielosupresión asociada a zidovudina.

Usar con cautela en pacientes con compromiso de médula ósea, o en pacientes con función renal o hepática alterada.

Reduzca la dosis o interrumpa la terapia en pacientes con granulocitopenia y/o anemia, miopatía o falla renal o hepática.

Incrementan su concentración y por tanto toxicidad, acetaminofen, metadona, ácido valproico, cimetidina, indometacina, loracepam, fluconazol, probenecid, aspirina, fluocitocina, pentanidina y trimetoprim sulfametoxazol. Disminuye concentración claritromicina.

Comentarios: se debe monitorizar la VHC cada semana para valorar anemia y neutropenia. El medicamento es estable a temperatura ambiente por 24 horas ya diluido. Tanto el jarabe, como la presentación IV, deben almacenarse a temperatura ambiente y protegidas de la luz. Cuando se administra concomitantemente con fluconazol se reduce el metabolismo del fármaco.

Interacciones: disminuye los niveles de DFH. La coadministración con paracetamol provoca mayor incidencia de neutropenia y con ribavirina aumenta la incidencia de anemia.

➤ **Lamivudina**

Indicaciones: infección por VIH

Mecanismo de acción: la lamivudina atraviesa la membrana celular por difusión pasiva no facilitada y al ser fosforilada en el citoplasma celular, se convierte en lamivudina-trifosfato, que es el metabolismo activo. La lamivudina-trifosfato inhibe la TI compitiendo con la 2'-desoxicitidina-5'-trifosfato vírico en su incorporación a la cadena de DNA, inhibiendo la elongación de la cadena de DNA y por lo tanto, la replicación de VIH. La lamivudina tiene una buena actividad inhibitoria frente al VIH-1 y al VIH-2. La actividad de la lamivudina frente al VIH es más intensa en las células mononucleares de sangre periférica en fase latente.

Reacciones adversas: la lamivudina es muy bien tolerada. Los efectos adversos más frecuentes son diarrea, astenia, cefalea, náuseas y vómitos.

Interacciones: inhibe la fosforilación intracelular de zalcitabina por lo que no deben usarse conjuntamente.

➤ **Ritonavir**

Indicaciones: actualmente no se usa como antiretroviral en dosis plenas en la infección de VIH. Potenciador de todos los inhibidores de proteasa, excepto de nelfinavir.

Mecanismo de acción: el ritonavir es un potente inhibidor de la proteasa del VIH-1 y del VIH-2. Bloquea la escisión de los precursores de las proteínas gag y gag-pol en las células infectadas por el VIH, dando como resultado la formación de viriones inmaduros sin capacidad infectiva.

Reacciones adversas: los efectos adversos más frecuentes son náuseas, diarrea, vómitos, astenia, alteración del gusto, parestesia circunmoral y periférica, lipodistrofia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina e hiperglucemia y alteración de las enzimas hepáticas.

Interacciones: aumenta las concentraciones de claritromicina hasta en 77%, aumenta los niveles de ketoconazol hasta 3 veces, reduce los niveles de anticonceptivos hasta en 40% y aumenta las concentraciones de sildenafil. Los niveles atorvastatina aumentan hasta en 400%, usar pravastatina o simvastatina.

Esta contraindicado el uso simultaneo de lopinavir y ritonavir con rinfampicina por el mayor riesgo de hepatotoxicidad. Puesto que la solución oral contiene alcohol, esta contraindicado el uso concomitante de disulfiram y metronidazol.

Deberán vigilarse las concentraciones de digoxina y teofilina cuando se administren simultáneamente con ritonavir porque posiblemente incremente su concentración

➤ **Lopinavir**

Indicaciones: infección por VIH 1 y VIH 2.

Mecanismo de acción: el lopinavir es un inhibidor de la proteasa del HIV, análogo del ritonavir, pero aproximadamente unas diez veces más potente que éste *in vitro*. El lopinavir muestra una actividad considerablemente superior frente a aislados resistentes al ritonavir.

Reacciones adversas: las reacciones adversas más comunes asociadas a la terapia con lopinavir-ritonavir fueron diarrea y náuseas. También se han descrito hipertrigliceridemia hipercolesterolemia, hiperglucemia y elevación de las transaminasas.

Interacciones: no debe usarse en combinación con aztemizol, propafenona, terfenadina, ergotamina, cisaprida, midazolam, nitriazolam, atorvastatina, preferir pravastatina o fluvastatina.

ANTIHIPERTENSIVOS

➤ **α -metildopa**

Indicaciones: se indica principalmente como antihipertensivos; sin embargo, sus efectos secundarios han servido para que sean cada vez menos prescritos; solo se mantienen como agentes de elección para el tratamiento de la hipertensión durante el embarazo.

Mecanismo de acción: penetra en la terminación; al tiempo que inhibe la dopa-descarboxilasa, se convierte en α -metildopamina y α -metilnoradrenalina.

Los falsos neurotransmisores terminan por sustituir a la noradrenalina, son liberados por el impulso nervioso e imponen sus acciones a nivel de receptor de acuerdo con sus características de afinidad y actividad intrínseca. La α -metilnoradrenalina es un agonista de los α_2 -adrenoceptores con una potencia equiparable a la de la noradrenalina.

Reacciones adversas: La misma acción α_2 -adrenérgica provoca efectos centrales no deseados como sedación, somnolencia, torpor mental y tendencia depresiva. Asimismo se ha descrito disminución de la libido, parkinsonismo, ginecomastia y galactorrea. Pueden aparecer sequedad de boca, cefaleas y mareos. Otras reacciones adversas no relacionadas con su acción principal son la hepatitis generalmente reversible, anemia hemolítica y, menos frecuentemente, leucopenias, trombopenias, síndrome lupoide y pancreatitis.

➤ **Etilefrina**

Indicaciones: los efectos clínicos principales de estos fármacos se deben a la activación de los receptores alfa adrenérgicos en el músculo liso vascular. Como resultado, se incrementa la resistencia vascular periférica y se conserva o se eleva la presión arterial. Aunque es limitada la utilidad clínica de estos compuestos, pueden tenerla para tratar a algunos pacientes con hipotensión o choque.

Reacciones adversas: cefaleas, sudoración, HTA, inquietud, con frecuencia provocan bradicardia refleja, taquicardia, arritmias. Hipotensión ortostática y retención de sodio.

Mecanismo de acción: actúan de manera preferente sobre α 1-adrenoceptores, por lo que provocan vasoconstricción intensa, de mayor duración que la de la noradrenalina, y aumento de la presión arterial. Puede activar también ligeramente los β -adrenoceptores; su acción hipertensora es prolongada, existiendo además una forma galénica oral *retard*.

➤ **Nifedipino**

Indicaciones: agente antianginoso, agente antihipertensivo; bloqueador de los canales de calcio, se usa en el tratamiento de angina, miocardiopatía hipertrófica e hipertensión (solo formulación de liberación prolongada).

Mecanismo de acción: inhibe la penetración de iones de calcio para canales lentos o áreas específicas sensibles a voltaje en músculo liso vascular y miocardio durante la despolarización; produce relajación del músculo liso vascular coronario y vasodilatación coronaria; incrementa el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con angina vasoespástica.

Interacciones: sustrato de las isoenzimas CYP3A3/4 y CYP3A5-7; inhibidor de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450.

Los betabloqueadores pueden aumentar los efectos adversos cardiovasculares; las dosis anestésicas de fentanil pueden causar hipotensión; puede ocurrir hipotensión grave en pacientes que toman nifedipino de liberación inmediata junto con betabloqueadores cuando se somete a cirugía de puenteo coronario (CPC) con dosis altas de fentanil (considerar disminuir paulatinamente hasta suspender nifedipino > 36 horas antes de una cirugía con dosis altas de fentanil). Es posible que los inhibidores de enzimas (cimetidina, quinidina, verapamil, diltiacem, eritromicina, antimicóticos azoles, inhibidores de la proteasa, nefazodona, ácido valproico, quinupristina, dalfoprintina) y ciclosporinas incrementen de manera significativa los niveles de nifedipino; los inductores de enzimas (fenobarbital, fenitoina, rifampicina, carbamacepina y la hierba de san juan [*Hypericum perforatum*]) pueden disminuir de manera importante los niveles séricos de nifedipino, tal vez este aumente los niveles séricos de Fenitoina, ciclosporina, tacrolimus, vincristina y digoxina; el nifedipino puede disminuir los niveles séricos de quinidina; el uso combinado de nifedipino con ciclosporinas pueden aumentar en forma significativa la hiperplasia gingival; los bloqueadores alfa₁ y las sales de magnesio pueden aumentar los efectos de nifedipino; este puede aumentar el efecto de los agentes bloqueadores neuromusculares (no despolarizantes).

Efectos adversos: Cardiovasculares: rubor, hipotensión, taquicardia, palpitaciones, síncope, edema periférico.

SNC: mareo, fiebre, cefalea, escalofrío.

Dermatológicos: dermatitis, urticaria, constipación e hiperplasia gingival.

Hematológicas: trombocitopenia, leucopenia, anemia

Hepáticas: elevación de enzimas hepáticas, colestasis, ictericia y hepatitis alérgica (rara).

Neuromusculares y esqueléticas: rigidez articular, artritis con anticuerpos antinucleares elevados.

Oculares: visión borrosa, ceguera transitoria.

Respiratorias: disneas.

Diversas: diaforesis.

INHIBIDORES DE LA ECA.

Indicaciones: este grupo de fármacos reduce la presión arterial y mejora la lesión orgánica asociada a ella. Así mismo, mejora la función cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca. Además sirve para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y el infarto al miocardio.

Mecanismo de acción: El mecanismo de acción principal de este grupo de fármacos es la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) tanto tisular como circulante, que es la enzima responsable de la conversión de angiotensina I a angiotensina II y en consecuencia, del bloque de la cascada del sistema Renina-angiotensina-aldosterona. Esta acción la ejercen al interactuar con el átomo de zinc que contiene la ECA en su centro activo y que es el lugar de unión de la angiotensina I. De este modo, los inhibidores de la ECA (IECA) atenúan las respuestas a la angiotensina I al impedir su transformación al angiotensina II pero no impiden las acciones de la angiotensina II que pueden formarse por otra vía. Los IECA no interactúan de manera directa con otros componentes del sistema renina-angiotensina, y sus principales efectos derivarían de la inhibición de la síntesis de angiotensina II

Efectos adversos. Las reacciones adversas asociadas a los IECA son infrecuentes ya que estos fármacos se toleran bien. Todas ellas son efecto de clase y no específicas de ningún inhibidor en concreto.

Angioedema: es una reacción adversa grave porque puede ocasionar la muerte debido a insuficiencia respiratoria por obstrucción de las vías respiratorias. Los síntomas pueden aparecer desde el primer mes, aunque en general lo hacen desde las primeras horas tras la primera dosis, y desaparecen horas después de la suspensión del tratamiento.

Tos: es probablemente la más frecuente y molesta de las producidas por este grupo de fármacos. Si incidencia es del 5-20% y es más elevada en las mujeres. Su aparición es muy variada, ya que puede hacerlo una semana o seis meses después del inicio del tratamiento e incluso dos años después. La tos se inicia como una sensación de picor en la garganta y es persistente, seca y en ocasiones suficientemente intensa para causar el vómito. Desaparece unos días después de suspender el tratamiento. La acumulación de bradicinina, sustancia P o prostaglandinas en los pulmones parece que es el mecanismo que subyace a esta reacción.

Hipotensión: se observa en pacientes tanto con insuficiencia cardiaca como con hipertensión grave, especialmente los que obtienen niveles de renina elevados o de depleción salina (como los tratados con diuréticos). Esta caída brusca de la presión arterial producida después de la primera dosis puede minimizarse mediante la titulación progresiva del fármaco en los pacientes potencialmente sensibles a este efecto adverso. El mecanismo involucrado parece que implica venodilatación. La ausencia de una taquicardia refleja sugiere una acción para simpaticomimética.

Hiperpotasemia: puede observarse en pacientes con insuficiencia renal o que reciben fármacos suplementados con potasio (diuréticos que contienen potasio), como consecuencia de la disminución de la liberación de aldosterona producida por los IECA.

Insuficiencia renal aguda: puede ocurrir en pacientes tratados con IECA que padezcan una estenosis bilateral de la arteria renal, en los que el efecto constrictor de la angiotensina II sobre la arteriola eferente ayuda a conservar la filtración glomerular en estas condiciones de disminución de la perfusión renal. Este efecto es reversible y se produce de forma secundaria a una dilatación de la arteriola glomerular eferente y, en consecuencia, a la disminución de la tasa de filtración glomerular. Así mismo, esta disminución de la función renal puede observarse en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, en los que la perfusión renal bilateral esta disminuida. En consecuencia, el tratamiento con este grupo de fármacos se acompaña de un incremento de los niveles plasmáticos de urea y creatinina.

En ocasiones, la administración de este tipo de fármacos puede desencadenar un fallo renal agudo o crónico en pacientes con insuficiencia renal preexistente, que incluso puede asociarse a proteinuria.

Neutropenia: es un efecto adverso grave, pero muy poco frecuente en pacientes con función renal normal. Su incidencia aumenta en hipertensos con enfermedad vascular de colágeno o en pacientes con insuficiencia renal, en los que la administración conjunta de alopurinol se asocia con la aparición de esta reacción adversa. Generalmente se detecta en los tres primeros meses después del inicio del tratamiento.

Interacciones: Los IECA presentan interacciones con diversos fármacos, entre las que cabe destacar la que presentan con los antiinflamatorios no esteroideos, ya que pueden reducir su efecto hipotensor al inhibir la síntesis de prostaglandinas que, participan en su mecanismo de acción.

Los antiácidos constituyen otro grupo de fármacos que interaccionan con los IECA, ya que pueden reducir su absorción por lo que no se recomienda su uso simultaneo y, si se hace, deben espaciarse las tomas al menos dos horas.

La administración junto con diuréticos ahorradores de potasio, como amilorida, así como los complementos de potasio, pueden exacerbar la hiperpotasemia inducida por los IECA. Así mismo, estos fármacos incrementan las concentraciones plasmáticas de digoxina y litio, por lo que es necesario reajustar la dosis. Además, aumenta la hipersensibilidad al alopurinol, por lo que es conveniente vigilar la aparición de reacciones cutáneas.

Es necesario tener precaución cuando se administra IECA junto con diuréticos, agentes vasodilatadores y sustancias que modifique la actividad simpática, ya que pueden potenciar una caída brusca de la presión arterial.

➤ **Captopril**

Indicaciones: tratamiento de la hipertensión moderada a severa que no responde a la hidralazina. También puede reducir la postcarga en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

Efectos adversos: su uso está contraindicado en pacientes con enfermedad reno-vascular, debido a que los cambios en la perfusión renal pueden llevar a insuficiencia renal. También puede ocurrir hipercalcemia, sobre todo en pacientes manejados con diuréticos. El medicamento empieza a actuar 15 minutos después de su aplicación con efecto máximo 30 a 90 minutos después.

ANTAGONISTAS NO PEPTÍDICOS DE LA ANGIOTENSINA II

Indicaciones: su indicación principal es para el control de la presión arterial en pacientes con hipertensión arterial.

Mecanismo de acción: el principal mecanismo de acción de los ARA-II es el boqueo de la activación de estos receptores por la angiotensina II. Como consecuencia quedan en cierta medida inhibidas diversas señales intracelulares, como el aumento de la concentración de calcio intracelular en las células musculares lisas, corticosuprarrenales y diversos tipos de conducciones neuronales. Así mismo la vía de señales intracelulares de las MAP-quinasas (proteincinasas activadas por mitógenos [mitogenactivatedproteinkinase]) también sufre una disminución de su actividad, que es responsable de los efectos antiproliferativos y reductores del crecimiento celular de estos fármacos.

Reacciones adversas: a diferencia de los ECA, los ARA-II no provocan tos, y la incidencia de edema angioneurótico es también menor que con aquellos. Tienen potenciales efectos patológicos diversos sobre el desarrollo fetal, por lo que no se deben utilizar durante el embarazo. Así mismo, en los pacientes en que la presión arterial o la función renal es altamente dependiente de la actividad del sistema renina-angiotensina los ARA-II deben emplearse con precaución puesto que podrían producir hipotensión y oliguria azoemia e insuficiencia renal aguda. Hay que señalar que los ARA-II pueden ocasionar hiperpotasemia en pacientes con nefropatía o en pacientes que toman complementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio.

Interacciones: los agentes hipertensivos podrían potenciar los efectos hipotensores de los ARA-II, el tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos podría causar depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con ARA-II. Sin embargo, en general no se han observado interacciones con bloqueantes b, bloqueantes de los canales del calcio de acción prolongada y diuréticos tiazidicos o del asa.

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, complementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan este elemento u otros medicamentos capaces de incrementar sus niveles séricos pueden producir elevaciones del potasio sérico, por lo que deben emplearse con precaución y monitorizar a menudo los niveles séricos de potasio.

Así mismo, durante la administración concomitante de litio e IECA se han descrito incrementos reversibles en las concentraciones séricas de litio e incluso efectos tóxicos. Sin embargo, aunque este efecto no se ha observado con ARA-II no se pueden excluir la posibilidad de un efecto similar, por lo que, durante la administración concomitante se recomienda realizar un control riguroso de los niveles séricos de litio.

En algunos casos se ha constatado un aumento de las concentraciones medias de digoxina plasmática tras la administración conjunta de las dosis habituales de ARA-II por lo que debe considerarse la monitorización de los niveles de digoxina plasmática.

ANALGÉSICOS OPIOIDES

➤ *Nalbufina*

INDICACIONES. La nalbufina es un agonista-antagonista opioide mixto. Tiene equivalencia analgésica y duración de acción semejante a la morfina. Su actividad agonista sobre los receptores κ induce alteración de la percepción del dolor. La nalbufina tiene un efecto de techo para la depresión de la respiración y puede revertir el efecto de la respiración relacionada con opiodes agonistas μ . También se utiliza para el tratamiento del dolor cólico biliar y renal, migraña, cáncer y traumatismo quirúrgico.

Mecanismo de acción: agonista de los receptores kappa y antagonistas de los receptores mu.

Es una agonista de opiodes que muestra elevada afinidad de unión pero actividad intrínseca disminuida en el receptor mu. Actúa como un antagonista en receptores delta y kappa, motivo por lo que se conoce como “agonista-antagonista mixto”.

EFFECTOS ADVERSOS. La somnolencia es el efecto colateral más frecuente. Algunos otros efectos del fármaco incluyen. Disminución de la secreción gastrointestinal, estreñimiento, retención urinaria, taquicardia, bradicardia, urticaria, prurito, retención urinaria, visión borrosa, miosis, depresión respiratoria e hipotensión. La nalbufina también puede inducir náusea y vómito al estimular la zona quimiorreceptora desencadenante.

Comentarios: la discontinuación abrupta después de largos periodos de administración ocasiona síntomas de abstinencia. Proteger de luz excesiva.

Interacciones: con sedante hipnóticos aumento de la depresión del SNC en particular de la depresión respiratoria.

Tranquilizantes antipsicóticos aumento de la sedación. Efectos variables sobre la depresión respiratoria. Acentuación de los efectos cardiovasculares (acciones antimuscarínicos y de bloqueo alfa).

Inhibidores de la monoaminoxidasa, contraindicación relativa de todos los analgésicos opiodes por la elevada incidencia de coma hiperpirética; también se ha comunicado hipertensión.

➤ *Tramadol*

INDICACIONES: un opioide de acción central de tipo sintético sin clasificación de uso controlado. Está indicado en el tratamiento de dolores medios a moderados, ya que en el dolor intenso es menos eficaz que otros agonistas opiodes.

Mecanismo de acción

Muestra acción dual al ser un agonista de receptores μ y un inhibidor débil de la recaptación neuronal de noradrenalina y serotonina, lo cual incrementa la eficacia de las vías espinales inhibitoras. El efecto

del tramadol sobre la recaptación de receptores contribuye en grado significativo a sus propiedades analgésicas.

Reacciones Adversas

Puede desencadenar convulsiones (sobre todo en presencia de factores predisponentes), náuseas, vómito, cefalea y mareo.

Interacciones

Como cabe esperar en virtud de su mecanismo de acción, las interacciones con cualquier fármaco que modifique la actividad del sistema serotoninérgico o adrenérgico contraindican su utilización conjunta.

ANTINEOPLÁSICOS

Indicaciones: Son fármacos con diferente mecanismo de actuación, que tienen en común la capacidad de ocasionar una alteración del ciclo celular; que provoca la muerte celular por disminuir la capacidad de proliferación.

Efectos adversos. Las náuseas y el vómito son algunos de los efectos secundarios más temidos y llamativos por el paciente oncológico.

➤ **Duanorubicina e Idarrubicina**

Indicaciones: la idarubicina y la daunorrubicina se emplean fundamentalmente de diversas neoplasias malignas, sobre todo, leucemias agudas y linfomas malignos, si bien el último fármaco se ha mostrado eficaz en cáncer de mama.

Mecanismo de acción. Su mecanismo de acción parece ser múltiple. Por un lado, el anillo plano (4 con grupos quinona e hidroquinina) se intercala con las bases del ADN y es estable gracias a la formación de uniones electrostáticas de las cadenas de aminoglucósidos (intercalación entre bases del ADN). Este proceso produce alteraciones de la replicación y de la transcripción proteica. Por otro lado, estos compuestos ocasionan una inhibición de la topoisomerasa tipo II, enzima encargada de mantener la estructura terciaria del ADN, lo que da lugar a rotura del ADN y alteración de los procesos de reparación (muerte celular). Además, la reducción de los grupos quinona en el interior celular originaría la creación de radicales libres (superóxido y peróxido de hidrógeno) y, en consecuencia, rotura del ADN, efectos alquilantes y peroxidación de lípidos intracelulares. Por último existe UNAM actuación sobre la membrana de la célula por unión a proteínas específicas, como la cardiolipina, lo que explica la cardiotoxicidad de estos compuestos (alteración de la membrana celular).

Efectos adversos. Efectos tóxicos son: alopecia (casi en el 100% de los pacientes), mielotoxicidad, mucosítis (estos dos últimos dependientes de dosis), náuseas y vómitos. Son fármacos muy vesicantes. La idarubicina por vía oral presenta toxicidad gastrointestinal (náusea, vómito, estomatitis y dolor abdominal). Además estos agentes pueden generar toxicidad cardiaca. (La incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva depende de la dosis acumulativa del fármaco).

Interacciones: daunorrubicina la coadministración de heparina puede llevar a un aumento de la depuración de esta.

Idarrubicina: con probenecid y sulfinpirazonas puede desencadenar nefropatía con cristales de ácido úrico. Forma precipitados con heparina, por lo que es incompatible con ésta.

➤ **Vincristina**

Indicaciones: Varias neoplasias hematológicas se tratan con este alcaloide, incluidos la leucemia linfoblástica aguda, linfomas malignos y mieloma múltiple.

Mecanismo de acción. Es agente específico del ciclo celular que actúa durante la metafase de la mitosis. Se une específicamente a la proteína que forma el uso mitótico, denominada tubulina, y altera el movimiento del huso celular ocasionando su destrucción y la dispersión de los cromosomas impidiendo la mitosis.

En cultivos celulares se ha apreciado que también se altera la fase S del ciclo. Este hecho posiblemente sea debido a la unión de este alcaloide con la estructura microtubular durante su proceso de síntesis.

Efectos adversos. Produce alopecia y neuropatía periférica, siendo ésta el rasgo más característico. Los primeros signos son parestesias en manos y pies, y posteriormente aparece una alteración progresiva de los reflejos; el reflejo que primero se altera es el aquileo. Hipoestesias y debilidad muscular (laríngea, ptosis, disfonía, etc.) son datos de progresión de la toxicidad. Raras veces aparecen alteraciones mentales. Las alteraciones sensitivas revierten con la suspensión del tratamiento, pero no las alteraciones motoras. Además, es un fármaco muy vesicante.

Interacciones: aumenta los niveles de metotrexato y disminuye los niveles de DFH. La eritromicina disminuye su metabolismo. Disminuye la biodisponibilidad de digoxina reduce la acumulación de epipodofilotoxinas.

ÚTERO INHIBIDORES Y ESTIMULANTES

➤ **Orciprenalina**

Indicaciones: es uno de los agentes tocolítics mas empleados en el tratamiento del parto de pretérmino.

Mecanismo de acción: Inhibe la actividad uterina al estimular los receptores beta adrenérgicos del útero; empero, su acción no es específica de este órgano.

Efectos adversos: Son innumerables los efectos y complicaciones que tienen los beta adrenérgicos, entre los cuales se pueden clasificar en fisiológicos, metabólicos y cardiacos y se reconocen con mayor frecuencia con la vía de administración parenteral continua respecto de otras vías de administración. Fisiológicos: apresión, agitación, nerviosismo, temblores, cefalea, náusea, vómito, fiebre y alucinaciones.

Metabólicas: hiperglucemia, cetoacidosis diabética, hipocalcemia, antidiuresis y retención de agua, alteración de la función tiroidea e incremento de transaminasa.

Cardiacos: el efecto más frecuente son las palpitaciones en 33%, seguidas de temblor en 10 a 15%, así como nerviosismo, náusea, vómito, cefalea y dolor torácico en 5 a 10%. De 0.3 a 5% de los casos

tiene alteraciones más graves como hipotensión, arritmias cardíacas, isquemia del miocardio y edema pulmonar. Los más comunes requieren interrupción del tratamiento hasta en 10% de los casos.

Interacciones: los beta bloqueadores antagonizan sus efectos. Los digitálicos cardiotónicos pueden aumentar su incidencia de arritmias ventriculares. Los fármacos antidepresivos tricíclicos pueden potenciar los efectos vasopresores.

Los fármacos hipoglucemiantes orales desarrollan antagonismo con los derivados adrenérgicos.

➤ **Misoprostol**

Indicaciones: la prostaglandina más eficaz y empleada hoy día en obstetricia para la maduración cervical e inducción del trabajo de parto es el misoprostol.

Mecanismo de acción: las prostaglandinas tienen receptores específicos en la mucosa gástrica, las cuales median la producción de bicarbonato en la secreción del moco, y por consiguiente, influyen directamente en el ambiente protector del estómago.

Análogo sintético oxitocico de PGE1 puede inducir aborto en fase temprana y para “condicionar” o madurar el cuello uterino antes del aborto. Estas prostaglandinas al parecer “ablandan” el cuello uterino al incrementar su contenido de proteoglucanos y cambiar las propiedades biofísicas del colágeno.

Efectos adversos: De las complicaciones más comunes secundarias al empleo de dicha prostaglandina son las siguientes: Hiperestimulación uterina. Revisiones previas mostraron una tendencia a una frecuencia mayor de líquido meconial con el uso del misoprostol respecto de otros agentes. Se ha postulado que algunos estimulantes del miometrio pueden cruzar la placenta y estimular al músculo liso del intestino fetal y ocasionar líquido meconial. El parto precipitado se ha descrito como una posible complicación vinculada con más frecuencia al uso de este fármaco. Otras notificaciones describen laceraciones cervicales extensas después de un trabajo de parto rápido inducido con misoprostol. La mayoría de revisiones no ha documentado el parto precipitado, posiblemente porque éste puede contribuir a un tiempo de trabajo de parto al parecer favorable, sin identificarlo como una complicación.

El misoprostol puede aumentar el riesgo de rotura uterina en mujeres con útero y cicatriz previa, por ello se recomienda que no se emplee con mujeres con cicatrices uterinas.

Se ha encontrado en las mujeres con intento fallido de terminar el embarazo una mayor incidencia de síndrome de Möbius (parálisis facial congénita). Las manifestaciones secundarias empleadas a bajas dosis como fiebre, vómito y diarrea, son poco comunes por lo que no requiere profilaxis.

Interacciones: ninguna

➤ **Atosiban**

Indicaciones: fármaco empleado en el tratamiento de la amenaza de parto de pretérmino.

Mecanismo de acción: es un inhibidor competitivo que actúa al unirse a los receptores de oxitocina en el miometrio y la decidua, lo que impide la acción de la hormona sobre las células blancas. De este modo, la oxitocina aplicada al miometrio reduce la liberación de prostaglandinas por la decidua. Tiene un efecto tocolítico reversible y atenúa la contractilidad del músculo uterino *in vivo* e *in vitro*.

EFFECTOS ADVERSOS: Los efectos adversos náusea, vómito y cefalea; otras manifestaciones menos frecuentes son atonía uterina e infecciones de vías urinarias.

GASTROINTESTINALES

➤ **Metoclopramida.**

Indicaciones: facilita el vaciamiento gástrico y la motilidad gastrointestinal. Incrementa la presión del esfínter esofágico inferior, por lo que se utiliza para prevenir el reflujo gastroesofágico. También se usa para tratar el vómito inducido por quimioterapia.

Mecanismo de acción: Actúan sobre receptores dopaminérgicos D_2 y serotoninérgicos 5-TH_3 y 5-TH_4 provocando un incremento en la actividad colinérgica en las neuronas posganglionares del plexo mientérico lo que explica sus acciones. Éstas consisten en incremento de la motilidad del cuerpo esofágico y del esfínter esofágico inferior, aumento de la velocidad del vaciamiento gástrico e incremento del peristaltismo y de la velocidad del tránsito en intestino delgado y en menor medida, en colon. La actividad procinética de las benzamidas se relaciona principalmente con la actuación sobre receptores serotoninérgicos presentes en los plexos mientéricos de la pared gastrointestinal.

Reacciones adversas: Se deben fundamentalmente al bloqueo dopaminérgico D_2 en el SNC, aunque con las dosis habituales no son frecuentes. Alrededor del 20% de los pacientes que reciben metoclopramida experimentan algún efecto adverso. El más habitual es la sedación leve; las más graves, aunque menos frecuentes, son las reacciones extrapiramidales, distonías faciales y cervicales –más frecuentes en niños-, parkinsonismo, que aparece en ancianos con tratamientos prolongados y discinesia tardía, que puede ser irreversible. Se ha descrito, hiperprolactinemia, con amenorrea, ginecomastia y galactorrea, por una potente actividad antagonista sobre receptores D_2 que a nivel central es el responsable de estos efectos.

En pacientes con feocromocitoma puede inducir crisis hipertensivas. Aunque pueden acelerar la absorción de muchos fármacos, el acortamiento del tiempo de tránsito puede disminuir la biodisponibilidad de otros, especialmente de la digoxina.

Interacciones: aumento de la absorción del alcohol, y ciclosporina. Disminución de la absorción de cimetidina, con inhibidores de la MAO aumento de la hipertensión ortostática.

Comentarios: se debe cuantificar el residuo gástrico durante la administración del medicamento, así como signos de irritabilidad y vómito. Debe protegerse de la luz. Incompatible con ampicilina, gluconato de calcio, cloranfenicol, lactobionato de eritromicina, furosemida, penicilina G y bicarbonato de sodio.

➤ **Ranitidina**

Mecanismo de acción: los antagonistas del receptor H_2 inhiben la secreción ácida gástrica por bloqueo competitivo y reversible de los receptores H_2 de histaminas localizadas en la membrana basolateral de la célula parietal. Tras unión, impiden que la histamina se una a su receptor, con lo que inhiben también, de forma parcial, la secreción estimulada por la gastrina y la acetilcolina, puesto que la histamina participa con el efecto estimulante de estos secretagogos.

Efectos adversos: en general, los efectos adversos son de escasa importancia y de baja frecuencia, a pesar de la amplia distribución de receptores H_2 entre los más comunes cabe destacar diarrea, fatiga, estreñimiento, dolor de cabeza y dolos muscular.

La edad constituye un factor de riesgo importante, en los recién nacidos y en los ancianos hay que disminuir la dosis debido a que presentan un aclaramiento renal inducido. Por el contrario, es necesario incrementar la dosis en los jóvenes ya que en esta etapa el aclaramiento renal esta aumentado. En pacientes de edad avanzada y hospitalizados se ha observado una relación entre el uso de cimetidina por vía intravenosa y ciertos estados de confusión mental, por lo que es importante ajustar las dosis para cada paciente en función de los valores de aclaramiento renal. Dosis altas de ranitidina, generalmente utilizadas en el tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison, se han asociado a un incremento en la secreción de prolactina, con aparición de síntomas como galactorrea y ginecomastia

Interacciones: el principal mecanismo de interacción farmacológica asociado en menor grado a la ranitidina se debe a la gran afección que presenta este fármaco por el sistema citocromo P-450. Dicha unión interfiere en la eliminación hepática de fármacos que utilizan esta vía de metabolización, siendo especialmente relevante la interacción con teofilina, warfarina, antidepresivos tricíclicos y difenilhidantoína. La ranitidina aumenta la absorción de bismuto.

El incremento de pH intraluminal asociada al tratamiento con antagonistas del receptor H_2 reduce la absorción de fármacos como el ketoconazol. Por el contrario, la biodisponibilidad de los antagonistas H_2 se reduce por el uso concomitante de algunos antiácidos, como el hidróxido de magnesio y el hidróxido de aluminio, por lo que es conveniente un intervalo de dosificación de al menos 2 horas en caso de ser necesaria la administración conjunta.

Todos los antagonistas H_2 compiten con compuestos de carácter catiónico en el sistema de secreción tubular renal, reduciendo el aclaramiento de creatinina y aumentando sus niveles plasmáticos.

ANTIDIABÉTICOS

➤ *Insulinas*

Indicaciones: el tratamiento con insulina tiene unas indicaciones definitivas, como la diabetes mellitus de tipo I, y otras relativas y transitorias. Así mismo, se emplea en situaciones en que esté formalmente contraindicado el uso de hipoglucemiantes orales.

El tratamiento con insulina necesariamente ha de ser individualizado. No existe la dosis ni la pauta ideal, sino que cada diabético tiene su propia dosis y su propia pauta.

Mecanismo de acción: la insulina reduce los niveles de insulina circulante. Este efecto es el resultado de un efecto en la captación periférica del azúcar y de una reducción en su liberación por el hígado. La insulina estimula la captación de glucosa en el músculo y el adiposo al favorecer la traslocación intracelular del transportador GLUT4 hacia la membrana plasmática. Este efecto requiere la activación de la PKB. Se acepta que una segunda ruta es además necesaria para completar el efecto de captación del sustrato. Esta vía requiere la formación del complejo CAP-Cb1 (proteína adaptadora y protooncoproteína, respectivamente). Una vez fosforilado, el complejo es traslocado a la membrana

donde después de interacciones sucesivas con otras proteínas, termina activando a la TC10 (proteína G que cataliza el intercambio GTP-GDP). La activación de la TC10 enviará una señal definitiva al GLUT4. una vez en el interior del músculo, la insulina estimula la síntesis de glucógeno y glucólisis. La insulina suprime la salida de glucosa del hígado por tres acciones fundamentales: frena la gluconeogénesis por acción indirecta (al reducir el aporte del sustrato, el glicerol) y directa, ya que deprime la síntesis de las enzimas clave de la producción de glucosa, como la fofoenolpiruvato-carboxilasa. Esta acción parece requerir la presencia de los factores de transcripción FH. Además, la inulina inhibe la glucogenólisis y favorece la síntesis de glucógeno. Así mismo, aumenta la utilización de la glucosa (glucólisis) al estimular la expresión de genes que codifican las enzimas de la vía glucolítica.

Efectos adversos: hipoglucemia definida como glucemia menor a 50 mg/dL (menor de 3.1 mmol/L), es el efecto adverso más frecuente.

La hipoglucemia desencadena una serie de manifestaciones: en una primera fase, como consecuencia del estrés que supone el descenso de la glucemia plasmática, se produce una reacción del sistema nervioso autónomo; así, la respuesta adrenérgica es responsable del temblor, palpitaciones y ansiedad, mientras que la descarga colinérgica origina sudoración y sensación de hambre. Posteriormente aparecen los síntomas de neuroglucopenia, atribuibles a la menor concentración de glucosa disponible por el SNC: irritabilidad, falta de concentración, fatiga, cefalea. Si la hipoglucemia se acentúa y prolonga, hay riesgo de crisis convulsivas pérdida de conocimiento e incluso, coma.

Dada la gravedad del cuadro, se debe alertar a los pacientes de estas manifestaciones, para que inicien precozmente su tratamiento.

Lipodistrofias debido a las propiedades adipogénicas de la insulina, es relativamente frecuente la lipohipertrofia (proliferación local del tejido adiposo) en el sitio de inyección, por lo que se le recomienda a los pacientes que roten el lugar donde se administren la hormona. Actualmente es infrecuente la laipatrofia (pérdida del tejido adiposo subcutáneo), consecuencia de manifestaciones de hipersensibilidad cuando se empleaban insulinas de origen animal.

Retención hidrosalina: se debe a que la insulina favorece la reabsorción de agua y sodio en el túbulo contorneado proximal. Este efecto, transitorio y reversible; se ha observado, fundamentalmente, al instaurar un tratamiento insulínico intensivo de novo o tras descompensación aguda (cetoacidosis, infección). Se manifiesta como ganancia ponderal visión borrosa (atribuible a variaciones en la osmolaridad de las estructuras ópticas que participan en la refracción ocular) y edema localizado.

Reacciones inmunológicas: suelen producirse por preparados de origen animal por lo que hoy día son infrecuentes. En casos aislados se deben a las pequeñas cantidades de insulina desnaturalizada que contienen todas las formulaciones u a los excipientes asociados (zinc, protamina, fenol). Las manifestaciones de hipersensibilidad suelen ser locales y mediadas por IgE; se limitan al sitio de inyección y consiste en eritema, edema, prurito, lipoatrofia. Aún más raras son las reacciones de alergias sistémicas, con insulinoresistencia por anticuerpos IgG antiinsulina circulantes; que requieren tratamiento de desensibilización progresiva.

Interacciones: las interacciones farmacológicas, tanto de insulina como de hipoglucemiantes orales, son una de las principales causas que originan el deterioro del control glucémico en los diabéticos; de ahí el interés de la farmacovigilancia en el caso de que estos pacientes precisen la administración de algunos de los agentes siguientes:

Hiperglucemia: hormonas y sus derivados (anticonceptivos orales, catecolaminas, danazol, glucagón, glucocorticoides, hormona de crecimiento, simpaticomiméticos, diroxina); diuréticos (furosemida, tiazidas); hipotensores arteriales (diazóxido); antiinfecciosos (pentamidina); broncodilatadores (agonistas β_2 -adrenérgicos, metilxantinas); citostáticos e inmunosupresores (ciclofosfamida, ciclosporina, L-asparaginasa); anticonvulsivantes (barbitúricos, fenitoína); hipoglucemiantes: hipotensores arteriales (boqueantes β -adrenérgicos); antiinfecciosos (pentamidina); antiinflamatorios no esteroideos (indometacina, salicilatos).

Preparados de insulina

Todas las insulinas disponibles en el mercado son prácticamente idénticas a la hormona natural y ejercen los efectos propios de esta aunque se han realizado ligeras modificaciones en la molécula original que son responsables de las diferencias cinéticas que caracterizan a cada preparado.

Lis-pro: es análogo de la insulina, proteína similar a la hormona humana en estructura y funciones biológicas: en lis-pro se ha invertido la posición de los aminoácidos prolina y lisina de la cadena B (normalmente en posición 28 y 29). Tienen una acción ultra corta, por lo que debe administrarse justo antes de las comidas. Inicia su acción de forma más precoz al permanecer en forma monomérica y sin formar hexámeros, por lo que absorbe con facilidad. Así, consiguen el control postprandial de la glucemia y reduce el riesgo de hipoglucemia en ayunas.

El acrónimo NPH, iniciales de *neutral protaminhagedorn*, hace referencia a la insulina neutra (isofánica) asociada a cristales de protamina (que enlentecen su absorción), formulación surgida del grupo del danés dirigido por el profesor Hagedorn.

Insulina regular con pH neutro y acción rápida, además de por vía subcutánea es la única que puede ser administrada por vía intramuscular e intravenosa; de ahí que sea la utilizada, en bolo intravenoso o en perfusión continua ante emergencias diabéticas (cetoacidosis o coma hiperosmolar no cetósico). Si su administración es preprandial hay que inyectarla 15-30 minutos antes de las comidas.

ANTIPILEPTICOS

➤ *Oxcarbacepina.*

Indicaciones: epilepsias parciales en monoterapia y terapia adyuvante. Puede ser eficaz en epilepsia que no respondan a carbamacepina, así como combinando ambos fármacos.

Mecanismo de acción: bloquea los canales de sodio activados por cambios de voltaje, modula los canales de calcio y aumenta la permeabilidad al potasio.

Efectos adversos: los más relevantes son generalmente leves y no requieren la suspensión del fármaco. Aproximadamente el 3-5% de los pacientes presentan reacciones alérgicas cutáneas, que obligan a suspender el medicamento; solo el 25% de los pacientes con alergia a la carbamacepina

presentan también hipersensibilidad a la oxcarbacepina, por lo en ellos también puede utilizarse este fármaco, siendo aconsejable, en estos casos, pautas de dosificación más lentas de las habituales. La hiponatremia se observa en el 20% de los pacientes, pero no suele ser clínicamente significativa, y se controla reduciendo la ingestión de líquidos o disminuyendo la dosis del fármaco. En los ancianos y en los pacientes en tratamiento con diuréticos, la hipolatremia puede tener peores consecuencias. Otros efectos más leves son mareos, inestabilidad, alopecia, sedación, náuseas, diarrea, hiperplasia gingival e hirsutismo. Las alteraciones cognitivas son menos acusadas que con la carbamacepina. La inducción hepática es menor, por lo que los efectos sobre las hormonas tiroideas y sexuales y sobre otros fármacos son menos llamativos. Los niveles de colesterol son más bajos que los pacientes tratados con carbamacepina.

Interacciones: el fármaco parece inducir a las enzimas hepáticas en menor grado que la carbamacepina, lo que hace mínimas sus interacciones farmacológicas.

➤ **Fenitoína**

Indicaciones: es un anticonvulsivante sin producir depresión general del SNC.

Crisis parciales simples, complejas y secundariamente generalizadas. Es ineficaz en el tratamiento de las crisis de ausencia y monoclónicas.

Mecanismo de acción: Bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, evitando la activación repentina de la membrana. Además estimula la actividad de ATP en la bomba Na^+/K^+ , disminuye la conductancia del calcio y aumenta la acción del GABA.

Efectos adversos: Por vía intravenosa puede causar hipotensión, arritmias cardíacas y depresión del sistema nervioso central. Su extravasación del sistema venoso puede provocar necrosis grave de la piel y el tejido subcutáneo. El tratamiento oral en ocasiones produce molestias gastrointestinales (que se reducen administrando el medicamento con las comidas), visión borrosa, diplopía hiperactividad, confusión, somnolencia, dificultad de concentración y alucinaciones. El 2-5% de los pacientes presenta una reacción alérgica cutánea, en la mayoría de los casos leve, pero en ocasiones puede ocasionar el síndrome de Steven-Johnson. La sobredosificación oral provoca síntomas de toxicidad vestibular y cerebelosa (principalmente ataxia), obnubilación de la conciencia y coma. Es posible que en algunos enfermos ocasione atrofia cerebelosa por pérdida de neuronas de Purkinje. El tratamiento prolongado puede provocar polineuropatía, hiperplasia gingival, osteoporosis, disminución de factores de coagulación dependientes de vitamina K, anemia megaloblástica por alteraciones del metabolismo del ácido fólico, hirsutismo, elevación de enzimas hepáticas, alteraciones hormonales, hiponatremia por secreción inadecuada de hormona antidiurética e hiperglucemia y glucosuria por inhibición de la secreción de insulina. Son complicaciones más raras el lupus eritematoso sistémico, la insuficiencia hepática aguda, la aplasia de médula ósea, la agranulocitosis, la trombocitopenia y la linfadenopatía.

Interacciones: activa el metabolismo microsómico hepático de los fármacos. Susceptible a la inhibición del metabolismo por C17C9 y, en menor grado, por C17C19 aumentado las concentraciones séricas de DFH: capecitabina, cloranfenicol, felbamato, fluorouracilo, fluxozamina, isoniazida, metronidazol, triclopídina, amiodarona.

Disminuye la concentración sérica de DFH carbamacepina, rifampicina.

Disminuye las concentraciones de corticoesteroides, doxiciclina, metadona, mexiletinam, quinidina, teofilina, verapamil.

Comentarios: incompatible con amikacina, clindamicina, dobutamina, enalapril, heparina, insulina, lidocaina, metadona, morfina, pentobarbital, ranitidina. Altamente inestable en cualquier solución IV, por lo que se recomienda evitar vías centrales debido al riesgo de precipitación

BETA LACTÁMICOS CEFALOSPORINAS

Indicaciones: la utilización clínica de las cefalosporinas de primera generación (cefalotina, cefalexina) se limita a las infecciones causadas por grampositivos y las enterobacterias más sensible, principalmente, infecciones urinarias y faringoamigdalitis, e infecciones de la piel y los tejidos blandos. Su principal indicación en la actualidad es la profilaxis quirúrgica en intervenciones traumatológicas y colocación de prótesis.

Mecanismo de acción: los antibioticosbetalactámicos inhiben la terminación del enlace cruzado de la pentaglicina. Este proceso se encuentra normalmente catalizado por traspeptidasas, que forman una malla bidimensional o tridimensional y carboxipeptidasas, que eliminan los residuos terminales no comprometidos en la formación de los puentes cruzados. La conformación espacial de los betalactámicos es muy similar a la del sustrato (dipéptido De-alanina) de las transpeptidasas, de manera que los primeros acetilan el núcleo activo de serina de las isoenzimas, que se transforman en isoenzimaspeniciloil, e inactivándolas de forma reversible.

Lógicamente, para producir este efecto primero deben alcanzar el lugar en el que se encuentran estas enzimas, es decir, las proteínas fijadoras de penicilinas (PBP). Las de mayor y menor peso molecular contienen las transpeptidasas y las carboxipeptidasas responsables de la síntesis de peptidoglucano. La inhibición de las transpeptidasas conduce a la lisis de la bacteria. En último término, este fenómeno depende de la acción de enzimas autolíticas localizadas en la pared celular y que se denominan autolisinas. Si una bacteria es deficitaria en estas hidrolazas, los antibióticos betalactámicos pueden inhibir su crecimiento sin provocar su destrucción

Reacciones adversas: los betalactamicos son antibióticos muy bien tolerados. Sin embargo, se han descrito numerosos efectos asociados a estos fármacos.

Reacciones de hipersensibilidad: es el efecto adverso observado con mayor frecuencia pueden presentarse en el 0.5-9% de los que se inician con cefalosporinas. Entre las distintas manifestaciones que pueden aparecer se encuentran: exantema maculo papular, exantema urticariforme, fiebre, broncoespasmo, vasculitis, enfermedad del suero, dermatitis exfoliativa, síndrome de Steven-Johnson y anafilaxia. El cuadro se desencadena al romperse el anillo betalactámico que se convierte en un hapteno o determinante antigénico.

En función de su capacidad para inducir la formación de anticuerpos, se diferencian dos tipos de determinantes antigénicos: los mayores, derivados peniciloil, y los menores, que incluyen la propia molécula del fármaco y el pinicilinato, que pueden actuar como sensibilizantes o ser la causa desencadenante de las reacciones anafilácticas.

La mayor parte de los enfermos que han presentado episodios de reacciones alérgicas a las penicilinas pueden tratarse con cefalosporinas, ya que solo se describen un 6-9% de reacciones cruzadas. No obstante, la probabilidad de desarrollar hipersensibilidad a las cefalosporinas es 4 veces superior en los pacientes que han presentado una reacción alérgica con penicilina. Pueden manifestarse de forma inmediata con erupción, eosinofilia o cuadros similares a la enfermedad del suero, o de forma retardada, con linfadenopatías.

Alteraciones gastrointestinales: su frecuencia es de 2-5% y habitualmente, se corresponden con disbacteriosis (enterobacterias resistentes, crecimiento de *Clostridium difficile*, candidiasis) y diarrea relacionada directamente con el antibiótico.

Se han descrito alteraciones reversibles de las enzimas hepáticas asociadas con la administración de cualquiera de los fármacos betalactámicos.

Con escasa frecuencia se ha descrito disfunción plaquetaria y alteraciones de la coagulación con cefalosporinas portadoras de radicales metiltiotetrazoilo en posición 3.

De forma característica aunque muy poco frecuente, pueden producir nefritis intersticial reversible. La administración prolongada de betalactámicos en forma de sales disódicas puede producir hipopotasemia por alteración de la secreción de H⁺ y consiguientemente, de potasio.

Interacciones: dosis elevadas de betalactámicos pueden interferir en la secreción tubular de metotrexato e incrementar sus concentraciones. La probenecida, la indometacina, el ácido acético salicílico y la sulfpirazona pueden inhibir la secreción tubular de betalactámicos y prolongar su semivida.

El probenecid disminuye la eliminación renal de varias cefalosporinas, las cuales incrementan el tiempo de protrombina de los anticoagulantes.

La colistina, la polimixina B, los aminoglucosidos (gentamicina, tobramicina y kanamicina), el ácido etocrínico y la furosemida incrementan su nefrotoxicidad.

Con algunas cefalosporinas se presentan reacciones tipo disulfiran (acumulación de acetaldehído produce náusea, vómito, cefalea, hipotensión) cuando se consumen simultáneamente bebidas alcohólicas.

OTROS

➤ Hierro

Indicaciones: el concepto más importante en cuanto a la ferrotterapia es el de que “la deficiencia del hierro responde al hierro”. La ferropenia es la causa más frecuente de anemia. Los lactantes, prematuros, adolescentes y mujeres en edad fértil constituyen los grupos de mayor riesgo. Aunque la ferropenia puede originarse por una inadecuada absorción del metal (antiácidos, ingesta de tanino-té) y fitatos, resección intestinal, enfermedad celíaca, etc.) un incremento de las pérdidas (menstruales, gastrointestinales –parasitosis, tumores, diverticulosis, etc.-, pulmonares, etc.) es la etiología más frecuente.

Mecanismo de acción: el hierro se libera del plasma y por último restituye los depósitos de hierro agotados en la médula ósea, donde se incorpora a la hemoglobina.

Tras la administración de hierro la cifra de reticulocitos aumenta rápidamente (3-4 días) y, de forma progresiva, se van normalizando los restantes parámetros hematológicos en orden inverso al originado por el estado ferropénico.

Reacciones adversas: Las reacciones agudas más frecuentes son las gastrointestinales, en forma de náuseas, sensación de plenitud, estreñimiento o diarrea, anorexia y pirosis; estos efectos pueden disminuir asociándolo al alimento aunque ello implica una reducción en la absorción. Además, pueden agravar otros síntomas gastrointestinales que presente el enfermo. Es recomendable empezar con una dosis más pequeña e ir aumentándola gradualmente para mejorar la tolerancia.

Si los depósitos se han replecionado y no hay pérdidas, la persistencia en la administración de hierro produce sobrecarga que se manifiesta en forma de hemocromatosis.

También puede provocar hemocromatosis en anemias que no se deban a deficiencia férrica: anemias hemolíticas (a menos que cursen también con déficit), talasemia, anemias refractarias y personas que reciban frecuentes transfusiones.

Conviene advertir al paciente de que las sales de hierro colorean de negro las heces por conjugarse con sulfuro de hidrógeno en el colón y producir sulfato ferroso.

En los niños es importante recordar que las soluciones de sales ferrosas pueden teñir los dientes, por lo que es recomendable instilar las gotas en la parte posterior de la lengua o utilizar hierro polisacárido.

En cuanto al hierro por vía parenteral los efectos más frecuentes son el dolor/flebitis y coloración negruzca en el punto de inyección (si se usa la vía intramuscular), así como la aparición de trastornos cardiovasculares, como hipotensión, mareos, episodios tromboembólicos, etc; que ocurren al exceder la capacidad de saturación de la transferrina y circular el hierro en forma libre tóxica.

Interacciones: la absorción del preparado oral del hierro y tetraciclinas disminuye cuando estos dos fármacos se administran juntos, la administración concurrente de antiácidos y cimetidina pueden reducir la absorción del hierro; es posible que el hierro disminuya la absorción de penicilina, levotiroxina, metildopa y levodopa cuando se administran al mismo tiempo. La respuesta al tratamiento con hierro suele retardarse en pacientes que reciben cloranfenicol; la administración concurrente de ≥ 200 mg de vitamina C por 30 mg de hierro elemental aumenta la absorción oral del hierro; la absorción de quinolonas puede disminuir por la formación de un complejo de ión ferrico-quinolona.

Tiamazol

Indicaciones: Se utilizan en el tratamiento del hipertiroidismo debido a la enfermedad de Basedow, particularmente en niños, adultos jóvenes y mujeres embarazadas, y en el hipertiroidismo debido al bocio nodular tóxico, como medio de controlar la actividad tiroidea en espera de la intervención quirúrgica o del tratamiento con yodo radiactivo.

Mecanismo de acción: La acción principal se realiza en el tiroides, donde estos compuestos inhiben la síntesis de hormonas tiroideas mediante la acción del grupo activo tiocarbamida. Para ello inhiben la incorporación de la forma oxidada del yodo en los residuos tirosilo de la molécula de tiroglobulina.

Los fármacos interactúan con las peroxidasas del tiroides cuando el grupo hem de la enzima se encuentra en su forma oxidada, e incluso ellos mismos sirven de sustrato para la enzima, habiéndose producido formas yodadas de fármacos en el tiroides. De forma complementaria, estos compuestos interfieren también en la reacción de acoplamiento entre residuos de yodotirosilo, impidiendo así la formación de yodotironilos; la inhibición de la reacción de acoplamiento es más sensible a la acción de las tioureas que la reacción de

yodación. Lógicamente, existe un período de latencia de varios días entre el comienzo de la administración del fármaco y la manifestación clínica de sus efectos, ya que previamente tiene que agotarse la tiroglobulina almacenada.

Este período de latencia puede ser prolongado si previamente se ha administrado abundante yodo o si el bocio es muy grande. Una vez agotada, la respuesta al fármaco depende ya sólo de su velocidad de absorción y acumulación en el tiroides.

Reacciones adversas: La reacción más frecuente es la leucopenia, benigna y pasajera, que aparece en el 12% de los adultos y el 25% de los niños y que no requiere suspender la medicación, ni es el pródromo de una agranulocitosis. Pueden aparecer erupciones cutáneas, urticaria, fiebre, artralgias, que exigen cambiar de preparado aunque existe sensibilidad cruzada hasta en el 50 % de los casos. Agranulocitosis suele aparecer en los primeros 3 meses de administración, de forma repentina, y se trata de una reacción autoinmunitaria con anticuerpos antigranulocitos; es preciso interrumpir la medicación y no dar otro preparado porque existe sensibilidad cruzada. Quizá la agranulocitosis sea más frecuente con dosis altas de tiamazol que con dosis bajas de dicho producto; se ha calculado en Cataluña un riesgo de aparición de agranulocitosis por tiamazol de 99 casos por millón de prescripciones. En el seguimiento de los enfermos, no es necesario hacer recuentos

leucocitarios, aunque se les debe advertir que avisen a su médico si presentan una infección o fiebre.

Reacciones mucho más esporádicas son: hepatitis tóxica de carácter también inmunológico, vasculitis y síndromes de tipo lupus, trombocitopenia, anemia aplásica, síndrome nefrótico y pérdida del gusto.

La sobredosificación produce, lógicamente, hipotiroidismo y aumento reversible del tamaño del tiroides al elevar la TSH (bocio causado por tionamidas).

➤ **Bromocriptina**

Indicaciones: Su intensa capacidad de inhibir la secreción de prolactina se manifiesta en la rápida prevención de la secreción de la leche en mujeres puérperas, en su supresión una vez iniciada, y en la interrupción de la galactorrea patológica en hombres y mujeres con hiperprolactinemia secundaria a prolactinomas, o en mujeres con galactorrea idiopática.

Mecanismo de acción: Todos los agonistas dopaminérgicos reducen la secreción de prolactina; este efecto se debe a la activación directa de los receptores dopaminérgicos D2 de las células lactotrofas, lo que provoca inhibición de la adenililciclase y descenso de los niveles intracelulares de AMPc.

Reacciones adversas: consisten en náuseas y vómitos, cefaleas e hipotensión ortostática, congestión nasal, cólicos abdominales y rara vez alucinaciones. Otros efectos más raros, pero más graves, incluyen cambios vasculares y fibrosis persistente de tejidos:

eritromelalgia, vasospasmo, fibrosis pulmonar.

Interacciones: con agentes simpaticomiméticos provoca un efecto aditivo lo que incrementa la toxicidad de la bromocriptina y provoca cefalea severa, hipertensión y taquicardia.

La combinación con agentes dopaminérgicos aumenta incidencia de síntomas extrapiramidales. Lo mismo ocurre al combinarse con metoclopramida y damperidona, el uso con macrólidos eleva el pico plasmático de bromo. Al usarse concomitantemente con inhibidores de la enzima convertidora angiotensina se puede precipitar hipotensión severa

➤ **Ambroxol**

INDICACIONES: La acción mucolítica y expectorante puede ser útil en casos moderados de bronquitis crónicas y asma bronquial, pero debe ser claramente comprobada en cada individuo.

MECANISMO DE ACCIÓN. A dosis altas pueden ejercer cierta acción estimulante de la secreción de las glándulas mucosas bronquiales. *In vitro* ejercen acción mucolítica por despolimerización de las sialomucinas, con reducción de la viscosidad. En animales y a dosis altas se ha observado cierta acción regeneradora de las células epiteliales ciliadas. Los efectos *in vivo* son muy inconstantes, lo que origina incertidumbre sobre su aplicación y escaso convencimiento sobre su utilidad real. En las bronquitis crónicas, algunos observan descenso de la viscosidad y aumento de la depuración mucociliar, mientras que otros no lo comprueban. Es también muy variable la repercusión de estos posibles efectos sobre la situación ventilatoria en términos subjetivos y objetivos (gases en sangre, facilidad de expectoración y ventilación).

EFFECTOS ADVERSOS: Pueden producir molestias gastrointestinales.

INTERACCIONES: Es rechazable su asociación con antibióticos o con fórmulas abigarradas de productos múltiples^{7, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62 y 63}.

BIBLIOGRAFÍA

Embarazo saludable. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección

electrónica: <http://www.comienzosaludables.com/en/embarazo-saludable/enfermedades-y-trastornos-durante-el-embarazo/enfermedades-durante-el-embarazo> con fecha de consulta del 20 diciembre de 2010

Hospital Ginecoobstétrico "Ramón González Coro". Trastornos hipertensivos del embarazo.

Documento electrónico disponible en la siguiente dirección

electrónica: http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol44_3-4_05/med103-405.pdf con fecha de consulta del 21 de diciembre de 2010

Índice de Drogas. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección

electrónica: <http://www.indicededrogas.com.ar/lamivudina.htm> con fecha de consulta del 23 diciembre de 2010

UNC Center for Maternal and Infant Health. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección

electrónica: http://mombaby.org/PDF/letterheadPROM_spanish.pdf con fecha de consulta del 20 de diciembre de 2010

[Universidad Complutense de Madrid](#) Documento electrónico disponible en la siguiente dirección

electrónica: <http://tesismonografias.net/cambios-fisiologicos-en-el-embarazo.PDF/1/> con fecha de consulta del 10 de enero de 2011

1. Seguimiento Farmacoterapéutico en el Ámbito Hospitalario: Análisis DAFO

<http://mar.uninet.edu/zope/arch/af/Files/081-86%20Fontana.pdf> con fecha de consulta del 29 marzo de 2011.

2. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Infanta

Margarita <http://www.grupoaran.com/mrmUpdate/lecturaPDFfromXML.asp?IdArt=456538&TO=RVN&Eng=0> con fecha de consulta del 29 marzo de 2011.

3. Método Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico y Farmacovigilancia en Instituciones de Salud de Colombia <http://aprendeonline.udea.edu.co/revistas/index.php/vitae/article/viewFile/479/416> con fecha de consulta del 29 marzo de 2011.

4. Hernández, J. et al. 2007. "Medicina Crítica y Terapia Intensiva en Obstetricia". Ed. Intersistemas. México, D. F.

5. Complejo Hospitalario Metropolitano Residencia en Medicina de Emergencias. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: www.aspame.net/charlas/cambiosdelembarazo.pdf con fecha de consulta del 26 de enero de 2011.

6. [Takemoto, C. et al. 2003. "Pediatric Dosage Handbook". 9ª edición. Ed. Lexi-Comp, Inc. Canadá.](#)
7. Conceptos básicos en obstetricia Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.scribd.com/doc/2946663/Conceptos-Basicos-de-Obstetricia> con fecha de consulta del 26 de enero de 2011.
8. Herrera, J. 2003. "Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica". Editorial Elsevier. Madrid, España. 294-296 pp.
9. GinecolObstetMex 2008;76(9):542-8 documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.nietoeditores.com.mx/download/gineco/2008/septiembre2008/Ginecol-542-8.pdf> con fecha de consulta del 20 diciembre de 2010
10. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. N° 169 – Mayo 2007. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: http://www.med.unne.edu.ar/revista/revista182/4_182.pdf con fecha de consulta de 20 de diciembre de 2010
11. GinecolObstetMex 2009;77(9):39
12. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina - N° 152 – Diciembre 2005 documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: http://www.med.unne.edu.ar/revista/revista152/6_152.pdf con fecha de consulta del 20 de diciembre de 2010
13. anestesia en Ginecoobstetricia Vol. 28. Supl. 1 2005 pp S133-S134
14. Prevención, diagnóstico y manejo de la preeclampsia/eclampsia. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://bibliotecas.salud.gob.mx/gsd/collect/publin1/index/assoc/HASH01e0/3a05a757.dir/doc.pdf> con fecha de consulta del 20 diciembre de 2010
15. Instituto Nacional de Salud Pública. Boletín de Práctica Médica Efectiva. Preeclampsia/Eclampsia. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: http://www.insp.mx/Portal/Centros/ciss/nls/boletines/PME_06.pdf con fecha de consulta del 20 diciembre de 2010
16. Artículo de revisión Tratamiento Farmacológico del Síndrome de Intestino Irritable: Revisión Técnica. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/pdf/201075Rev1/42-66%20tratamiento.pdf> con fecha de consulta del 23 diciembre de 2010
17. Efecto de la diabetes gestacional sobre los resultados perinatales. MEDISAN 2005;9. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol9_2_05/san08205.htm con fecha de consulta del 20 de diciembre de 2010.
18. REV CHIL OBSTET GINECOL 2010; 75(1): 35 – 41

19. Universidad Nacional de Colombia. Centro de Información de medicamentos. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica:<http://www.ciencias.unal.edu.co/unciencias/data-file/cimun/noticias/pregunta%20dolor%20cesarea.pdf> con fecha de consulta del 20 de diciembre de 2010
20. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes Mellitus Tipo II. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica:<http://www.fenadiabetes.org.ve/docs/guia.pdf> con fecha de consulta del 20 diciembre de 2010
21. Revista Científica Electrónica de Psicología. Estilo de vida en personas adultas con diabetes mellitus II. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica:[http://dgsa.uaeh.edu.mx/revista/psicologia/IMG/pdf/10 - No. 6.pdf](http://dgsa.uaeh.edu.mx/revista/psicologia/IMG/pdf/10_-_No._6.pdf) con fecha de consulta del 20 de diciembre de 2010
22. Revista ciencias “Enfermedades crónicas asociadas al embarazo. Diabetes Mellitus”. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica:<http://www.revistaciencias.com/publicaciones/EkykEpFkuZonzFjQvE.php> con fecha de consulta del 20 diciembre de 2010
23. Guías Clínicas en Atención Primaria. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica:<http://www.fisterra.com/guias2/PDF/Epilepsia.pdf> con fecha de consulta del 20 de diciembre de 2010
24. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla la Mancha. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica:http://sescam.jccm.es/web1/profesionales/farmacia/usoRacional/documentos/II_4_AINEs.pdf con fecha de consulta del 21 de diciembre de 2010
25. Enlace Médicos. Hipertensión Arterial: Diagnóstico y tratamiento. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica:http://www.insp.mx/Portal/Centros/cenidsp/pdf/boletinffmm_1.pdf con fecha de consulta del 20 de diciembre de 2010
26. Archivo Médico de Camagüey 2006; 10 (5) ISSN 1025-0255 “FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO” documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.amc.sld.cu/amc/2006/v10n5-2006/2114.pdf> con fecha de consulta del 20 de diciembre de 2010
27. Las hormonas y usted. Página de información para pacientes. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica:<http://jcem.endojournals.org/cgi/reprint/89/11/0-a.pdf> con fecha de consulta del 20 de diciembre de 2010
28. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. N° 171 – Julio 2007 “TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO DURANTE EL EMBARAZO”. Documento electrónico disponible en la siguiente

dirección electrónica: http://www.med.unne.edu.ar/revista/revista171/5_171.pdf con fecha de consulta del 20 de diciembre de 2010

29. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. Ginecología. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/579/art3.pdf> con fecha de consulta del 20 de diciembre de 2010

30. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol. 59 No 4 • 2008 documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: http://www.fecolsog.org/userfiles/file/revista/Revista_Vol59No4_Octubre_Diciembre_2008/v59n4a10.pdf con fecha de consulta del 20 de diciembre de 2010

31. Revista de Especialidades Médico Quirúrgicas 2009;14(1):17-21

32. Goodman and Gilman's. 2003. "Las bases farmacológicas de la terapéutica". 10ª edición. Editorial Mc Graw Hill. México D. F. 809, 510-524, 1183-1185 pp.

33. Acta Médica 1998;8(1):40-7. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act05198.pdf con fecha de consulta del 21 de diciembre de 2010

34. Cefalosporinas. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: http://www.minsa.gob.ni/bns/cimed/pdf/antimicrobianos_pdf/2_Cefalosporinas.pdf con fecha de consulta del 21 de diciembre de 2010

35. REVISTA DEL CONAREC, AÑO 17, Nº 65, NOVIEMBRE 2001. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.conarec.org.ar/revista/65/hiperembarazo.pdf> con fecha de consulta del 22 de diciembre de 2010

36. Hypertension-Facts. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: http://hypertension-facts.org/hypertension-vasodilators.html?utm_source=msn&utm_medium=ppc&utm_campaign=Hyp_TreatMedVaso&utm_term=hydralazine con fecha de consulta del 21 de diciembre de 2010

37. Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/cr08.pg_fn_reproductiva.pdf con fecha de consulta del 21 de diciembre de 2010

38. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina - Nº 122 – Diciembre 2002 Pág. 18-20. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: http://www.med.unne.edu.ar/revista/revista122/conduc_art.html con fecha de consulta del 21 de diciembre de 2010

39. Ginecología y Obstetricia Clínica 2003;4(2):80-85. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: http://www.nexusediciones.com/pdf/gine2003_2/gi-4-2-004.pdf con fecha de consulta del 21 de diciembre de 2010

40. Parto prematuro. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica:http://escuela.med.puc.cl/paginas/departamentos/obstetricia/altoriesgo/parto_prematuro.html con fecha de consulta del 21 de diciembre de 2010
41. Revista científica "Fármacos tocolíticos utilizados en la amenaza de parto pretérmino". Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica:<http://www.revistaciencias.com/publicaciones/EkpkukkuVVOeanYFTF.php> con fecha de consulta del 21 de diciembre de 2010
42. Centro Latinoamericano de Perinatología - Salud de la Mujer y Reproductiva. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica:[http://perinatal.bvsalud.org/pdf/continuocap3\(c\).pdf](http://perinatal.bvsalud.org/pdf/continuocap3(c).pdf) con fecha de consulta del 21 de diciembre de 2010
43. Urgencias Toxicológicas documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica:<http://www.encolombia.com/medicina/Urgenciastoxicologicas/Metroclopramida.htm> con fecha de consulta del 21 de diciembre de 2010
44. DrugsInformation Online. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica:<http://www.drugs.com/ppa/metoclopramide.html> con fecha de consulta del 23 diciembre de 2010
45. PLM farmacias. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica:<http://www.plmfarmacias.com/ecuador/DEF/PLM/productos/45004.htm> con fecha de consulta del 23 diciembre de 2010
46. *FarmHosp* 1997; 21 (5): 243-256. Utilización Terapéutica del Omeprazol. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica:http://www.sefh.es/revistas/vol21/n5/243_256.PDF con fecha de consulta del 23 diciembre de 2010
47. Medicamentos y embarazo. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica:<http://www.easp.es/web/documentos/MBTA/00001174documento.pdf> con fecha de consulta del 20 y 23 de diciembre de 2010
48. Laxantes. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica:<http://medicina.iztacala.unam.mx/medicina/LAXANTES.pdf> con fecha de consulta del 23 diciembre de 2010
49. Hormonas. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica:http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/pdf_formulario/cap09rt.pdf con fecha de consulta del 23 diciembre de 2010
50. IndexFarmacologic. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica:http://www.icf.uab.es/a_primaria/Capituls-Index-Cas/capi9cas.pdf con fecha de consulta del 23 de diciembre de 2010

51. Avances Médicos. Intermedicina. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica:<http://www.intermedicina.com/Avances/Ginecologia/AGO40.pdf> con fecha de consulta del 23 diciembre de 2010
52. Health Link BC documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica:<http://www.healthlinkbc.ca/healthfiles/bilingua/spanish/hfile68k-S.pdf> con fecha de consulta del 23 diciembre de 2010
53. NovartisBiosciences Perú. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica:<http://www.minsa.gob.pe/portalbiblioteca2/biblio/plm/PLM/productos/40806.htm> con fecha de consulta del 23 diciembre de 2010
54. Revista neurológica Argentina 2006; 31: 129-133. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: http://www.sna.org.ar/pdf/publicacion/vol_31_2006/n2/v31n2_p129_133.pdf con fecha de consulta del 23 de diciembre de 2010
55. Vademecum. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/t050.htm> con fecha de consulta del 23 diciembre de 2010
56. Bennett, P. et al. 2003. "Clinical Pharmacology" 9ª. Edición. Ed Churchill Livingstone. España. 37-51 pp.
57. Flores, J. et al. 2000 "Farmacología Humana" 3ª edición. Ed. Masson. Barcelona, España. 177-202 y 196-199 pp.
58. Gennaro, A. et al. 2003. "Remington Farmacia". 20ª edición. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 16, 33 pp.
59. Lépori, L. et al. 2002. "Farmacología Clínica de bolsillo" Ed. Base de datos. Buenos Aires, Argentina. 129, 130, 356 y 357 pp.
60. Lorenzo, P. et. al. 2004."Velázquez Farmacología Básica y Clínica". 17a. edición. Editorial Médica Panamericana España 515, 518, 526-527, 402, 405, 919, 922, 924-925, 931-932, 408-409, 410, 231, 963, 957, 954, 965, 582-583, 568-570, 631-632, 627-629, 619, 624, 253-259, 736, 734, 733. 209, 273, -274 pp.
61. Moreno, L. et al. 2005. "Velázquez Farmacología Básica y Clínica". 17ª edición. Ed. Médica panamericana. España. 1089-1092 pp.
62. Trejo, S. et al. 2010. "Fundamentos de Farmacología" Ed. Trillas. México D. F.
63. Velasco, A. et al. 2004. "Farmacología Clínica y terapéutica Médica". Ed. Mc Graw Hill. Colombia. 33, 35, 42, 43, 63 pp.
64. PEQUEÑO DICCIONARIO MÉDICO ETIMOLÓGICO
65. Diccionario médico Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://salud.doctissimo.es/diccionario-medico/aldosterona.html> con fecha de consulta del 25 abril 2011

66. Diccionario médico medciclopedia Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://diccionario.medciclopedia.com/a/2008/aldosteronismo/> con fecha de consulta del 25 abril 2011
67. Diccionario médico doctissimo Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://salud.doctissimo.es/diccionario-medico/barorreceptor.html> con fecha de consulta del 25 abril 2011
68. Centro médico Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.cmaestranza.com/diccionario-medico/52-c.html?showall=1> con fecha de consulta del 25 abril 2011
69. Libros virtuales IntraMed Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: http://www.intramed.net/sitios/librovirtual1/pdf/librovirtual1_40.pdf con fecha de consulta del 25 abril 2011
70. Diccionario médico Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://salud.doctissimo.es/diccionario-medico/cordon-umbilical.html> con fecha de consulta del 25 abril 2011
71. Diccionario médico Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://salud.doctissimo.es/diccionario-medico/corion.html> con fecha de consulta del 25 abril 2011
72. Sistema Urinario Anatomía. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.infermeravirtual.com/ca-es/activitats-de-la-vida-diaria/la-persona/dimensio-biologica/sistema-urinari/pdf/sistema-urinari.pdf> con fecha de consulta del 25 abril 2011
73. Diccionario médico. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://salud.doctissimo.es/diccionario-medico/cuerpo-luteo.html> con fecha de consulta del 25 abril 2011
74. Diccionario médico. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://salud.doctissimo.es/diccionario-medico/desoxicorticosterona.html> con fecha de consulta del 25 abril 2011
75. Anomalías y Complicaciones del Trabajo del Parto y del Parto. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: http://www.msd.co.cr/assets/biblioteca/manual_merck/content_mmerck/MM_18_253.htm con fecha de consulta del 25 abril 2011
76. Medciclopedia. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://diccionario.medciclopedia.com/e/2008/espacio-intervelloso/> con fecha de consulta del 25 abril 2011
77. Medline plus. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001120.htm> con fecha de consulta del 25 abril 2011

78. Diccionario médico. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://salud.doctissimo.es/diccionario-medico/feto.html> con fecha de consulta del 25 abril 2011
79. Medicopedia. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: http://www.portalesmedicos.com/diccionario_medico/index.php/Glucosuria con fecha de consulta del 25 abril 2011
80. Pregnancy-info. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: http://espanol.pregnancy-info.net/hcg_levels.html con fecha de consulta del 25 abril 2011
81. Medicopedia. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: http://www.portalesmedicos.com/diccionario_medico/index.php/Hemodilucion con fecha de consulta del 25 abril 2011
82. Latin salud. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.latinsalud.com/articulos/00363.asp> con fecha de consulta del 25 abril 2011
83. Glosario.net. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://salud.glosario.net/terminos-medicos-de-enfermedades/hiperplasia-2920.html> con fecha de consulta del 25 abril 2011
84. Medicopedia. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: http://www.portalesmedicos.com/diccionario_medico/index.php/Hiperventilacion_pulmonar con fecha de consulta del 25 abril 2011
85. Centro médico. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.cmaestranza.com/diccionario-medico/57-h.html?showall=1> con fecha de consulta del 25 abril 2011
86. Definición.org. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.definicion.org/hipoplasia> con fecha de consulta del 25 abril 2011
87. Enciclopedia salud. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.encyclopediasalud.com/definiciones/placenta/> con fecha de consulta del 25 abril 2011
88. Diccionario médico. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://salud.doctissimo.es/diccionario-medico/lactosuria.html> con fecha de consulta del 25 abril 2011
89. Medical Center. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: http://www.umm.edu/esp_ency/article/002220.htm con fecha de consulta del 25 abril 2011
90. Medciclopedia. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://diccionario.medciclopedia.com/m/2008/macula-densa/> con fecha de consulta del 25 abril 2011
91. Diccionario médico. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://salud.doctissimo.es/diccionario-medico/melanocito.html> con fecha de consulta del 25 abril 2011

92. Mimi.hu. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://es.mimi.hu/medicina/miometrio.html> con fecha de consulta del 25 abril 2011
93. Tu otro médico.com. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.tuotromedico.com/temas/neumotorax.htm> con fecha de consulta del 25 abril 2011
94. Diccionario médico. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://salud.doctissimo.es/diccionario-medico/ortopnea.html> con fecha de consulta del 25 abril 2011
95. Centro Clínico Betanzos. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.centroclinicobetanzos60.es/glosario-o.htm> con fecha de consulta del 25 abril 2011
96. Diccionarios Médico. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: http://www.portalesmedicos.com/diccionario_medico/index.php/PCO2 con fecha de consulta del 25 abril 2011
97. Diagnóstico Médico. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.diagnosticomedico.es/enfermedades/pirosis-54894> con fecha de consulta del 25 abril 2011
98. Mediciclopedia. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.mediciclopedia.es/diccio/p/pl.htm> con fecha de consulta del 25 abril 2011
99. Mimi.hu. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://es.mimi.hu/medicina/diastolica.html> con fecha de consulta del 25 abril 2011
100. Mimi.hu. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://es.mimi.hu/medicina/sistolica.html> con fecha de consulta del 25 abril 2011
101. Diccionarios Médico. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://salud.doctissimo.es/diccionario-medico/prolactina.html> con fecha de consulta del 25 abril 2011
102. Diccionario Médico. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://salud.doctissimo.es/diccionario-medico/prostaciclina.html> con fecha de consulta del 25 abril 2011
103. Glosario Términos médicos. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://salud.glosario.net/terminos-medicos-de-enfermedades/proteinuria-2982.html> con fecha de consulta del 25 abril 2011
104. Diccionarios Médico. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: http://www.medicoscubanos.com/diccionario_medico.aspx?q=resistencia%20vascular%20pulmonar con fecha de consulta del 25 abril 2011
105. Diccionario en términos sanitarios. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: http://www.auxiliar-enfermeria.com/diccionario/letra_s.htm con fecha de consulta del 25 abril 2011
106. Diccionario Médico. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: http://www.medicoscubanos.com/diccionario_medico.aspx?q=sincitiotrofoblasto con fecha de consulta del 25 abril 2011

107. Biblioteca Virtual en Salud. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=121187&indexSearch=ID> con fecha de consulta del 25 abril 2011

108. Histología. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://ht.org.ar/histologia/NUEVAS%20UNIDADES/unidades/unidad3/obj1.htm> con fecha de consulta del 25 abril 2011

109. Babylon. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.babylon.com/definicion/TERATOGENICIDAD./Spanish> con fecha de consulta del 25 abril 2011

110. Glosario. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://ciencia.glosario.net/genetica/trofoblasto-5184.html> con fecha de consulta del 25 abril 2011

111. Latinsalud. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.latinsalud.com/articulos/00701.asp> con fecha de consulta del 25 abril 2011

112. Mimi.hu. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://es.mimi.hu/medicina/corionica.html> con fecha de consulta del 25 abril 2011

113. Babylon. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.babylon.com/definicion/volemia/Spanish> con fecha de consulta del 25 abril 2011

Revista Cubana AlimentNutr 1998. Documento electrónico disponible en la siguiente dirección electrónica: http://bvs.sld.cu/revistas/ali/vol12_2_98/ali09298.pdf con fecha de consulta del 23 de diciembre de 2010

De Ahumada, I. et al. 2002. "Farmacología Práctica". Ed. Diaz Santos. Madrid, España. 38, 432 y 433 pp.

Aldrete, A. et al. 2006. "Farmacología para Anestesiólogos, intensivistas, emergentólogos y médicos del dolor" Ed. Corpus. Rosario, Argentina. 656-661 pp.

Gibas, R. et al. 2009. "Obstetricia y ginecología de Danforth" 10ª edición. Ed. WoltersKlumer. Barcelona, España

Sánchez-Arredondo C. fármacos 2003, vol. 16 n° 1 y 2.